

MIGUEL IBRAIM ABOUD HANNA SOBRINHO

**ATIVACÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO NO
INFARTO DO MIOCÁRDIO**

Dissertação apresentada como
requisito parcial á obtenção do
grau de Mestre.

Curso de Pós-Graduação -
Mestrado em Cardiologia, Setor
de Ciências da Saúde.

Universidade Federal do Paraná.

**Orientador: Prof^a.Dra. Iara José
de Messias Reason**

CURITIBA

1997

**A minha esposa Eloisa e minhas
filhas Maria Clara e Luiza Maria,
razão maior de tudo que sou e
faço.**

AGRADECIMENTOS

À **Profª Drª Iara José de Messias Reason**, pela orientação segura, amizade e incentivos diários e pela figura humana exemplar.

Ao **Prof. Dr. Cláudio Leinig Pereira da Cunha**, por seu incansável esforço, determinação e incentivo diários e por sua amizade.

Ao **Prof. Dr. Gastão Pereira da Cunha**, exemplo ainda presente no meu exercício profissional.

Ao **Prof. Dr. Paulo Franco de Oliveira**, professor, amigo, e orientador inesquecível.

Ao **Prof. Dr. Rogério Andrade Mulinari**, pelo incentivo e crença na minha pessoa.

Ao **Prof. Dr. Paulo Roberto da Cruz Marquetti**, sempre disponível e com mensagens de otimismo.

Ao **Dr. Arnaldo Laffite Stier Júnior**, companheiro de todas as horas, amigo e profissional exemplares.

Ao **Dr. Renato Mitsouri Nisihara** do Laboratório de Imunopatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, por sua orientação e importantíssima colaboração para a realização desta tese.

A **Dra. Mônica Evelise Silveira**, do Laboratório de Bioquímica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

A **Dra. Sandra Fabricio de Melo**, do Laboratório de Bioquímica do Hospital de clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio na realização dos exames.

A **Sra. Ângela da Matta Silveira Martins**, por sua orientação na análise estatística.

A **Srta. Ivanilda de Oliveira Queiroz**, por sua disponibilidade e auxílio imprescindíveis.

Ao **Doutorando Márcio Rogério Ortiz**, por sua abnegação e ajuda na realização deste trabalho.

A Equipe da Secretária do Departamento de Clínica Médica e a **Valéria T. Avelleda Knapp** e **Lúcia Lemiszka**, pelo incentivo, respeito e pronta disponibilidade.

A **Vera Lucia G. Ribeiro**, pelo apoio constante na Secretaria do Departamento de Clínica Médica, e em particular pela colaboração neste trabalho.

A **Irlanda Virginia Avelleda**, pela disponibilidade, gentileza e consideração, pessoa fundamental para execução deste trabalho.

Aos **meus Pais e minha irmã**, que com dedicação, abnegação e carinho, possibilitaram a realização do sonho de ser médico.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	ii
AGRADECIMENTOS.....	iii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
LISTA DE QUADRO.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE FIGURA.....	xi
LISTA DE GRÁFICOS.....	xii
ANEXOS	xiii
RESUMO.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	06
2.1 Infarto Agudo do Miocárdio.....	07
2.1.1 Introdução.....	07
2.1.2 Patologia.....	08
2.1.2.1 Mudanças na placa do ateroma.....	08
2.1.2.2 Mudanças patológicas microscópicas e macroscópicas	10
2.1.3 Fisiopatologia.....	11
2.1.3.1 Função ventricular.....	11
2.1.3.2 Fisiopatologia das alterações sistêmicas	12
2.1.4 Manifestações clínicas.....	13
2.1.5 Exames Complementares	15
2.1.5.1 Creatinaquinase	16
2.1.5.2 Creatinaquinase fração MB	16
2.1.5.3 Eletrocardiograma	17

2.2 Sistema Complemento.....	18
2.2.1 Histórico.....	18
2.2.2 Nomenclatura.....	20
2.2.3 Ativação do sistema complemento.....	21
2.2.3.1 Via clássica.....	22
2.2.3.2 Via alternativa.....	23
2.2.4 Complexo de ataque a membrana C5b-9	24
2.2.4.1 Regulação do Complexo de ataque	
a membrana	28
2.2.5 Atividades Biológicas do Complemento	28
2.3 Complemento no Infarto do Miocárdio.....	30
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	35
3.1 Casuística	36
3.2 Métodos.....	37
3.2.1 Critérios Diagnósticos no Infarto Agudo	
do Miocárdio.....	37
3.2.2 Amostras Sangüíneas.....	37
3.2.3 Ensaio Imunológicos.....	38
3.2.3.1 Dosagem de C3d.....	38
3.2.3.2 Dosagem de C5b-9.....	39
3.2.4 Dosagens Enzimáticas.....	41
3.2.4.1 Creatinaquinase CK	41
3.2.4.2 Creatinaquinase Fração MB CK MB ..	42
3.2.5 Dosagem de Alfa 1 Glicoproteína Ácida	43
3.2.6 Análise Estatística	44
4 RESULTADOS.....	45
4.1 Pacientes com IAM - Grupo 1.....	46
4.2 Pacientes submetidos a cateterismo Grupo 2	51
4.3 Pacientes normais Grupo 3.....	52

4.4	Comparações dos valores obtidos dos diferentes marcadores entre pacientes com IAM, submetidos a cateterismo e controles normais.....	53
4.4.1	Comparações de C3d.....	53
4.4.2	Comparações de C5b-9.....	55
4.4.3	Comparações de Alfa 1 glicoproteína ácida ..	57
4.4.4	Comparações de CK MB.....	59
4.4.5	Comparações de CK Total.....	61
5	DISCUSSÃO.....	63
6	CONCLUSÃO.....	73
ANEXOS.....		75
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		81

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac	- Anticorpo
Ag	- Antígeno
C	- Complemento
CK TOTAL	- Creatina Quinase Total
CK MB	- Creatina Quinase Fração MB
FVC	- Fator veneno de cobra
IAM	- Infarto Agudo do Miocárdio
PMN	- Polimorfonuclear
LPS	- Lipopolissacarídeos

LISTA DE QUADRO

QUADRO 1 - Proteínas do Sistema Complemento	20
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Resultados obtidos dos marcadores investigados nos pacientes com IAM	48
TABELA 2 - Resultados obtidos dos marcadores investigados nos pacientes submetidos a cateterismo	51
TABELA 3 - Resultados obtidos dos marcadores estudados nos controles normais	52
TABELA 4 - Valores de p obtidos na comparação dos resultados de C3d.....	53
TABELA 5 - Valores de p obtidos na comparação dos resultados de C5b-9	55
TABELA 6 - Valores de p obtidos na comparação dos resultados de Alfa 1 glicoproteína ácida	57
TABELA 7 - Valores de p obtidos na comparação dos resultados de CK MB	59
TABELA 8 - Valores de p obtidos na comparação dos resultados de CK Total	61

LISTA DE FIGURA

FIGURA 1	- Esquema de ativação das vias clássica e alternativa do sistema complemento	27
-----------------	--	----

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Média de C3d e C5b-9 no Grupo 1	49
GRÁFICO 2 - Médias de Alfa 1 glicoproteína ácida, CK MB e CK Total no Grupo 1	50
GRÁFICO 3 - Médias de C3d nos Grupos 1, 2, 3	54
GRÁFICO 4 - Médias de C5b-9 nos Grupos 1, 2, 3	56
GRÁFICO 5 - Médias de Alfa 1 glicoproteína ácida nos Grupos 1, 2, 3....	58
GRÁFICO 6 - Médias de CK MB nos Grupos 1, 2, 3	60
GRÁFICO 7 - Médias de CK Total nos Grupos 1, 2, 3	62

ANEXOS

ANEXO 1 - Tempo de dor pré-hospitalização Grupo IAM	76
ANEXO 2 - Características evolutivas Grupo IAM	77
ANEXO 3 - Relação das variáveis Grupo IAM I	78
ANEXO 4 - Relação das variáveis do Grupo IAM II	79
ANEXO 5 - Relação das variáveis Grupo IAM, Cateterismo e normais	80

RESUMO

Este trabalho teve como objetivos: (1) determinar o comportamento do Sistema Complemento no Infarto Agudo do Miocárdio, pela análise seqüencial de C5b-9 e C3d; (2) comparar sua ativação com os marcadores séricos enzimáticos (CK Total e CKMB) e com Alfa 1 glicoproteína ácida e (3) estimar o momento em que ocorre a ativação. A investigação foi realizada num grupo de 17 pacientes com Infarto do Miocárdio, sendo 15 homens e 2 mulheres com idade de 37 a 92 anos (Grupo 1) e dois grupos controles; um deles com 17 pacientes submetidos a cateterismo cardíaco, com artérias de coronárias normais, sendo 8 homens e 9 mulheres com idade de 19 a 64 anos (Grupo 2), outro com 13 pessoas assintomáticas sem história de doença cardiovascular ou de procedimento invasivos, constituído de 8 homens e 5 mulheres, com idade de 26 a 55 anos (Grupo 3). Os pacientes do Grupo 1 foram atendidos no Hospital Universitário Cajuru entre novembro de 1955 e abril de 1996, consecutivamente selecionados, com início dos sintomas em até 6 horas antes de sua admissão. As amostras de sangue neste grupo foram coletadas na admissão 6 e 12 horas após, e na alta. Os pacientes do Grupo 2, foram selecionados consecutivamente, por terem investigação de dor torácica em curso no Serviço de Hemodinâmica do mesmo hospital, e laudo do cateterismo de artérias coronárias normais. Os pacientes do Grupo 3 foram selecionados entre médicos e funcionários do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, nos Grupos 2 e 3 apenas uma amostra de sangue foi coletada. Os valores de C3d, elevaram-se significativamente em todas as amostras dos pacientes com IAM e C5b-9 aumentou de forma mais significativa, nas duas primeiras amostras. Alfa 1 glicoproteína ácida apresentou aumento discreto nas 4 amostras. Os marcadores CK Total e CK MB alteraram-se na 2ª e 3ª amostras. A comparação entre os marcadores nos grupos 1 e 3 evidenciaram um aumento significativo de: C3d $p < 0,0001$ em todas as fases; C5b-9 $p < 0,0001$ nas 4 amostras; Alfa 1 glicoproteína ácida: $p < 0,0001$, $p = 0,029$, $p < 0,0001$ e $p = 0,002$, não houve diferença significativa na 2ª amostra; CK MB não constatou-se significância na 1ª amostra: $p = 0,257$; CK Total, não houve significância na 1ª e 4ª dosagens com $p = 0,057$ e $p = 0,198$. Na comparação entre os grupos 1 e 2 encontramos: C3d $p < 0,0001$, $p = 0,005$, $p = 0,008$ e $p = 0,042$; C5b-9: $p = 0,002$, $p = 0,003$, $p = 0,040$ e $p = 0,033$; Alfa 1 glicoproteína ácida, não houve significância na 2ª amostra: $p < 0,0001$, $p = 0,193$, $p < 0,0001$ e $p < 0,0001$; CK MB, não foram significantes as amostras 1 e 4: $p = 0,422$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ e $p = 0,071$; CK Total, não houve significância na 4ª amostra: $p = 0,004$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ e $p = 0,860$. Concluímos que ocorre precocemente ativação do Sistema Complemento no IAM, estimada pelas dosagens de C3d e C5b-9; estas alterações são observadas antes da elevação das enzimas séricas CK MB e CK Total, mas não são específicas, ocorrendo em menor escala também em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A resposta dos organismos superiores aos distúrbios da homeostase que resultam na injúria tecidual ou infecção, são chamados de resposta da fase aguda.

Esta resposta envolve reações locais e sistêmicas. As reações locais imediatas incluem acúmulo e ativação de células inflamatórias, polimorfonucleares e mononucleares, ativação do sistema complemento e liberação de mediadores de fase aguda, incluindo as interleucinas. As respostas sistêmicas incluem febre, leucocitose, aumento da velocidade de hemossedimentação, maior secreção do hormônio adrenocorticotrópico e glicocorticóides e ainda incremento da síntese hepática de proteínas plasmáticas como a Proteína C reativa (STITES, 1991).

Complemento é um termo genérico, usado para designar um grupo de proteínas do plasma e da membrana celular que agem como mediadores de reações humorais e celulares, de fundamental importância nos processos de defesa do hospedeiro e nas reações inflamatórias. (STITES, 1991; ROITT, 1993).

Este complexo sistema que engloba mais de 30 proteínas, atua de pelo menos três formas diferentes:

1. A primeira é mais conhecida função é proporcionar a lise de membranas celulares através da formação do complexo de ataque à membrana (C5b-9);
2. A segunda é mediar o processo de opsonização, através do qual células estranhas, bactérias, fungos e complexos imunes, são preparados para a fagocitose;
3. A terceira função das proteínas do complemento é a geração de fragmentos peptídicos que regulam aspectos da resposta imune e inflamatória (STITES, 1991).

O infarto do miocárdio (IAM) continua sendo ainda nos dias de hoje, a despeito dos muitos avanços nos métodos diagnósticos, e terapêuticos, um dos maiores problemas de saúde pública nos países industrializados, não só por sua morbidade, mas também, pelo elevado índice de mortalidade (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 1996). A história clínica ainda é o elemento mais importante para a suspeita diagnóstica nesta entidade, e métodos complementares como eletrocardiograma e enzimas séricas, contribuem significativamente.

Os estudos que avaliam a patogênese do IAM têm se dedicado principalmente à análise do comportamento da placa aterosclerótica (FALK et al., 1995; DAVIES et al., 1993). Paralelamente, todavia, alguns pesquisadores têm se dedicado ao estudo das modificações imunopatológicas induzidas pelo IAM e suas implicações

no curso da doença (LANGLOIS & GAWRYL, 1988; SMITH & Mc ARTHUR, 1993).

Muitas respostas da fase aguda são observadas NO IAM, entre estas a ativação do sistema complemento (LANGLOIS & GAWRYL, 1988; SMITH & Mc ARTHUR, 1993). Existem várias evidências que sugerem o envolvimento deste sistema na patogênese do IAM. Depleção do complemento, com redução da infiltração neutrofílica, foi observada após administração de fator de veneno de cobra, em infarto experimental em ratos (HILL et al., 1971). Níveis circulantes de C1, C2, C3 e C4 diminuem significativamente, 24 a 48 horas, após o infarto nos seres humanos (PINCKARD et al., 1975). Além disso, estudos em animais têm mostrado a deposição de C3, C4 e C5 em fibras miocárdicas infartadas (GICLAS et al., 1979). Também através de análises imunocitoquímicas foram demonstrados intensos depósitos de complexos de ataque à membrana (C5b-9), exclusivamente em áreas infartadas (SCHAFER et al., 1986).

de Paulo

1. Poucos são os trabalhos que demonstram a ativação do complemento no IAM, utilizando-se a dosagem dos produtos de degradação (YASUDA, M. et al., 1990; REYES, P. A. et al., 1984)
2. Considerando-se em especial a falta de dados na literatura nacional sobre a ativação do complemento no IAM, desenvolveu-se o presente estudo com os seguintes objetivos:

3. Determinar a ativação do sistema complemento do sistema complemento na fase aguda do Infarto Agudo do Miocárdio pela análise seqüencial do produto de degradação de C3, C3d e do complexo de ataque à membrana SC5b-9.
4. Comparar a ativação do sistema complemento com os marcadores séricos tradicionalmente utilizados, CK Total e CK MB, e Alfa 1 glicoproteína ácida.
5. Estimar qual a alteração mais precoce entre os marcadores estudados.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

2.1.1. INTRODUÇÃO

O infarto do miocárdio a despeito de toda a evolução apresentada na últimas três décadas, nos métodos diagnósticos e no manejo clínico, sobretudo com o uso de trombolíticos e técnicas de hemodinâmica intervencionista, continua sendo um dos maiores problemas de saúde pública nos países industrializados. Ainda que a morte tenha diminuído nesta última década, aproximadamente um terço dos pacientes apresentam evolução com óbito (AMERICAN HEART ASSOCIATION; SUPLEMENTO DE ESTATÍSTICA, 1-23,1996).

A maioria absoluta dos pacientes com IAM, têm como etiologia aterosclerose coronariana, a qual geralmente tem superajuntada trombose coronária (FALLON et al., 1996). A forma não aterogênica de doença coronária é menos freqüente, porém, pode também ser causa de IAM.

2.1.2 PATOLOGIA

O infarto do miocárdio é definido como sendo necrose de origem isquêmica de uma área circunscrita do coração, relacionada com oclusão de uma artéria coronária. No mecanismo pelo qual ocorre a oclusão, há participação direta da placa de ateroma que sofre mudanças que possibilitam caracterizar as síndromes clínicas (FALK et. al., 1995).

