



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

DEMÓSTENES GONÇALVES LIMA RIBEIRO

**ANÁLISE DO FRAGMENTO AMINO-TERMINAL DO PRO-PEPTÍDEO NATRIU-
RÉTICO TIPO B E DE FATORES DE RISCO PARA OCLUSÃO CORONARIANA
ATEROSCLERÓTICA ANGIOGRÁFICA EM PACIENTES COM A HIPÓTESE DI-
AGNÓSTICA DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA**

**FORTALEZA
2009**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

DEMÓSTENES GONÇALVES LIMA RIBEIRO

ANÁLISE DO FRAGMENTO AMINO-TERMINAL DO PRO-PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B E DE FATORES DE RISCO PARA OCLUSÃO CORONARIANA ATEROSCLERÓTICA ANGIOGRÁFICA EM PACIENTES COM A HIPÓTESE DIAGNÓSTICA DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Farmacologia.

Área de Concentração: Farmacologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo de Albuquerque Ribeiro
Co-Orientador: Prof. Dr. Ricardo Pereira Silva

FORTALEZA

2009

R368a Ribeiro, Demóstenes Gonçalves Lima

Análise do fragmento amino-terminal do pro-peptídeo natriurético tipo b e de fatores de risco para oclusão coronariana aterosclerótica angiográfica em pacientes com a hipótese diagnóstica de cardiopatia isquêmica/ Demóstenes Gonçalves Lima Ribeiro. – Fortaleza, 2009.

128 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo de Albuquerque Ribeiro

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Fortaleza, Ce.

1. Aterosclerose 2. Isquemia Miocárdica 3. Diabetes Mellitus 4. Fibrinogênio 5. Monócitos 6. NT-proBNP I. Ribeiro, Ronaldo de Albuquerque (orient.) II. Título.

CDD 616.136

DEMÓSTENES GONÇALVES LIMA RIBEIRO

ANÁLISE DO FRAGMENTO AMINO-TERMINAL DO PRO-PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B E DE FATORES DE RISCO PARA OCLUSÃO CORONARIANA ATEROSCLERÓTICA ANGIOGRÁFICA EM PACIENTES COM A HIPÓTESE DIAGNÓSTICA DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Farmacologia. Área de Concentração: Farmacologia Clínica.

Aprovada em 20/11/2009

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ronaldo de Albuquerque Ribeiro (Orientador)
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. Manassés Claudino Fonteles
Universidade Mackenzie – São Paulo

Prof. Dr. Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho
Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Prof. Dr. Almino Cavalcante Rocha Neto
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

À minha família,

aos meus pacientes,

aos que me ensinaram,

ao *Pai*, que me deu a *Medicina*,

e à *Medicina*, que me deu tudo.

AGRADECIMENTOS

Ao *Prof. Dr. Ronaldo Albuquerque Ribeiro*, expoente da Medicina, pelo exemplo de professor, médico, cidadão e que tão gentilmente me orientou nessa tese.

Ao *Prof. Dr. Ricardo Pereira Silva*, co-orientador desse trabalho, médico e professor, amigo de todas as horas, muito mais que um irmão.

Ao *Prof. Dr. Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho*, Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará, sem cujo apoio e compreensão esse estudo jamais seria realizado.

Ao *Prof. Dr. Lurildo Saraiva*, Professor Associado de Cardiologia da Universidade Federal de Pernambuco, pela solidariedade, pelo incentivo e pelas considerações a respeito dessa tese.

Ao *Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos*, pela longa amizade, pelas correções e pelas sugestões a esse trabalho.

Ao *Prof. Dr. Pedro José Negreiros de Andrade*, pelos ensinamentos e pela convivência fraterna de tantos anos no Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará.

À *Dra. Maria Inês C. Gouveia Oliveira* e aos médicos, farmacêuticos, bioquímicos e funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará, a mais profunda gratidão pela valiosa participação nessa tese.

Aos *Drs. Tadeu Sobreira, Teresa Bandeira, Clarice Mourão Melo Pontes, Ítalo Venâncio Rocha* e aos demais componentes do *LabPasteur Medicina Diagnóstica*, pela indispensável colaboração na realização desse estudo, o meu reconhecimento, admiração e amizade.

Aos médicos, enfermeiros, técnicos e funcionários dos Serviços de Cardiologia, Hemodinâmica e Radiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará, pela participação inestimável, quase sempre anônima, na execução desse trabalho

À Sra. Aura Rhanes Nogueira Yida, Secretária do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da UFC, pela atenção carinhosa de longa data.

À Profa. Rosa Maria Salani Mota, pela maneira prestimosa com que fez a análise estatística.

À Acadêmica Daniela Rosa Mota Martinho Barboza, estudante exemplar da Faculdade de Medicina da UFC, pela colaboração fundamental na seleção dos pacientes e na coleta dos dados.

À Sra. Silvandira França Pinheiro (Vanda) e aos demais componentes do Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Câncer – LAFICA -, da Faculdade de Medicina da UFC, pela indispensável participação nesse trabalho.

À Bibliotecária Norma de Carvalho Linhares, Chefe da Biblioteca de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará, pela correção na normalização deste trabalho e pela orientação na revisão bibliográfica.

À Profa. Dra. Helena Serra Azul Monteiro, aos demais professores, aos colegas e aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da UFC, pelo convívio, pela atenção e pela amizade.

RESUMO

Análise do Fragmento Amino-terminal do Pro-peptídeo Natriurético Tipo B e de Fatores de Risco para Oclusão Coronariana Aterosclerótica Angiográfica em Pacientes com a Hipótese Diagnóstica de Cardiopatia Isquêmica.

As doenças cardiovasculares, incluindo a cardiopatia isquêmica aterosclerótica, são a principal causa de morte no Brasil. A aterosclerose é doença inflamatória crônica que se inicia na infância, progride lentamente e se expressa décadas depois. Ela principia por disfunção do endotélio, tem patogênese multifatorial e tem, como principais fatores de risco, o sexo masculino, a idade, o tabagismo, a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes mellitus (DM) e o antecedente familiar de doença aterosclerótica precoce. A elevação de vários marcadores bioquímicos sinaliza a participação da inflamação na aterosclerose. O peptídeo natriurético tipo B e o fragmento amino-terminal do pro-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) também aumentam na aterosclerose coronária. Esse trabalho é um estudo observacional, transversal, de uma série consecutiva de 153 pacientes internados na Enfermaria de Cardiologia do HUWC-UFC, no período de 01.08.2007 a 31.03.2008, com hipótese diagnóstica de cardiopatia isquêmica – angina estável (AE), angina instável (AI) ou infarto agudo do miocárdio (IAM) – submetidos à cineangiocoronariografia, comparando-se o grupo portador de obstrução aterosclerótica coronária angiográfica (grupo A) com aquele de artérias coronárias angiograficamente normais (grupo B). Os critérios de exclusão foram revascularização miocárdica prévia – cirúrgica ou percutânea – insuficiência renal dialítica aguda ou crônica, neoplasia maligna, infecção, doença inflamatória aguda ou crônica, doença pulmonar, hepática ou hematológica e cardiopatia valvar, congênita ou cardiomiopatia associada. Ambos os grupos foram analisados, de modo semelhante, quanto ao sexo, à idade, à escolaridade, ao índice de massa corporal (IMC), à circunferência abdominal (CA), ao tabagismo, ao DM, à HAS, à história familiar positiva para aterosclerose precoce, ao uso de estatina, à presença de síndrome metabólica (SM) e à apresentação clínica como AE, AI ou IAM. Eles também foram analisados em relação ao eletrocardiograma, à radiografia do tórax e ao ecocardiograma, quanto à presença ou não de disfunção sistólica; ao colesterol não-HDL, à HDL-colesterol, à relação do colesterol total / HDL-colesterol < 5 e do LDL-colesterol / HDL-colesterol $< 3,5$; à creatinina e ao fibrinogênio, ao número de leucócitos totais e ao de monócitos, à proteína C reativa ultra-sensível e ao NT-proBNP. A comparação dos dois grupos revelou, com significância estatística, à análise univariada, que os pacientes do grupo A tinham prevalência maior de DM e de disfunção sistólica, NT-proBNP ≥ 250 pg/ml, fibrinogênio acima de 500 mg/dl; mais frequentemente usavam estatina e tinham monócitos 501 ou mais por mm^3 do que aqueles do grupo B. Curiosamente, o IMC ≥ 30 e a CA aumentada foram mais prevalentes no grupo com artérias coronárias normais. No entanto, pela regressão logística multivariada, os fatores independentes para oclusão aterosclerótica coronariana angiográfica foram o NT-proBNP ≥ 250 pg/ml, o DM e o aumento do fibrinogênio e dos monócitos, mesmo consideradas a creatinina e a disfunção sistólica. Na amostra estudada, o modelo com ajuste de prevalência desses fatores teve sensibilidade de 80,4%, especificidade de 76,9 e 79,7% de acurácia para o diagnóstico de oclusão coronariana aterosclerótica angiográfica.

Palavras-chave: Aterosclerose. Cardiopatia isquêmica. Diabetes Mellitus. Fibrinogênio. Monócitos. NT-proBNP.

ABSTRACT

Analysis of the Amino-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Risk Factors for Angiographic Atherosclerotic Coronary Occlusion in Patients with the Diagnostic Hypothesis of Ischemic Heart Disease.

Cardiovascular diseases, including ischemic heart disease, are the main causes of death in Brazil. Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease that starts in the childhood, progresses slowly and shows up many decades later. It begins as an endothelial dysfunction and has as its main risk factors the male sex, age, smoking, hypercholesterolemia, arterial hypertension, diabetes mellitus and a background of early family atherosclerotic disease. The rise of many biochemical markers in the plasma signals the presence of inflammation in the atherosclerosis. The brain natriuretic peptide and the amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) also increase in coronary atherosclerosis. This is a cross-sectional and observational study of 153 in-patients at the Cardiology Ward of HUWC-UFC from 08.01.2007 to 03.31.2008 with the diagnostic hypothesis of Ischemic Heart Disease, i.e., stable angina, unstable angina or acute myocardial infarction. All of them underwent heart catheterization and coronary angiography. They were classified respectively as group A or B in accordance with the presence or not of angiographic atherosclerotic coronary occlusion. Patients were not included in the analysis if they had been submitted to surgical or percutaneous revascularization; had an acute or chronic dialytic kidney disease; cancer or infection; a lung, hepatic or hematopoietic disease; an acute or chronic inflammatory illness or associated myocardial, valvular or congenital heart disease. The two groups were analyzed in a similar way with regard to gender, age, level of education, body mass index, abdominal circumference, smoking, diabetes mellitus, arterial hypertension, an early atherosclerosis family history, the use of statin, presence of metabolic syndrome and clinical presentation of stable angina, unstable angina or acute myocardial infarction. The HDL-cholesterol, non HDL-cholesterol, a total cholesterol/HDL-cholesterol ratio < 5 , a LDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratio < 3.5 , the creatinine and fibrinogen plasma concentration, the total leukocyte and monocyte count, the high-sensitivity C reactive protein, the NT-proBNP, the electrocardiogram, the chest radiography and the echocardiogram, with regard to the presence or not of systolic dysfunction, were also analyzed. The univariety analysis comparing both groups revealed that group A' patients more frequently were diabetics and had systolic dysfunction, NT-proBNP ≥ 250 pg/ml, fibrinogen higher than 500 mg/dl, more frequent use of statin and 501 or more monocytes/mm³ than patients' group B. Curiously, the body mass index ≥ 30 and abnormal abdominal circumference were more frequently found among patients with angiographic normal coronary arteries. Nevertheless, by multivariety regression logistic analysis the independent factors for angiographic atherosclerotic coronary occlusion were the NT-proBNP ≥ 250 pg/ml, diabetes mellitus, an increase of monocyte number and of fibrinogen plasma concentration, in spite of creatinine level and presence of systolic dysfunction. The model takes into account these factors has 80.4% sensitivity, 76.9% specificity and 79.7% of accuracy for the diagnostic of angiographic atherosclerotic coronary occlusion.

Keywords: Atherosclerosis. Ischemic Heart Disease. Diabetes Mellitus. Fibrinogen. Monocytes. NT-proBNP.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 –	No DM, a hiperglicemia, o aumento dos ácidos graxos livres e a resistência à insulina provocam mecanismos moleculares que alteram a estrutura e a função dos vasos sanguíneos.....	24
FIGURA 2 –	Fosfatidilcolina oxidada: padrão comum de reconhecimento de ligantes na imunidade inata.....	28
FIGURA 3 –	A PCR recombinante humana, em concentração preditora de eventos cardiovasculares, interage com o endotélio e diminui a produção de NO	29
FIGURA 4 –	Placa Aterosclerótica Estável.....	31
FIGURA 5 –	Marcadores de Inflamação e de Instabilidade da Placa Aterosclerótica: da Célula Espumosa à Rotura do Ateroma.....	35
FIGURA 6 –	O BNP em diferentes estágios da Insuficiência Cardíaca.....	38
GRÁFICO 1 –	Distribuição, segundo o sexo, dos pacientes que tiveram coronárias normais ou obstruídas.....	54
GRÁFICO 2 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a presença de Diabetes Mellitus.....	56
GRÁFICO 3 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 30	56
GRÁFICO 4 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Circunferência Abdominal Aumentada.....	57
GRÁFICO 5 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o uso de Estatina.....	57
GRÁFICO 6 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Concentração Plasmática do Fibrinogênio.....	59
GRÁFICO 7 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Concentração Plasmática do NT-proBNP.....	60
GRÁFICO 8 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o Número de Monócitos/mm ³	60
GRÁFICO 9 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e Disfunção Sistólica ao Ecocardiograma.....	63
QUADRO 1 –	Variáveis Categóricas Significativas Consideradas para o Modelo Utilizado.....	67

QUADRO 2 – Análise de Regressão Logística Multidimensional para a Oclusão Aterosclerótica Coronária – Estimativa das *odds ratio* para a presença de Diabetes Mellitus, NT-proBNP \geq 250 pg/ml, aumento do Fibrinogênio e aumento dos monócitos.....

LISTA DE TABELAS

1 –	Análise Descritiva da Amostra: Características Clínico-Demográficas.....	50
2 –	Idade: Valores Descritivos Gerais em Função do Sexo.....	51
3 –	Comparação do Sexo em Função das Médias de Idade e do IMC.....	51
4 –	Análise Descritiva da Amostra: Aspectos Laboratoriais.....	52
5 –	O Eletrocardiograma e as suas Alterações.....	53
6 –	Associação entre o Quadro Clínico e a Presença ou não de Obstrução Coronária Aterosclerótica.....	53
7 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Faixa Etária.....	54
8 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Escolaridade.....	55
9 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o Tabagismo.....	55
10 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a História Familiar Positiva para Doença Aterosclerótica Precoce.....	58
11 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Hipertensão Arterial Sistêmica.....	58
12 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a PCRus.....	58
13 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o Número Total de Leucócitos	59
14 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Síndrome Metabólica.....	61
15 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o Colesterol não-HDL.....	61
16 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o HDL-Colesterol.....	61
17 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Relação Colesterol Total / HDL-Colesterol < 5.....	62
18 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Relação LDL-Colesterol (LDL-C) / HDL-Colesterol (HDL-C) < 3,5.....	62

19 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Radiografia do Tórax.....	63
20 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o Eletrocardiograma.....	63
21 –	Cálculo das <i>Odds Ratios</i> para as Variáveis Categóricas significativamente associadas à presença de Obstrução Coronariana Aterosclerótica.....	64
22 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Média do Índice de Massa Corporal (IMC).....	65
23 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Média da Creatinina Plasmática.....	65
24 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Média do Número Total de Leucócitos	65
25 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Média da Concentração Plasmática do Fibrinogênio.....	66
26 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Média da Concentração Plasmática do NT-proBNP.....	66
27 –	Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Média do Número de Monócitos/mm ³	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACD	Artéria coronária direita
ACX	Artéria circunflexa
ADA	Artéria descendente anterior
ADG	Artéria diagonal
AE	Angina estável
AEI	Área eletricamente inativa
AGE	<i>Advanced glycation end products</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AI	Angina instável
ANP	Peptídeo natriurético atrial
AP-1	<i>Activator Protein-1</i>
Apo-A1	Apolipoproteína A-1
Apo-B100	Apolipoproteína B-100
AT-1	Receptor tipo I da angiotensina II
AT-II	Angiotensina II
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BAV	Bloqueio átrio-ventricular
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
BRD	Bloqueio do ramo direito
BRE	Bloqueio do ramo esquerdo
CKMB	Fração MB da creatinafosfoquinase
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
CT	Colesterol total
cTI	Troponina cardíaca I
DAC	Doença aterosclerótica coronária
Delta D	Fração de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo
Disf. Sist.	Disfunção sistólica
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão

ECG	Eletrocardiograma
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
eNOS	Sintase endotelial do óxido nítrico
EPM	Erro Padrão da Média
ET-1	Endotelina-1
ET _A	Receptor tipo A da endotelina 1
ET _B	Receptor tipo B da endotelina 1
EV	Extra-sístole ventricular
Fc γ -R	Receptor para o fragmento Fc de imunoglobulina
Fc γ -RIIa	Receptor tipo Iia para o fragmento Fc de imunoglobulina
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FGF	Fator de crescimento fibroblástico
Fib.	Fibrinogênio
Fib. Atrial	Fibrilação atrial
GPx-1	<i>Glutathione peroxidase 1</i>
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HAE	Hipertrofia atrial esquerda
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb.	Hemoglobina
HBAE	Bloqueio divisional ântero-superior esquerdo
HBPE	Bloqueio divisional pósterio-inferior esquerdo
HDL-C	Colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade
HFDAprecoce	História familiar positiva para doença aterosclerótica precoce
HOCl	Ácido hipocloroso
Hto.	Hematócrito
HUWC-UFC	Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
I κ B α	Inibidor do fator nuclear de transcrição kappa B
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular tipo 1
IGF-1	Fator de crescimento insulina-símile
IgG	Imunoglobulina G

IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-12	Interleucina 12
IL-18	Interleucina 18
IMC	Índice de massa corporal
INF- γ	Interferon gama
KLF2	<i>Krüppel-like factor 2</i>
L-Arg	L-Arginina
LDL-C	Colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade
Lp(a)	Lipoproteína(a)
LP-PLA ₂	Fosfolipase A ₂ associada à lipoproteína
LT	Leucócitos totais
MCP-1	Proteína quimiotática dos monócitos tipo 1
M-CSF	Fator estimulador de colônias de macrófagos
MM-9	Metaloproteinase da matriz tipo 9
MMPs	Metaloproteinases
MPO	Mieoloperoxidase
NADPH oxi- dase	Oxidase do fosfato de nicotinamida-adenina-dinucleotídeo reduzido
Não-HDL-C	Colesterol não ligado à lipoproteína de alta densidade
NF- κ B	Fator de transcrição nuclear kappa B
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintase
NPR-A	Receptor tipo A de peptídeo natriurético
NPR-B	Receptor tipo B de peptídeo natriurético
NPR-C	Receptor tipo C de peptídeo natriurético
NT-proBNP	Fragmento amino-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B
O ²⁻	Anion superóxido
OH [·]	Radical hidroxila
ONOO ⁻	Peroxinitrito
OR	<i>Odds ratio</i>
OxLDL	LDL oxidada
Ox-PC	Fosfatidilcolina oxidada