2.1.2.1. MUDANÇAS NA PLACA DE ATEROMA

Quando temos uma progressão lenta do grau de estenose das coronárias epicárdicas, a completa oclusão pode não necessariamente acompanhar-se de IAM devido ao desenvolvimento de circulação colateral. Todavia, durante a evolução de uma placa aterosclerótica, principalmente aquelas com maior conteúdo lipídico, pode ocorrer ruptura abrupta da placa e exposição de substâncias que promovam ativação plaquetária e geração de trombina (CONSTANTINEDES, 1996; FALK et al., 1995). Estas alterações resultam na formação de trombo, com interrupção do fluxo sanguíneo e conseqüente desequilíbrio que, ao tornar-se severo e persistente, promoverá a necrose miocárdica.

Algumas evidências baseadas em, estudos de necrópsia, correlacionaram a presença dos linfócitos T no ateroma humano, com a

produção de uma citocina interferon gama, a qual inibe marcadamente a capacidade das células musculares lisas dos vasos de formar colágeno intersticial nas regiões vulneráveis da placa de ateroma (LIBBY, 1995). Posteriormente, quando a ruptura da placa está iminente, aumenta a formação de metaloproteinases enzimáticas, tais como, colagenase, gelatinase e estromeliasina, que degradam os componentes protetores da matriz intersticial (GALES et al., 1994).

Quando ocorre ruptura da placa, uma quantidade suficiente de substâncias trombogênicas são expostas, e o lumen da artéria coronária pode ocluir-se pela combinação de fibrina, agregados plaquetários e hemáceas (FALK et al., 1995). Uma adequada circulação colateral pode prevenir a necrose, ocorrendo então como resultado, episódio de oclusão coronariana clinicamente silenciosa (DANCHIN, N. 1993). A ruptura da placa é considerada um substrato fisiopatológico comum das síndromes coronárias agudas, que incluem o Infarto Agudo do Miocárdio. O processo dinâmico da ruptura da placa pode envolver a oclusão completa do vaso por trombose, tipicamente produzindo elevação do segmento ST no eletrocardiograma e levando à necrose da região irrigada pela artéria coronária afetada.

2.1.2.2. MUDANÇAS PATOLÓGICAS MICROSCÓPICAS E MACROSCÓPICAS.

Dados obtidos através de análise, macroscópica no IAM, permitiram a sua classificação em dois tipos. Infarto transmural, no qual a necrose envolve toda ou quase toda a parede ventricular, e Infarto Subendocárdico, envolvendo o miocárdio intramural subendocárdico (FALLON et al., 1996).

A necrose por coagulação, é resultado de uma isquemia severa e persistente, e freqüentemente está presente na região central do infarto, processo resultante de células musculares mortas, envolvendo dano mitocondrial sem calcificação, e com a presença de fagocitose das células necróticas e congestão vascular (KLONER et al., 1983).

A necrose por coagulação chamada por contração de banda, é causada por aumento do influxo de cálcio, resultando em morte das células em estado de contração (SHOEN, 1994). Neste processo observam-se miofibrilas hipercontraídas com dano mitocondrial e calcificação além de marcada congestão vascular (KLONER et al., 1983; MATSUDA et al., 1987).

A isquemia sem necrose geralmente não causa mudanças agudas visíveis à microscopia, todavia quando severa e prolongada a isquemia pode causar vacuolização miocítica.

2.1.3. FISIOPATOLOGIA

2.1.3.1. FUNÇÃO VENTRICULAR

A interrupção do fluxo sanguíneo anterógrado através das artérias coronárias epicárdicas para a região do miocárdio irrigada por estes vasos, diminui o desempenho e encurtamento contrátil (THEROUX, 1974).

Quatro modelos de contratilidade anormal são desenvolvidas na seqüência:

- a) Dissincronia - dissociação do tempo de contração de segmentos adjacentes.
- b) Hipocinesia - redução da extensão do encurtamento
- c) Acinesia - interrupção do encurtamento
- d) Discinesia - Expansão paradoxal (SWAN et al., 1972, FORRESTER et al., 1976).

As propriedades diastólicas do ventrículo esquerdo são alteradas no infarto do miocárdio levando inicialmente a um aumento, e posteriormente a uma diminuição da complacência ventricular, com modificações da pressão de enchimento (WATERS et al., 1977)

2.1.3.2. FISIOPATOLOGIA DAS ALTERAÇÕES SISTÊMICAS

Algumas alterações sistêmicas acontecem após o IAM, dentre elas encontramos: aumento do líquido intersticial pulmonar, redução da capacidade vital, redução da afinidade de hemoglobina pelo oxigênio, alteração da função renal com insuficiência pré-renal, hipercoagulabilidade por aumento da agregação plaquetária e degradação dos produtos do fibrinogênio, com conseqüente aumento da viscosidade sangüínea e ainda leucocitose (KAZIMI et al., 1970; Da LUZ et al., 1975; TOMADA et al., 1988; ROBALINO et al., 1990; WILLERSON et al., 1989; FRISHMAN et al., 1995; FITSGERALD et al., 1986; FRENDEMBERGER et al., 1996; ENGLER et al., 1986; KOENIG et al., 1992; HERSHBERG et al., 1972).

Com relação às alterações endócrinas que ocorrem neste grupo de pacientes, observa-se hiperglicemia e aumento da tolerância à glicose, porém com níveis de insulina normal, evidenciando-se relativa resistência à ação periférica da insulina (VETTER et al., 1974; CEREMUZYNSKI, 1981). Observam-se ainda alterações na secreção de catecolaminas, com aumento de sua produção, podendo-se perceber aumento dos níveis de catecolaminas urinárias nas primeiras 24 horas do início da dor, havendo considerável importância clínica, nos sintomas e sinais iniciais, na gênese de arritmias e na extensão do dano miocárdico (KARSBERG et al., 1981). Nas áreas infartadas e na

circulação sistêmica evidenciam-se níveis de angiotensina II aumentados, os quais estimulam a produção de fatores de crescimento, entre eles, o fator de crescimento derivado da plaqueta; podem também levar à liberação de substâncias vasoconstritoras como a endotelina e a aldosterona, que exercem efeito deletério para o coração (VAUGHAN et al., 1996; DZAU et al., 1993; PITT, 1994). Pode-se encontrar no plasma e na urina níveis aumentados de 17 - Hidroxicorticoesteróide e cetosteróides, cujas concentrações correlacionam-se diretamente com o pico sérico da Creatinaquinase (CK). A magnitude da elevação do cortisol tem implicação com a extensão do infarto e com a mortalidade (CEREMUZYNSKI, 1991; BAIN et al., 1992).

2.1.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A história clínica persiste com valor substancial para estabelecer o diagnóstico de IAM (WILLERSON, et al., 1995). A dor no Infarto Agudo do Miocárdio é variável de intensidade, chegando a ser intolerável, geralmente prolongada, durando mais do que 30 minutos, às vezes até horas. O desconforto torácico é tipicamente descrito como: constrição, opressão ou ainda compressão; muitas vezes os pacientes afirmam ter a sensação de peso no tórax, outras vezes pode ser definida como um choque, ou ainda queimação. A localização habitual é retroesternal, irradiando-se com freqüência para a região torácica

anterior, com predileção para o lado esquerdo. Comumente ocorre irradiação para a face ulnar do membro superior esquerdo, produzindo uma sensação de formigamento, no braço, mão e dedos. Alguns pacientes notam somente dor no membro superior esquerdo. Em algumas ocasiões a dor pode iniciar-se no epigástrico e assim simular distúrbios abdominais. Em outros pacientes a irradiação da dor pode ser para o pescoço, região mandibular e interescapular, habitualmente preferindo o lado esquerdo. Em pacientes com angina prévia, freqüentemente a dor tem localização semelhante. Em pacientes idosos, os sintomas iniciais podem ser de fraqueza, síncope e insuficiência cardíaca (HUGGINS, et al., 1996).

Outros sintomas, podem associar-se à dor na fase aguda do infarto como sudorese, náuseas, vômitos, urgência para evacuar e diarréia, além de respiração difícil, alterações emocionais e palpitação (INGRAM et al., 1980).

Os achados de exame físico podem não evidenciar anormalidades no IAM não complicado (WILLERSON, et al., 1995). A freqüência cardíaca, habitualmente é discretamente elevada nas fases iniciais, porém pode, conforme o grau do comprometimento ventricular, estar mais elevada, ou ainda mais baixa. Características semelhantes a estas observa-se na pressão arterial, porém com declínio da pressão sistólica. Os determinantes principais dos achados no exame físico são o

comprometimento ventricular esquerdo e suas conseqüências sistêmicas (WEBB, et al., 1982).

Na ausculta cardíaca, inicialmente pode se perceber diminuição da intensidade da primeira bulha, além de quarta bulha e terceira bulha, se houver extenso comprometimento ventricular esquerdo (MAUSON, et al., 1995). Sopros sistólicos de regurgitação mitral, pode estar presente se houver disfunção do músculo papilar. São similares os achados de ruptura do septo interventricular. O sopro mitral é rude, holossistólico, com hipofonese da primeira bulha, enquanto que, o sopro da comunicação interventricular é meso ou telessistólico, e melhor audível na borda esternal esquerda (MANNING, et al., 1995). Atrito pericárdico pode ser percebido em 6 a 30% dos pacientes com IAM, sendo mais comum nos infartos transmuralis. Frequentemente pode acompanhar-se de efusão pericárdica, e é melhor auscultado no bordo esternal esquerdo, apresentando características estetoacústicas peculiares, por ser evanescente e não guardar relação com o ciclo cardíaco (SPODICK, 1995).

2.1.5. EXAMES COMPLEMENTARES

A Organização Mundial de Cardiologia, estabeleceu que os critérios para o diagnóstico de IAM requerem dois dos seguintes elementos presentes: história de dor torácica tipo isquêmica, alterações

eletrocardiográficas obtidas de traçados seriados, e por fim, a elevação e posterior queda dos marcadores cardíacos séricos (PEDOE-TUNSTALL, et al., 1994).

2.1.5.1 CREATINAQUINASE

Atividade sérica da CK excede o valor normal no período de 4 a 8 horas após o início do IAM e declina até o valor normal, em 2 a 3 dias, ainda que o pico plasmático ocorra em aproximadamente 24 horas (ADAMS, et al., 1993). Apesar deste método ser um sensível detector para IAM, em outras situações podem-se elevar os seus níveis que não a injúria miocárdica, como na intoxicação alcóolica, diabetes mellitus, embolia pulmonar, injeção intramuscular e exercício vigoroso (PEDOE TUNSTALL et al., 1994; ADAMS, et al., 1993; MAIR, et al., 1992).

2.1.5.2 CREATINAQUINASE FRAÇÃO MB

Sabe-se que esta isoenzima pode ser encontrada em pequenas quantidades em outros tecidos como: intestino, língua, próstata, útero e diafragma. No entanto, sua elevação pode ser considerada para fins práticos como indicador da fase aguda do infarto

do miocárdio. Sua acurácia é maior quando é realizada de 4 a 6 horas após o início do evento agudo (BAKKER, et al., 1993).

2.1.5.3 ELETROCARDIOGRAMA

A maioria dos pacientes com IAM, apresentam alterações documentadas por eletrocardiograma seriados e principalmente quando analisados comparativamente (PARKER, et al., 1994). No entanto, muitos fatores limitam este método quer para o diagnóstico como para se determinar a extensão, a localização, e o tempo do infarto. No IAM antigo, estas variáveis são pouco sensíveis no ECG, em especial na região póstero-lateral do ventrículo esquerdo. Os transtornos de condução, a presença de infarto prévio ou pericardite aguda, associados com alterações nas concentrações de eletrólitos, assim como administração de drogas cardioativas, tornam também este exame menos sensível na fase aguda do infarto do miocárdio (MURRAY, et al., 1994).

O modelo clássico e evolutivo do eletrocardiograma no infarto têm como modificações mais precoces as alterações na onda T, as quais inicialmente encontram-se prolongadas, com magnitude aumentadas e com morfologia apiculada simétrica, ou invertida. Estas alterações são seguidas pela elevação do segmento ST na região acometida do processo agudo. A onda T pode inverter-se ainda com o

segmento ST elevado. A onda Q pode estar presente no primeiro ECG, ou não aparecer por horas ou ainda dias (RAITT, et al., 1995). A amplitude do complexo QRS diminui, e pode se apresentar na forma de complexo QS. O segmento ST retorna à linha de base e a onda T se configura simétrica e invertida (MADIAS, 1993).

2.2 SISTEMA COMPLEMENTO

2.2.1 HISTÓRICO

O termo complemento foi proposto por EHRLICH em 1899 para descrever a atividade sérica que, combinada com anticorpos específicos, iria causar a lise de bactérias (ROITT, 1993; LISZEWSKI & ATKINSON, 1993) embora a sua descoberta seja atribuída a Jules Bordet em 1895. Em estudos posteriores demonstrou-se que o complemento clássico era composto de múltiplos componentes que eram ativados a presença de complexos antígeno-anticorpo. Ferrata em 1907 demonstrou na presença de ambas as frações C1 e C2, enquanto que Sachs e Omorokow, demonstraram que o veneno de cobra, ativava um outro componente o C3. Por sua vez o componente C4 foi descrito por Gordon como um componente a mais que era desnaturado pela amônia. Entretanto a ordem de descoberta destes componentes, não corresponde a sua ordem de reação na cascata do complemento (ROTHER & TILL, 1988).

Pillemer e seus colaboradores no início da década de 50 descreveram a via alternativa de ativação como um sistema independente de anticorpo (WILLIAMS et al., 1988), no qual a incubação de soro não imunizado com polissacarídeos era capaz de consumir o complemento (WILLIAMS et al., 1988; ROITT, 1993) Identificou-se então a via properdina de ativação do complemento por certas bactérias e fungos que embora descoberta em 1940, não foi prontamente aceita por outros cientistas até 1970 (LISZEWSKI & ATKINSON, 1993; ROITT, 1993).

Na década de 50 o papel das proteínas do complemento na mediação de reações de aderência de certas bactérias e parasitas a receptores em leucócitos e eritrócitos foi investigado mais apropriadamente levando a descoberta dos receptores celulares para proteínas do complemento (ROTHER, 1988; ROITT, 1993; STITES, 1991).

Atualmente já foram descritas aproximadamente 30 proteínas que fazem parte do sistema complemento, as quais incluem enzimas, cofatores, inibidores ou inativadores, receptores celulares e proteínas de membrana (GLOVSKY, 1994).

QUADRO 1 - PROTEÍNAS DO SISTEMA COMPLEMENTO

PROTEÍNAS	PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	PROTEÍNAS DE MEMBRANA
VIAS DE ATIVAÇÃO	C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 Properdina, Fator B e D	
PROT. REGULADORAS	C1-INH, C4B-BP, J, I, H, P, S, SP-40/40 CARBOXIPEPTIDASE N.	DAF, MCP, HRF / C8Bp CD59
RECEPTORES		CR1, CR2, CR3, CR4, CR5, CR5, C3 Ar, C5 aR, C1qR HR

C1-INH = INIBIDOR DE C1; C4Bbp = PROTEÍNA FIXADORA DE C4b; DAF = FATOR ACELERADOR DE DECAIMENTO
MCP = COFATOR PROTEÍCO DE MEMBRANA; HRF / C8bp = FATOR DE RESTRIÇÃO HOMOLÓGA OU PROTEÍNA FIXADORA DE C8 (PARCEL & VERGANI, 1993).

2.2.2 NOMENCLATURA

Os componentes da via clássica e do complexo de ataque a membrana (C5b-9) são definidos como um número de 1 a 9 precedido do "C", logo C1 a C9 são componentes da via clássica e do complexo de ataque a membrana. Este complexo é composto por C5 ativado e dos componentes C6 a C9. Todos os componentes da via clássica são glicoproteínas plasmáticas distintas, com exceção do C1 que é um complexo de 3 glicoproteínas: C1q, C1r, e C1s. Duas das proteínas da via alternativa são designadas de fatores: fator B e fator D (ROTHER, 1988; LAW, R. 1988), e a terceira proteína, é a properdina, cujas abreviações são B, D e P respectivamente também são designadas

como fatores duas das proteínas controladoras (fator I e fator H), enquanto que outras são usualmente designadas por abreviações ou seus nomes comuns, por exemplo C1inh para o inibidor de C1.