PAI-1	Inibidor tipo 1 do ativador do plasminogênio
PAMP	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PAPP-A	Proteína A plasmática associada à gravidez
PCR	Proteína C Reativa
PCRus	Proteína C Reativa ultra-sensível
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PECAM	Molécula de adesão plaquetária à célula endotelial
PIGF	Fator de crescimento placentário
RAGE	<i>Receptor for advanced glycation end products</i>
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RXT	Radiografia do tórax
SAA	Amilóide sérico A
SCA	Síndrome coronariana aguda
sCD40L	CD40 ligante solúvel
SM	Síndrome metabólica
TCE	Tronco da artéria coronária esquerda
TF	<i>Tecidual factor</i>
TG	Triglicérides
Th	<i>T helper</i>
Th1	<i>Type 1 helper response</i>
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TLR-4	<i>Toll-like receptor type 4</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCAM-1	Molécula de adesão da célula vascular tipo1
VDF	Volume diastólico final
VE	Ventrículo esquerdo
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
VLDL-C	Lipoproteína de muito baixa densidade ligada ao colesterol
VSF	Volume sistólico final
WBCC	<i>White blood cell count</i>

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

%	Percentual
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
g	Gramma
mg	Miligramma
mm ³	Milímetro cúbico
pg	Picogramma

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	Considerações Gerais e os Fatores de Risco para a Aterosclerose	19
1.2	O Diabetes Mellitus e a Aterosclerose	22
1.3	O Colesterol e as Alterações Imuno-Inflamatórias na Ateroma Estável	24
1.4	A Proteína C Reativa e a Aterosclerose	27
1.5	A Placa Aterosclerótica Estável	30
1.6	A Síndrome Coronariana Aguda, Outros Mediadores Inflamatórios e o Ateroma Instável	32
1.7	Os Peptídeos Natriuréticos, O Peptídeo Natriurético tipo-B e a Cardiopatia Isquêmica Aterosclerótica	35
1.8	A Cardiopatia Isquêmica Aterosclerótica no HUWC-UFC	38
2	OBJETIVO	40
3	CASUÍSTICA E MÉTODO	41
3.1	População Avalida	41
3.2	Critérios de Inclusão	41
3.3	Critérios de Exclusão	41
3.4	Obtenção dos Dados para a Análise	42
3.4.1	Variáveis Demográficas e Clínicas.....	42
3.4.2	Exames Complementares.....	45
3.4.3	Cateterismo Cardíaco e Cineangiocoronariografia.....	48
3.5	Análise Estatística	49
4	RESULTADOS	50
4.1	Análise Descritiva da Amostra	50
4.2	Análise Comparativa dos Grupos A e B	53
5	DISCUSSÃO	69
5.1	Considerações Gerais sobre a Amostra Analisada	69
5.2	Análise Comparativa dos Grupos com e sem Oclusão Aterosclerótica Coronária	71
5.3	Limitação do Estudo	85
6	CONCLUSÃO	86
	REFERÊNCIAS	87
	ANEXOS	107

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais e os Fatores de Risco para a Aterosclerose

As doenças cardiovasculares, incluindo a cardiopatia isquêmica aterosclerótica, são a principal causa de morte no Brasil e no mundo ocidental contemporâneo, superando as doenças infecciosas e as neoplasias (GAZIANO, 2005; LAURENTI *et al.*, 2000; LAURENTI; BUCHALLA, 2001.) Nos Estados Unidos da América, elas foram responsáveis por um terço dos óbitos em 2006 e estima-se que, em 2009, mais de 1.200.000 americanos sofrerão infarto agudo do miocárdio (LLOYD-JONES *et al.*, 2009).

Sabe-se que a aterosclerose é doença insidiosa que se inicia na infância, progride ao longo da vida e, em geral, se expressa clinicamente muitas décadas depois (LIBBY, 2008; TUZCU *et al.*, 2001). Ela não é um depósito inerte de lípidos, mas uma enfermidade inflamatória crônica de baixo grau de atividade, principiada por disfunção endotelial na qual mecanismos imunes interagem com alterações metabólicas para iniciar, propagar e ativar lesões na árvore arterial (ROSS, 1999).

Várias entidades apresentam associação com a aterosclerose. Ela é doença de patogênese multifatorial onde o sexo masculino, a idade - a partir dos 40 anos nos homens e dos 45 anos nas mulheres -, o tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes mellitus (DM), a hipercolesterolemia, um baixo nível do colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e o antecedente de doença cardiovascular aterosclerótica precoce em parente do primeiro grau são considerados fatores de risco independentes para a sua ocorrência (LLOYD-JONES *et al.*, 2004; RIDKER; LIBBY, 2008).

Também têm importância a obesidade, a intolerância à glicose, a vida sedentária e a dieta aterogênica (MOZAFFARIAN *et al.*, 2008). Ainda como agravantes de risco, parecem contribuir, a depressão e o estresse psico-social, a elevação da lipoproteína(a), a hiperhomocisteinemia, as infecções (RIDKER; LIBBY, 2008), a inflamação sistêmica – traduzida, entre outros, pelo aumento da proteína C reativa ultra-sensível (RIDKER *et al.*, 1997; RIDKER *et al.*, 2000; RIDKER *et al.*, 2000) e fatores pro-trombóticos, a exemplo do aumento do fibrinogênio e do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (WILHELMSEN *et al.*, 1984; KANNEL *et al.*, 1987; THÖGERSEN *et al.*, 1998; RIDKER; LIBBY, 2008).

Evidências clínico-laboratoriais revelam que a aterosclerose surge como resposta à disfunção ou à desnudação endotelial associada a essas entidades. A agressão ao endotélio traduz-se pela redução da atividade da sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS) e pela con-

seqüente diminuição do óxido nítrico (NO); elevação da endotelina-1; aumento do fator de von Willebrand e do estresse oxidativo. Com isso, o endotélio altera a sua adesividade e permeabilidade para leucócitos e plaquetas, as suas propriedades anticoagulantes tornam-se procoagulantes e formam-se, de modo anormal, moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento. Com a injúria prolongada, a inflamação torna-se crônica, e a lesão arterial, progressiva (ROSS, 1999; LANDMESSER *et al.*, 2004).

Esses vários fatores de risco também diminuem o número de células progenitoras endoteliais no sangue circulante. Essas células, derivadas da medula óssea, estão presentes, normalmente, na circulação, influenciam a habilidade regenerativa de uma lesão vascular e ajudam a reparar áreas de descamação do endotélio. A sua quantidade varia entre as pessoas e tem relação prognóstica com a aterosclerose, pois, quanto mais idoso o indivíduo e maior o número dos fatores de risco, menor a quantidade das células progenitoras endoteliais no sangue circulante (WERNER *et al.*, 2005; LIBBY, 2008).

O fato de a aterosclerose ser menos comum, em mulheres na pré-menopausa do que em homens da mesma idade, parece relacionado à proteção decorrente do nível mais elevado do HDL-C nessa fase da vida das mulheres e à habilidade do estrógeno em diminuir a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio (MILLER; DUCKLES, 2008). Após a menopausa, com a redução fisiológica do estrógeno, essa diferença desaparece, mas, curiosamente, não há sucesso na tentativa de reposição hormonal com o objetivo de prevenção primária ou secundária de eventos cardiovasculares em mulheres (ROSSOUW *et al.*, 2002; GRADY *et al.*, 2002).

Na HAS, a angiotensina II estimula a expressão de vários fatores de crescimento e de citocinas, como a interleucina 6 (IL-6). Assim, nessa doença, a angiotensina II favorece a aterogênese, por facilitar a adesão e a migração leucocitária e por reduzir a síntese de NO e a capacidade vasodilatadora do endotélio. Ao ativar lipoxigenases e aumentar radicais livres, ela ocasiona inflamação e oxidação da lipoproteína de baixa densidade ligada ao colesterol (LDL-C). A angiotensina II também estimula o crescimento e a migração da célula muscular lisa vascular para o espaço sub-endotelial (ROSS, 1999; RIDKER; LIBBY, 2008).

O tabagismo, ativo ou passivo, aumenta o estresse oxidativo, provoca uma inflamação prolongada de baixo grau, estimula a reatividade plaquetária, diminui a fibrinólise, aumenta a viscosidade sanguínea e predispõe à trombose. Ele torna o perfil lipídico aterogênico, aumenta a resistência à insulina e reduz a expressão e a atividade da eNOS. Aumenta os neutrófilos circulantes e a concentração da IL-6, do fator de necrose tumoral- α (TNF- α), da proteína C reativa (PCR), do fibrinogênio, do fator tecidual e das moléculas de adesão leucócito-

célula endotelial. O tabagismo influencia, assim, toda a evolução da aterosclerose, da disfunção endotelial até os eventos clínicos agudos que têm por substrato a aterotrombose (AMBROSE; BARUA, 2004; YANBAEVA *et al.*, 2007).

A obesidade se associa à HAS, à resistência a insulina e à síndrome metabólica (SM) e freqüentemente predispõe ao diabetes (RIDKER; LIBBY, 2008). O tecido adiposo visceral e perivascular, mais do que o subcutâneo, libera proteínas semelhantes a hormônios, quimiocinas, adiponectina, TNF- α , IL-6 e a proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), os quais, como veremos adiante, participam da formação da placa aterosclerótica (PACKARD; LIBBY, 2008).

A concentração de adiponectina, substância anti-aterogênica e a mais abundante proteína derivada do tecido adiposo, é menor nos obesos. Essa adipocina aumenta a sensibilidade à insulina, eleva o HDL-C, reduz os triglicérides (TG), diminui a gordura visceral e tem ação anti-inflamatória. Ainda na obesidade, o aumento do PAI-1 e o comprometimento da fibrinólise influenciam o remodelamento arterial e predispõem à trombose (PACKARD; LIBBY, 2008).

A homocisteína - aminoácido derivado da demetilação da metionina - é aterogênica, porque além de exercer uma ação tóxica direta no endotélio, aumenta a oxidação da LDL-C, diminui a síntese da apolipoproteína A-1 (Apo-A1) e a concentração plasmática do HDL-C. Ela também aumenta a produção de colágeno, reduz a disponibilidade de NO e é protrombótico (ROSS, 1999; RIDKER; LIBBY, 2008).

Nas elevações discretas da homocisteína, cresce o risco de aterosclerose e a deficiência homozigótica das enzimas implicadas no seu metabolismo – a cistationa beta-sintase ou a metileno-tetrahidrofolato redutase –, ocasionam tromboembolismo venoso e aterosclerose precoce (ROSS, 1999; RIDKER; LIBBY, 2008).

A lipoproteína(a) – Lp(a) – é uma lipoproteína semelhante a LDL-C. Ela contém uma apolipoproteína (a) ligada à apolipoproteína B-100 (Apo-B 100). Essa apolipoproteína (a) tem uma homologia estrutural com o plasminogênio. O aumento da Lp(a) influencia a aterosclerose, pois, pela sua semelhança com a LDL-C, ela se acumula no espaço sub-endotelial. Também ao competir com o plasminogênio na ligação com a fibrina, ela inibe a fibrinólise endógena e estimula a trombose (ROSS, 1999; RIDKER; LIBBY, 2008).

Embora a participação da infecção vascular na aterogênese seja controversa (ANDERSON, 2005; SMEETH *et al.*, 2007), há maior risco de IAM e de acidente vascular cerebral (AVC) relacionado às infecções agudas (SMEETH *et al.*, 2004). Nos pacientes com infecções leves e prolongadas, tipo periodontite, ou portadores de *Chlamydia pneumoniae*, *My-*

Coplasma pneumoniae, *Helicobacter pylori*, herpes simples e citomegalovírus, a literatura descreve risco vascular aumentado em decorrência de uma resposta inflamatória sistêmica crônica (RIDKER; LIBBY, 2008).

Esses agentes parecem participar da doença aterosclerótica coronária (DAC), atuando diretamente na parede vascular ou, meramente, à distância, através de mediadores da inflamação. Assim, a *Chlamydia pneumoniae*, bactéria gram-negativa intracelular, é frequentemente encontrada no ateroma. Ela libera tanto uma endotoxina, quanto a proteína do choque térmico, que determinam infiltração leucocitária e produção de mediadores na formação da placa ateromatosa (ROSS, 1999; LIBBY, 2008). No Brasil, Maia e cols. descreveram uma associação entre os títulos de anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* e anti-*Mycoplasma pneumoniae* e a doença coronariana aguda (MAIA *et al.*, 2009).

Segundo Epstein *et al.* (2009) a infecção contribui para a aterosclerose e suas complicações agudas, na dependência da ação daqueles microrganismos, da magnitude da resposta imuno-inflamatória, determinada por características genéticas, e da interação com os fatores de risco tradicionais.

1.2 O Diabetes Mellitus e a Aterosclerose

A aterosclerose e suas complicações são a principal causa de hospitalização e de mortalidade dos pacientes diabéticos. Haffner *et al.* (1998) descreveram que, para uma mesma faixa etária, o risco de um paciente diabético apresentar IAM é semelhante ao de um paciente previamente infartado, mas sem diabetes.

O DM favorece a ocorrência de aterosclerose, pois a hiperglicemia, as proteínas glicosiladas e os lípidos glicosilados – “*advanced glycation end products*” (AGE) - bloqueiam a eNOS e inibem a síntese do NO. Eles aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio, especialmente o ânion superóxido (O_2^-), pelas células endoteliais e musculares lisas vasculares. O O_2^- possibilita a formação de peroxinitrito (ONOO \cdot). Este íon tóxico diminui ainda mais a atividade da eNOS e a síntese de prostaciclina. Os AGE também aumentam a produção de endotelina e de angiotensina II, resultando em vasoconstrição e hipertrofia do músculo liso vascular (ROSS, 1999; BECKMAN *et al.*, 2002; BECKMAN *et al.*, 2008; LUSCHER; STEFFEL, 2008).

Além disso, a hiperglicemia, através da redução do NO, do maior estresse oxidativo e dos produtos finais da glicosilação ligados ao receptor RAGE (“*receptor for AGE*”), ativa o fator nuclear de transcrição kappa-B (NF- κ B). O NF- κ B tem um papel chave na indução

das respostas inflamatórias e imunes. Ele regula a expressão de genes que codificam vários mediadores da aterogênese - moléculas de adesão leucócito-célula endotelial, quimiocinas recrutadoras de monócitos e de linfócitos para a parede vascular, citocinas e mediadores inflamatórios, tais como a interleucina 1 (IL-1) e o TNF- α -, além de favorecer a trombose, pois supra-regula a expressão do fator tecidual e reduz a da trombomodulina (ROSS, 1999; BECKMAN *et al.*, 2002; BECKMAN *et al.*, 2008; LUSCHER; STEFFEL, 2008).

O perfil lipídico dos diabéticos caracteriza-se pelo excesso de ácidos graxos livres e de triglicérides, pelo aumento do colesterol ligado à lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C), pelo baixo nível de HDL-C e pelas partículas de LDL-C oxidadas, pequenas e densas. Estas partículas de LDL-C têm menor afinidade pelos receptores hepáticos e maior tempo de residência na circulação, aumentando o seu potencial aterogênico (GENEST; LIBBY, 2008).

A resistência à insulina, própria do DM, resulta em excessiva liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo visceral e numa menor captação dessas substâncias pela musculatura esquelética. Assim, aumenta a concentração plasmática dos ácidos graxos livres, e eles, através do diacilglicerol, ativam a proteína-quinase C e inibem a fosfatidil-inositol-3-quinase, comprometendo, ainda mais, a síntese e a disponibilidade de NO. A elevação dos ácidos graxos livres e do VLDL-C também aumenta o NF- κ B e a subsequente expressão de moléculas de adesão e de citocinas inflamatórias (ROSS, 1999; BECKMAN *et al.*, 2002; BECKMAN *et al.*, 2008; GENEST; LIBBY, 2008).

Essas alterações não se restringem ao endotélio, mas se estendem à célula muscular lisa vascular e favorecem a sua migração em direção à íntima na fase inicial do ateroma. Em etapa tardia, a placa ateromatosa dos diabéticos é propensa à rotura, por ter mais metaloproteínase e menos células musculares lisas e colágeno, em decorrência de apoptose influenciada pelo LDL-C oxidado e glicado. Somado a isso, o estado hipercoagulante e menos fibrinolítico observado no DM, do qual participam aumentos do fibrinogênio, da ativação plaquetária e do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), facilita a oclusão trombótica da artéria coronária e a ocorrência de síndrome isquêmica aguda, como descreveremos adiante (ROSS, 1999; BECKMAN *et al.*, 2002; CREAGER, *et al.*, 2003; BECKMAN *et al.*, 2008.).

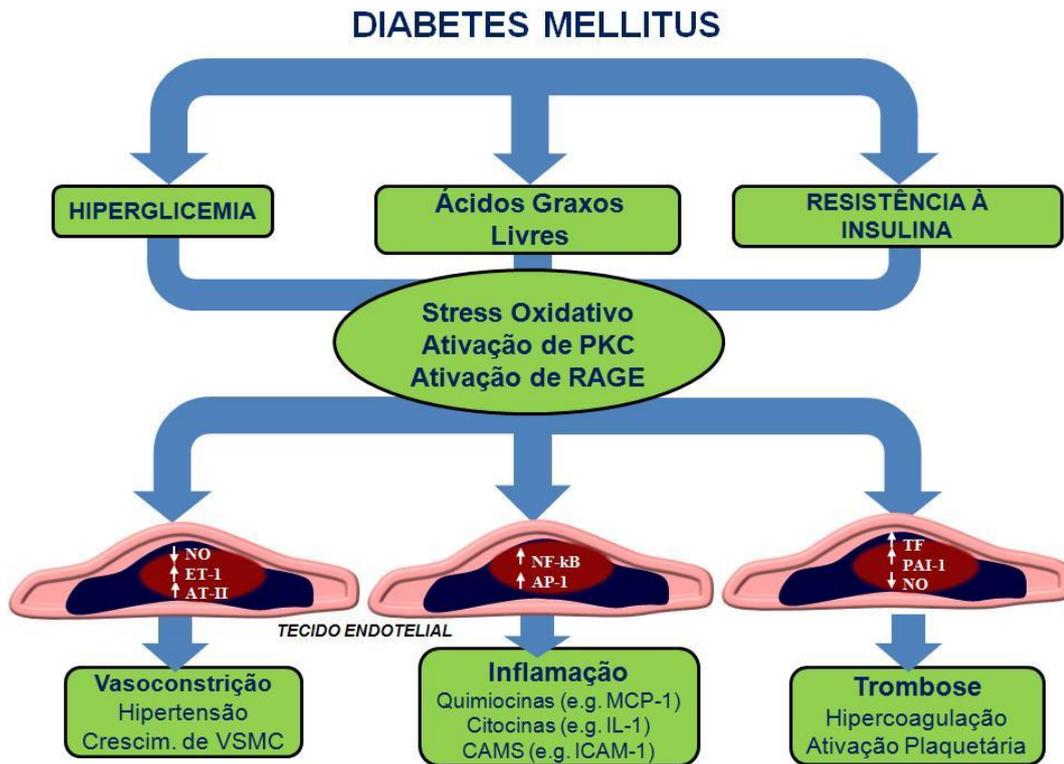


Figura 1 – No DM, a hiperglicemia, o aumento dos ácidos graxos livres e a resistência à insulina, provocam mecanismos moleculares que alteram a estrutura e a função dos vasos sanguíneos
 Fonte: Adaptado de Creager *et al.* (2003)

1.3 O Colesterol e as Alterações Imuno-Inflamatórias no Ateroma Estável

A hipercolesterolemia é causa freqüente de lesão do endotélio, embora 50% dos pacientes com IAM apresentem colesterol normal. Enquanto o HDL-C tem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes e realiza o transporte reverso do colesterol, ou seja, o efluxo do colesterol da parede do vaso, a LDL-C, após acumular-se na íntima e ligar-se aos proteoglicanos da matriz extracelular, sofre modificação oxidativa (GENEST; LIBBY, 2008).

A oxidação não-enzimática da LDL-C se faz através de radicais livres derivados do oxigênio e de intermediários reativos do nitrogênio. Os radicais livres derivados do oxigênio são o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o radical hidroxila (OH^\cdot) e o radical $O^{2\cdot}$, gerados pela ação da NADPH oxidase (oxidase do fosfato de nicotinamida-adenina-dinucleotídeo reduzido). Os intermediários reativos do nitrogênio são o radical $OONO^\cdot$, o dióxido de nitrogênio (NO_2^\cdot) e os nitrosotíóis (RSNO). Eles resultam, preponderantemente, do NO derivado da ação da NO-sintase induzível. A oxidação enzimática da LDL-C se dá através de lipoxigenases e de peroxidases (GLASS; WITZUM, 2001; GENEST; LIBBY, 2008; LIBBY, 2008).

A LDL-C oxidada ou glicada, além de limitar a bioatividade da eNOS, estimula a expressão de genes inflamatórios e de moléculas de adesão que traduzem a ativação endotelial. Em consequência, aumentam a P-selectina, a E-selectina e as moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1), de adesão à célula vascular 1 (VCAM-1) e de adesão plaquetária à célula endotelial (PECAM). Resultam, assim, maior rolamento, aderência, migração e infiltração sub-endotelial de monócitos, plaquetas e linfócitos, iniciada mediante interação integrina-receptor, notadamente nas ramificações arteriais, onde, por si, já é menor a expressão da eNOS e maior a da VCAM-1 (ROSS, 1999; LIBBY, 2008).

O principal estímulo para a síntese endotelial do NO nos vasos de resistência, é o estresse de cisalhamento. Ele aumenta a expressão da eNOS, ao ativar o fator de transcrição KLF2 – “*Krüppel-like factor 2*” –, que, por sua vez, seqüestra co-fatores necessários à ativação do NF κ B, e assim reduz a resposta inflamatória (LIBBY, 2009). Também ao distender mecanoreceptores, o estresse de cisalhamento, através da proteinaquinase B, fosforila e ativa a eNOS. Torna essa enzima mais sensível à cálcio-calmodulina e daí ela catalisa a síntese do NO, a partir da L-arginina e do oxigênio (RANG *et al.*, 2004).

Outra explicação, para a função ateroprotetiva do fluxo laminar, é que o estresse de cisalhamento aumenta a expressão da superóxido dismutase, enzima que reduz o estresse oxidativo ao catabolizar o radical O²⁻. Explica-se, assim, por que as bifurcações arteriais com fluxo turbulento, menor atividade da eNOS e menor expressão de NO, têm maior propensão à aterosclerose (LIBBY, 2008).

Além de vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária e da proliferação da célula muscular lisa vascular, o NO também exerce ação anti-inflamatória ao aumentar a produção do I κ B α , um inibidor intracelular do NF κ B. Desse modo, reduzem-se a expressão endotelial da VCAM-1 e a adesão e a migração de monócitos e de linfócitos para o sub-endotélio (LIBBY, 2008).

As selectinas são moléculas de adesão celular que medeiam o rolamento, as imunoglobulinas trans-membrana ICAM-1 e VCAM-1 medeiam a aderência firme e a PECAM medeia a migração trans-endotelial dos leucócitos (RANG *et al.*, 2004).

A P-selectina é abundante no endotélio da placa aterosclerótica e, em mulheres aparentemente saudáveis, uma concentração plasmática maior da P-selectina solúvel se correlaciona com a ocorrência futura de eventos cardiovasculares (RIDKER *et al.*, 2001). Blankenberg *et al.* (2001) também descreveram uma associação entre o aumento das formas solúveis da E-selectina, da ICAM-1 e, principalmente, do VCAM-1, com maior mortalidade cardiovascular em pacientes coronariopatas.

Os monócitos, os macrófagos e os linfócitos T produzem fosfolipase A2. Esta enzima, secretada ou associada à lipoproteína, é um marcador inflamatório de doença cardiovascular. Ela hidrolisa fosfolipídeos oxidados, resultando lisofosfatidilcolina e ácidos graxos livres. O potencial aterogênico da LDL-C oxidada resulta de um elevado conteúdo em lisofosfatidilcolina, consequente à ação dessa enzima. Estudos epidemiológicos apontaram a fosfolipase A2-associada à lipoproteína como preditora de DAC (OEI *et al.*, 2005).

A LDL-C oxidada também aumenta a expressão dos genes para a MCP-1 e para o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF). A MCP-1 é uma quimiocina que promove a migração de monócitos para o espaço sub-endotelial (LIBBY, 2008). O monócito é um dos mais importantes componentes do processo inflamatório na placa aterosclerótica. Ele se diferencia em macrófago e é um marcador de risco independente tanto para a DAC como para o IAM (AFIUNE NETO *et al.*, 2006).

Os macrófagos, pela habilidade em secretar fatores de crescimento e de interagir com o endotélio, com o linfócito T e com o músculo liso vascular, constituem a célula básica na proliferação do tecido conjuntivo associada à inflamação crônica (RANG *et al.*, 2004). Eles fagocitam o LDL-C, acumulado na íntima, através dos receptores “*scavengers*” e dos “*toll-like receptors*” (TLR). Os TLR estão supra-regulados na hipercolesterolemia e reconhecem padrões moleculares associados ao patógeno (PAMP – “*pathogen-associated molecular patterns*”), etapa fundamental da imunidade inata. Os macrófagos se replicam, principalmente, sob a ação do M-CSF e dão origem às células espumosas, base da estria gordurosa, fase morfológica inicial do ateroma (HANSSON, 2005; HANSSON; EDFELDT, 2005).

Os receptores “*scavengers*”, descritos originalmente por Goldstein *et al.* (1979), são receptores trans-membrana que se ligam a lipopolissacarídeos de endotoxinas, à LDL-C acetilada e a certos polinucleotídeos. Os TLR, também receptores trans-membrana, constituem uma família de receptores para PAMP. A ativação dos TLR estimula o NF- κ B, resultando na síntese e na liberação de peptídeos antimicrobianos, de citocinas inflamatórias, de quimiocinas e de moléculas coestimulatórias, estabelecendo a ligação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa (KIECHL *et al.*, 2002; HANSSON; EDFELDT., 2005).

Os TLR se expressam, entre outras, nas células endoteliais e nos macrófagos da placa aterosclerótica. Eles são supra-regulados pela LDL-C oxidada e afetam o acúmulo de lípidos nessas células. A sua ativação é aterogênica. Em camundongo, a estimulação do TLR-2 induz hiperplasia intimal e ateromatose (SCHONEVELD *et al.*, 2005). Por outro lado, verificou-se que polimorfismos do TLR4 diminuía a resposta inflamatória a patógenos gram-

negativos e aumentavam o risco de infecção grave, mas se associavam à ocorrência menor de aterosclerose (KIECHL *et al.*, 2002; HANSSON, 2005).

Os macrófagos apresentam o LDL-C aos linfócitos T CD4+, com a interação do complexo principal de histocompatibilidade classe II, resultando, preponderantemente, uma resposta mediada por células, tipo Th1 – “*type 1 helper response.*”

Os linfócitos T CD4+ produzem interferon gama (INF- γ), o qual estimula a síntese do TNF- α , da IL-1 e, posteriormente, da IL-6, principalmente pelos macrófagos, os quais já estavam, de certo modo, ativados pela interação entre a LDL-C e os “*toll-like receptors.*” Assim, firma-se o papel da imunidade adaptativa na inflamação, ativa-se uma rede de citocinas e, mais ainda, a cascata inflamatória envolvida na aterosclerose (RANG *et al.*, 2004; HANSSON, 2005).

Convém lembrar que o TNF- α é uma citocina induzível por endotoxina bacteriana e ele provoca necrose hemorrágica em tumores implantados em animais de laboratório. Além dessa citotoxicidade, o TNF- α tem efeitos fisiopatológicos na caquexia, no choque e na depressão miocárdica (RANG *et al.*, 2004). Ele aumenta agudamente no IAM e a persistência da sua elevação se associa, de modo independente, à recorrência de eventos coronários (RIDKER *et al.*, 2000).

Já a IL-6 é um mediador central da inflamação, e o gene que a transcreve se expressa, tanto nos leucócitos, quanto nas células endoteliais e musculares lisas. Ela é uma citocina multifuncional produzida em resposta à infecção, à IL-1, ao TNF- α , ao INF- γ , à interleucina-2 (IL-2) e à interleucina-4 (RANG *et al.*, 2004).

Tal citocina, a IL-6, aumenta a expressão de metaloproteinases, da MCP-1 e do TNF- α , além de estimular a síntese hepática da PCR, do fibrinogênio e de outros reagentes da fase aguda do soro (RANG *et al.*, 2004). Ela é encontrada no ateroma e o nível elevado de IL-6 se associa, por si mesmo, ao risco futuro de IAM em homens aparentemente saudáveis (RIDKER *et al.*, 2000).

1.4 A Proteína C Reativa e a Aterosclerose

Descoberta em 1930 (TILLET; FRANCIS, 1930) e sintetizada principalmente no fígado, estudos recentes revelaram que a PCR também se origina no endotélio e no músculo liso coronariano normal, bem como na íntima aterosclerótica e nos enxertos venosos aorto-coronarianos degenerados (CALABRÓ *et al.*, 2003; JABS *et al.*, 2003; SINGH *et al.*, 2007; RIDKER; LIBBY, 2008).

Membro da superfamília das pentraxinas, a PCR, à semelhança da pentraxina 3 (PTX3) – esta, uma pentraxina de cadeia longa –, tem papel importante na imunidade inata e é assim chamada por interagir com o polissacarídeo C do pneumococo (TILLET; FRANCIS Jr., 1930).

Tal qual o CD36 – um “*scavenger receptor*” –, e o E06 – um autoanticorpo contra o LDL oxidado –, a ligação da PCR à membrana plasmática de células senescentes e apoptóticas, bem como ao LDL oxidado, agindo como opsonina e precedendo a captação pelos macrófagos, se faz através de um ligante comum, a fosfatidilcolina oxidada (HAZEN; CHISOLM, 2002).

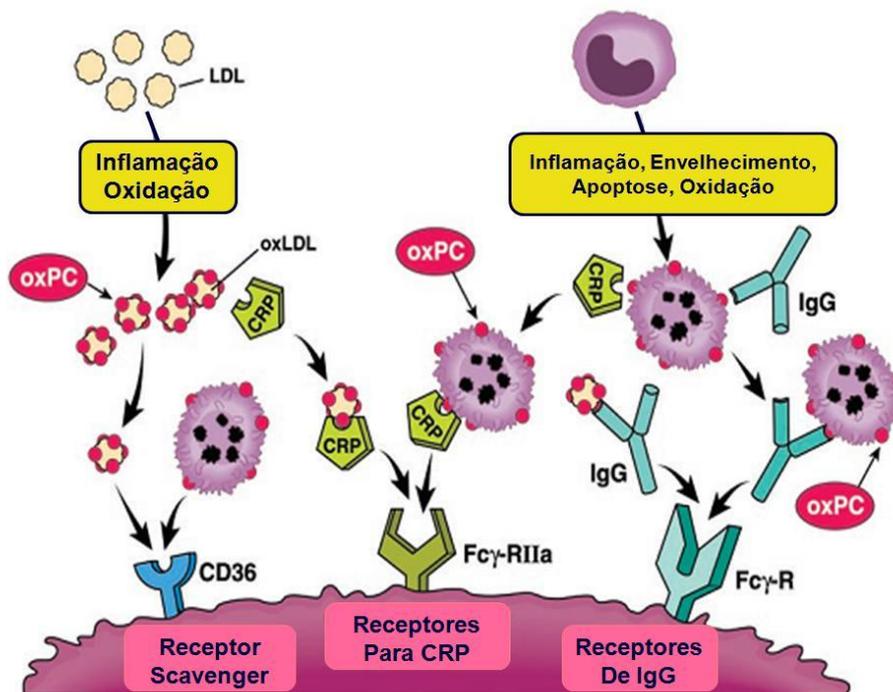


Figura 2 – Fosfatidilcolina oxidada: padrão comum de reconhecimento de ligantes na imunidade inata

Fonte: Adaptado de Hazen e Chisolm (2002)

Em indivíduos sem inflamação, a concentração plasmática da PCR é abaixo de 1 mg/L; no entanto, em pacientes com infecção bacteriana, doenças auto-imunes e câncer, a PCR pode atingir mais de 100 mg/L (RIDKER; LIBBY., 2008). Ela se liga ao LDL-C e o seu nível plasmático talvez não reflita a concentração tecidual, pois a PCR também se deposita nas placas ateromatosas (JABS *et al.*, 2003). Mais que um marcador inespecífico de inflamação, a PCR, através de vários mecanismos, é pro-aterogênica e influencia diretamente a vulne-

rabilidade vascular, ao ativar a coagulação e o processo inflamatório (RIDKER; LIBBY, 2008).

Ela ativa a via clássica do complemento e estimula a liberação, pelos macrófagos, de IL-1, de IL-6 e de TNF- α . Ao hiper-regular o receptor AT-1 da angiotensina II, a PCR facilita a proliferação e a migração da célula muscular lisa vascular. Além disso, ela se associa à disfunção endotelial, pois reduz a liberação de prostaciclina, aumenta a síntese de endotelina-1 e diminui a eNOS e a produção de NO (GABAY; KUSHNER, 1999; VERMA *et al.*, 2002; YEH, 2004; RIDKER; LIBBY, 2008).

A PCR também hiper-regula a expressão da MCP-1 e de várias moléculas de adesão e promove, assim, a aderência dos monócitos às células endoteliais; facilita a fagocitose e a captação do LDL-C pelos macrófagos; inibe a diferenciação e a sobrevivência das células progenitoras endoteliais; induz a produção do fator tecidual pelos macrófagos, aumenta a expressão endotelial do PAI-1 e tem, desse modo, uma ação pro-trombótica (GABAY; KUSHNER, 1999; VERMA *et al.*, 2002; YEH, 2004; RIDKER; LIBBY., 2008).

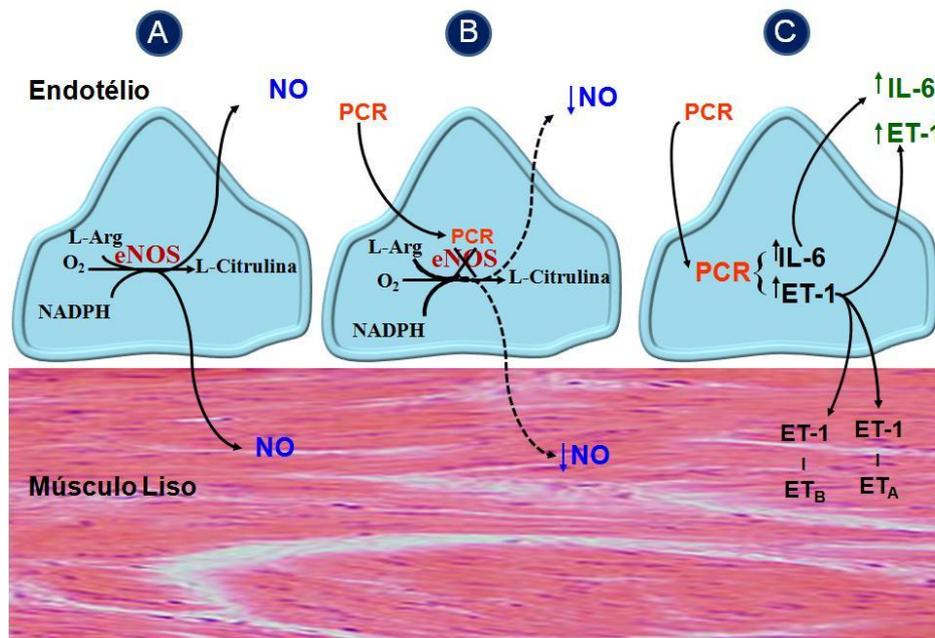


Figura 3 – A PCR recombinante humana, em concentração preditora de eventos cardiovasculares, interage com o endotélio e diminui a produção de NO

Fonte: Adaptado de Verma *et al.* (2002)

Considera-se que a elevação da PCR, do fibrinogênio e outras alterações da fase aguda do soro, ausente outra doença, refletem a atividade inflamatória presente tanto na angina estável (AE), quanto na angina instável (AI) e no IAM (DANESH *et al.*, 1998; DANESH

et al., 2004; ENGSTRÖN *et al.*, 2004), onde a magnitude desse aumento tem implicação prognóstica (ANZAI *et al.*, 1997). O nível da PCR-us também prediz o risco de um primeiro evento cardiovascular em indivíduos aparentemente normais (RIDKER *et al.*, 2002; PAI *et al.*, 2004; RIDKER; LIBBY, 2008).

1.5 A Placa Aterosclerótica Estável

As citocinas, as quimiocinas e os fatores de crescimento liberados pelo endotélio, pelas plaquetas, pelos macrófagos e pelos linfócitos T, principalmente o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), ocasionam a migração, da média para a íntima, de células musculares lisas. O PDGF é um poderoso agente quimiotático e mitogênico que estimula a quimiotaxia, a proliferação e a produção de colágeno pela célula muscular lisa vascular (PACKARD; LIBBY, 2008).

Na íntima, as células musculares lisas proliferam de modo descontínuo, também fagocitam LDL-C, formam algumas células espumosas e dão origem à matriz colágena e à capa fibrosa espessa da placa ateromatosa estável. Várias dessas células exibem fragmentação do DNA, característica de apoptose, pois alguns linfócitos T, agindo, através do ligante *fas*, sobre as células musculares lisas e em conjunto com as citocinas inflamatórias, ocasionam a morte celular programada (ROSS, 1999; LIBBY, 2008).

Assim, nessa fase fibro-proliferativa, o ateroma é uma estrutura composta de células espumosas e de lípidos extracelulares; de macrófagos e de linfócitos T; de células musculares lisas, de fibras colágenas e de proteoglicanos; de restos necróticos de macrófagos e restos de células musculares lisas apoptóticas, além de microvasos, formados em resposta a peptídeos angiogênicos super-expressos no ateroma, a exemplo do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), do fator de crescimento placentário (PIGF) e do fator de crescimento do fibroblasto (ROSS, 1999; LIBBY, 2008).