As formas enzimaticamente ativas dos componentes e complexos são indicadas geralmente por uma barra acima do símbolo enquanto que os fragmentos gerados por proteólise são designados por letras minúsculas. Por exemplo C4a e C4b representam os fragmentos ativados do C4; enquanto que C4c e C4d, são os fragmentos de degradação do C4b. São também denominados por abreviações de seus nomes comuns, os receptores celulares para complemento como por exemplo, o receptor do complemento tipo 1 (receptor para C4b e C3b) que é denominado de CR1 (LAW & REID, 1988; PARCEL & VERGANI, 1993).

2.2.3. ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO

O complemento pode ser ativado essencialmente por duas vias principais, a clássica e a alternativa que convergem em uma via comum de ataque à membrana a partir de C3, e reagem pela interação em cascata de suas proteínas. (LISZEWSKI & ATKINSON, 1993; PARCEL & VERGANI, 1993; HYDAR et al., 1997).

A ativação da cascata do complemento é de fundamental importância para a manutenção da homeostase do organismo exercendo

proteção contra microrganismos invasores como bactérias, parasitas e vírus. Uma ativação porém, descontrolada ou exacerbada pode causar destruição tecidual, como dos vasos sangüíneos (vasculite), da membrana basal glomerular (nefrite), da sinóvia (artrite), de eritrócitos (hemólise) e do coração (necrose) (GARDINALI et al., 1992; GLOVSKY, 1994; SCHAFFER, H. et al., 1986).

2.2.3.1 VIA CLÁSSICA

A via clássica constitui-se do principal mecanismo de ativação do complemento através de complexos antígeno-anticorpo. Esta ativação é iniciada quando o componente C1 se liga através de C1q a imunocomplexos que contêm IgM e IgG (PARCEL & VERGANI, 1993; GLOVSKY, 1994). Esta via pode também ser ativada por interação direta de C1 com certos lipopolissacarídeos bacterianos, retrovírus, proteína C reativa, mielina, heparina e DNA (PARCEL & VERGANI, 1993; ROITT, 1993).

O C1 se constitui de um complexo pentamolecular dependente de cálcio composto de uma sub unidade de C1q, duas de C1r e duas de C1s (C1q, r₂, s₂). Através da ligação de C1q com a região Fc CH₂ da IgM ou IgG, ocorre uma alteração na conformação de C1q e C1s passa a ter uma atividade enzimática (PARCEL & VERGANI, 1993). O C1s ativado catalisa a conversão do C4 em C4a e C4b e do C2 em

C2a e C2b. O fragmento menor C4a é uma fraca anafilatoxina, enquanto que o fragmento maior C4b em 95% dos casos reage com a água em frações de segundos levando a formação de uma molécula funcionalmente inativa (iC4b), ou é inativado por proteínas reguladoras (LISZEWSKI & ATKINSON, 1993; PARCEL & VERGANI, 1993). As moléculas de C4b que escapam da hidrólise podem ligar-se covalentemente a superfícies celulares atuando como opsoninas ou também a C2 formando um complexo enzimático com atividade sobre C3 que é capaz de gerar milhares de moléculas de C3a e de C3b (LISZEWSKI & ATKINSON, 1993; PARCEL & VERGANI, 1993). O C2 ligado ao C4b também é clivado pelo C1s em 2 fragmentos C2a e C2b. O menor C2a se difunde na fase fluída, enquanto que o maior C2b constitui o complexo C4b2b que é a C3 convertase da via clássica (WILLIAMS, 1988; LISZEWSKI & ATKINSON, 1993).

A reação da cascata do complemento é regulada por diversas proteínas em diferentes níveis, dentre elas temos o C1inh, C4b-BP, DAF, MCP, CR1 e o fator I (PARCELL & VERGANI, 1993).

2.2.3.2 VIA ALTERNATIVA

A ativação da via alternativa envolve diretamente quatro proteínas plasmáticas C3, fator B, D e Properdina e pode ocorrer

independentemente de anticorpo. Esta via proporciona ao hospedeiro a capacidade de reconhecer imediatamente e responder a antígenos estranhos como (polissacarídeos insolúveis, lipopolissacarídeos da parede celular bacteriana e agregados de imunoglobinas A e E), na ausência de anticorpos específicos.

A ativação da via, é iniciada pela deposição da forma ativa do C3 (C3b) no alvo estranho (LISZEWSKI & ATKINSON, 1993). O C3 faz parte tanto da via clássica quanto da via alternativa é o componente do complemento mais abundante no plasma. Sua ativação seja por hidrólise espontânea (no caso da via alternativa) através de uma enzima C3 convertase é o passo fundamental no processo de ativação do complemento (LISZEWSKI & ATKINSON, 1993; LAW & REID, 1988). O C3 possui uma ligação tioéster interna que consiste de um resíduo de glutamina que é instável e eletrofilico (acceptor de elétrons) e suscetível ao ataque de grupos nucleofílicos (doadores de elétrons) próximos, o que permite a sua ligação com outras moléculas (via hidroxil ou grupo amina) de proteínas adjacentes ou carboidratos formando ligação éster ou amida. Através este mecanismo o C3 hidrolisado ataca o alvo. O C3 nativo no plasma sofre continuamente uma hidrólise espontânea, e de baixa velocidade da ligação tioéster interna que leva a formação de C3 (H₂O) que são moléculas com propriedades similares ao C3b (PARCEL & VERGANI, 1993; LAW & REID, 1988) e que agem como um sítio ligador para o fator B. Esta é a base do mecanismo "tickover" de

ativação do C3. E quando o grupo tioéster é exposto por este processo confere ao C3 circulante (poucos milissegundos) uma transitória capacidade de ligar-se covalentemente a qualquer molécula hidroxila ou do grupo amino de basicamente qualquer superfície biológica adjacente.

Após a ligação do Fator B a C3b(H₂O) este é clivado pelo fator D em Ba e Bb. O complexo C2b (H₂O) Bb na fase fluida é uma enzima C3 convertase que cliva C3 em C3a e C3b (LAW & REID, 1988; PARCEL & VERGANI, 1993; ROITT, 1993). Os fragmentos C3b gerados ligam-se covalentemente à superfícies adjacentes e são suscetíveis a nova ligação com outras moléculas de B, formando assim uma alça de amplificação da reação. A ativação de C3 é de importância fundamental na formação de mais convertase, no processo de opsonização de partículas e na formação do complexo enzimático que cliva o C5, o componente de entrada na geração da via terminal do complemento (LISZWESKI & ATKINSON, 1993).

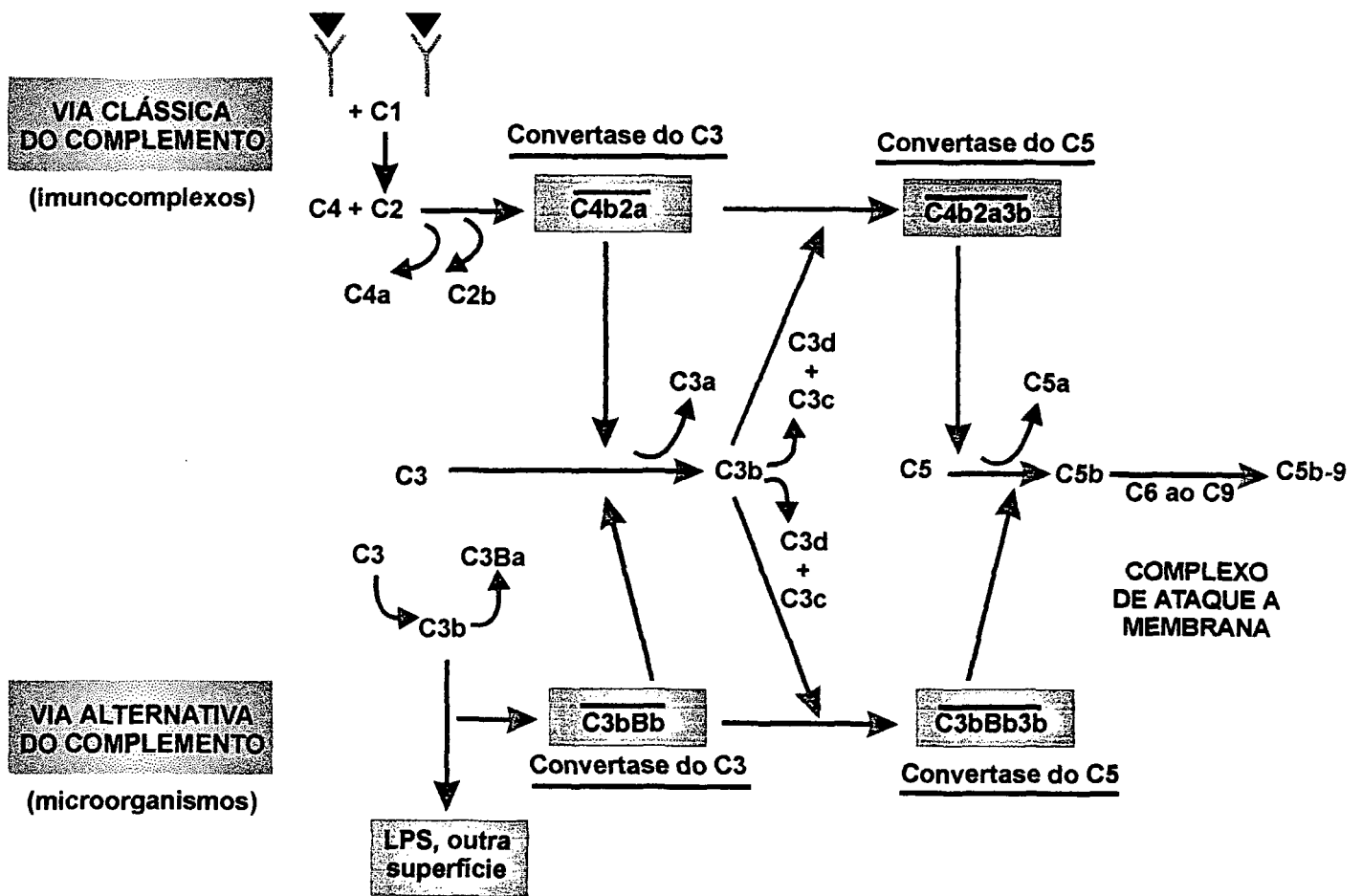
A hidrólise espontânea de C3 acontece naturalmente em baixos níveis e a reatividade do grupo tioéster é um processo auto limitado. Entretanto, esta reação pode causar efeitos deletérios se ocorrer em células do próprio hospedeiro (LAW & REID, 1988; LISZWESKI & ATKINSON, 1993). Fisiologicamente isto pode ser prevenido através de pequenas moléculas como a água que é abundante no plasma e que limita a extensão da sua reação de C3b a

através de proteínas reguladoras de membrana que podem inativar moléculas de C3b depositadas nas células próprias. (**Figura 1**).

2.2.4 COMPLEXO DE ATAQUE À MEMBRANA (C5b-9)

A reação final da cascata de ativação do complemento leva a formação de um complexo de ataque à membrana composto por C5, C6, C7, C8 e C9 (ROITT, 1993; LISZEWSKI & ATKINSON, 1993).

Após a formação das enzimas C5 convertases, C4b2b3b e C3bBb3b da via clássica e alternativa respectivamente, ocorre a clivagem de C5 em um pequeno fragmento C5a com atividade de anafilatoxina e outro maior, C5b que inicia a formação do complexo de ataque a membranas. O C5b se liga seqüencialmente ao C6 e C7 formando complexos C5b67 que têm a capacidade de se aderir diretamente a membrana alvo. Com a incorporação do C8 ao complexo produz-se uma ruptura na membrana celular que pode causar a lise de células metabolicamente inertes. O passo final na formação do complexo de ataque a membranas é a incorporação de moléculas de C9 polimerizadas (1 a 18) (C5b-9), que formam estruturas cilíndricas que perfuram a membrana bilipídica e levam a lise osmótica celular. A citotoxicidade mediada através de C5b-9 é um importante mecanismo de eliminação de certas bactérias, parasitas e vírus (PARCEL & VERGANI, 1993; ROITT, 1993).



HYDAR et al., 1997

Figura 1- Vias de Ativação do Complemento

2.2.4.1 REGULAÇÃO DO COMPLEXO DE ATAQUE DE MEMBRANA

Um dos mecanismos de regulação da atividade lítica de C5b-9 é através da proteína plasmática S, a qual inibe a sua função provavelmente por ligar-se ao C5b67 formando o complexo SC5b67 solúvel que é incapaz de inserir-se nas camadas bilípidicas celulares (WILLIAMS, 1988; PARCEL & VERGANI, 1993). Outro importante mecanismo de proteção está relacionado a proteínas de membrana que protegem as células do hospedeiro da ação lítica do C5b-9. A literatura descreve duas proteínas de membrana que previnem a ação lítica do complexo de ataque à membrana sobre as células homólogas, o CD59 e o HRF ou fator de restrição homóloga (LACHMANN, 1993). O CD59 inibe a inserção e a polimerização do C9 e o HRF provavelmente tem uma atividade similar ao CD59 inibindo a ligação de C8 e C9 nas membranas celulares, embora o seu modo exato de atuação não esteja ainda elucidado (LACHMANN, 1993).

2.2.5 ATIVIDADES BIOLÓGICAS DO COMPLEMENTO

O sistema complemento constitui-se num dos principais efetores do processo inflamatório. Indivíduos com deficiências hereditárias ou adquiridas de proteínas individuais do complemento apresentam uma maior suscetibilidade a infecções recorrentes por

bactérias piogênicas (BISHOF et al., 1990) e doenças caracterizadas pela presença de auto anticorpos e complexos imunes, o que sugere um importante papel do complemento na defesa contra bactérias e na solubilização e eliminação dos complexos imunes. Estes achados foram confirmados também por estudos "in vitro" (FEARON, 1988; PARCEL & VERGANI, 1993; STITES, 1991). Entre as principais atividades biológicas decorrentes da ativação do complemento temos a opsonização de microrganismos, a ativação de fagócitos, a solubilização de complexos imunes e a lise de membranas celulares (PARCEL & VERGANI, 1993).

Os fragmentos C3a, C4a e C5a, atuam como anafilatoxinas, e através de sua ligação a receptores específicos celulares desencadeiam a liberação de mediadores vasoativos (ex. histamina), que promovem aumento da permeabilidade vascular e a contração da musculatura lisa (LAW & REID, 1988; LISZWESKI & ATKINSON, 1993). O C5 além de ser anafilatoxina mais potente é também um potente fator quimiotático para leucócitos (PARCEL & VERGANI, 1993)

O complemento também apresenta um papel importante na indução eficiente das respostas humorais por facilitar a localização do antígeno e dos complexos Ag-Ac para as células apresentadoras de antígenos e linfócitos B, nos centros germinativos dos linfonodos (GARDINALI et al., 1992).

2.3 COMPLEMENTO NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

O primeiro estudo associando o sistema de complemento com IAM é de HILL e WARD em 1969. Estes autores demonstraram que fragmentos de C3 são gerados no miocárdio infartado de ratos, pela liberação de proteases tissulares decorrentes do dano muscular (HILL & WARD, 1969; HILL & WARD, 1971).

A presença de proteínas no miocárdio isquêmico, foi primeiramente demonstrada em animais através de estudos de imunofluorescência (PINCKARD et al., 1980). Nesta investigação moléculas de C3, C4 e C5 foram detectadas nos sítios de infarto (identificado por eletrocardiograma) em babuínos mortos 24 horas após a ligadura da artéria coronária esquerda. Os autores não detectaram proteínas do complemento nas regiões não infartadas, mas somente presença de forma dispersa nas áreas de transição entre o tecido normal e o infartado (Mc MANUS et al., 1983; PINCKARD et al. 1980).

Em pacientes autopsiados após o IAM, SCHÄFER et al., (1986) demonstraram C5b-9 depositados intensa e exclusivamente nas áreas de infarto, e presença fraca da proteína S.

Análise da deposição dos componentes do complemento nas áreas infartadas em corações de ratos, indicam que as proteínas C1, C3, C8 e C9, podem ser detectadas por imunofluorescência, 2 a 3 horas

após a ligadura da artéria coronária e que há significativo acúmulo de C1q após 45 minutos desta (ROSSEM et al., 1985; VAKEVA et al., 1994). Persistentes e altas concentrações de C1q continuam sendo detectadas nos segmentos de miocárdio isquêmico após a reperfusão. Interessantemente quando a ligação da artéria é realizada em menos de 15 minutos não se observou acúmulo de C1q no miocárdio (ROSSEN et al., 1985).

VAKEVA et al., (1992) demonstraram a presença do inibidor de C5b-9, CD59 ligado a membrana nestes complexos e seu desaparecimento na área infartada quando os complexos C5b-9 já haviam sido depositados. Este protetor pode ser detectado por 6 a 72 horas após o IAM, já tendo ocorrido a deposição de complemento (VAKEVA ET AL., 1994).

Membranas mitocondriais de corações humanos ativam o complemento pelas vias clássica e alternativa (PINCKARD et al., GICLAS et al., 1979). Alguns estudos comprovaram que proteínas isoladas de miofibrilas e mitocôndrias subsarcolemal em corações de cães preparados com nitrocelulose ligam-se a C1q e ativam o complemento (ROSSEN et al., 1988; KAGIYANA et al., 1989). Proteínas ligadas a C1q estão presentes no plasma de cachorros após a oclusão da artéria coronária, assim como um soro de pacientes com IAM (ROSSEN et al., 1988). Outro estudo demonstrou que as proteínas que se ligam a C1q e ativam o complemento formam complexos com

cardiolipina e se aderem à membrana fosfolípide (ROSSEN et al., 1994). Quando as proteínas mitocondriais do coração são separadas da membrana fosfolípide, estas ativam fracamente o sistema complemento (KAVACSOVIC et al., 1985; PEITSCH et al., 1988).

AMESTERDAM et al., (1995) demonstraram níveis plasmáticos do fragmento Bb aumentados após a reperfusão, sugerindo o envolvimento da via alternativa na injúria tecidual no IAM em suínos.

DREYER et al., (1985) demonstraram indiretamente que o sistema complemento é ativado no infarto do miocárdio experimental em cães. Estes autores observaram que após a ligadura da artéria coronária, houve aumento da expressão CD11 Beta/CD18, adesão de glicoproteínas envolvidas na quimiotaxia de neutrófilos no miocárdio e que estes efeitos foram completamente inibidos por anticorpo anti C5a (DREYER et al., 1989).

Em 1978 MAROKO et al., demonstraram que a administração de fator veneno de cobra (FVC) em cães protegia significativamente a isquemia miocárdica, sendo que mais do que 40% das regiões de miocárdio com infarto do miocárdio após ligadura do ramo descendente anterior, da coronária esquerda, não evidenciavam sinais histológicos de necrose quando o FVC tinha sido administrado 30 minutos após a oclusão da artéria. O miocárdio de animais tratados com FVC mostrou redução da creatina fosfoquinase tecidual, além de níveis diminuídos dos fatores quimiotáticos C3 e C5a no seio coronário e

também desprezível infiltração de polimorfonucleares (HARTMANN et al., 1977).

Mais recentemente, inflamação miocárdica por isquemia e necrose tem sido suprimida com SCR1 humano (WEISMAN et al., 1990). SCR1 é uma forma solúvel do CR1 da membrana. Semelhante ao CR1, SCR1 liga-se a C3b e C4b, e pode interagir com subunidades catalíticas de C3 e C5 convertases em ambas as vias clássica e alternativa. SCR1 reduziu em aproximadamente 40 a 50%, a extensão do IAM em ratos, avaliados sete dias após a ligadura da artéria coronária e também a incidência de infarto transmural. Em ratos que morreram após três horas da oclusão coronária, demonstrou-se depósitos de complexos C5b-9, ao longo da superfície endotelial; tais achados estavam freqüentemente ausentes em ratos tratados com SCR1 (WEISMAN et al., 1990), SCR1 também pode prevenir o dano tecidual em corações de coelhos (HOMEISTER et al., 1993). Mostrou-se nestes animais aumento da pressão diastólica e da pressão de perfusão coronariana com 20 a 30 minutos de perfusão de uma solução contendo 6% de plasma humano. A deteriorização hemodinâmica que se seguiu foi atribuída ao dano tecidual devido especialmente à ação citolítica dos complexos C5b-9. Tais efeitos foram prevenidos pela adição de SCR1 na solução de perfusão (HOMEISTER et al., 1993).

Em modelos similares, utilizando-se ratos, SHANDELYA et al., (1993) confirmaram que SCR1 é hábil em limitar a disfunção miocárdica pós-isquemia.

GUKASIAN et al., (1980) observaram uma diminuição dos níveis plasmáticos de C3 e C4 nas primeiras 24 horas após hospitalização. VERSEY & GABRIEL (1974), observaram níveis aumentados dos produtos do catabolismo de C3 e C4 (C3c) e (C4i), em 4 de 45 pacientes com IAM estudados. Três, destes pacientes desenvolveram síndrome de Dressler. Aumento de C3d circulante em IAM complicado por esta síndrome, foi também encontrado por EAIS et al., (1985). REYES et al., (1984), estudaram 53 pacientes nas primeiras horas do IAM. Por outro lado LANGLOIS & GAWRYL (1988), encontraram níveis plasmáticos aumentados de vários subprodutos da ativação do complemento em IAM não complicado com síndrome de Dressler. Estes autores observaram níveis significativamente aumentados de SC5b-9, complexos inibidores de C1r, C1s e C1, C3bBbP, C3a e C5a, nas primeiras 16 horas da admissão dos pacientes no hospital. Além disso os níveis de SC5b-9 aumentavam em 150% nos pacientes que reinfartaram.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Foram estudados 17 pacientes acometidos de Infarto Agudo do Miocárdio (Grupo 1) e comparados com dois grupos controles: um grupo de 17 indivíduos submetidos a cateterismo cardíaco, todos apresentando coronárias normais (Grupo 2) e outro de 13 indivíduos assintomáticos, sem história de doença cardiovascular ou de procedimentos invasivos recentes (Grupo 3).

Os pacientes do Grupo 1, foram atendidos com tempo de evolução inferior a 6 horas após o início da dor precordial e foram internados na Unidade Coronariana do Hospital Universitário Cajuru, entre novembro de 1995 e abril de 1996, em Curitiba.

Os integrantes do Grupo 2 foram pacientes consecutivos submetidos a cateterismo cardíaco no Serviço de Hemodinâmica do mesmo Hospital, para investigação de dor torácica. Os indivíduos do Grupo 3 foram incluídos aleatoriamente entre médicos e funcionários do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

O diagnóstico de IAM foi baseado em no mínimo dois dos seguintes critérios (HUGGINS et al., 1996).

1. Dor torácica com características de isquemia miocárdica, prolongada com duração superior a 30 minutos.
2. Alterações eletrocardiográficas: supradesnível do segmento ST de no mínimo 1mm, ao menos em 2 derivações de determinada região, podendo ou não ter onda Q associada.
3. Alterações enzimáticas: elevações da creatinaquinase (CK) ou sua fração MB (CK-MB) a valores ao menos duas vezes acima do normal.

3.2.2 AMOSTRAS SANGÜÍNEAS

As amostras foram coletadas, na admissão, 6, 12 horas após a admissão e na alta hospitalar.

Foram coletados 20 ml de sangue venoso de cada indivíduo, os quais foram divididos em 2 tubos de ensaio com 10 ml

cada, um para obtenção de plasma e outro para obtenção de soro. Para obtenção do plasma, os tubos de ensaios foram mantidos em banho de gelo e continham 1 ml de EDTA 0,2 M pH 7.4. Enquanto que as amostras sanguíneas para obtenção de soro eram mantidas em meio ambiente até a coagulação completa. Todas as amostras foram centrifugadas a 2000 rpm por 10 min. a 4°C. O soro e o plasma obtidos foram separados em 6 diferentes alíquotas e armazenados à temperatura de -70°C até serem utilizadas. As amostras sanguíneas foram mantidas em baixas temperaturas, durante todo o manuseio.

3.2.3 ENSAIOS IMUNOLÓGICOS

3.2.3.1 DOSAGEM DE C3d

A dosagem do C3d foi realizada no laboratório de Imunopatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

A presença do fragmento C3d no plasma dos pacientes e controles foi detectada por imunoelektroforese de difusão dupla de acordo com Brandeslund et al. (1981).

Esta técnica baseia-se no princípio de que proteínas carregadas eletricamente percorrem uma placa de gel contendo anticorpo anti C3c e anti C3d onde as moléculas de C3c são retidas na primeira metade da placa que contém anticorpo Anti C3c, permitindo que

apenas C3d alcance a outra metade da placa contendo Anti-C3d onde o mesmo é imunofixado.

Utilizou-se uma placa de vidro de 10X2,5 cm onde foram colocados dois tipos de gel de agarose (SEAKEM M.E, MARINE COLLOIDS, USA) a 0,8% em tampão tris-barbital pH 8,6 contendo 3% de anticorpo anti C3c humano (Rabbit Immunoglobulin to human C3c complement) e 0,5% de anti C3d (Rabbit Immunoglobulin to human C3d) (DAKOPATTS, Dinamarca).

Após completa polimerização do gel, 5 µl de plasma / EDTA diluído 1:3 em tampão tris-barbital pH 8.6 foram aplicados na altura do primeiro gel contendo anti C3c. A placa foi submetida a eletroforese por 16 horas à 160 V e 10 mA.

As concentrações de C3d foram estimadas através de uma curva padrão obtida pela ativação de um pool de soro normal com zimosan durante 5 dias à 37°C. Para este soro ativado foi atribuído o valor arbitrário de 1000 unidades / ml. Os resultados foram expressos em unidades arbitrárias por ml (UA/ml).

3.2.3.2 DOSAGEM DE C5b-9

As dosagens plasmáticas de C5b-9, foram realizadas no laboratório de Imunopatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, utilizando-se a técnica de ELISA (Enzyme-linked

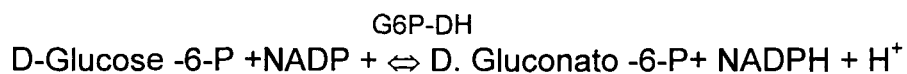
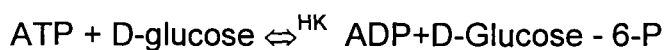
immunosorbent assay) e anticorpo monoclonal contra o antígeno expresso no complexo SC5b-9 de acordo com Mollnes et al 1985.

As placas de ELISA (Nunc Maxisorb, Copenhagem, Dinamarca), foram pré-incubadas com 50 μ l de anti SC5b-9 (1 mg/ml), diluídos 1:500 em tampão carbonato pH 9.6, e incubadas por uma noite à 4°C. Os passos seguintes de bloqueio e lavagem foram feitos com PBS contendo gelatina 0,25% (Sigma) e PBS contendo 0,1% Tween 20, respectivamente. Os plasmas diluídos 1:3 em PBS-EDTA foram aplicados em duplicatas e incubados por 60 min a temperatura ambiente. A placa foi tratada após lavagem em PBS-Tween com anti C5 humano de coelho (Dakopatts) e em seguida com anti-IgG de coelho conjugado com peroxidase (Dakopatts). Como substrato utilizou-se tabletes de OPD do Laboratório Organon. Esta reação foi interrompida com uma solução de HCL 2N. A densidade óptica foi lida em espectro fotômetro à 492-620 nm. Os resultados foram expressos em unidades arbitrárias/ ml e calculados através de uma curva padrão utilizando-se soro ativado por zimosan (25 μ g/ml por 30 min à 37° C, o qual continha uma concentração de 528 μ g / ml de SC5b9. Esta concentração foi determinada através de uma curva padrão do complemento SC5b-9 purificado.

3.2.4 DOSAGENS ENZIMÁTICAS

3.2.4 CREATINAQUINASE (CK)

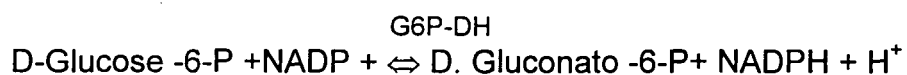
As dosagens de creatinaquinase, foram realizada no Laboratório de Bioquímica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, utilizando-se o método cinético UV (ativado com N-acetilcisteína), com reagente Merck, e princípio metodológico, CK ativada pela N-acetilcisteína (Nac) e determinada através das seguintes reações:



A razão de formação de NADPH é medida em 340 μm e é proporcional à atividade da CKMB presente na amostra. O analisador utilizado é bioquímico automatizado Cobas Mira, Roche Diagnostic Systems. Foram utilizados como controles: soro controle normal Roche, soro controle patológico Roche, Qualitrol (Merck), Qualitrol patológico (Merck). As determinações foram realizadas a 25°C.

3.2.4.2 CREATINAQUINASE-FRAÇÃO MB (CK-MB)

As dosagens de CK-MB, foram realizadas no Laboratório de Bioquímica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, utilizando-se o método imunoquímico UV, com reagente Boehringer Mannheim, e princípio metodológico em que as sub-unidades M são completamente inibidas por anticorpos específicos. A atividade da sub-unidade B residual, que corresponde à metade da atividade de isoenzima MB, é determinada através da seguinte seqüência de reações:



A razão de formação de NADPH é medida em 340 nm e é proporcional à atividade da CKMB presente na amostra. O analisador utilizado é o bioquímico automatizado Cobas Mira, Roche Diagnostic System. O controle utilizado foi Precinorm CKMB (BOEHRINGER MANNHEIM).

3.2.5 DOSAGEM DE ALFA-1-GLICOPROTEÍNA ÁCIDA

As dosagens de α -a-glicoproteína ácida foram realizadas no Laboratório de Bioquímica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, utilizando-se o método de nefelometria, com reagente Boehring (N Antiserum to Human acid α 1 Glicoprotein). No princípio metodológico a α 1 -glicoproteína ácida presente na amostra de soro forma complexos imunes com anticorpos específicos, presentes no reagente. As concentrações podem ser determinadas quantitativamente através da medição da luz dispersada por estes complexos formados. O analisador é Boehring Nephelometer, Boehring, com calibrador N Protein Standart Serun. Controle N/T Protein Control.

3.2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A metodologia estatística aplicada na análise dos dados foi a seguinte:

1. Recorreu-se à análise descritiva dos dados através de tabelas e quadros.
2. Para a comparação dos grupos foram utilizados
 - A - Testes paramétricos “t de Student” - para amostras independentes.
 - B - Testes não paramétricos “Mann Whitney”- para amostras independentes
 - C - Teste não paramétrico “Wilcoxon” para amostras relacionadas.Estes testes foram realizados através de software “Primer of Biostatistics”
3. Para amostras independentes “Qui-Quadrado com correção de Yates e ” Exato de Fisher” (ambos através de software “Epi-info”)
4. O nível de significância (ou probabilidade de) mínimo adotado de 5%.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 PACIENTES COM IAM - GRUPO 1

A idade dos pacientes estudados variou de 37 a 92 anos, com média de $58,4 \pm 14,5$ (média \pm desvio padrão), sendo 15 homens 88,2% e 2 mulheres 11,8%. Com relação ao tempo do início dos sintomas e a chegada ao hospital, quando os pacientes receberam o primeiro atendimento, este variou de 2 a 5 horas, ($3,2 \pm 1,0$). Nesta amostragem o tempo de hospitalização variou de 1 a 29 dias, ($10,2 \pm 8,5$); quatro indivíduos evoluíram com óbito e nestes o tempo de hospitalização variou de 1 a 5 dias; ($2,0 \pm 2,0$); treze pacientes receberam alta e a variação temporal foi de 6 a 29 dias, ($12,8 \pm 8,1$).

Os aspectos identificáveis no eletrocardiograma relacionavam-se à região acometida, e aos achados iniciais. Com relação à região acometida 12 pacientes (70,6%) apresentaram alterações na região anterior; 3, (17,6%) na região inferior e 2, (11,8%) em outras regiões. Quanto a descrição inicial, 9 pacientes, (52,9%) apresentavam onda Q com supradesnívelamento do segmento ST. Sete pacientes apresentaram elevação do segmento ST isoladamente; e 1

paciente (5,9%), não foi possível avaliar, por apresentar distúrbio de condução intraventricular.

O estudo cineangiocoronariográfico foi realizado em 14 pacientes (82,4%). Em 12 pacientes (70,6%), este procedimento realizou-se no primeiro dia e nos outros 2 pacientes esta avaliação foi feita no quarto e quinto dia. Um dos pacientes realizou dois procedimentos um deles no primeiro, e outro no décimo quarto dia. Três pacientes, (17,6%) não realizaram o cateterismo cardíaco. A descrição dos achados angiográficos demonstrou que 14 pacientes (82,4%) apresentavam lesão na artéria descendente anterior; 5 pacientes (29,4%) na coronária direita; 2 (11,8%) na artéria marginal esquerda e 2 pacientes, (11,8%) em outras artérias. Em 8 pacientes, (47%) encontrou-se lesão em mais de uma artéria coronária.

Apenas 1 paciente realizou trombolítico por via endovenosa, e dois pacientes (11,8%) realizaram intervenção cirúrgica.

A maior parte dos pacientes (76,5%), receberam alta hospitalar e não manifestaram complicações, hemodinâmicas ou clínicas, mesmo aqueles que foram submetidos a cirurgia, sendo então considerados como tendo boa evolução. Quatro pacientes (23,5%) foram a óbito, sendo considerados como tendo má evolução.