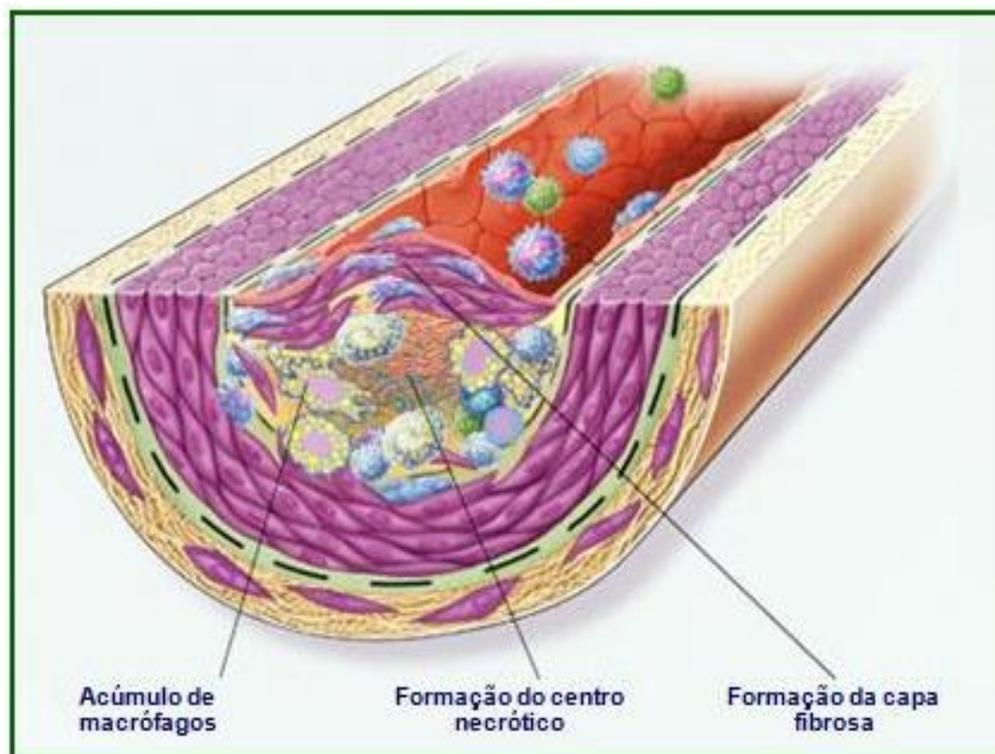


Figura 4 – Placa Aterosclerótica Estável
Fonte: Adaptado de Ross (1999)

O VEGF é um fator de crescimento que regula a proliferação, a migração, a permeabilidade e a sobrevivência da célula endotelial. Ele aumenta o crescimento do ateroma em modelos animais de aterosclerose. O PlGF é um membro da família do VEGF, com ação angiogênica e inflamatória. Ele foi originalmente identificado na placenta, mas se encontra super-regulado nas lesões iniciais e avançadas da aterosclerose (ROSS, 1999; LIBBY, 2008).

Essa placa fibroateromatosa estável se expande, inicialmente, em direção à adventícia, o denominado remodelamento positivo, e reduz a luz arterial somente ao exceder 40% da área envolta pela membrana elástica interna (GLAGOV *et al.*, 1987).

As plaquetas, aderidas ao endotélio ou aos macrófagos da placa ateromatosa, ativadas e agregadas, liberam, dos seus grânulos, citocinas e fatores de crescimento, leucotrienos e serotonina, trombina e tromboxano, os quais, somados aos mediadores secretados por outras células, realçam o quadro inflamatório-proliferativo e facilitam, em etapa posterior, a ocorrência de vasoconstrição e trombose (ROSS, 1999; LIBBY *et al.*, 2002).

Na placa fibrocálcica, etapa muito mais tardia do ateroma, uma capa fibrosa espessa reveste, agora, um pequeno núcleo lipídico-necrótico, denso em colágeno e com grande quantidade de cálcio (ROSS, 1999; LIBBY, 2008). A deposição de cálcio se faz na íntima, próxima à base da placa, e não parece ser uma precipitação passiva, mas um processo metabólico

ativo que envolve a participação de células fenotipicamente semelhantes a osteoblastos e a osteoclastos. Essas células são influenciadas por citocinas inflamatórias e expressam osteopontina, osteocalcina e outras proteínas envolvidas no metabolismo ósseo (DOHERTY *et al.*, 2003).

1.6 A Síndrome Coronariana Aguda, Outros Mediadores Inflamatórios e o Ateroma Instável

A síndrome coronariana aguda (SCA) é a tradução clínica da placa aterosclerótica instável. Este ateroma tem neovascularização mais intensa, menos células musculares lisas, um grande núcleo lipídico-necrótico, rico tanto em LDL-C oxidado, quanto em células apoptóticas, e infiltração mais acentuada de macrófagos e de linfócitos T, extensiva a uma capa fibrosa adelgada (LIBBY *et al.*, 2002).

Enquanto o INF- γ , secretado pela célula T ativada, inibe a produção de colágeno pelo músculo liso vascular, a IL-1, também liberada pelo linfócito T, induz o macrófago a uma produção bem maior de metaloproteinases. Surge, assim, o desequilíbrio entre a síntese e a degradação da matriz colágena numa placa acomodada pelo remodelamento positivo e essa placa, por si, na grande maioria das vezes, não reduz significativamente a luz do vaso (AMBROSE *et al.*, 1998; LITTLE *et al.*, 1998; PACKARD; LIBBY, 2008).

A degradação das fibras colágenas compromete a estabilidade da placa e a integridade da membrana basal subendotelial, predispondo à rotura do ateroma. Na SCA, Inokubo *et al.* (2001) descreveram aumento da concentração plasmática da metaloproteinase da matriz-9 (MMP-9). Blankenberg *et al.* (2003) descreveram que no acompanhamento, por quatro anos, de pacientes com DAC, aqueles que tiveram evento cardiovascular fatal apresentaram nível dessa enzima bem mais elevado.

Outras citocinas envolvidas na desestabilização da placa são a interleucina 18 (IL-18) e a proteína plasmática-A associada à gravidez (PAPP-A). A IL-18 é uma citocina estrutural e funcionalmente relacionada à IL-1 β . O seu precursor endógeno é ativado pela caspase-1, também chamada enzima conversora da IL-1 β . Em laboratório, a inibição dessa enzima reduziu a disfunção miocárdica induzida por isquemia e reperfusão (POMERANTZ *et al.*, 2001).

Além de um precursor, produzido, principalmente por monócitos e macrófagos, a família da IL-18 compreende um receptor (IL-18R) e uma proteína solúvel, sua inibidora constitutiva, a “*IL-18 binding protein*” (POMERANTZ *et al.*, 2001). Essa citocina, a IL-18, age de modo sinérgico com a interleucina 12 (IL-12). Ambas se expressam na placa ateroscle-

rótica instável, aumentam o INF-gama e, através dele, inibem a síntese colágena e a formação da capa fibrosa espessa (SPAGNOLI *et al.*, 2007). Blankenberg *et al.* (2002) encontraram associação entre uma maior concentração sérica de IL-18 e a morte cardiovascular em pacientes com DAC.

A PAPP-A é uma protease plasmática encontrada na gravidez, mas também nos macrófagos e nas células musculares lisas da placa ateromatosa instável. Ela se eleva sobremaneira na SCA e ativa, indiretamente, o fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1). Ao quebrar a ligação deste peptídeo com inibidores específicos, a PAPP-P aumenta o nível dele no plasma (BAYES-GENIS *et al.*, 2001).

O IGF-1 é um potente mitógeno e quimiotático da célula muscular lisa vascular e um dos mais importantes mediadores para a ocorrência da lesão instável. No ateroma, ele ativa monócitos e macrófagos e, desse modo, a liberação de citocinas inflamatórias e de proteases, a migração endotelial e a neoangiogênese (SPAGNOLI *et al.*, 2007).

O estresse de cisalhamento, o vasoespasmismo ou a hemorragia intra-placa – com o aumento da sua pressão intra-luminal – determinam a erosão ou a rotura da capa fibrosa do ateroma e a subsequente exposição do colágeno da matriz extracelular, do fator de von Willebrand e do fator tecidual ao sangue circulante. Seguem-se aderência, ativação, agregação plaquetária, trombo oclusivo e vasoconstrição, passos fundamentais na patogênese da AI e do IAM (LIBBY *et al.*, 2002; HANSSON, 2005).

A hemorragia intra-placa resulta da rotura de *vasa vasorum* ou, mais frequentemente, da porção mais fina do ateroma, “*the shoulder of the plaque*”, que é a zona de transição com a íntima normal. Essa é uma região de neoangiogênese, com maior expressão de IL-6 e concentração aumentada de macrófagos e de linfócitos T, onde microvasos frágeis expressam acentuadamente E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 e CD-40 (SPAGNOLI *et al.*, 2007).

O CD-40 é uma glicoproteína transmembrana da família do TNF- α . Ele se expressa na membrana celular de plaquetas e de outras células, em processos associados à angiogênese e à inflamação. A interação CD-40 solúvel / CD-40 ligante estimula, ainda mais, a síntese endotelial de moléculas de adesão, de quimiocinas, de citocinas inflamatórias, do VEGF e de metaloproteinases. Ele também induz a expressão do fator tecidual pelo endotélio, pelo músculo liso vascular e pelo macrófago ativado (ANDRÉ *et al.*, 2002; SPAGNOLI *et al.*, 2007; PACKARD; LIBBY, 2008).

Desse modo, essa citocina estimula a neovascularização, mantém um influxo maior de células inflamatórias, tem efeito pro-trombótico e contribui para a desestabilização do ateroma (SCHÖNBECK; LIBBY, 2001). Estudos clínicos revelaram o envolvimento do CD-40

ligante na ocorrência e no prognóstico das SCA (FREEDMAN, 2003; HEESCHEN *et al.*, 2003; VARO *et al.*, 2003).

O PIGF, bem como a nicotina, também aumenta a angiogênese patológica, a progressão da placa aterosclerótica instável e se mostra um marcador prognóstico independente na isquemia miocárdica (HEESCHEN *et al.*, 2004).

A mieloperoxidase está muito mais presente na placa aterosclerótica instável do que na estria gordurosa. Essa enzima participa do estresse oxidativo e é secretada pelos macrófagos ativados nos locais de inflamação. Ela catalisa a formação do ácido hipocloroso (HOCl) e, através dele, agride o endotélio, aumenta o fator tecidual e gera a morte celular, resultando descamação endotelial e trombose. Desse modo, a mieloperoxidase favorece a agudização da DAC e o seu aumento é descrito como preditor da ocorrência e do prognóstico do IAM (BRENNAN *et al.*, 2003; HAZEN, 2004; SUGIYAMA *et al.*, 2004).

No entanto, nem sempre o trombo, que segue à erosão, à rotura ou à hemorragia intra-placa, se acompanha de SCA. Às vezes, ele é clinicamente silente, pois a fibrinólise endógena promove a sua lise ou ele se organiza em trombo mural, se estabiliza, fibrosa e se incorpora ao ateroma. E, assim, se associa a nova proliferação muscular lisa e a aumento da matriz colágena, dos quais resultam progressão descontínua da placa e maior redução da luz (GLASS; WITZUM, 2001; LIBBY, 2008).

Também na SCA, simultaneamente à lesão focal responsável pelo evento isquêmico, observam-se, com frequência, placas vulneráveis em outros pontos da árvore coronariana, expressando a existência, nesses quadros agudos, de um processo inflamatório arterial difuso (LIBBY, 2008). A implicação terapêutica desse achado é que o tratamento da oclusão hemodinamicamente significativa deverá se acompanhar de terapia sistêmica, visando estabilizar as lesões distantes daquela presente na artéria coronária considerada culpada (BUFFON *et al.*, 2002; SCHOENHAGEN *et al.*, 2002).

Ainda no IAM, Higuchi *et al.* (2002) descreveram mais linfócitos e micro-vasos na adventícia das artérias coronarianas culpadas do que nas placas estáveis. Assim, a adventícia também estaria envolvida nessa etapa da aterosclerose.

Portanto a inflamação está presente em toda a evolução e na maneira de apresentação da aterosclerose coronária (LIBBY; THEROUX, 2005). Ela é um *continuum* fisiopatológico do início à rotura do ateroma (KOENIG; KHUSEYIONOVA, 2007). O benefício de várias intervenções terapêuticas atuais, nessa doença, resulta da modificação paralela do processo inflamatório. É assim que as estatinas têm ação anti-aterosclerótica, independente do grau de redução lipídica (RIDKER *et al.*, 2001). Já o benefício do irbesartan, um bloqueador do

receptor AT-1 da angiotensina II, em coronariopatas, se faz também por ação anti-inflamatória, pois ele reduz o estresse oxidativo e diminui significativamente os níveis de VCAM-1 e de TNF- α (NAVALKAR *et al.*, 2001).

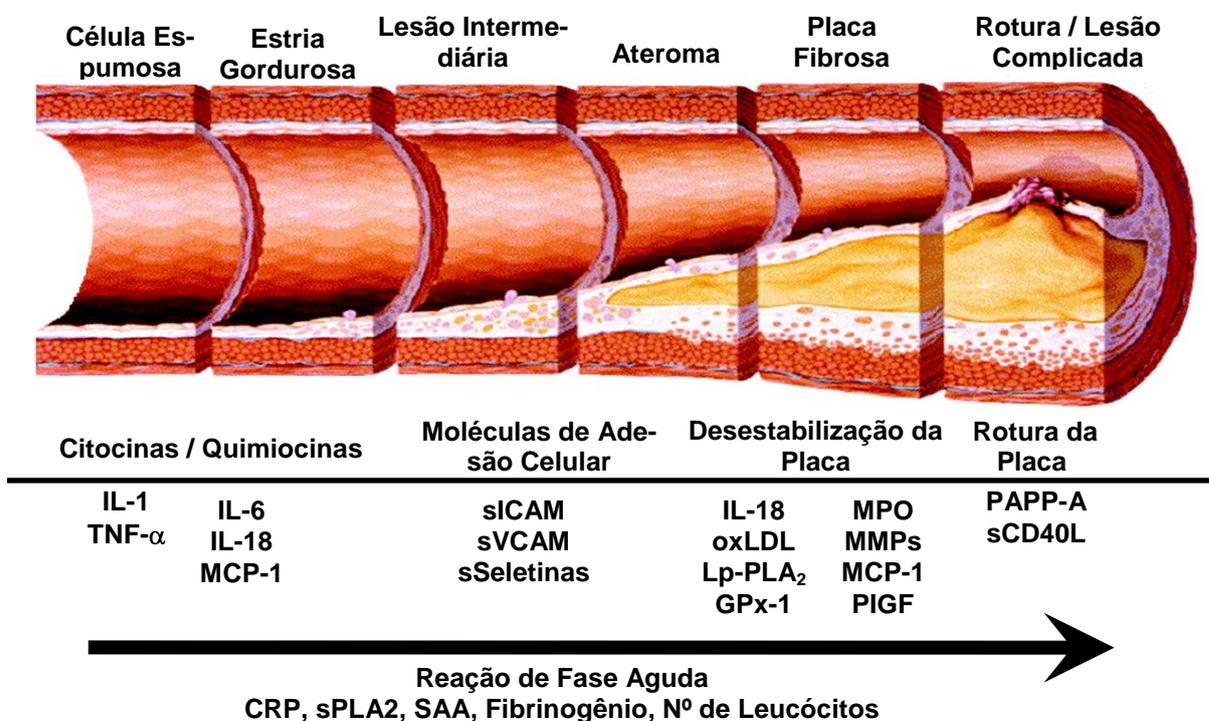


Figura 5 – Marcadores de Inflamação e de Instabilidade da Placa Aterosclerótica: da Célula Espumosa à rotura do Ateroma

Fonte: Adaptado de Koenig e Khuseyionova (2007)

1.7 Os Peptídeos Natriuréticos, o Peptídeo Natriurético tipo-B e a Cardiopatia Isquêmica Aterosclerótica

Embora possa cursar muito tempo assintomática, a DAC se expressa clinicamente através de AE, de SCA, de insuficiência cardíaca (IC) ou de morte súbita isquêmica. Em geral, a SCA não oferece dificuldade diagnóstica; no entanto, muitas vezes, na AE, somente os sintomas fazem suspeitar da sua existência e a investigação não-invasiva é normal ou tem alteração duvidosa (CANNON; LEE, 2008).

Por isso, no contexto da cardiopatia isquêmica, é comum a realização de cineangiogramia. Introduzida por Sones, em 1958, a angiografia coronária, apesar das limitações, ainda é o exame invasivo mais frequentemente utilizado para confirmar ou excluir a presença de DAC, avaliar sua gravidade e delinear a terapêutica (RYAN, 2002); contudo, alguns pacientes com artérias angiograficamente normais apresentam ao ultra-som intracoro-

nariano, além do remodelamento arterial, previamente descrito, inquestionável oclusão aterosclerótica (ERBEL; BOCKISH, 1996).

O comprometimento da função ventricular na DAC depende da severidade da isquemia miocárdica. Na AE, o desempenho ventricular, quase sempre, é normal, mas, na SCA, a função ventricular esquerda poderá estar prejudicada e agravar o prognóstico. Um grau intenso de comprometimento é de fácil reconhecimento clínico. Muitas vezes, porém, a identificação precisa de disfunção ventricular discreta ou assintomática, necessita de suporte laboratorial através do ecocardiograma (ECO), da dosagem do fragmento amino-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) ou do próprio peptídeo natriurético tipo B (HESS; CARROL, 2008).

O peptídeo natriurético atrial (ANP), o peptídeo natriurético tipo B (BNP), o peptídeo natriurético tipo C (CNP), o peptídeo natriurético tipo D (DNP), a urodilatina, a guanilina e a uroguanilina formam a família dos peptídeos natriuréticos, cujo reconhecimento se iniciou em 1981 com a publicação, por Adolfo de Bold, da descoberta do peptídeo natriurético atrial, uma ligação hormonal entre os rins e o coração (BAXTER, 2004; de BOLD *et al.*, 1981).

O DNP é isolado do veneno de uma serpente africana e a urodilatina resulta de um processamento alternativo do pro-peptídeo natriurético atrial pelas células renais. Nessas células, a urodilatina age de maneira parácrina e ao inibir a reabsorção tubular de sódio e água, promove natriurese e diurese (BAXTER, 2004).

A guanilina e a uroguanilina são peptídeos natriuréticos secretados pelo intestino. Por uma ação autócrina e parácrina, eles regulam o transporte de água e de eletrólitos no epitélio intestinal. Nessa mucosa, a guanilina e a uroguanilina atuam de modo semelhante à enterotoxina termo-estável da *Escherichia coli*, mas também influenciam a excreção de água e de sódio pelo rim, aumentam na insuficiência cardíaca e constituem um eixo endócrino entero-renal (BAXTER, 2004; FONTELES *et al.*, 1998; FONTELES *et al.*, 2009).

O peptídeo natriurético atrial e o BNP são antimitogênicos e modulam a hipertrofia e a fibrose miocárdica. Com uma ação inibitória sobre os sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona, eles relaxam o músculo liso vascular, ocasionam vasodilatação e queda da pressão arterial. No entanto, na arteríola pós-glomerular, eles não exercem esse efeito e, assim, aumentam a pressão de filtração, a natriurese e a diurese, ações que, em conjunto, têm conduzido à utilização terapêutica de uma forma recombinante do BNP no tratamento da IC (AHLUWALIA *et al.*, 2004; BAXTER, 2004; RADEMAKER; RICHARDS, 2005; DANIELS; MAISEL, 2007).

O ANP é sintetizado e armazenado em grânulos, como um pré-hormônio, notadamente nos átrios. O BNP tem origem preponderante nos ventrículos, mas quase não é estocado, sendo secretado em “pulsos”, após a transcrição do seu DNA. A origem do BNP se inicia com a síntese miocárdica do pré-proBNP, um precursor formado por 134 aminoácidos, em resposta à distensão ventricular decorrente de sobrecarga de pressão ou de volume. Da clivagem desse peptídeo por uma serina-protease ligada à membrana, resulta o proBNP. O proBNP é composto de 108 aminoácidos e dele resultam, em proporção equimolar, o BNP, com 32 aminoácidos, e um fragmento amino-terminal, com 76 aminoácidos e biologicamente inativo - o NT-proBNP (BAXTER, 2004; RADEMAKER; RICHARDS, 2005; DANIELS; MAISEL, 2007).