Os resultados obtidos na dosagem de C3d, SC5b-9, alfa 1 glicoproteína ácida, CK-MB e CK Total para o grupo de pacientes com IAM, estão demonstrados na tabela 1.

MARCADORES	AMOSTRAS	NÚMERO PACIENTES	MÉDIA	MÍNIMO - MÁXIMO
C3d U.A/ml	1 ^a	14	368,8	180 - 750
	2 ^a	11	473,6	110 - 1200
	3 ^a	10	563,0	110 - 1200
	4 ^a	08	577,5	75 - 1500
C3b-9 U.A/ml	1 ^a	10	246,0	75 - 750
	2 ^a	09	149,4	100 - 240
	3 ^a	05	108,0	75 - 125
	4 ^a	04	112,5	100 - 125
Alfa 1 GP ácida mg/dl	1 ^a	17	155,3	89 - 376
	2 ^a	14	105,6	69 - 144
	3 ^a	13	129,9	89 - 188
	4 ^a	10	147,2	92 - 178
CK-MB U/L	1 ^a	17	8,7	1,0 - 45,0
	2 ^a	14	67,0	8,0 - 157,0
	3 ^a	13	35,0	2,0 - 99,0
	4 ^a	10	2,4	1,0 - 4,0
Ck Total U/L	1 ^a	17	95,9	11,0 - 343,0
	2 ^a	14	753,1	17,0 - 2670,0
	3 ^a	13	402,4	33,0 - 820,0
	4 ^a	10	34,6	10,0 - 68,0

Tabela 1 - Resultados obtidos dos marcadores investigados nos pacientes com IAM.

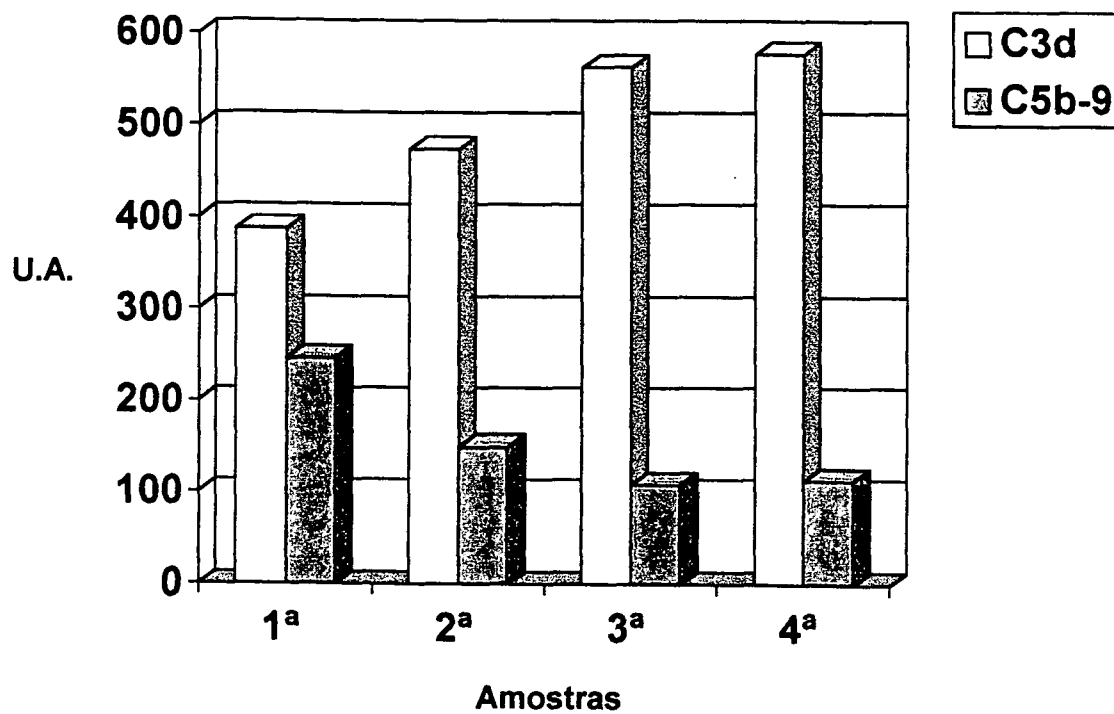


Gráfico 1- Médias de C3d e C5b-9 no Grupo 1 (IAM)

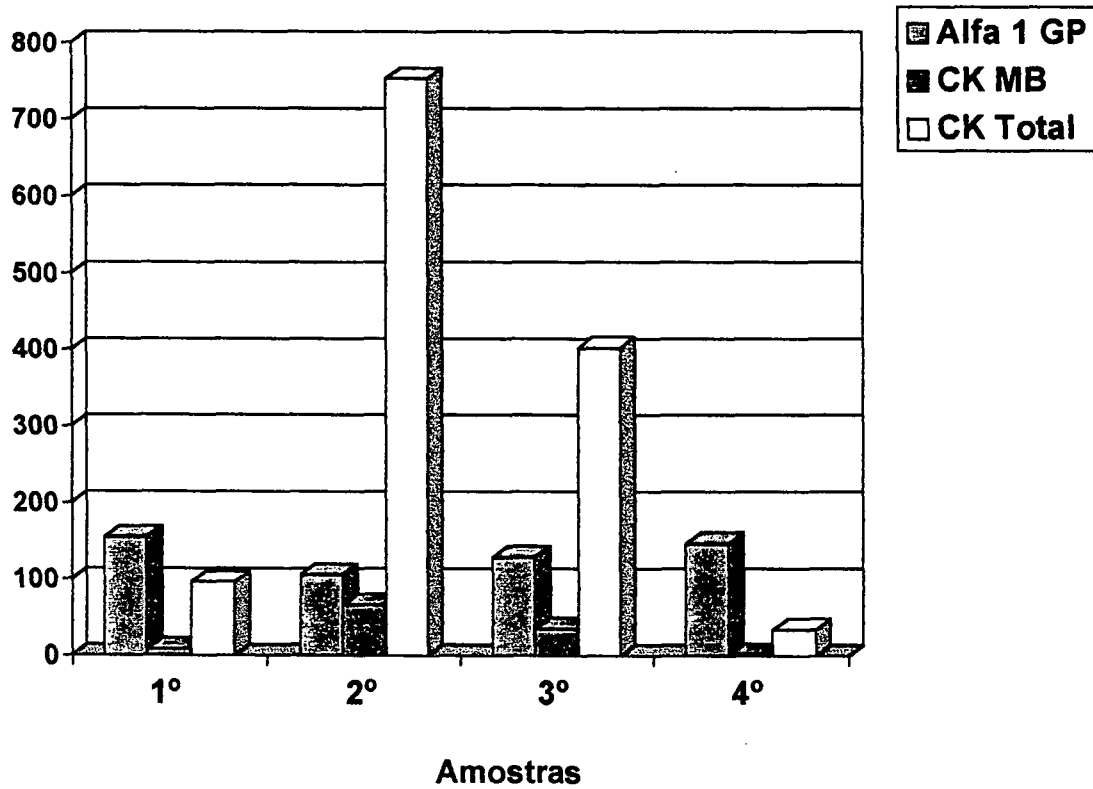


Gráfico 2- Médias de Alfa 1 Glicoproteína Ácida (Alfa 1 GP), CK MB e CK Total no Grupo 1 (IAM)

Unidades de Alfa 1 GP= mg/dl; Unidades de CK MB e CK Total= U/l

4.2 - PACIENTES SUBMETIDOS A CATETERISMO - GRUPO 2

A idade neste grupo variou de 19 a 64 anos, ($48,6 \pm 11,0$) sendo 8 homens (47,1%) e 9 mulheres (52,9%).

No Estudo Hemodinâmico os laudos mostraram os seguintes resultados: 2 pacientes (11,8%) ventrículo normal; 8 pacientes com Hipertrofia Ventricular Esquerda (47,1%); 4 (23,5%) com Hipocontratilidade difusa; 3 pacientes (17,6%) acinesia localizada, e em um paciente prolapso mitral. Um dos pacientes apresentou dois tipos de anormalidades - Hipocontratilidade difusa e acinesia localizada. Os resultados obtidos estão demonstrados na Tabela 2.

Marcadores	Número de pacientes	Média	Mínimo-Máximo
C3d-U.A./ml	17	142,6	100 - 375,0
C5b-9-U.A./ml	9	83,9	70 - 120,0
AL 1 GP-a mg/dl	17	96,8	66,0 - 114,0
CKMB U/L	17	4,8	2,0 - 14,0
CK Total U/L	17	42,1	10,0 - 186,0

Tabela 2 - Resultados obtidos dos marcadores investigados nos pacientes submetidos a cateterismo.

4.3 - PACIENTES NORMAIS - GRUPO 3

Dos controles normais 8 indivíduos eram do sexo masculino, (61,5%) e 5 do sexo feminino (38,5%). A idade variou de 26 a 55 anos ($39,9 \pm 7,3$).

Os resultados dos marcadores deste grupo estão representados na tabela 3.

Marcadores	Número de pacientes	Média	Mínimo-Máximo
C3d-U.A./ml	13	---	menor 75 - menor 75
C5b-9-U.A./ml	13	---	menor 50 - menor 50
AL 1 GP-a mg/dl	13	89,5	55,0 - 179,0
CKMB U/L	13	7,1	3,0 - 12,0
CK Total U/L	13	50,8	21,0 - 155,0

Tabela 3 - Resultados obtidos dos marcadores estudados nos controles normais.

4.4 - COMPARAÇÕES DOS VALORES OBTIDOS DOS DIFERENTES MARCADORES ENTRE PACIENTES COM IAM, SUBMETIDOS A CATETERISMO E CONTROLES NORMAIS

4.4.1 - Comparações de C3d

Houve significância estatística em todas as comparações entre os grupos 1,2 e 3, sobretudo, nos grupos IAM x normais e cateterismo x normais, conforme evidenciado na tabela 4.

Marcadores	Teste aplicado	Nível de Significância
IAM 1 ^a x Cateterismo	Mann-Whitney	p < 0,0001
IAM 2 ^a x Cateterismo	Mann-Whitney	p = 0,005
IAM 3 ^a x Cateterismo	Mann-Whitney	p = 0,008
IAM 4 ^a x Cateterismo	Mann-Whitney	p = 0,042
IAM 1 ^a x Normais	Mann-Whitney	p < 0,0001
IAM 2 ^a x Normais	Mann-Whitney	p < 0,0001
IAM 3 ^a x Normais	Mann-Whitney	p < 0,0001
IAM 4 ^a x Normais	Mann-Whitney	p < 0,0001
Cateterismo x normais	Mann-Whitney	P < 0,0001

Tabela 4: Valores de p obtidos na comparação dos resultados de C3d.

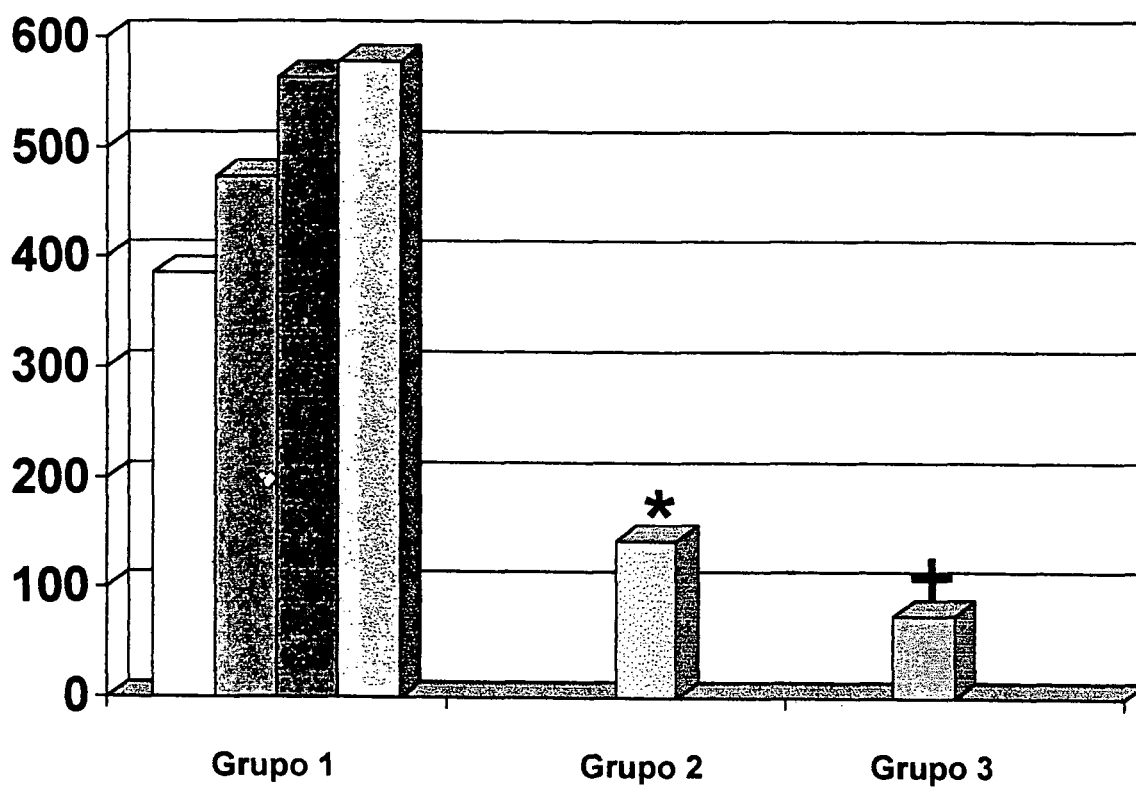


Gráfico 3- Médias de C3d nos Grupos 1, 2 e 3

* Menor que amostras do grupo 1

+ Menor que amostras do grupo 1 e 2

4.4.2 - COMPARAÇÕES DE C5b-9

APRESENTAM DIFERENÇAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS

Todos os resultados foram significativamente estatísticos,

sobretudo, as comparações entre o grupo IAM e normais, e entre grupo cateterismo e normais. Tabela 5.

Marcadores	Teste aplicado	Nível de Significância
IAM 1ª x Cateterismo	Mann-Whitney	p = 0,002
IAM 2ª x Cateterismo	Mann-Whitney	p = 0,003
IAM 3ª x Cateterismo	Mann-Whitney	p = 0,040
IAM 4ª x Cateterismo	Mann-Whitney	p = 0,033
IAM 1ª x Normais	Mann-Whitney	p < 0,0001
IAM 2ª x Normais	Mann-Whitney	p < 0,0001
IAM 3ª x Normais	Mann-Whitney	p < 0,0001
IAM 4ª x Normais	Mann-Whitney	p < 0,0001
Cateterismo x normais	Mann-Whitney	P < 0,0001

Tabela 5: Valores de p obtidos na comparação dos resultados de C5b-9.

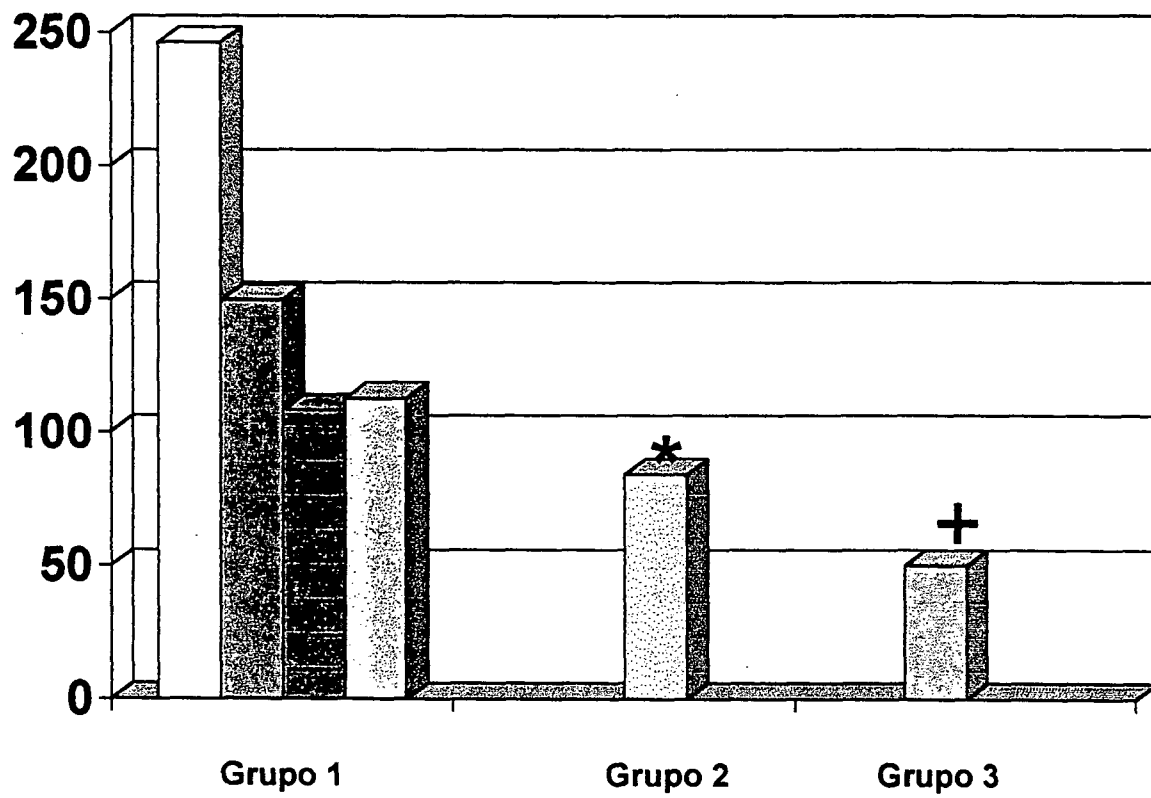


Gráfico 4- Médias de C5b-9 nos Grupos 1, 2 e 3

* Menor que amostras do grupo 1

+ Menor que amostras dos grupos 1 e 2

4.4.3 - Comparações de Alfa 1-glicoproteína ácida

Com relação a este marcador, não houve significância na 2ª amostra do grupo IAM, comparada com o grupo cateterismo ($p = 0,193$), na comparação entre os grupos cateterismo e normais com ($p = 0,071$) -

Tabela 6.