O peptídeo natriurético tipo C é encontrado principalmente no cérebro e no endotélio e tem baixa concentração plasmática. Ele exerce ação protetora no remodelamento cardíaco pós-IAM, pois limita a hipertrofia e a fibrose miocárdicas e estimula a proliferação de células endoteliais (RADEMAKER; RICHARDS, 2005; DANIELS; MAISEL, 2007).

A ação biológica dos peptídeos natriuréticos se faz mediante associação a receptores de membrana e envolve a cascata de sinalização do GMPc – monofosfato cíclico de guanosina. O ANP e o BNP ligam-se preferencialmente ao receptor do tipo A (NPR-A), enquanto o peptídeo natriurético tipo C se liga ao tipo B de receptor de peptídeo natriurético (KUHN, 2004; DANIELS; MAISEL, 2007).

O tipo C de receptor para peptídeo natriurético (NPR-C) tem a função de depurar esses peptídeos. Além da interação com o receptor tipo C, a eliminação do BNP se faz também por degradação enzimática, via uma endopeptidase neutra, e apenas por algum grau de excreção renal. O nível sérico do NT-proBNP tem, no entanto, marcante correlação com a taxa de filtração glomerular (RADEMAKER; RICHARDS, 2005; DANIELS; MAISEL, 2007).

O BNP é um indicador da presença de estresse hemodinâmico e também de isquemia miocárdica (BAXTER, 2004). Ele e o NT-proBNP estão intimamente relacionados e são marcadores sensíveis de disfunção sistólica ou diastólica, dada a origem ventricular predominante, a indução gênica mais rápida em resposta à sobrecarga de pressão ou de volume e a meia-vida mais prolongada do que o ANP (RADEMAKER; RICHARDS, 2005; DANIELS; MAISEL, 2007).

Em pessoas normais, o nível sérico do BNP está geralmente abaixo de 20 pg/ml, embora aumente com a idade. Ele se eleva discretamente nos portadores de fatores de risco para IC e na doença estrutural cardíaca assintomática – respectivamente os estágios A e B do

American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA) –, porém atinge níveis acima de 100 pg/ml nos pacientes sintomáticos (estágios C e D). Para o NT-proBNP, um nível abaixo de 300 pg/ml exclui a IC como causa de dispnéia (DANIELS; MAISEL, 2007).

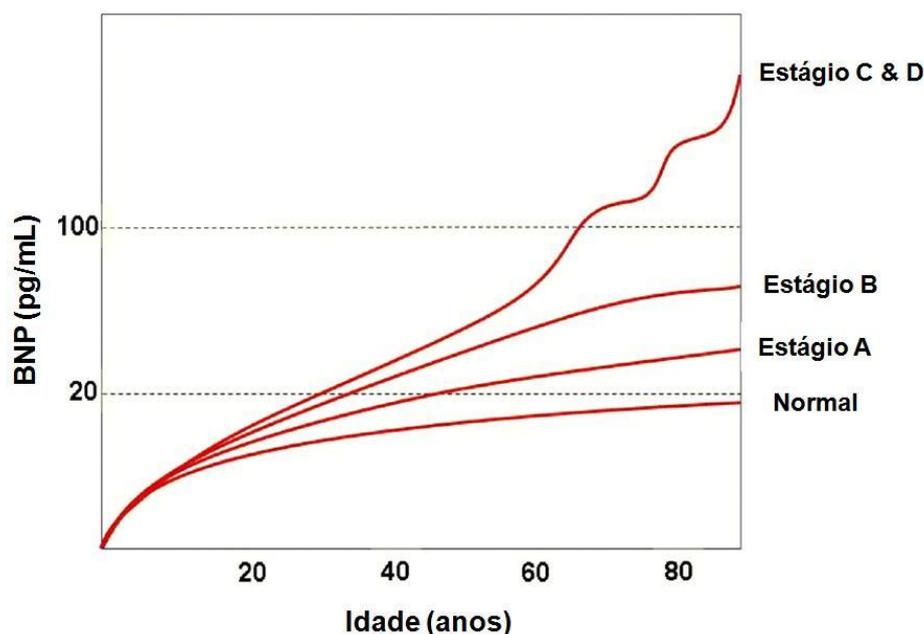


Figura 6 – O BNP em diferentes estágios da Insuficiência Cardíaca
Fonte: Adaptado de Daniels e Maisel (2007)

O valor sérico do BNP e do NT-proBNP é também mais alto nas mulheres e na insuficiência renal. Além da IC, a elevação sérica desses peptídeos tem implicação diagnóstica e prognóstica na síndrome coronariana aguda (MARK; FELKER, 2004; MAISEL, 2006), no IAM (da SILVA *et al.*, 2003; SUZUKI *et al.*, 2004) e mesmo na DAC estável, independente da função ventricular (KRAGELUND *et al.*, 2005). Assim, a dosagem dessas substâncias pode ser considerada na detecção da DAC, já que a isquemia miocárdica é também um importante determinante da sua liberação (MAISEL, 2006).

1.8 A Cardiopatia Isquêmica Aterosclerótica no HUWC-UFC

A Cardiopatia Isquêmica Aterosclerótica é a principal causa de internamento e motivo de indicação de cateterismo cardíaco e de cineangiocoronariografia na Enfermaria de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará (HUWC – UFC).

Embora alguns pacientes, admitidos na Enfermaria de Cardiologia do HUWC-UFC tenham realizado previamente esse exame em outro hospital, os dados do “Livro de Registro de Pacientes”, do Serviço de Hemodinâmica do HUWC-UFC, revelam que, entre 01.08.2007 e 31.03.2008, 323 pacientes submeteram-se ao cateterismo cardíaco e à cineangiocoronariografia neste Serviço, com a hipótese diagnóstica de Cardiopatia Isquêmica, expressa como AE, AI ou IAM, fornecendo oportunidade para o estudo de vários aspectos dessa doença em nosso meio, a exemplo dos fatores de risco e do comportamento do NT-proBNP na aterosclerose coronária.

2 OBJETIVO

Determinação do nível sérico do NT-proBNP e análise de fatores de risco para oclusão aterosclerótica coronária angiográfica em pacientes com a hipótese diagnóstica de Cardiopatia Isquêmica – expressa como AE, AI ou IAM –, encaminhados ao cateterismo cardíaco e à cineangiocoronariografia, comparando-se o grupo de indivíduos que apresentou artérias coronárias angiograficamente normais com o grupo portador de obstrução aterosclerótica coronária.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 População Avaliada

Esse é um estudo observacional, transversal, de uma série consecutiva de 153 pacientes internados na enfermaria de Cardiologia do HUWC-UFC, no período de 01.08.2007 a 31.03.2008, com a hipótese diagnóstica de Cardiopatia Isquêmica, expressa clinicamente como AE, AI ou IAM, encaminhados ao cateterismo cardíaco e à cineangiocoronariografia, obedecendo os critérios abaixo.

O protocolo do presente estudo foi aprovado em 13.09.2006, sob o número 030.06.01, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC-UFC, conforme as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki, de 1975, e todos os pacientes foram incluídos somente após a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

Na dependência do resultado angiográfico, eles foram rotulados como portadores de obstrução aterosclerótica coronária – grupo A – ou de artérias coronárias angiograficamente normais – grupo B.

3.2 Critérios de Inclusão

Pacientes internados na Enfermaria de Cardiologia do HUWC-UFC, no período de 01.08.2007 a 31.03.2008, submetidos de forma eletiva ao cateterismo cardíaco e à cineangiocoronariografia com a hipótese diagnóstica de AE, AI ou IAM.

3.3 Critérios de Exclusão

- Cirurgia de Revascularização Miocárdica prévia
- Angioplastia Coronariana prévia
- Insuficiência Renal Dialítica Aguda ou Crônica
- Neoplasia Maligna
- Presença de Infecção
- Doença Inflamatória Aguda ou Crônica.
- Doença Pulmonar, Hepática ou Hematológica.
- Cardiopatia Valvar, Cardiopatia Congênita ou Cardiomiopatia Associada.

3.4 Obtenção dos Dados para a Análise

3.4.1 Variáveis Demográficas e Clínicas

Todos os dados demográficos e clínicos foram coletados pelo autor do presente trabalho, mediante anamnese e exame físico detalhados:

- a) Sexo
- b) Faixa Etária
- c) Escolaridade

Quanto ao grau de instrução, os pacientes foram classificados como analfabetos, portadores de instrução fundamental incompleta e de instrução fundamental completa ou mais.

- d) Índice de Massa Corporal (IMC)

Para o cálculo de IMC, foi utilizada a fórmula $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$. O peso foi expresso em kilogramas e a altura, em metros. Ele foi considerado normal, quando abaixo de 25; com sobre-peso, entre 25 e 29; e indicativo de obesidade, se igual ou maior do que 30.

- e) Circunferência Abdominal

Mensurada em centímetros (cm), a circunferência abdominal foi calculada como a média de duas medidas, uma tomada em inspiração e a outra, em expiração, por meio de fita métrica posicionada a meia distância da costela inferior e da crista ilíaca antero-superior. Considerou-se normal, para o grupo étnico da nossa amostra, um valor menor que 80 cm para as mulheres e menor que 94 cm para os homens.

- f) Tabagismo

Foram classificados como tabagistas os pacientes que, na história clínica, se declararam fumantes de cachimbo, charuto, ou cinco ou mais cigarros por dia há pelo menos seis meses ou que tenham interrompido tal hábito a menos de seis meses. Já os ex-tabagistas foram aqueles que abandonaram o vício há mais de seis meses.

g) Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus foi diagnosticada nos pacientes que relataram ser portadores desta doença e que estavam em tratamento com dieta, com hipoglicemiante oral ou com insulina e também naqueles que apresentaram glicemia de jejum igual ou maior que 126 mg/dl, conforme as normas do “*Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*” (REPORT,1997).

h) Hipertensão Arterial Sistêmica

A pressão arterial foi mensurada no braço direito, após cinco minutos de o paciente estar em posição sentada, com esfigmomanômetro aneróide devidamente aferido.

Foram rotulados como portadores de HAS os pacientes com o diagnóstico prévio de HAS, em uso regular ou não de medicação hipotensora, ou aqueles que persistiram com a pressão arterial igual ou maior do que 140 x 90 mmHg, mesmo após medicados para dor e ansiedade durante a internação no HUWC-UFC (CHOBANIAN *et al.*, 2003).

i) História Familiar Positiva para Aterosclerose Precoce

Considerou-se história familiar positiva para aterosclerose precoce a ocorrência de doença cérebro-vascular aterosclerótica, de arteriopatia ateromatosa periférica, de cardiopatia isquêmica, de angina do peito, de IAM ou de morte súbita isquêmica, antes dos 55 anos em parentes do primeiro grau do sexo masculino ou antes dos 65 anos no caso do sexo feminino (LLOYD-JONES *et al.*, 2004; RIDKER; LIBBY, 2008).

j) Uso de Estatina

Foram considerados em uso de estatina, os pacientes que informaram usar regularmente esta medicação há pelo menos um mês.

1) Apresentação Clínica

– Angina Estável:

AE foi diagnosticada pelo relato de dor, ou desconforto, precordial ou retroesternal aos esforços, freqüentemente opressiva, de intensidade leve a moderada e duração de dois a cinco minutos. A dor poderia se irradiar ou não aos membros superiores, ao dorso, ao pescoço ou ao epigástrico. Ela seria aliviada pelo repouso e teria um padrão repetitivo, há mais de um mês, acompanhando-se, ou não, de alterações no eletrocardiograma (ECG) convencional ou em teste provocativo de isquemia miocárdica (SELWYIN; BRAUNWALD, 2005).

– Angina Instável

Definiu-se AI quando aquela sintomatologia ocorresse há menos de um mês, ou surtisse em repouso, ou fosse desencadeada por um pequeno esforço, durasse mais do que dez minutos ou tivesse um padrão em crescendo – mais freqüente, mais intensa ou mais prolongada do que previamente descrita – e sem elevação sérica dos marcadores de necrose miocárdica (PETERS *et al.*, 2007).

– Infarto Agudo do Miocárdio

O IAM foi caracterizado pelo relato de dor intensa ou de desconforto opressivo, em geral, precordial, retroesternal ou epigástrica, às vezes associado à sudorese, à dispnéia, à náusea ou à síncope, com duração igual ou maior do que 20 minutos nas últimas 24 horas, acompanhado de ascensão e queda do nível sérico de marcadores de necrose miocárdica e supra-desnívelamento do segmento ST ao ECG ou bloqueio do ramo esquerdo recente.

A elevação do segmento ST deveria ser de um ou mais milímetros (mm) em pelo menos duas derivações periféricas ou de dois ou mais mm em duas derivações precordiais contíguas do ECG, seguida, na evolução, de ondas Q de necrose.

Sem estas alterações eletrocardiográficas, consideramos o aumento, em pelo menos duas vezes, do valor máximo normal da fração miocárdica da creatinafosfoquinase atividade (CKMB) e / ou a troponina cardíaca I (cTI) acima de 0,16 µg/l como indispensável para o diagnóstico de infarto (THYGESEN *et al.*, 2007).

m) Síndrome Metabólica

A SM foi diagnosticada pelos critérios da AHA / National Heart, Lung and Blood Institute, à exceção da circunferência abdominal, para a qual adotamos os valores da International Diabetes Federation os quais nos pareceram mais representativos para o nosso grupo étnico.

Assim, três ou mais das seguintes alterações definiram a SM: circunferência abdominal igual ou maior do que 94 cm nos homens e 80 ou mais cm nas mulheres; triglicérides (TG) igual ou maior do que 150 mg/dl; HDL-C abaixo de 40 mg/dl nos homens e abaixo de 50 mg/dl nas mulheres; pressão arterial igual ou maior do que 130 x 85 mmHg; e glicemia de jejum, 100 ou mais mg/dl (GRUNDY *et al.*, 2004).

3.4.2 Exames Complementares

a) Eletrocardiograma

Em todos os pacientes foi realizado ECG de repouso, padrão, de 12 derivações, em decúbito dorsal, utilizando-se aparelho da marca Funbec, modelo Ecafix. Esse exame foi considerado normal ou anormal, segundo a presença de arritmia cardíaca, distúrbio de condução, sobrecarga de câmaras, área eletricamente inativa e alteração da repolarização ventricular (MIRVIS; GOLDBERGER, 2008).

b) Radiografia do tórax (RXT)

Obtida na posição pósterio-anterior e em perfil esquerdo, a radiografia do tórax foi considerada como normal ou anormal, se presente cardiomegalia e / ou congestão veno-capilar pulmonar (BETTMANN, 2008).

c) Ecocardiograma

O ecocardiograma uni e bidimensional e a avaliação do fluxo sanguíneo, através do sistema Doppler, foi realizado com aparelho da marca Vivid 7-GE, pela equipe de ecocardiografia do Serviço de Cardiologia do HUWC-UFC. Os pacientes foram examinados em decúbito lateral esquerdo, após um período de repouso de cinco minutos.

A função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) foi avaliada pelo cálculo da fração de ejeção (FEVE) e da fração de encurtamento sistólico (delta D).

A FEVE – normal, se acima de 55% – foi calculada a partir dos volumes do VE e expressa pela fórmula $FE = (VDF - VSF) / VDF$, onde o VDF é o volume diastólico final do VE e o VSF é o volume sistólico final do VE.

A fração de encurtamento sistólico – normal, se acima de 28% – foi calculada pela fórmula $\Delta D = (\text{diâmetro diastólico do VE} - \text{diâmetro sistólico do VE}) / \text{diâmetro diastólico do VE}$.

Deu-se preferência à análise da função sistólica global, porque o cálculo da fração de ejeção e da fração de encurtamento sistólico são mais facilmente reproduzíveis e concordantes entre vários examinadores, do que a análise da função diastólica e da contratilidade segmentar (CONNOLLY; OH, 2008).

d) Avaliação Bioquímica e Hematológica

Em todos os pacientes, após jejum de 12 horas, pela manhã e em posição supina, foi coletada em EDTA, uma amostra de sangue venoso periférico a partir do qual foram realizados pelo **Laboratório de Análises Clínicas do HUWC-UFC** os exames abaixo, com os seguintes métodos, equipamentos e valores normais:

– Dosagens de glicose (99 mg/dl), colesterol total (200 mg/dl), triglicérides (abaixo de 150 mg/dl), ácido úrico (menor do que 7,0 mg/dl para os homens e menor do que 5,7 mg/dl para as mulheres) mediante “Ensaio Colorimétrico Enzimático” em equipamento Roche Hitachi 917.

– Sumário de urina: análise físico-química e sedimentoscopia quanto à presença de elementos anormais, principalmente se sugestivo de infecção urinária, em equipamento U-risys.

– Dosagem de uréia (até 24 mg/dl) e de creatinina (até 0,6 mg/dl), mediante “Ensaio Cinético UV” em equipamento Roche-Hitachi 917.

– Dosagem do HDL-C (35 a 55 mg/dl para os homens e 45 a 65 mg/dl para as mulheres) pelo “Ensaio Colorimétrico Enzimático Homogêneo” em equipamento Roche Hitachi 917.

A distribuição do HDL-C foi analisada se abaixo, acima ou dentro da faixa normal em todos os pacientes e também, em relação ao sexo.

O valor do LDL-C foi determinado a partir da equação de Friedwald, onde $LDL-C = CT - [HDL-C + (TG/5)]$, considerando-se essa avaliação impraticável, quando os TG estivessem acima de 400 mg/dl (FRIEDWALD *et al.*, 1972)

Também foram analisadas a relação CT/HDL-C menor do que cinco e a relação LDL-C/HDL-C menor do que 3,5. Já o colesterol não-HDL, que é igual ao CT menos o HDL-C, foi distribuído em valores abaixo de 130, entre 130 a 160 e acima de 160 mg/dl.

– Dosagem do fibrinogênio (180 a 350 mg/dl) pelo “Método Automação” em aparelho ACL 7000. Ele foi analisado no seu valor normal, na faixa de 351 a 500 e acima de 500 mg/dl.

– Hemograma, pelo “Método Automação” em equipamento CELL-DYN 3700-3200 (hemácias: 4,5 a 6,5 milhões para os homens e 4,0 a 5,0 milhões/mm³ para as mulheres; hemoglobina: 13,5 a 18,0 g/dl para os homens e 11,5 a 15,5 g/dl para as mulheres; hematócrito: 40 a 54% para os homens e 36 a 45% para as mulheres; leucócitos totais: 4.000 a 10.000/mm³; neutrófilos: 1.600 a 7.500/mm³; linfócitos: 800 a 4.500/mm³; monócitos: 80 a 1000/mm³ – 2 a 10% –; eosinófilos: 40 a 600/mm³; basófilos: 0 a 150/mm³; plaquetas: 150.000 a 500.000/mm³).

Ademais, os leucócitos totais foram subdivididos em faixas de até 5000, de 5001 a 7.500 e acima de 7.500/mm³, e os monócitos, na faixa de até 500, de 501 a 750 e acima de 750/mm³.

– Dosagem da fração MB da creatinafosfoquinase – CKMB atividade – (7 a 25 U/l), mediante “Teste UV Imunológico” em equipamento Roche-Hitachi 917.