Marcadores	Teste aplicado	Nível de Significância
IAM 1ª x Cateterismo	Mann-Whitney	$p < 0,0001$
IAM 2ª x Cateterismo	t de Student	$p = 0,193$
IAM 3ª x Cateterismo	t de Student	$p = 0,0001$
IAM 4ª x Cateterismo	Mann-Whitney	$p = 0,0001$
IAM 1ª x Normais	Mann-Whitney	$p < 0,0001$
IAM 2ª x Normais	Mann-Whitney	$p = 0,029$
IAM 3ª x Normais	Mann-Whitney	$p < 0,0001$
IAM 4ª x Normais	Mann-Whitney	$p = 0,002$
Cateterismo x normais	Mann-Whitney	$P < 0,071$

Tabela 6 - Valores de p obtidos na comparação dos resultados de alfa 1 glicoproteína ácida.

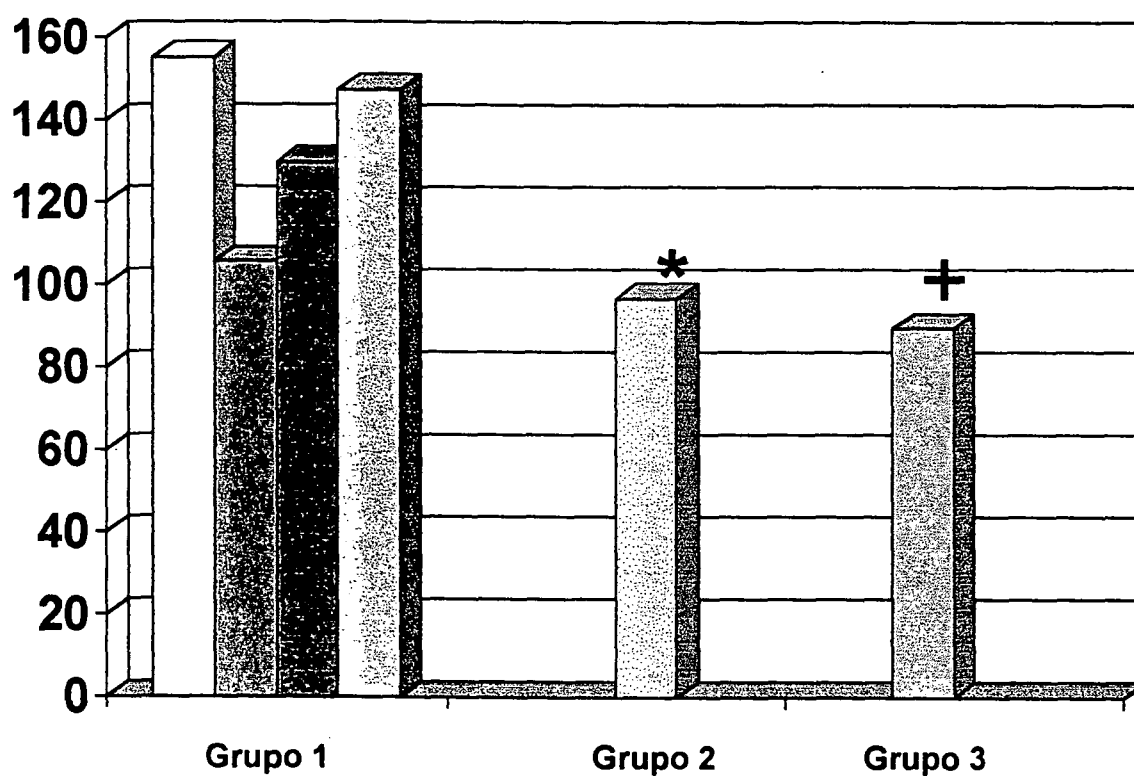


Gráfico 5- Médias de ALFA 1 Glicoproteína Ácida nos Grupos 1, 2 e 3

* Menor que amostras 1, 3 e 4 do grupo 1
+ Menor que todas as amostras do grupo 1

4.4.4 - Comparações de CK MB.

Nas comparações entre grupo IAM e grupo cateterismo, houve significância nas amostras 2 e 3 com $p < 0,0001$. Entre os grupos IAM e normais houve significância, na 2ª, 3ª e 4ª amostras com $p < 0,0001$.

Tabela 7

Marcadores	Teste aplicado	Nível de Significância
IAM 1ª x Cateterismo	Mann-Whitney	$p = 0,422$
IAM 2ª x Cateterismo	Mann-Whitney	$p < 0,0001$
IAM 3ª x Cateterismo	Mann-Whitney	$p < 0,0001$
IAM 4ª x Cateterismo	Mann-Whitney	$p = 0,071$
IAM 1ª x Normais	Mann-Whitney	$p = 0,257$
IAM 2ª x Normais	Mann-Whitney	$p < 0,0001$
IAM 3ª x Normais	Mann-Whitney	$p < 0,0001$
IAM 4ª x Normais	Mann-Whitney	$p < 0,0001$
Cateterismo x Controle	Mann-Whitney	$P = 0,024$

Tabela 7: Valores de p obtidos nas comparações dos resultados de CK MB.

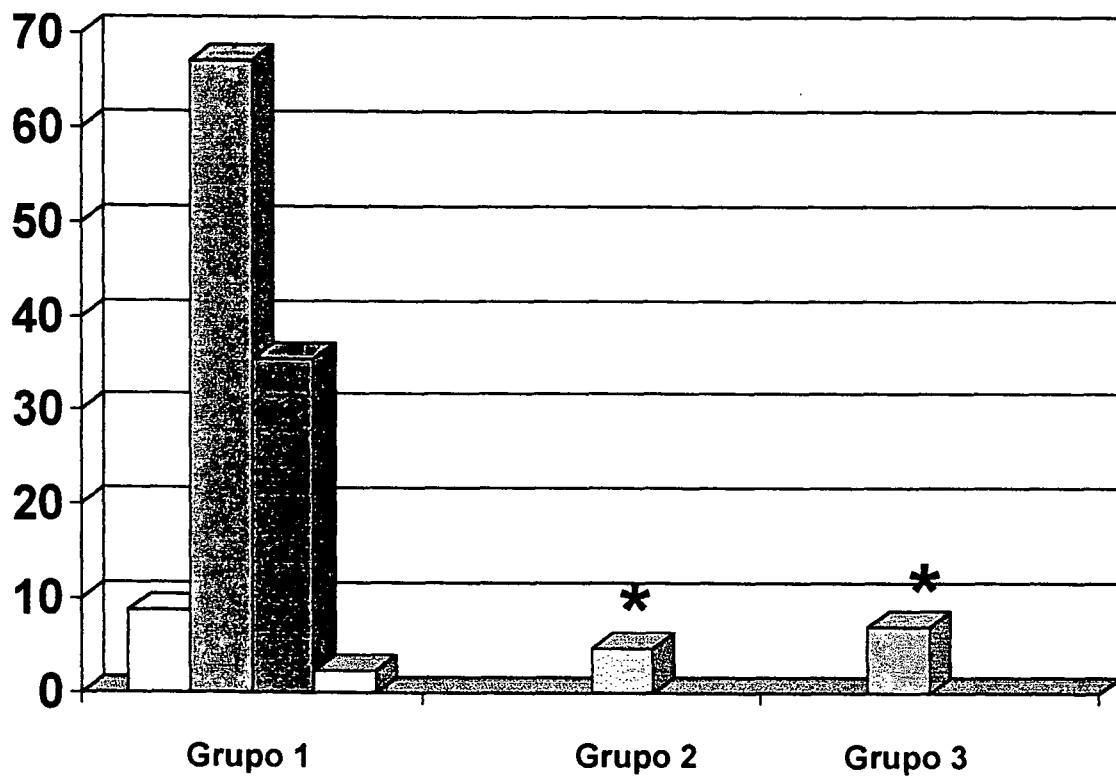


Gráfico 6- Médias dos Valores de CK-MB nos Grupos 1, 2 e 3

* Menor que amostras 2 e 3 do grupo 1

4.4.5 - Comparações de CK Total

Neste marcador não observou-se significância na 4ª amostra quando comparou-se IAM x cateterismo e na 2ª e 4ª amostras quando comparou-se IAM x Normais, e ainda quando foi comparado cateterismo x Normais, conforme evidenciado na Tabela 8.

Marcadores	Teste aplicado	Nível de Significância
IAM 1ª x Cateterismo	Mann-Whitney	p = 0,004
IAM 2ª x Cateterismo	Mann-Whitney	p < 0,0001
IAM 3ª x Cateterismo	Mann-Whitney	p < 0,0001
IAM 4ª x Cateterismo	Mann-Whitney	p = 0,860
IAM 1ª x Normais	Mann-Whitney	p = 0,057
IAM 2ª x Normais	Mann-Whitney	p < 0,0001
IAM 3ª x Normais	Mann-Whitney	p < 0,0001
IAM 4ª x Normais	Mann-Whitney	p = 0,198
Cateterismo x normais	Mann-Whitney	p = 0,400

Tabela 8: Valores de p obtidos nas comparações dos resultados de CK

Total

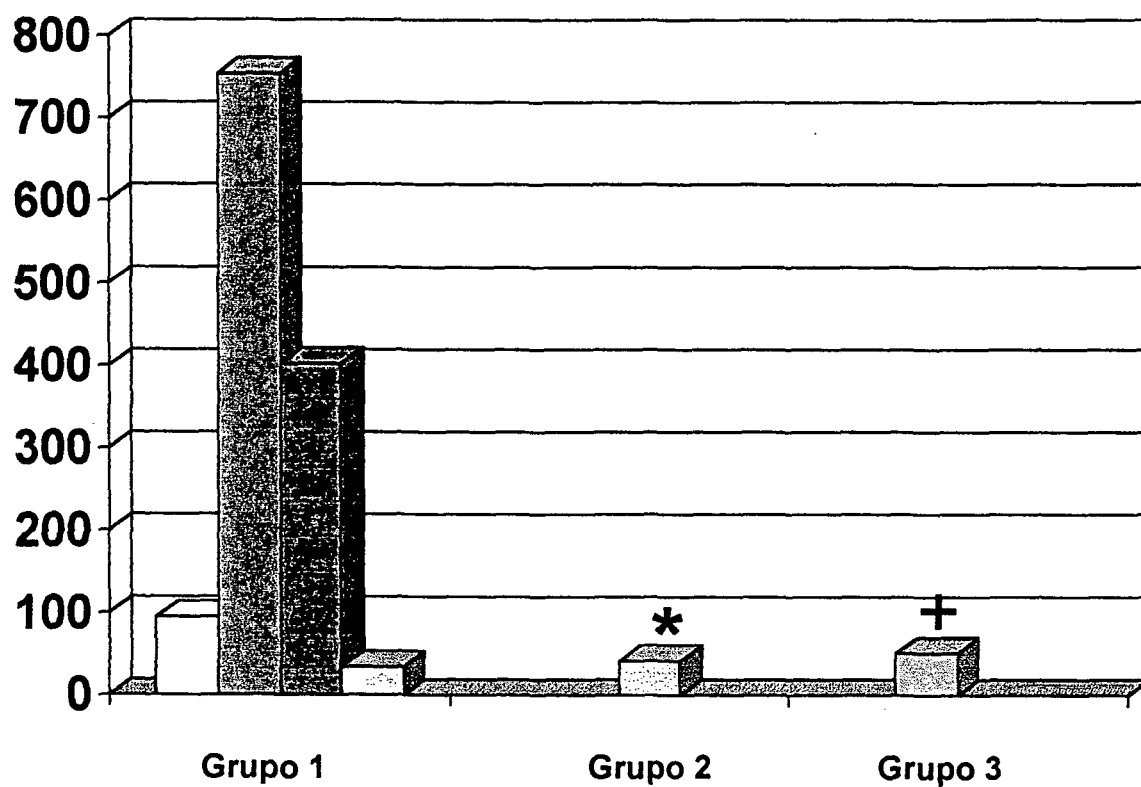


Gráfico 7- Médias dos Valores de CK Total nos Grupos 1, 2 e 3

*Menor que amostras 1, 2 e 3 do grupo 1

+ Menor que amostras 2 e 3 do grupo 1

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Evidências sobre o papel do sistema complemento no Infarto Agudo do Miocárdio se encontram documentadas em trabalhos experimentais, em análises imunocitoquímicas de necrópsias e em dosagens plasmáticas do complexo de ataque a membrana no plasma de pacientes (YASUDA, M. et al., 1990; LANGLOIS, et al., 1988; REYES, P.A. et al., 1984; GUKASIAN, et al, 1980).

Sugere-se que o papel do complemento no IAM seja mediado em primeiro lugar, por ação lítica direta do complexo de ataque a membranas pelo efeito indireto das anafilotoxinas C3a e C5a, que são hábeis em recrutar polimorfonucleares para o sítio isquêmico (KILGORE, K.S. et al., 1994). Os polimorfonucleares e o complexo C5b-9 contribuem na remoção das células não viáveis e na necrose do tecido cardíaco.

No trabalho experimental de MAROKO et al., 1978, mostrou-se que o fator veneno de cobra, (FVC) quando administrado, precocemente, evitava o dano miocárdico, e como consequência, ocorria menor redução da creatinaquinase tecidual, e diminuição da atividades de fatores quimiotáticos havendo assim uma desprezível infiltração de PMN.

Em 1990, WEISMAN et al., estudando ratos, no sétimo dia após oclusão da coronária, mostraram que a inflamação miocárdica e a necrose são minimizadas com administração de SCR1 humano, por diminuir a extensão e a incidência de Infarto transmural. Num segundo

grupo deste experimento estes autores analisaram ratos mortos 3 horas após a oclusão coronariana, verificando depósitos de C5b-9 ao longo da superfície endotelial. Tais achados evidenciam que o complemento contribui para a injúria tecidual na fase precoce da reperfusão.

Estes achados foram comprovados subsequente por HOMEISTER et al., em 1992 e 1993, usando SCR1 em coelhos, e por SHANDELYA et al., 1993 em ratos. Estes últimos autores evidenciaram ainda, SCR1 atuou como potente inibidor da ativação de PMN mediada por C e a geração de radicais livres de oxigênio.

Mais recentemente AMSTERDAM et al., 1995, demonstraram em porcos que um anticorpo monoclonal específico contra C5a, não influenciava a formação de C5b-9, porém inibia "in vitro" a quimiotaxia, agregação, a degranulação e a formação de superóxido pelos neutrófilos, levando a uma diminuição da extensão da área infartada em 38%. Estes autores demonstraram um importante papel da via alternativa de ativação do C e de C5a na propagação da injúria cardíaca durante a reperfusão.

No estudo de PINCKARD et al., 1980; Mc MANUS et al., 1983, em babuínos mortos após oclusão coronariana (24 horas) evidenciou-se que as proteínas do complemento são encontradas somente na área infartada, na forma de intensos depósitos teciduais sugerindo que a ativação do C ocorra "in situ".

SCHÄFER et al., 1986, demonstraram exclusivos e intensos depósitos de C5b-9 em áreas infartadas com uma mínima presença de proteína S, sugerindo uma ação citolítica dos complexos C5b-9. Estes autores observaram ainda, depósitos de C5b-9 ao longo da membrana celular, sugerindo que o complemento não é ativado apenas após a lise celular secundária à isquemia, mas sim primariamente danificando estas células pela formação de poros nas suas membranas.

Em 1992 VAKEVA et al., demonstraram a presença do inibidor de C5b-9, CD 59, ligado a membrana que após a deposição de C5b-9 na área infartada, tende a desaparecer. Estes mesmos autores em 1994, concluíram que o complemento ataca o miocárdio de 2 maneiras: na primeira a ativação de enzimas proteolíticas, do sistema fibrinolítico e a perda dos reguladores de membrana, levam à ativação do complemento e a conseqüente deposição de C5b-9 com lise celular. Na segunda, a descontinuidade da membrana celular com conseqüente exposição e perda dos constituintes intra-celulares, ativa o sistema complemento.

A primeira evidência da ativação do complemento no plasma de pacientes com IAM é de PINCKARD et al., 1975, que observaram níveis baixos das proteínas nativas C1, C4 e C3, com uma diminuição máxima após 24 horas de hospitalização. VERSEY e GABRIEL (1974), dosaram os produtos de degradação de C3 e C4 (C3c) e (C4i) encontrando um aumento destes produtos somente em 4 de 45 pacientes com IAM. Todavia, três pacientes desenvolveram síndrome de Dressler,

caracterizada por pericardite e pleurite auto-imune. Níveis aumentados de C3 e C4 foram também observados por GUKASIAN et al., (1980) em pacientes com IAM nas primeiras 24 horas.

Em 1984, no Instituto de Cardiologia do México, foram estudados 53 pacientes com IAM, nas primeiras doze horas do evento agudo e comparados com 25 controles normais. Neste estudo observou-se níveis elevados de produtos de degradação de C3 em 30% dos pacientes com IAM e 8% nos controles normais. Constatou-se ainda que nos pacientes com IAM extenso, maiores foram os níveis de ativação do complemento (REYES et al., 1984). Por outro lado LANGLOIS & GAWRYL (1988) encontraram níveis plasmáticos elevados de vários sub-produtos do complemento após sua ativação em pacientes com IAM não complicado com síndrome de Dressler. Estes autores observaram os maiores níveis de ativação do complemento na admissão hospitalar, observando níveis de SC5b-9 aumentados em até 32 vezes; do complexo inibidor C1r C1s-C1 aumentado em até 8 vezes e de C3bBbP, C3a e C5a aumentados 2 vezes. YASUDA et al., 1990 estudaram 31 pacientes com IAM, 17 pacientes com angina instável, 19 pacientes com angina estável e 20 controles voluntários, verificando níveis aumentados no plasma de C4d, Bb e SC5b-9 no grupo IAM e de C3d no grupo IAM e de angina instável. Os níveis de SC5b-9 relacionam-se positivamente com o pico de creatinaquinase e inversamente com a fração de ejeção, e mostraram-se mais elevados nos pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva pós

IAM, quando comparados com aqueles que não desenvolveram esta complicação. Estes autores demonstraram a ativação do sistema complemento pós IAM e sua provável associação com o dano miocárdico.

No presente estudo selecionamos de forma aleatória e consecutiva 17 pacientes que chegaram ao Hospital Universitário Cajuru com critérios clínicos de IAM (HUGGINS et al., 1996) em até 6 horas antes de sua admissão, e comparamos estes pacientes com dois grupos controles. Um dos grupos controles foi constituído de 17 pacientes que realizaram estudo cineangiocoronariográfico para investigação de dor torácica, com laudo de artérias normais e o outro de 13 pessoas voluntárias normais.

Com relação às alterações clínicas constatou-se que 70,6% dos pacientes apresentavam infarto anterior e nas alterações eletrocardiográficas iniciais em (52,9%) dos pacientes observou-se supradesnível do segmento ST e onda Q. Apenas (17,6%) dos indivíduos estudados não realizaram estudo hemodinâmico, e dos que realizaram (82,4%) apresentaram lesões do ramo descendente anterior. A maior parte dos pacientes (70,6%) realizaram a coronariografia no primeiro dia de internamento. Angioplastia foi realizada em (58,8%), cirurgia em (11,8%) e trombolítico em (5,9%) dos pacientes. O uso de medidas clínicas variou no grupo estudado, conforme critério do médico atendente. Receberam alta do Hospital (76,5%) dos pacientes e o seu

tempo de permanência no hospital variou de $12,8 \pm 8,1$ dias. Quatro pacientes (23,5%) evoluíram com óbito entre o 1º e 5º dia de hospitalização.

É importante salientar que na literatura os intervalos entre o início da dor e a coleta do material para análise são variados, chegando a ser de até 24 horas após o início dos sintomas. Existe também discrepância quanto ao número de amostras em geral única. (YASUDA et al., 1990; LANGLOIS, et al., 1988; REYES et al., 1984; GUKASIAN et al., 1980).

No presente trabalho o tempo médio do início da dor até a primeira coleta foi de $3,2 \pm 1,0$ horas, sendo ainda realizadas 3 outras coletas consecutivas nos períodos de 6 e 12 horas após a admissão e na alta hospitalar. Desta maneira foi possível observar uma alteração mais precoce dos marcadores utilizados, após o início da dor.

Uma observação importante neste estudo foi a elevação significativa dos níveis de C3d e SC5b-9 já na 1ª amostra dos pacientes com IAM, ($p < 0,0001$) quando comparados aos pacientes de cateterismo e normais. Sendo estas alterações mais precoces do que as observadas nos marcadores habituais CK MB e CK Total.

Observamos um aumento significativo de C3d e SC5b-9 nas 4 amostras, porém o aumento dos níveis de SC5b-9 foi mais nítido nas 2 primeiras amostras com ($p = 0,002$, e $p = 0,003$), respectivamente quando comparados com os pacientes de cateterismo e ($p < 0,0001$ e $p < 0,0001$) quando comparados com os controles normais.

Estes achados confirmam os dados da literatura quanto a ativação do sistema complemento até a formação do complexo de ataque a membrana no IAM e sugerem um papel precoce do complemento na injúria tecidual do IAM. Sendo que tanto a elevação de C3d quanto de C5b-9 foram detectados no plasma anteriormente as alterações dos marcadores habituais CK MB e CK Total. Os achados de YASUDA (1990) afirmando que o pico da elevação de SC5b-9 coincide com o pico de elevação da CK não foram observados neste trabalho.

Os níveis de C3d e de SC5b-9 mostraram-se elevados nos pacientes com cateterismo quando comparados com os controles normais ($p < 0,0001$) para ambos, porém foram menores que os observados no IAM.

Estes achados no grupo de cateterismo sugerem que o complemento é ativado durante o estudo hemodinâmico, porém com menor intensidade do que no IAM. Não encontramos na revisão de literatura nenhum estudo comentando estas observações. A maior parte dos pacientes com IAM realizaram estudo hemodinâmico (82,4%).

A afirmação de que infartos mais extensos, ou com pior evolução apresentam níveis maiores de SC5b-9, não foi possível avaliar neste estudo, sobretudo pelo número pequenos de casos estudados com má evolução. No entanto de todas as variáveis estudadas, o complexo de ataque a membrana, SC5b-9, foi o que apresentou a maior elevação dos

seus níveis nos casos de IAM que foram a óbito quando comparados com os pacientes que apresentaram boa evolução ($p < 0,06$).

O número de pacientes, não foi suficiente para que pudéssemos correlacionar a região do infarto com alterações dos marcadores estudados.

Alfa 1 glicoproteína ácida aumentou discretamente na 1^a, 3^a e 4^a amostras no grupo IAM e quando comparadas com os controles, não foi significativa para o grupo submetido a cateterismo na 2^a amostra ($p = 0,193$), apresentando resultado idêntico para os controles normais na 2^a amostra ($p = 0,029$). Quando comparamos os controles entre si, não notamos diferença significativa ($p = 0,071$).

SHESTAKOV et al., (1975) demonstraram que os níveis de mucoproteína elevam-se de forma mais determinante a partir da 3^o ou 4^o dia do IAM e permanecem elevados por 4 semanas, normalizando-se aproximadamente na 7^a semana.

Os marcadores CK MB e CK Total elevaram-se significativamente no grupo IAM sobretudo na 2^a e 3^a amostras, e a comparação de ambas com os controles submetidos a cateterismo foi significativa ($p < 0,0001$) na 2^a e 3^a amostras, estes são também os achados observados, quando comparamos com o Grupo Controle de pacientes normais. Estes dados confirmam os relatos de literatura (ADAMS et al., 1993), onde foi demonstrado que CK Total e CK MB tem

níveis plasmáticos alterados entre 4 e 8 horas após o IAM e que desaparecem em 2 a 3 dias.

Os trabalhos já descritos são em sua maioria experimentais e naqueles realizados em seres humanos as amostras não foram colhidas seqüencialmente. Não encontramos trabalhos semelhantes na literatura nacional.

Considerando-se o envolvimento do sistema complemento no processo fisiopatológico do dano celular miocárdico, e a importância social do infarto do miocárdio deve-se procurar medidas terapêuticas para inibi-lo o mais precocemente possível.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

1. O sistema complemento é ativado precocemente no Infarto Agudo no Miocárdio.
2. O C3d é um marcador sensível de ativação do complemento no Infarto Agudo do Miocárdio, apresentando desde a admissão até a alta hospitalar valores aumentados em relação a indivíduos normais ou submetidos a cateterismo cardíaco.
3. O C5b-9 apresenta níveis mais elevados em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio do que em indivíduos normais ou submetidos a cateterismo cardíaco, porém com alterações detectadas menos frequentemente do que C3d.
4. Pacientes submetidos a cateterismo cardíaco, mesmo apresentando artérias coronárias normais, apresentam níveis de C3d e C5b-9 mais elevados que indivíduos normais sem exposição a procedimentos invasivos.
5. C3d e C5b-9 mostram-se elevados no Infarto Agudo do Miocárdio, com detecção sérica prematura em relação as enzimas CK Total e CKMB.

ANEXOS

GRUPO 1 = IAM																					
PACIENTE		1º					2º					3º					4º				
		C ₅ B ₉	C ₃ D	A ₁ GP _{ac}	CKMB	CKtotal	C ₅ B ₉	C ₃ D	A ₁ GP _{ac}	CKMB	CKtotal	C ₅ B ₉	C ₃ D	A ₁ GP _{ac}	CKMB	CKtotal	C ₅ B ₉	C ₃ D	A ₁ GP _{ac}	CKMB	CKtotal
2	ERA	75	750	376	45	207	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
12	YM	110	NR	124	3	11	ND	NR	102	8	17	ND	NR	120	2	33	ND	NR	131	2	39
6	DB	120	375	217	1	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
8	TJFM	120	750	143	2	32	ND	180	125	51	744	ND	180	136	11	252	ND	330	164	1	20
11	ECZ	120	NR	104	7	73	185	NR	103	52	530	120	NR	119	21	322	ND	NR	171	1	19
13	MPD	120	700	143	1	134	100	700	123	133	1.732	120	850	124	41	733	125	850	171	3	55
14	PPS	125	390	134	5	48	100	1200	100	63	443	100	1200	143	57	454	100	1500	168	3	10
7	MEK	170	190	126	10	29	120	650	144	11	81	ND	850	188	22	208	NR	NR	NR	NR	NR
16	RW	750	375	142	5	172	140	330	121	26	277	125	750	142	36	397	NR	NR	NR	NR	NR
17	WLW	750	280	113	15	45	100	300	95	116	814	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
1	CM	ND	375	144	4	76	ND	110	109	101	1.291	ND	110	133	27	321	125	110	178	2	17
3	AAMF	ND	180	160	4	132	180	700	118	36	253	ND	650	135	16	211	ND	375	124	3	68
4	FAC	ND	315	97	20	343	180	180	82	48	711	ND	330	106	20	363	ND	420	152	2	25
5	CK	ND	375	102	2	83	ND	750	85	106	803	ND	600	99	53	529	ND	960	121	4	64
9	OP	ND	180	89	4	47	ND	110	69	157	2.670	75	110	89	56	820	100	75	92	3	29
10	IMM	ND	NR	133	3	41	240	NR	103	30	178	ND	NR	154	99	588	NR	NR	NR	NR	NR
15	AP	ND	180	293	17	124	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Número	10	14	17	17	17	9	11	14	14	14	5	10	13	13	13	4	8	10	10	10
	Média	246,000	386,786	155,294	8,706	95,882	149,444	473,636	105,643	67,000	753,143	108,000	563,000	129,846	35,462	402,385	112,500	577,500	147,200	2,400	34,600
	Desvio Padrão	266,602	204,954	74,980	10,970	84,350	49,526	350,036	19,704	47,247	727,332	20,797	369,054	25,491	25,915	220,793	14,434	488,394	28,584	0,966	20,844
	Mínimo	75,0	180,0	89,0	1,0	11,0	100,0	110,0	69,0	8,0	17,0	75,0	110,0	89,0	2,0	33,0	100,0	75,0	92,0	1,0	10,0
	Máximo	750,0	750,0	376,0	45,0	343,0	240,0	1.200,0	144,0	157,0	2.670,0	125,0	1.200,0	188,0	99,0	820,0	125,0	1.500,0	178,0	4,0	68,0
	Mediana	126,6	375,6	154,6	4,6	73,6	146,6	336,6	103,6	51,6	626,6	126,6	825,6	133,6	27,6	363,6	112,5	397,5	158,6	2,5	27,6
	% Desvio	108,4	53,0	48,3	126,0	88,0	33,1	73,9	18,7	70,5	96,6	19,3	65,6	19,6	73,1	54,9	12,8	84,6	19,4	40,3	60,2

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referências Bibliográficas

1. ADAMS, J. E., BODOR, G. S., DAVILA- ROMAN, V. G., et al.: Cardiac troponin I: A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 88: 101, 1993.
2. ADAMS, J., III, ABENDSCHEIN, D., and JAFFE, A.: Biochemical markers of myocardial injury: Is MB creatine kinase the choice for the 1990s /. *Circulation* 88:750, 1993.
3. AMERICAN HEART ASSOCIATION : Heart and stroke facts: 1996 Statistical suplement. Dallas, Americam Heart Association, 1996, pp. 1-23.
4. AMSTERDAM, E. A., STAHL,G. L., HUI-LIN, P., RENDIG, S. V., FLETCHER, M. P., LONGHURST, J. C.: Limitation of reperfusion injury by a monoclonal antibody to C5a during myocardial infarction in pids. *Am. J. Physiol.* 268:H.457, 1995.
5. BAIN, R. J., FOX, J. P., JAGGER, J., et al.: Serum cortisol levels predict infarct size and patient mortality. *Int. J. Cadiol.* 37:145, 1992.
6. BAKKER, A . J., GORGELS, J. P. M. C., VAN VLIES, B., et al.: Contribution of creatine kinase MB mass concentration at admission to eraly diagnosis of myocardial infarction. *Br Heart J.* 72:112, 1994.
7. CEREMUZYNSKI, L.: Hormonal and metabolic reactions enoked by acute myocardial infarction. *Circ. Res.* 48:767,1991.

8. CONSTANTINIDES, P.: Plaque fissures in human coronary thrombosis. *J. Athero. Res.* 6:1, 1966.
9. CRAWFORD, M. H., GROVER, F. L., KOLB, W. P., Mc MAHAN, C. A., O'ROURKE, R. A., L. M., PINCKARD, R. N.: Complement and neutrophil activation in the pathogenesis of ischemic myocardial injury. *Circulation* 78:1449-1458, 1988.
10. DA LUZ, P. L., CAVAILLES, J. M., MICHAELS, S., et al.: Oxygen delivery, anoxic metabolism and hemoglobin- oxygen affinity (P50) in patients with acute myocardial infarction and shock. *Am. J. Cardiol.* 36:148, 1975.
11. DANCHIN, N.: Is myocardial revascularization fortight coronary stenosis always necessary? *Viewpoint. Lancet.* 342:224, 1993.
12. DAVIES, M. S., RICHARDSON, P. D., WOOLF, N.: Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br. Heart J.* 69: 377-382, 1993.
13. DREYER, W. J., MICHAEL, L.H., NGUYEN, T., SMITH, C.W., ANDERSON, D. C., ENTMAN, M. L., ROSSEN, R. D.: Kinetics of C5a release in cardiac lymph in dogs experiencing coronary artery ischemia reperfusion injury. *Cir. Res.* 65:1751-1762, 1989.