No **Laboratório Pasteur – Medicina Diagnóstica**, em Fortaleza, CE., foram ainda realizadas as seguintes análises:

– “NT-proBNP”: em plasma previamente separado por centrifugação e armazenado a -80°C , ele foi dosado em abril de 2008, via imunoenensaio de eletroquimioluminescência, em equipamento Elecsys 2010 Roche-Hitachi. Os limites de detecção situaram-se entre 5,0 e 35.000,00 pg/ml. O limite superior normal foi abaixo de 125 pg/ml e os coeficientes de variação intra e inter-ensaio foram, respectivamente, 1,1 e 4,1% (proBNP, 2009).

O NT-proBNP foi analisado nos valores abaixo de 125, de 125 a 249 e de 250 ou mais pg/ml.

– “PCRus”: dosada no soro, por meio de imunoenensaio turbidimétrico, em equipamento Cobas Integra 400 Roche Hitachi e com valor normal menor ou igual a 3,0 mg/L (CRP, 2009).

Dada a existência de correlação positiva entre o nível sérico da PCRus e o risco de doença cardiovascular (PEARSON *et al.*, 2003; WILSON, 2004), os resultados de “PCRus” foram distribuídos em valores menores do que 1,0, entre 1,0 e 3,0 e acima de 3,0 mg/L.

– “Troponina Cardíaca I” (cTI): dosada no soro, mediante imunoenensaio enzimático fluorescente, em equipamento BioMerieux, sendo o seu valor normal menor do que 0,10 $\mu\text{g/L}$, mas para o diagnóstico de IAM um valor superior a 0,16 $\mu\text{g/L}$.¹⁰⁶

3.4.3 Cateterismo Cardíaco e Cineangiocoronariografia

Em todos os pacientes foram realizados o cateterismo cardíaco e a angiografia coronariana, pela técnica de Sones ou de Judkins, com registro cineangiográfico (POPMA, 2008).

As artérias coronárias epicárdicas foram consideradas angiograficamente normais ou anormais, neste caso se estivessem completamente obstruídas ou com qualquer grau de oclusão parcial. A obstrução parcial foi definida pela redução do lúmen vascular coronariano, comparado ao segmento normal mais próximo.

Na análise de todos os exames, houve concordância, entre o hemodinamicista que realizou o procedimento e o autor do trabalho, quanto à presença ou não de oclusão aterosclerótica angiográfica.

Dos 153 pacientes, 118 (77,1%) submeteram-se a esse exame no Serviço de Hemodinâmica do HUWC-UFC e 35 pacientes (22,9%), em outro hospital.

3.5 Análise Estatística

As informações colhidas foram organizadas em um banco de dados para microcomputador, utilizando-se o programa “Excel do Microsoft Office 2003” e os cálculos estatísticos efetuados através do programa “SPSS 13.0R”, ambiente operacional Windows XPR.

Procedeu-se à análise da amostra através de tabelas, gráficos de valores descritivos e quadros. Os dados foram observados como qualitativos, quantitativos ou, às vezes, de ambas as formas.

Qualitativos foram sexo, tabagismo, presença de DM, uso de estatina, história familiar de doença aterosclerótica precoce, SM, HAS, ECG normal ou anormal, RXT normal ou anormal e disfunção sistólica ao ecocardiograma.

Quantitativos, foram idade, colesterol total, VLDL-C, LDL-C, TG, ac. úrico, uréia, creatinina, hemácias, Hto., Hb., CKMB, FE e delta D%.

Já os dados de IMC, circunferência abdominal, leucócitos totais, fibrinogênio, NT-proBNP, PCR-us, CT / HDL-C < 5, LDL-C / HDL-C < 3,5, HDL-C, colesterol não-HDL e os monócitos, em valor absoluto, foram apresentados nos dois modos.

Os números e as percentagens foram calculados para as variáveis categóricas. As médias e as medianas foram calculadas para as variáveis quantitativas, conforme apropriado.

Os testes exato de Fisher e do qui-quadrado de Pearson foram utilizados para verificar a associação dos grupos em relação às variáveis qualitativas. Existindo diferença significativa, foi estimada a razão das chances (**odds ratio – OR**), levando em conta o seu respectivo intervalo de confiança com um coeficiente de confiança de 95%.

Na comparação entre o grupo com coronárias obstruídas e o grupo com coronárias normais, para as variáveis quantitativas, cuja distribuição na natureza se comportou de acordo com uma curva normal, empregou-se o teste t-Student; empregou-se o teste de Mann-Whitney para as variáveis cuja distribuição não foi normal. Os resultados foram apresentados como média e desvio-padrão.

Por fim, procedemos a análise de regressão logística múltipla – utilizando-se os fatores estatisticamente significativos na análise univariada – de modo a identificar no contexto multidimensional quais dos fatores estiveram associados, conjuntamente e de modo significativo, à presença de obstrução aterosclerótica coronária, definindo-se a sensibilidade, a especificidade e a acurácia do modelo empregado.

O nível de significância para os testes de hipóteses (**P**) foi <0,05 (FLIESS, 2000; DORIA FILHO, 2003).

4 RESULTADOS

4.1 Análise Descritiva da Amostra

No período de 01.08.2007 a 31.03.2008, 153 pacientes, com a hipótese diagnóstica de AE, AI ou IAM, satisfazendo os critérios de inclusão e de exclusão para esta análise, estiveram internados na Enfermaria de Cardiologia do HUWC-UFC. A Tabela 1 resume a caracterização clínico-demográfica de tais pacientes onde não se vê, praticamente, diferença na distribuição conforme o sexo.

TABELA 1 – Análise Descritiva da Amostra: Características Clínico-Demográficas

Homens*	78,0 (51,0)
Mulheres*	75,0 (49,0)
Idade**	62,5 (11,1)
Analfabetos*	36,0 (23,5)
Ensino Fundamental Incompleto*	85,0 (55,6)
Ensino Fundamental Completo ou mais*	32,0 (20,9)
Tabagista*	22,0 (14,4)
Ex-Tabagista*	69,0 (45,1)
Não-Tabagista*	62,0 (40,5)
Diabetes Mellitus*	55,0 (35,9)
Hipertensão Arterial Sistêmica*	126,0 (82,4)
História Familiar de Doença Aterosclerótica Precoce*	39,0 (25,5)
IMC \geq 30*	48,0 (31,4)
Circunferência Abdominal Aumentada*	107,0 (69,9)
Síndrome Metabólica*	118,0 (77,1)
Uso de Estatina*	80,0 (52,3)

* Número de pacientes e percentual; ** Média e desvio-padrão.

Observa-se, quanto ao grau de instrução, que 121 pacientes – 79,1% da amostra –, sequer tinham o ensino fundamental completo e que os tabagistas e os ex-tabagistas corresponderam a mais de 50% da amostra.

Em relação a outros fatores de risco e alterações relacionadas à aterosclerose, ainda na Tabela 1, encontraram-se HAS em 82,4%, SM em 77,1%, circunferência abdominal aumentada em 69,9%, uso de estatina em 52,3%, DM em 35,9%, IMC igual ou maior do que 30 em 31,4% e história familiar de doença aterosclerótica precoce em 25,5% da amostra.

A Tabela 2 detalha a faixa etária. Verifica-se que a idade variou de 32 a 86 anos, com uma média de 62,5 e uma mediana de 62,0 anos

TABELA 2 – Idade (anos): Valores Descritivos Gerais e em Função do Sexo

Idade	Masculino	Feminino	Total
Média	60,8	64,2	62,5
DP	11,4	10,6	11,1
Mínimo	37,0	32,0	32,0
Mediana	60,0	63,0	62,0
Máximo	86,0	84,0	86,0
N	78	75	153

Em relação à Tabela 3, não se verificou diferença estatisticamente significativa, quando se comparou a média de idade, em anos, e a média do IMC em relação ao sexo.

TABELA 3 – Comparação do Sexo em Função das Médias de Idade e do IMC

Sexo	N	Média	DP	Mediana	P
Idade					
Feminino	75	64,2	10,6	63,0	0,065
Masculino	78	60,8	11,4	60,0	–
IMC					
Feminino	75	28,4	4,1	27,7	0,400
Masculino	78	27,9	3,6	27,5	–

Teste t de *Student*

Segundo a Tabela 4, a análise dos resultados laboratoriais revela que, em mais de 40,0% dos pacientes, os leucócitos totais foram acima de 7500 e os monócitos, acima de 500/mm³; o fibrinogênio foi aumentado e a PCRus foi um ou mais mg/L, em cerca de 80,0% da amostra; o HDL-C esteve abaixo do normal em quase 70,0%, a relação LDL-C / HDL-C <3,5 em 56,7%, a relação colesterol total / HDL-C <5 em 41,2%, enquanto aproximadamente 40,0% dos pacientes tinham o colesterol não-HDL mais do que 160 mg/dl; o NT-proBNP foi anormal em 60,0%, a radiografia do tórax, em 21,9% e se encontrou disfunção sistólica, ao ecocardiograma, em 19,7% dos pacientes estudados.

No que tange ao ECG, este foi anormal em 75,2% dos pacientes, estando as principais alterações eletrocardiográficas listadas na Tabela 5. Vale salientar os fenômenos de onda T invertida, alteração inespecífica de repolarização ventricular e zona eletricamente inativa encontrados em 30,1%, 27,5% e 25,5% dos pacientes, respectivamente.

Na dependência do resultado da cinecoronariografia, a amostra de 153 pacientes foi dividida em um grupo com obstrução aterosclerótica coronária – grupo A, 111 pacientes (72,5%) – e outro grupo com artérias coronárias angiograficamente normais – grupo B, 42 pacientes (27,5%).

A Tabela 6 mostra que, em todos os pacientes diagnosticados com IAM e em quase todos com Angina Instável, havia obstrução aterosclerótica coronária. A Angina Estável esteve presente em 62,7% da amostra, como um todo, mas 41 dos 42 dos pacientes (97,6%) do grupo com artérias coronárias normais tiveram a hipótese diagnóstica de Angina Estável.

Os dados completos acerca dos fatores sócio-demográficos, dos resultados clínico-laboratoriais, da cinecoronariografia, do IMC, da circunferência abdominal e demais variáveis laboratoriais de toda a amostra estão explicitados nos anexos de número 1 a 8.

TABELA 4 – Análise Descritiva da Amostra: Aspectos Laboratoriais

Leucócitos Totais - até 5000/mm ³ *	14 (9,2)
Leucócitos Totais - 5001 a 7500/mm ³ *	66 (43,1)
Leucócitos Totais - acima de 7500/mm ³ *	73 (47,7)
Monócitos - até 500/mm ³ *	84 (54,9)
Monócitos - 501 a 750/mm ³ *	55 (35,9)
Monócitos - acima de 750/mm ³ *	14 (9,2)
Fibrinogênio - até 350 mg/dl**	31 (20,3)
Fibrinogênio - 351 a 500 mg/dl**	70 (45,8)
Fibrinogênio - acima de 500 mg/dl**	49 (32,0)
PCRus - abaixo de 1 mg/L***	26 (17,2)
PCRus - 1 a 3 mg/L***	67 (44,4)
PCRus - acima de 3 mg/L***	58 (38,4)
HDL-C baixo*	105 (68,6)
HDL-C normal*	45 (29,4)
HDL-C alto*	3 (2,0)
Relação Colesterol Total / HDL-C < 5*	63 (41,2)
Relação LDL-C / HDL-C < 3,5****	84 (56,7)
Não-HDL-C - abaixo de 130 mg/dl*	52 (34,0)
Não-HDL-C - 130 a 160 mg/dl*	44 (28,8)
Não-HDL-C - acima de 160 mg/dl*	57 (37,3)
NT-proBNP - abaixo de 125 pg/ml*****	58 (40,0)
NT-proBNP - 125 a 249 pg/ml*****	31 (21,4)
NT-proBNP - acima de 249 pg/ml*****	56 (38,4)
Radiografia do Tórax - Anormal*****	32 (21,9)
Disfunção Sistólica ao Eco 2D*****	25 (19,7)

* Análise em 153 pacientes; ** Análise em 150 pacientes; *** Análise em 151 pacientes; **** Análise em 148 pacientes; ***** Análise em 145 pacientes; ***** Análise em 146 pacientes; ***** Análise em 127 pacientes.

TABELA 5 – O Eletrocardiograma e as Suas Alterações*

	Pacientes	%
ECG normal	38	24,8
ECG anormal	115	75,2
Onda T invertida	46	30,1
Alteração inespecífica da repolarização ventricular	42	27,5
Zona eletricamente inativa	39	25,5
Sobrecarga ventricular esquerda	22	14,4
Bloqueio divisional ântero-superior esquerdo	11	7,2
Bloqueio do ramo direito	10	6,5
Bloqueio do ramo esquerdo	6	3,9
Extra-sístole ventricular	5	3,3
Fibrilação atrial	3	2,0
Sobrecarga atrial esquerda	3	2,0
ST infradesnivelado	2	1,3
BAV do primeiro grau	1	0,7

* Soma dos percentuais acima de 100,0%: alguns pacientes apresentavam mais de uma alteração

TABELA 6 – Associação entre o Quadro Clínico e a Presença ou Não de Obstrução Coronariana Aterosclerótica

Quadro Clínico	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim		N	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
Angina estável	55	49,5	41	97,6	96	62,7
Angina instável	40	36,0	1	2,4	41	26,8
IAM	16	14,4	–	–	16	10,5
Total	111	100,0	42	100,0	153	100,0

4.2 Análise Comparativa dos Grupos A e B

A comparação entre os grupos A e B, por meio da análise da associação entre artérias coronárias obstruídas ou normais e diversas variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, expressas de modo qualitativo ou quantitativo, é mostrada nas tabelas e gráficos abaixo, elaboradas a partir de dados dos anexos 6, 7 e 8.

Embora, no grupo A – artérias coronárias obstruídas –, preponderasse o sexo masculino e, no grupo B – artérias coronárias normais –, o feminino, tal diferença não foi estatisticamente significativa (Gráfico 1).

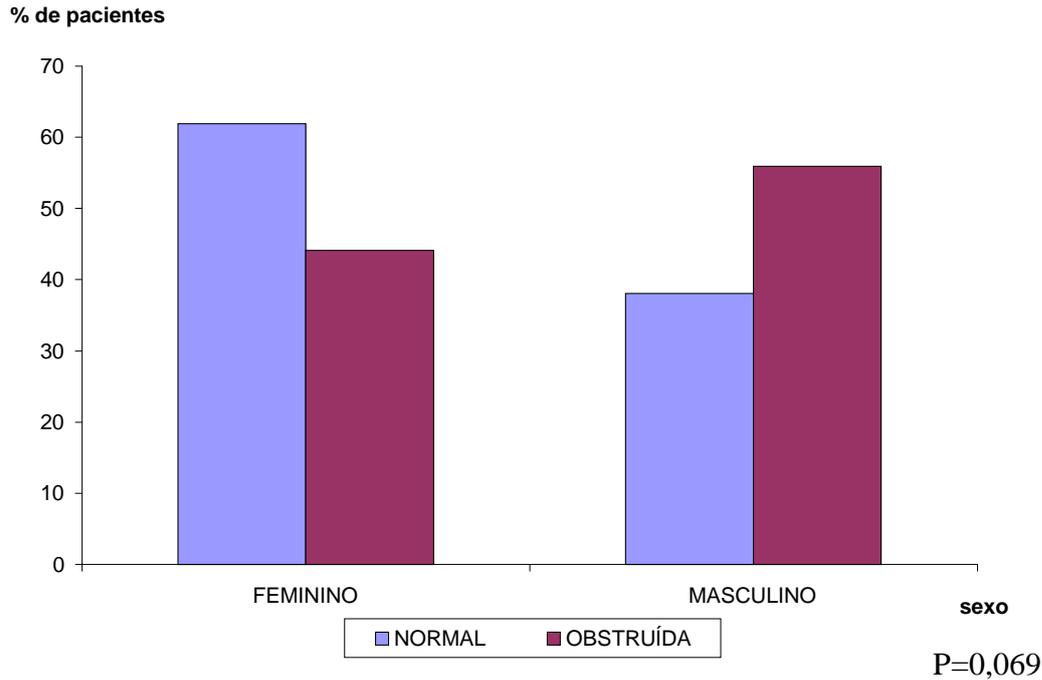


GRÁFICO 1 – Distribuição, Segundo o Sexo, dos Pacientes que Tiveram Coronárias Normais ou Obstruídas

Conforme se pode ver na Tabela 7, também não houve diferença entre os dois grupos em relação à faixa etária.

TABELA 7 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Faixa Etária

Coronárias Normais	Idade (anos)			N	%
	Média	DP	Mediana		
Não	63,38	11,58	63,00	111	72,50
Sim	60,23	9,52	60,50	42	27,50

P=0,090

Os pacientes com coronárias normais ou obstruídas também não foram diferentes quanto à escolaridade ou ao tabagismo (Tabelas 8 e 9).

TABELA 8 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Escolaridade

Escolaridade	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim		N	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
Analfabeto	26	23,4	10	23,8	36	23,5
Fundamental incompleto	63	56,8	22	52,4	85	55,6
Fundamental completo ou mais	22	19,8	10	23,8	32	20,9
Total	111	100,0	42	100,0	153	100,0

P=0,850

TABELA 9 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o Tabagismo

Tabagismo	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim		N	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
Tabagista	18	16,2	4	9,5	22	14,4
Ex-Tabagista	50	45,0	19	45,2	69	45,1
Não-Tabagista	43	38,7	19	45,2	62	40,5
Total	111	100,0	42	100,0	153	100,0

P=0,605

O Gráfico 2 indica que o Diabetes Mellitus foi expressivamente mais freqüente no grupo de pacientes com artérias coronárias obstruídas do que nos pacientes com artérias coronárias normais.

Todavia, os valores do IMC igual ou maior que 30 e a circunferência abdominal aumentada foram bem mais comuns nos portadores de coronárias normais, conforme se vê nos Gráficos 3 e 4. Já a utilização de estatina – sinvastatina –, foi significativamente mais freqüente no grupo com obstrução coronariana aterosclerótica (Gráfico 5).

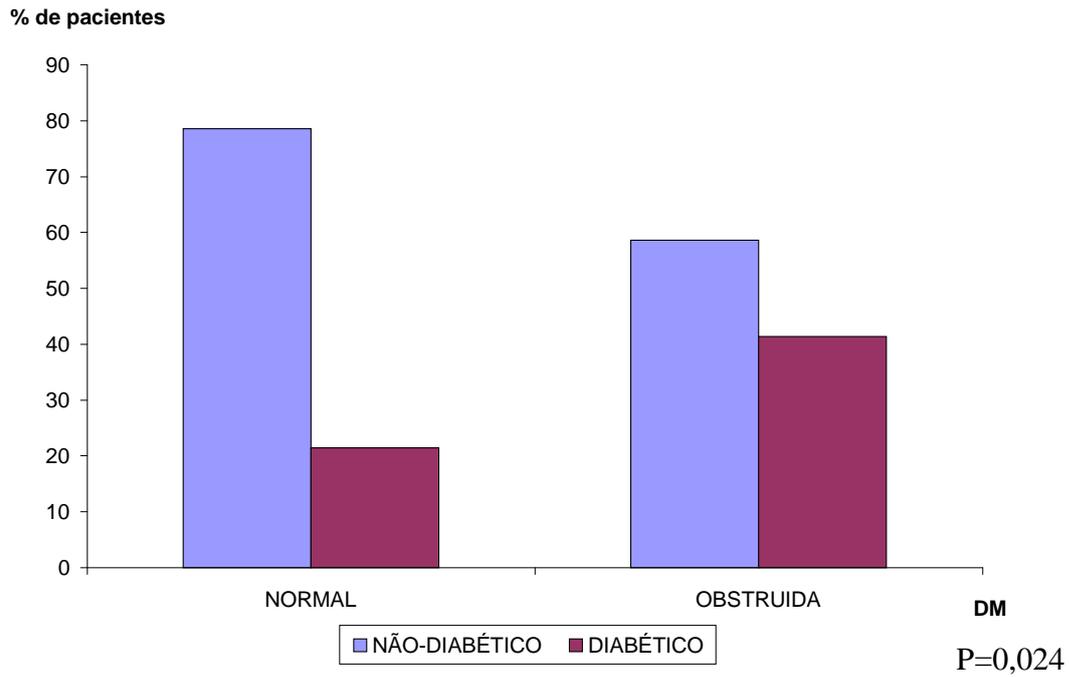


GRÁFICO 2 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Presença de Diabetes Mellitus

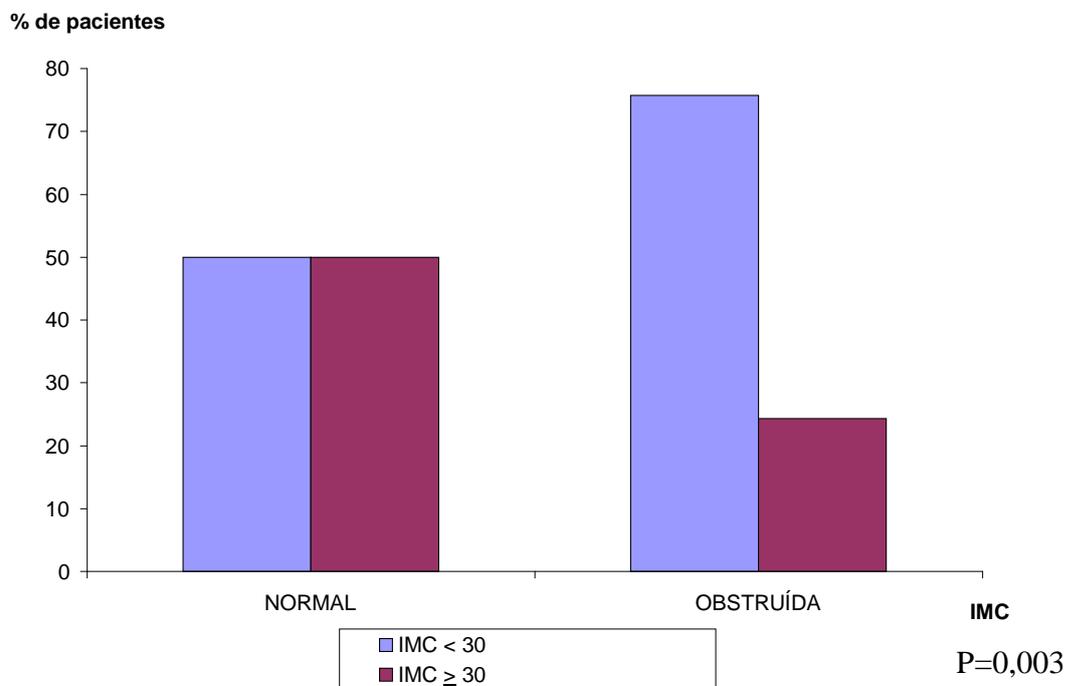


GRÁFICO 3 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o Índice de Massa Corporal (IMC)

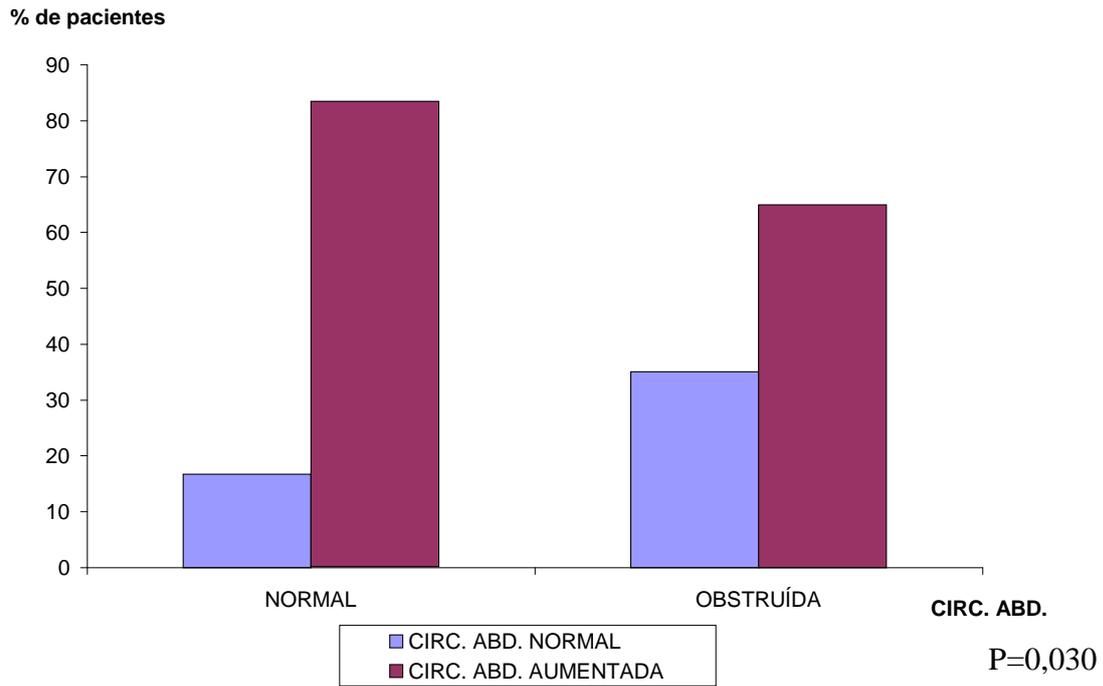


GRÁFICO 4 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e Circunferência Abdominal Aumentada

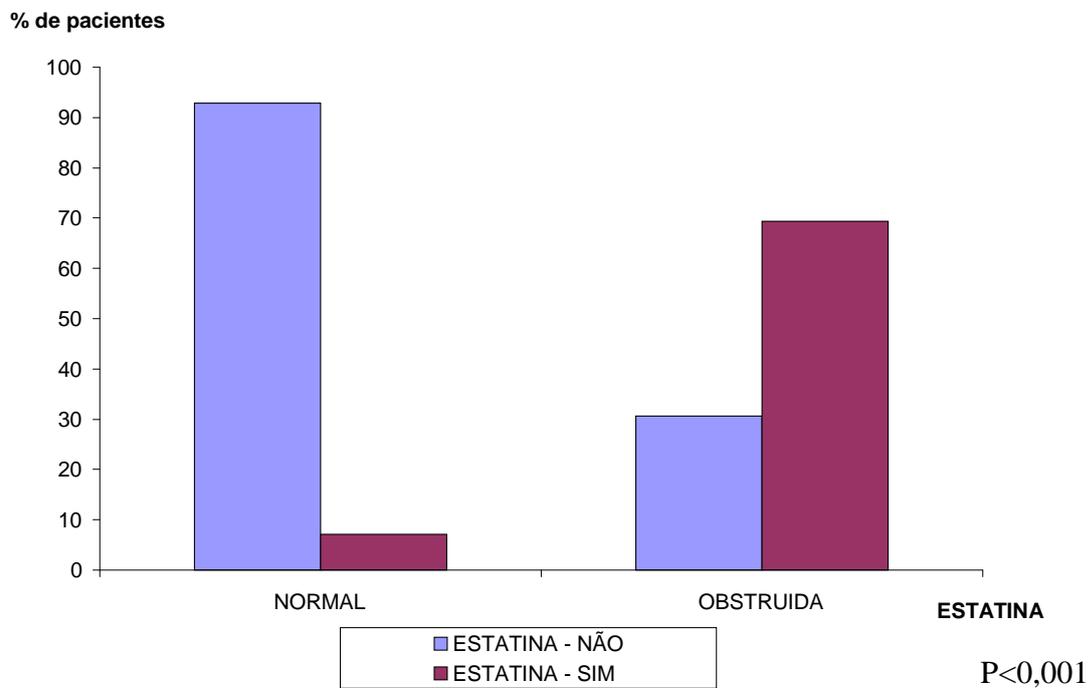


GRÁFICO 5 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o Uso de Estatina

À semelhança do que aconteceu para o tabagismo, não observamos associação significativa entre artérias coronárias normais ou obstruídas e história familiar positiva para doença aterosclerótica precoce (P=0,406), presença de HAS (P=0,343), nível sérico da PCRus (P=0,111) ou número de leucócitos totais (P=0,064), conforme se pode verificar respectivamente nas Tabelas 10, 11, 12 e 13.

TABELA 10 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a História Familiar Positiva Para Doença Aterosclerótica Precoce (HFDAPrecoce)

HFDAPrecoce	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim		N	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
Não	85	76,6	29	69,0	114	74,5
Sim	26	23,4	13	31,0	39	25,5
Total	111	100,0	42	100,0	153	100,0

P=0,406

TABELA 11 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Hipertensão Arterial Sistêmica

Hipertensão Arterial Sistêmica	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim		N	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
Não	22	19,8	5	11,9	27	17,6
Sim	89	80,2	37	88,1	126	82,4
Total	111	100,0	42	100,0	153	100,0

P=0,343

TABELA 12 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a PCRus (mg/L)*

PCRus	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim		N	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
< 1,0	21	19,1	5	12,2	26	17,2
≥ 1,0 e < 3,0	43	39,1	24	58,5	67	44,4
≥ 3,0	46	41,8	12	29,3	58	38,4
Total	110	100,0	41	100,0	151	100,0

*(151 pacientes) P=0,111

TABELA 13 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o Número de Leucócitos Totais

Leucócitos Totais	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim			
	Pacientes	%	Pacientes	%	N	%
< 5.000	7	6,3	7	16,7	14	9,2
≥ 5.000 e < 7.500	46	41,4	20	47,6	66	43,1
≥ 7.500	58	52,3	15	35,7	73	47,7
Total	111	100,0	42	100,0	153	100,0

P=0,064

Já nos Gráficos 6, 7 e 8 verifica-se associação significativa entre artérias coronárias obstruídas e aumento nos valores do fibrinogênio (P=0,019), do NT-proBNP (P=0,002) e dos monócitos (P=0,010).

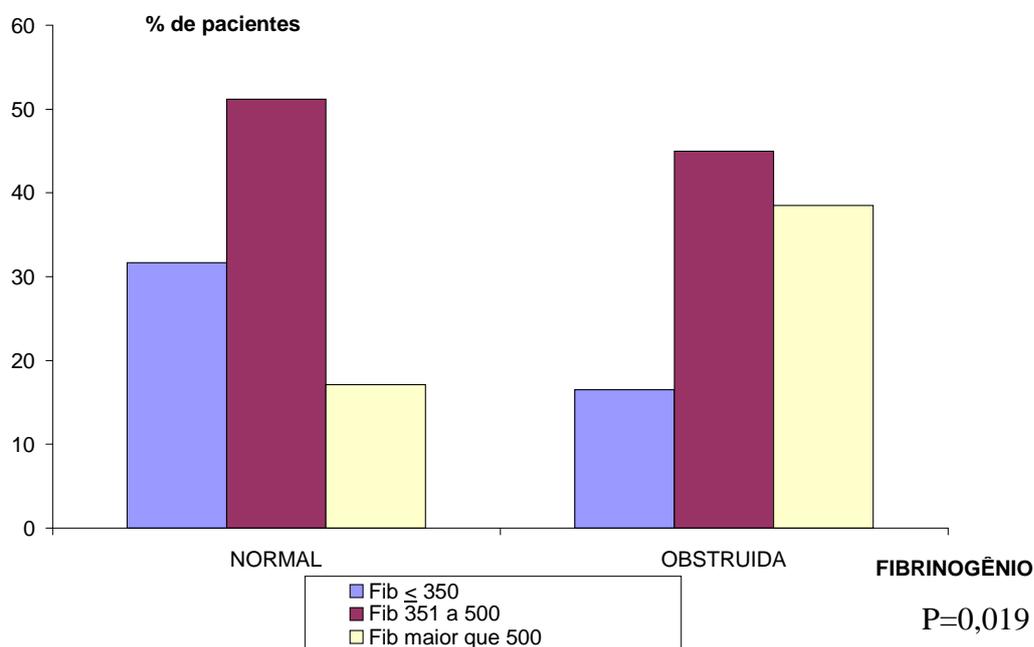


GRÁFICO 6 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Concentração Plasmática do Fibrinogênio (150 Pacientes)

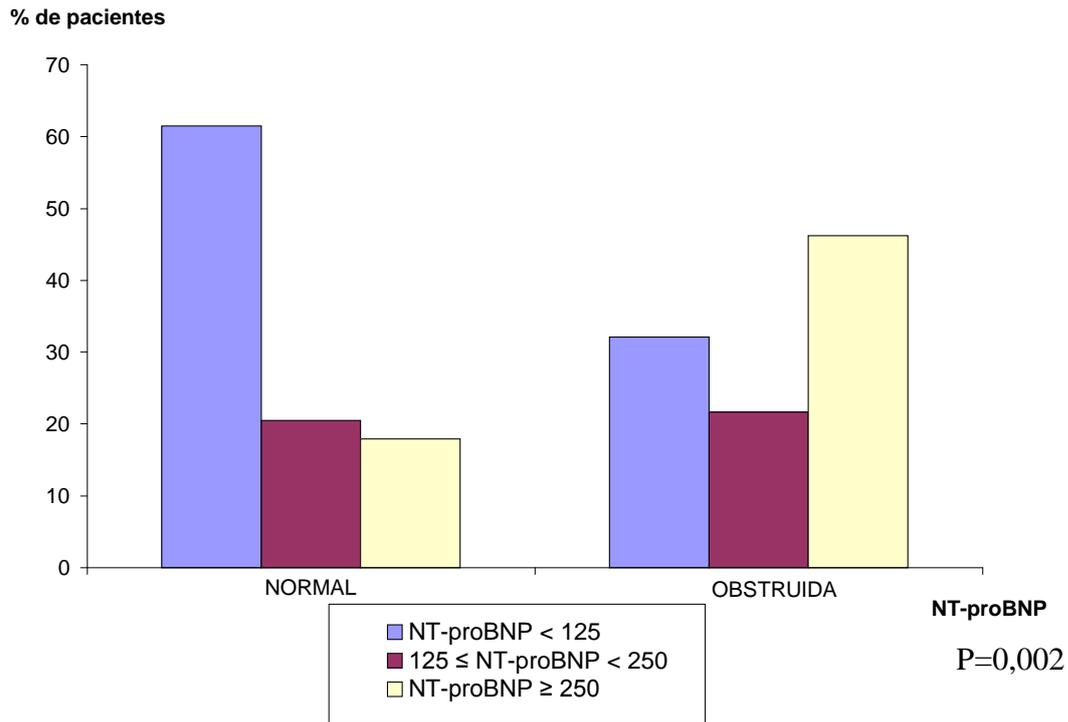


GRÁFICO 7 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Concentração Plasmática do NT-proBNP (145 pacientes)

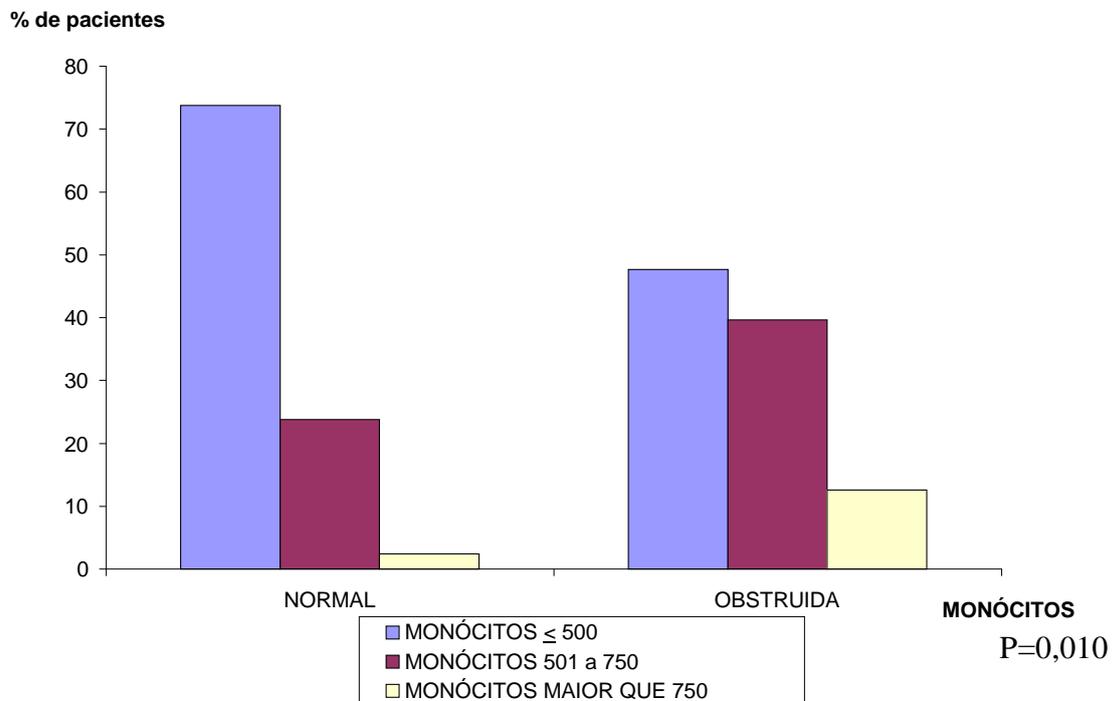


GRÁFICO 8 - Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o Número de Monócitos/mm³

Não foi significativa a associação entre coronárias normais ou obstruídas e a presença de síndrome metabólica (P=0,136), a elevação do colesterol não-HDL(P=0,686), a alteração no nível do HDLC (P=0,865), a relação CT/HDLC<5 (P=0,714) ou LDLC/HDLC<3,5 (P=0,577) – Tabelas 14 a 18.

TABELA 14 – Associação entre Coronárias Normais ou Obstruídas e a Síndrome Metabólica

Síndrome Metabólica	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim		N	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
Não	29	26,1	6	14,3	35	22,9
Sim	82	73,9	36	85,7	118	77,1
Total	111	100,0	42	100,0	153	100,0

P=0,136

TABELA 15 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o Colesterol Não-HDL

Colesterol Não-HDL	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim		N	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
< 130	40	36,0	12	28,6	52	34,0
≥ 130 e < 160	31	27,9	13	31,0	44	28,8
≥ 160	40	36,0	17	40,5	57	37,3
Total	111	100,0	42	100,0	153	100,0

P=0,686

TABELA 16 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o HDL-Colesterol (HDL-C)

HDL-Colesterol	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim		N	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
HDL-C baixo	75	67,6	30	71,4	105	68,6
HDL-C normal	34	30,6	11	26,2	45	29,4
HDL-C alto	2	1,8	1	2,4	3	2,0
Total	111	100,0	42	100,0	153	100,0

P=0,865

TABELA 17 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Relação Colesterol Total (CT) / HDL-Colesterol (HDL-C) < 5

CT/HDL-C < 5	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim		N	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
Não	64	57,7	26	61,9	90	58,8
Sim	47	42,3	16	38,1	63	41,2
Total	111	100,0	42	100,0	153	100,0

P=0,714

TABELA 18 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Relação LDL-Colesterol (LDL-C) / HDL-Colesterol (HDL-C) < 3,5 (148 pacientes)

LDL-C/HDL-C < 3,5	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim		N	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
Não	45	41,7	19	47,5	64	43,2
Sim	63	58,3	21	52,5	84	56,8
Total	108	100,0	40	100,0	148	100,0

P=0,577

Ao contrário da disfunção sistólica ao ecocardiograma (P=0,015) – Gráfico 9 –, não foi encontrada associação entre coronárias normais ou obstruídas e a existência de alteração à radiografia do tórax (P=0,652) ou ao eletrocardiograma (P=0,299) – Tabelas 19 e 20, respectivamente.