14. DREYER, W. J., SMITH, C. W., MICHAEL, L. H., ROSSEN, R. D., HUGHES, B. J., ENTMAN, M. L., ANDERSON, D. C.: Canine neutrophil activation by cardiac lymph obtained during reperfusion of ischemic myocardium. *Cir. Res.* 65:1751-1762, 1989.
15. DZAV, V. J., GIBBONS, G. H., COOKE, J. P., et al.: Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation* 87:705, 1993.
16. ENGLER, R. L., DAHLGREN, M. D., MORRIS, D. D., et al.: Role of leukocytes in response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. *Am. J. Physiol.* 251:H314, 1986.
17. FALK, E., SHAH, P. K., and FUSTER, V.: Coronary plaque disruption. *Circulation* 92:657, 1995.
18. FALK, E., SHAH, P. K., FUSTER, V.: Coronary plaque disruption. *Circulation* 92: 657-663, 1995.
19. FALLON, J. T.: Pathology of myocardial infarction and reperfusion- In Fuster, V., Ross, R., and Topol, E. J. (eds): *Atherosclerosis and coronary disease*. Philadelphia. Lippincott- Raven, 1996, pp.791-796.
20. FEARON, D. T.: Complement Receptors and Immune Complex Disease. *Hospital Practice*, Vol: 15, p. 63-72, Aug. 1988.
21. FITZGERALD, D. J., ROY, L., CATELLA, F., et al.: Platelet activation in unstable coronary disease. *N. England. J. Med.* 315:983, 1986.
22. FORRESTER, J. S., WYATT, H. L., et al.: Functional significance of regional ischemic contraction abnormalities. *Circulation* 54:64, 1976.

23. FREUDENBERGER, R., and FUSTER, V.: Acute coronary syndromes: Thrombosis and thrombolysis- In Smith, T. W. (ed): Cardiovascular therapeutics. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1996.
24. FRISHMAN, W. H., BURNS, B., ATAC, B., et al.: Novel antiplatelet therapies for treatment of patients with ischemic heart disease: Inhibitors of the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor. *Am. Heart. J.* 130:877, 1995.
25. GALIS, Z., SUKHOVA, G., LARK, M., et al.: Increase expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable region of human atherosclerotic plaques. *J. Clin Invest.* 94:2493, 1994.
26. GARDINALI, M., PODALINO, P., VESCONI, D., CALCAGNO, A., CIAPPELANO, T., CONCIATO, L., CHIARA, D., AGOSTINI, A., NESPOLI, A.: Complement activation and polymorphonuclear leukocyte elastase in sepsis. *Arch. Surg.* Vol:127, October, 1992.
27. GICLAS, P. C., PINCKARD, R. N., OLSON, M. S.: In vitro activation of complement by isolated human heart subcellular membranes. *J. Immunol.* 122: 146-151, 1979.
28. GICLAS, P. C., PINKCARD, R. N., OLSON, M. S. In vitro activate on of complement by isoleted human heart subcellular menbranes. *J. Imnulol.* 122:146, 1979.

29. GLOVSKY, M.: Application of Complement determination in human disease. *Annals of Allergy - California*. Vol:72. Jun. P, 477-489, 1994.
30. HARTMANN, J. R., ROBINSON, J. A., GUNNAR, R. M.: Chemotactic activity in the coronary sinus after experimental myocardial infarction effects of pharmacology interventions on ischemic injury. *Am. J. Cardiol.* 40:550-555, 1977.
31. HERSHBERG, P. I., WELLS, R. E., and Mc GANDY, R. B.: Hematocrit and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 219:855, 1972.
32. HILL, J. H., WARD, A. P.: The phlogistic role of C3 leukotactic fragments in myocardial infarcts of rats. *J. Exp. Med* 133:885, 1971.
33. HILL, J. H., WARD, P. A.: C3 leukotactic factors produced by a tissue protease. *J. Exp. Med* 130:505-518, 1969.
34. HILL, J. H., WARD, P. A.: The phlogistic role of C3 leukotactic fragments in myocardial infarcts of rats. *J. Exp. Med* 133:885-900, 1971.
35. HOMEISTER, L. W., SATOH, P. S., KILGORE, K. S., LUCHESI, B. R.: Soluble complement receptor type I prevents human complement mediated damage of the rabbit isolated heart. *J. Immunol.* 150:1055-1063, 1993.

36. HUGGINS, G. S., and O'GARA, P. T.: Clinical presentation and diagnostic evaluation- In Fuster, V., Ross, R, and Topol, E. S. (eds): atherosclerosis and Coronary Artery Disease. Philadelphia, Leppincott-Raven, 1996.
37. HYDAR, A.; BODDULURI, H.; RICHARDSON, R.M.; SNYDERMAN, R.; Mecanismos de Inflamação e ativação dos leucócitos. Clin. Medica. AM. do Norte, Vol. 1, p, 1 a 26, 1997.
38. INGRAM, D. A ., FULTON, R. A . PORTAL, R. W., et al.: Vomiting as a diagnostic card in acute ischemic cardiac pain. BMJ 281:636, 1980.
39. KAGIYAMA, A., SAVAGE, H. E., MICHAEL, L. H., HANSON, G., ENTMAN, M. L., ROSSEN, R. D.: Molecular basis of complement activation in ischemic myocardium: identification of specific molecules of mitochondrial origin that bind human C1q and fixed complement. Cir. Res. 64:607-615, 1989.
40. KARLSBERG, R. P., CRYER, P. E., and ROBERTS, R.: Serial plasma catechoçamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction: Relationship to infact extent and mortality. Am Heart. J. 102:24, 1981.
41. KAVACSOVIC, T. J., PEITSCH, M. C., KRESS, A., ISLIKER, H.: Antibody - independent activation of C1, the first component of complement by cardiolipin. J. Immunol. 135:2695-2700, 1985.

42. KAZEMI, H., PARSONS, E. F. VALENCA, L. M., et al.: Distribution of pulmonary blood flow after myocardial ischemia and infarction. *Circulation* 41:1025, 1970.
43. KLONER, R. A., ELLIS, S. G. LANGE, R., et al.: Studies of experimental coronary artery reperfusion: Effects of infarct size, myocardial function biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation* 68:1, 1983.
44. KOENIG, W., and ERNS, E.: The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 94:93, 1992.
45. LACHMANN, P. S.: The control of homologous lyses. *Imunol. Today*. Vol 12, N 9, P 312-345, 1991.
46. LANGLOIS, P. F., GAWRYL, M. S.: Detection of terminal complement complex in patients plasma following acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 70:95-105, 1988.
47. LAW, S. K. A., REID, K. B. M.: *Complement III Series* England: IRL Press Limited, 1988.
48. LIBBY, P.: Molecular basis of the acute coronary syndromes 91:2844, 1995.
49. LIBBY, P.: Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 91: 2844-2851, 1995.
50. LISZEWSKI, M. K., ATKINSON, J. P.: *The Complement System Fundamental Immunology*. Third Edition. Raven Press, Ltd, New York, 1993.

- 51.MADIAS, J. E.: The "Giant R Waves" ECG pattern of hyperacute phase of myocardial infarction. *J. Eletrocardial.* 26:77, 1993.
- 52.MAIR, J., DIENSIL, F., and PUSCHENDORF, B.: Cardiac troponin T in the diagnosis of myocardial injury. *Cret. Ver. Clen. Lab. Sei.* 29:31, 1992.
- 53.MANNING, W. J., WALKSMONSKI, C. A., and BOYLE, N. G.: Papillary muscle rupture complicating inferior myocardial infarction: Identification with transesophageal echocardiography. *Am. Heart J.* 129:191, 1995.
- 54.MANSON, A. L., NUDEZMAN, S. P., HAGLEY, M. T., et al.: Relationship of third heart sound to transmitral flow velocity deceleration. *Circulation* 92:388, 1995.
- 55.MAROKO, P. R., CARPENTER, C. B., CHIARIELLO., FISHBEIN, M. C., RADVANY, P., KNOSTMAN, J. D.,HALE, S. L.: Reduction by cobra venom factor of myocardial necrosis after coronary artery occlusion. *J. Clin. Invest;* 61:661-670, 1978.
- 56.MATHEY, D., HUGO, F., BHAKDI, S.: Deposition of the terminal C5b-9 complement complex in infarcted areas of human myocardium. *J. Immunol* 137: 1945- 1949,1986.

- 57.MATSUDA, M., FUSIWARA, J., ONODERA, T., et al.: Quantitative analysis of infarct size, contraction band necrosis, and coagulation necrosis in human autopsied hearts with acute myocardial infarction after treatment with selective intracoronary thrombolysis. *Circulation* 76:981, 1987.
- 58.Mc MANUS, L. , KOLB, W. P., CRAWFORD, M. H., GROVER, F. L.,, O'ROURKE, R. A., PINCKARD, R. N.: Complement localization in ischemic baboon myocardium. *Lab. Invest* 48:436-447,1983.
- 59.MURRAY, C., and ALPERT, J. S.: Diagnosis of acuter myocardial infarction. *Curr. Opin. Cardiol.* 9:465, 1994.
- 60.PARCEL, J. M., VERGANI, P.: El Sistema Complemento: Una fascinante cascata biológica. *Medicina Clinica. Barcelona.* Vol: 100, N.10, P. 428-435, 1993.
- 61.PEDOE- TUNSTALL, H., KLLULASMA, K., AMOYEL, P., et al.: Myocardial infarction and coronary deaths in the world health organization MONICA Project. *Circulation* 90:583, 1994.
- 62.PEITSCH, M. C., TSCHOPP, J., KRESS, A., ISLIKER, H.: Antibody - independent activation of the complement system by mitochondria is mediated by cardiolipin. *Biochem, J.*249:495-500, 1988.

63. PINCKARD, R. N., O'ROURKE, R. A., CRAWFORD, M. H., GROVER, F. L., Mc MANUS, L., GHIDONI, J., BRADLEY, S., STORRS, S., OLSON, M.: Complement localization and mediation of ischemic injury in baboon myocardium. *J. Clin. Invest.* 66:1050-1056, 1980.
64. PINCKARD, R. N., OLSON, M., GICLAS, P. C., TERRY, R., BOYER, J. T., O'ROURKE, R.A.: Consumption of classical components by heart subcellular membranes in vitro and in patients after acute myocardial infarction. *J. Clin. Invest.* 56:640-650, 1975.
65. PINCKARD, R. N., OLSON, S. M., GICLAS, P. C., BOYER, J. R., O'ROURKE, R. A.: Consumption of classical complement components by heart subcellular membranes in vitro and in patients after acute myocardial infarction. *J. Clin. Invest.* 56:740, 1975.
66. PITT, B.: The role of angiotensin- converting enzyme inhibitors during the early phase. In Julian, D., and Braunwald, E. (eds): *Management of Acute Myocardial Infarction*. London, W.B. Saunders Ltda., 1994, p.253.
67. RAITT, M. H., MAYNARD, C., WAGNER, G. S., et al.: Appearance of abnormal Q waves early in the course of acute myocardial infarction: Implications for efficacy of thrombolytic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 14:143, 1989.

68. REYES, P.A., REGUERA, F., ENRIQUEZ, C.: Patogenia del Infarto Agudo del Miocardio (L). Activation del Complemento in vivo y Evolucion del Infarto. Arch. Inst. Cardiol. Mex, Vol. 54:327-332, 1984.
69. ROBALINO, B. D., PETRELLA, R. W., JUBRAN, F. Y., et al.: Atrial natriuretic factor in patients with right ventricular infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 15:546, 1990.
70. ROSSEN, R. D., MICHAEL, L. H., HAWKINS, H. K., YOUKER, K., DREYER, W. J., BAUGHN, R. E., ENTMAN, M. L.: Cardiolipin protein complexes and initiation of complement activation after coronary artery occlusion. Cir. Res. 75:546-555, 1994.
71. ROSSEN, R. D., MICHAEL, L. H., KAGIYAMA, A., SAVAGE, H. E., HANSON, G., REISBERG, M. A., MOAKE, J. N., KIM, S. H., SELF, D., WEAKLEY, S., GIANNINI, E., ENTMAN, M. L.: Mechanism of complement activation after coronary artery occlusion: evidence that myocardial ischemia in dogs causes release of constituents of myocardial subcellular origin that complex with human C1q in vivo. Cir. Res. 62:572-584, 1988.
72. ROSSEN, R.D., SWAIN, J. L., MICHAEL, L. H., WEAKLEY, S., GIANNINI, E., ENTMAN, M. L.: Selective accumulation of the first component of complement and leukocytes in ischemic canine heart muscle. A possible initiator of an extra myocardial mechanism of ischemic injury. Circ. Res. 57:119-130, 1985.

- 73.ROTHER, K., TILL, G. D.: The complement System, Germany. Springer - Verlag. Berlin - Heidelberg, 1988.
- 74.SCHÄFER, H., MATHEY, D., HUGO, F., BHAKDT, S.: Deposition of the terminal C5b-9 complement complex in infarcted areas of human myocardium. The Journal of Immunology. Vol. 137: N°6:1945-1949. September 15, 1986.
- 75.SHANDELYA, S., KUPPUSAMY, P., HERSKOWITZ, A., WEISFELDT, M. L., J. L. SWEIER, J. L.: Soluble complement receptor type I inhibits the complement pathway and prevents contractile failure in the postischemic heart. Evidence that complement activation is required for neutrophil- mediated reperfusion injuri. Circulation 88:2812-2826, 1993.
- 76.SHESTAKOV, S. V., FATENKOV, V. N., MOUSHOVICZ, B. L., NADDACHINA, T. A., RUSAKOV, V. M.: Clinico biochemical, immunological, and morphological assessment of myocardial inflammatory reactions in myocardial necroses. Cor Vasa. 17(4): 254-261, 1975.
- 77.SHOEN, F. J.: The heart. In Contran, R. S., KUMAR, V., and ROBBINS, S. L., (eds): Pathologic Basis of Disease. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1994, p.517.
- 78.SPODICK, D. H.: Pericardial complication of myocardial infarction. In Francis, G. S., and Alpert, J. S. (eds): Coronary care. Boston, Little. Brown and Co.,1995, p.333.

79. STITES, D. P., TERR, A. Z., *Imunologia Básica*. 1ª ED. pag.125-132, 1991.
80. SWAN, H. S. C., FORRESTER, J. S., DIAMOND, G., et al.: Hemodynamic spectrum of myocardial infarction and cardiogenic shock. *Circulation* 54:64, 1976.
81. THEROUX, P., FRANKLIN, D., ROSS, J., Jr., et al.: Regional myocardial function during acute coronary artery occlusion and its modification by pharmacologic agents in the dog. *Circ. Res.* 35:896, 1974.
82. TOMADA, H.: Atrial natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Am J. Cardiol* 62:1122, 1988.
83. VAKEVA, A., MORGAN, B. P., TIKKANEN, I., IIELIN, K., LAURILA, P., MERI, S.: Time course of complement activation and inhibitor expression after ischemic injury of rat myocardium. *Am. J. Pathol.* 144:1357-1368, 1994.
84. VAUGHAN, D. E., and PFEFFER, M. A.: Ventricular remodeling following myocardial infarction and angiotensin-converting enzyme and ACE inhibitors. In Fuster, V., Ross, R., and Topol, E. J. (eds): *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia, Leppincott- Raven, 1996, pp. 1193-1205.
85. VERSEY, J. M. B., GABRIEL, R.: Soluble complex formation after myocardial infarction. *Lancet*. 144: 1357-1368, 1974.

86. WATERS, D. D., DA LUZ, P., WYATT, H. L., et al.: Early changes in regional and global left ventricular function induced by graded reduction in regional coronary perfusion. *Am. J. Cardiol.* 39:537, 1977.
87. WEBB, S.W., ADGEY, A. A. and PANTRIDGE, J. F.: Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction. *BMJ* 818:89, 1982.
88. WEIMAN, H.F., BARTOW, T., LEPPA, M. K., MARSH, H. C. JR., CARSON, G. R., CONCINO, M. F., BOYLE, M. P., ROUX, K. H., WEISFELDT, M. L., FEARON, D. T.: Soluble human complement receptor type I: in vivo inhibitor of complement suppressing post ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science* 249: 146-151, 1990.
89. WILLERSON, J. T., COHEN, L. S., and MASERI, A.: Coronary artery disease: Pathophysiology and clinical recognition. In Willerson, J. T., and Cohn, J. N. (eds): *Cardiovascular Medicine*. New York, Churchill Livingstone, 1995. P. 333.
90. WILLERSON, J. T., GOLINO, P., EIDT, S., et al.: Platelet mediators and unstable coronary artery disease. *Circulation* 80:198, 1989.
91. WILLIAMS, L. W., BURKS, A. W., STEELE, R. W.: Complement : function and clinical relevance. *Annals of Allergy*, Vol: 60,p. 293-302, April, 1988.