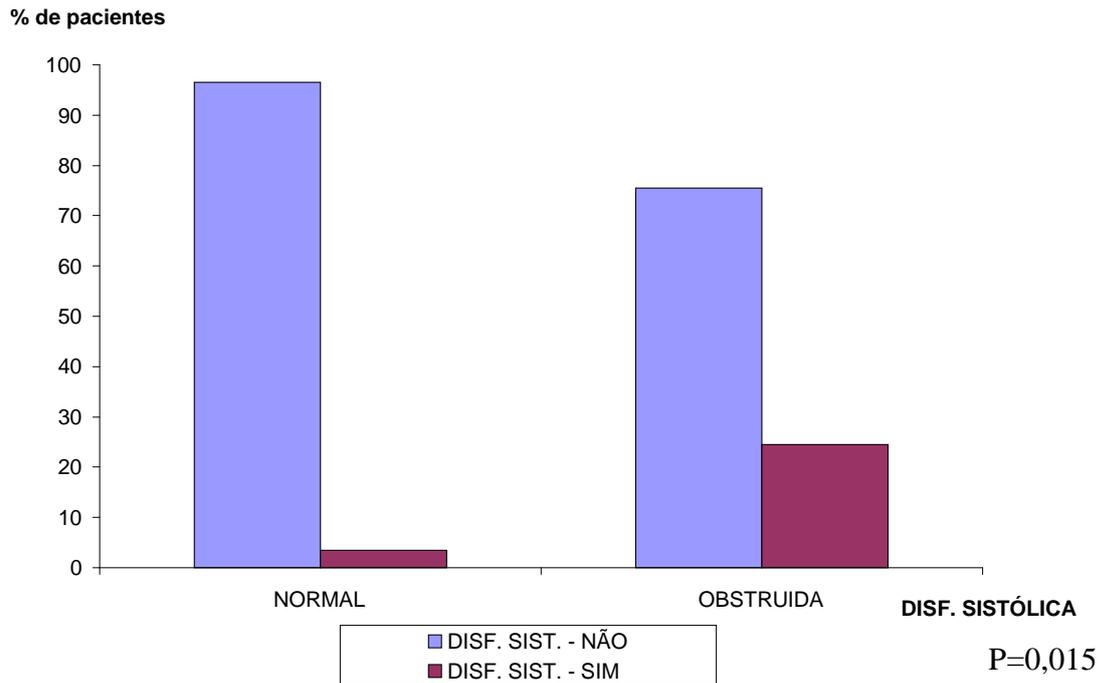


GRÁFICO 9 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e Disfunção Sistólica ao Ecocardiograma (127 pacientes)

TABELA 19 - Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Radiografia do Tórax (146 pacientes)

Radiografia do Tórax	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim		Nº	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
Anormal	25	23,4	7	17,9	32	21,9
Normal	82	76,6	32	82,1	114	78,1
Total	107	100,0	39	100,0	146	100,0

P=0,652

TABELA 20 – Associação entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e o Eletrocardiograma

Eletrocardiograma	Artéria Coronária Normal				Total	
	Não		Sim		Nº	%
	Pacientes	%	Pacientes	%		
Anormal	86	77,5	29	69,0	115	75,2
Normal	25	22,5	13	31,0	38	24,8
Total	111	100,0	42	100,0	153	100,0

P=0,299

A Tabela 21 expressa as “odds ratios” para as variáveis qualitativas que se mostraram significativamente associadas, do ponto de vista estatístico, à presença de obstrução coronariana aterosclerótica ($P < 0,05$). Dentre todas as variáveis analisadas, o DM, a disfunção sistólica ao ecocardiograma, o NT-proBNP igual ou maior do que 250 pg/ml, o fibrinogênio acima de 500 mg/dl, o uso de estatina e os monócitos, a partir de 501/mm³, estiveram, em ordem decrescente, associados a presença de oclusão aterosclerótica coronária. Já o IMC, igual ou maior do que 30, e a circunferência abdominal aumentada foram mais prevalentes no grupo portador de artérias coronárias angiograficamente normais.

TABELA 21 – Cálculo das “Odds Ratios” Para as Variáveis Categóricas Significativamente Associadas à Presença de Obstrução Coronariana Aterosclerótica

	OR	Intervalo de Confiança - 95% -	
		LI*	LS**
Diabetes Mellitus			
Não	1,000	–	–
Sim	29,441	8,505	101,912
IMC			
IMC < 30	1,000	–	–
IMC ≥ 30	0,321	0,153	0,677
Circunferência Abdominal			
Normal	1,000	–	–
Elevada	0,369	0,150	0,908
Uso de Estatina			
Não	1,000	–	–
Sim	2,595	1,134	5,940
Fibrinogênio			
≤ 350	1,000	–	–
351 a 500	1,685	0,701	4,053
> 500	4,333	1,483	12,658
NT-proBNP			
< 125	1,000	–	–
125 ≤ NTBNP < 250	2,029	0,778	5,296
≥ 250	4,941	1,913	12,761
Monócitos			
≤ 500	1,000	–	–
501 a 750	2,574	1,137	5,827
≥ 751	8,189	1,027	65,323
Disfunção sistólica			
Não	1,000	–	–
Sim	9,081	1,172	70,337

*Limite Inferior **Limite Superior

No Anexo G, as variáveis estão descritas de modo quantitativo, em função da presença ou não de obstrução coronariana aterosclerótica. Depois de avaliada a eventual normalidade de distribuição, procedeu-se ao teste de igualdade – comparação das médias das variáveis – entre o grupo portador de oclusão aterosclerótica coronária e o grupo com artérias coronárias normais (Anexo H), empregando-se o teste t de Student quando a distribuição era normal, e o teste de MannWhitney, quando não era.

Ainda no que concerne às variáveis quantitativas, as Tabelas 22 a 27 mostram aquelas que diferiram de modo significativo entre os dois grupos ($P < 0,05$). A creatinina, os leucócitos totais, o fibrinogênio, o NT-proBNP e os monócitos, ao contrário do IMC, foram mais elevados naqueles com obstrução aterosclerótica coronariana do que no grupo com artérias coronárias normais.

TABELA 22 – Associação Entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Média do Índice de Massa Corporal (IMC)

Coronárias Normais	N	Média	DP	Mediana
Não	111	27,738	4,480	26,84
Sim	42	30,209	4,075	29,91

P=0,002

TABELA 23 – Associação Entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Média da Creatinina Plasmática

Coronárias Normais	N	Média	DP	Mediana
Não	111	0,932	0,407	0,80
Sim	42	0,795	0,225	0,80

P=0,031

TABELA 24 – Associação Entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Média do Número de Leucócitos Totais/mm³

Coronárias Normais	N	Média	DP	Mediana
Não	111	7662,973	2126,259	7670,0
Sim	42	6859,524	1941,193	6535,0

P=0,034

TABELA 25 – Associação Entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Média da Concentração Plasmática do Fibrinogênio

Coronárias Normais	N	Média	DP	Mediana
Não	109	474,890	127,304	461,0
Sim	41	401,512	80,655	399,0

P=0,002

TABELA 26 – Associação Entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Média da Concentração Plasmática do NT-proBNP

Coronárias Normais	N	Média	DP	Mediana
Não	106	719,391	1272,511	229,30
Sim	39	435,884	1375,700	99,69

P=0,001

TABELA 27 – Associação Entre Artérias Coronárias Normais ou Obstruídas e a Média do Número de Monócitos/mm³

Coronárias Normais	N	Média	DP	Mediana
Não	111	545,225	206,569	520,0
Sim	42	413,976	140,262	415,0

P<0,001

A partir desses dados e através da regressão logística multidimensional, definiram-se os fatores que, de forma conjunta e sem gerar inconsistência na análise estatística, se associaram, de modo significativo, à presença de obstrução aterosclerótica coronária.

O DM, a disfunção sistólica e o NT-proBNP, igual ou maior do que 250 pg/ml, foram considerados na forma categorizada (Quadro 1), pois, na análise univariada, se relacionaram fortemente à presença de DAC (“Odds Ratio” $\geq 4,9$; – vide Tabela 21). De modo quantitativo, foram incluídos o número absoluto de monócitos por mm³, o nível sérico do fibrinogênio e o da creatinina, em mg/dl, porque, na análise univariada, eles também se associaram significativamente à oclusão coronariana aterosclerótica (P<0,05 – Anexo H).

Ressalte-se que a elevação do fibrinogênio, do NT-proBNP e dos monócitos foram fatores que se associaram à obstrução aterosclerótica coronária, tanto no modo quantitativo como no categorizado (Anexo H e Tabela 21).

	Casos	Parâmetros
NT-proBNP		
< 250 pg/ml	71	Base
≥ 250 pg/ml	47	Risco
Diabetes Mellitus		
Não	74	Base
Sim	44	Risco
Disfunção Sistólica		
Não	94	Base
Sim	24	Risco

QUADRO 1 - Variáveis Categóricas Significativas Consideradas Para o Modelo Utilizado (P<0,05)

Com esse modelo, dos 153 pacientes estudados, houve 118 observações válidas – 77,10% da amostra. Pela estratégia “stepwise-backward,” usando a estatística de Wald, ao nível de significância de 5%, em função de todas as variáveis descritas acima, encontrou-se que o NT-proBNP, igual ou maior do que 250 pg/ml, a presença de DM e o aumento do fibrinogênio e dos monócitos – ao contrário da creatinina sérica e da disfunção sistólica ao ecocardiograma – se associaram de modo significativo à presença de obstrução aterosclerótica coronária (Quadro 2).

Fatores	P	OR	95%, IC*	
			LI**	LS***
Fibrinogênio	0,048	1,007	1,001	1,013
Monócitos	0,002	1,006	1,002	1,010
NT-proBNP ≥250 pg/ml	0,002	12,219	2,490	59,963
DM	0,005	9,453	1,944	45,969

*Intervalo de Confiança **Limite Inferior ***Limite Superior

QUADRO 2 – Análise de Regressão Logística Multidimensional Para a Oclusão Aterosclerótica Coronária - Estimativa das “Odds Ratios” Para a Presença de Diabetes Mellitus, NT-proBNP ≥ 250 pg/ml, Aumento do Fibrinogênio e Aumento dos Monócitos.

Assim, os pacientes com NT-proBNP ≥ 250 pg/ml tiveram uma probabilidade 11,21 vezes maior, os diabéticos, 8,45 vezes, e o aumento de uma unidade no número de monócitos ou de um miligrama na concentração do fibrinogênio plasmático elevaram, respectivamente, em 0,006 e em 0,007, a chance de oclusão aterosclerótica coronária.

Na amostra estudada, com a existência de 72% de oclusão aterosclerótica coronária - 111 de 153 pacientes -, o modelo, com o ajuste da prevalência dos fatores, acima teve uma acurácia de 79,7%, uma sensibilidade de 80,4 e uma especificidade de 76,9% para a associação com oclusão aterosclerótica coronária angiográfica.

5 DISCUSSÃO

5.1 Considerações Gerais sobre a Amostra Analisada

Em 153 pacientes com a hipótese diagnóstica de AE, AI ou IAM, analisamos o fragmento amino-terminal do pro-peptídeo natriurético tipo-B (NT-proBNP) e os fatores de risco para aterosclerose. Como marcadores de inflamação, o fibrinogênio, a PCRus, o número de leucócitos totais e de monócitos (DANESH *et al.*, 1998) foram também analisados. Excluímos os indivíduos previamente submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea e os portadores de infecção, de inflamação ou de alguma outra doença que pudesse influenciar os resultados.

A indicação do cateterismo cardíaco e da cinecoronariografia, nesses pacientes, revela a preocupação do médico-assistente em avaliar, através da angiografia, a existência ou não de obstrução coronariana aterosclerótica e, a partir daí, definir a terapêutica e o prognóstico.

Considerados fatores de risco o sexo masculino, a idade – acima de 40 anos nos homens e acima de 45 anos, nas mulheres –; o tabagismo; o DM; a HAS; a dislipidemia; a história familiar de doença aterosclerótica precoce; a obesidade e a síndrome metabólica, verificamos importante prevalência dessas características na população analisada.

A média de idade foi acima de 60 anos, mais de 80% dos pacientes eram hipertensos, mais de um terço era diabético, mais da metade era tabagista e ex-tabagista e 25% tinha história familiar positiva para aterosclerose precoce. A dislipidemia foi freqüente, expressa pelo colesterol não-HDL acima de 160 mg/dl em quase 40% dos pacientes e um baixo colesterol HDL em quase 70% da amostra.

Além disso, mais da metade usava sinvastatina, a síndrome metabólica esteve presente em 77%, a obesidade abdominal em dois terços e o ECG foi anormal em 75% dos casos.

Por estudar indivíduos internados em enfermaria e não em UTI, justifica-se a preponderância no presente ensaio de portadores de AE (96 pacientes – 62,7%) sobre os de AI (41 pacientes – 26,8%) e de IAM (16 pacientes – 10,5%), vide a Tabela 6.

Como somente 20% de todos os pacientes tinham ensino fundamental completo – vide Tabela 1 –, certamente houve dificuldade em caracterizar com precisão a sintomatologia isquêmica naqueles com suspeita de AE, influenciando a indicação da coronariografia para a definição diagnóstica.

A tendência de faixa etária mais baixa para a cardiopatia isquêmica no sexo masculino do que no feminino (Tabela 3), foi concordante com a literatura (LIBBY, 2005). O percentual semelhante de homens e mulheres (51 vs 49%), nessa amostra, é coerente com os relatos atuais de que, no geral, não mais existe diferença entre os sexos quanto a incidência daquela doença, observando-se, até mesmo, preponderância do sexo feminino nos portadores de angina estável (BITTNER, 2008; HEMINGWAY *et al.*, 2008).

O aumento de marcadores de inflamação – leucócitos totais acima de 7500/mm³, em quase 50%; fibrinogênio elevado, beirando os 80%, e a PCRus acima de 3 mg/L em quase 40% dos pacientes – (Tabela 4), condiz com o substrato inflamatório presente na aterosclerose (LIBBY *et al.*, 2002; DANESH *et al.*, 2004; HANSSON, 2005; HANSSON; EDFELDT, 2005).

A elevação do NT-proBNP, em 60% dos pacientes do presente estudo, foi coerente com o relato de que o aumento desse peptídeo se associa a diferentes graus de isquemia e de comprometimento miocárdico, mesmo na ausência de disfunção ventricular (GOETZE *et al.*, 2003; MAISEL, 2006; STRUTHERS; LANG, 2007; NIIZUMA *et al.*, 2009).

O encontro de alteração à radiografia do tórax – cardiomegalia associada ou não à congestão venocapilar pulmonar – e de disfunção ventricular sistólica ao ecocardiograma, observadas em 20% da amostra, certamente traduz a ocorrência de disfunção ventricular esquerda, fenômeno paralelo aos quadros mais graves de isquemia miocárdica (SELWYN; BRAUNWALD, 2005; HESS; CARROL, 2008).

O achado de oclusão aterosclerótica coronária em 111 pacientes (72,5%) e de cinecoronariografia normal em 42 (27,5%) foi semelhante ao que descreve a literatura, quando os pacientes com a suspeita clínica de angina do peito se submetem à arteriografia coronária (KASKI, 2002; BUGIARDINI; MERZ, 2005).

No grupo de pacientes sem obstrução aterosclerótica coronária, a quase totalidade (97,6%) teve a hipótese diagnóstica de AE, conforme indicado na Tabela 6. É bem sabido que várias condições determinam angina do peito com artérias coronárias epicárdicas angiograficamente normais. Entre elas, o espasmo arterial coronariano (STERN; de LUNA, 2009), às vezes associado à alteração esofágica (MANFRINI *et al.*, 2006), a disfunção endotelial coronária, a doença microvascular e o desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio miocárdico, como acontece na HAS grave (BUGIARDINI; MERZ, 2005; KASKI, 2002; KASKI *et al.*, 2004).

Certamente, muitos dos pacientes estudados eram portadores dessas condições ou da Síndrome X Cardíaca. Nesta entidade, caracterizada por angina típica, resultado anormal em

teste provocativo de isquemia e coronárias angiograficamente normais, a dor torácica tem origem isquêmica. Panting *et al.* (2002) relataram na Síndrome X Cardíaca, através de imagens de ressonância nuclear magnética cardiovascular, hipoperfusão subendocárdica associada à dor, durante a administração intravenosa de adenosina.

Descreve-se que tal condição seria advinda de anormalidade estrutural e funcional da microcirculação coronariana, com redução da capacidade dilatadora e aumento da resistência vascular, avaliada por testes farmacológicos da reatividade coronária. No entanto, mais que isso, Pasqui *et al.* (2005) descreveram que na Síndrome X Cardíaca, haveria uma disfunção vascular periférica generalizada.

5.2 Análise Comparativa dos Grupos com e sem Oclusão Aterosclerótica Coronária

Conforme o gráfico 1, embora o sexo masculino preponderasse entre os pacientes com obstrução aterosclerótica coronária, a diferença não foi significativa. Aliás, Hemingway *et al.* (2008) observaram recentemente, em meta-análise de vários estudos envolvendo cerca de 40.000 portadores de AE, provavelmente decorrente de aterosclerose coronária, envolvimento preponderante do sexo feminino, fosse antes ou depois da menopausa. Os nossos achados talvez sinalizem a tendência, também em nosso meio, ao desaparecimento do comprometimento preferencial dos homens pela DAC.

O grau de instrução não diferiu entre o grupo com e sem DAC – vide a Tabela 8 -, o que permite supor efeito similar, independente da escolaridade, dos fatores de risco predisponentes à aterosclerose na população analisada

Entre todos os pacientes, 60% deles eram tabagistas ou ex-tabagistas, mas não foi encontrada associação significativa entre a presença, ou não, de oclusão coronariana aterosclerótica e o hábito de fumar (Tabela 9). Esse achado não é de todo incoerente, pois, ao aumentar o tônus simpático e favorecer a disfunção endotelial, o vasoespasmos, a trombose e a inflamação, o tabagismo, muitas vezes, causa isquemia miocárdica havendo ou não, obstrução ateromatosa angiográfica (AMBROSE; BARUA, 2004; YANBAEVA *et al.*, 2007; RIDKER; LIBBY, 2008).

O Diabetes Mellitus esteve presente em mais de um terço dos pacientes da amostra e foi bem mais prevalente ($P=0,024$) no grupo com oclusão do que naquele com artérias angiograficamente normais (Gráfico 2). Na análise univariada – vide Tabela 21 –, ele foi o mais importante fator associado à aterosclerose coronária, com uma “odds ratio” de 29,4 (IC: 95%; [8,5 - 101,9]) em relação ao não-diabetes. Na análise multidimensional – Quadro 2 –, o DM

persistiu como variável independente, associada à presença de obstrução ateromatosa coronária, com uma “odds ratio” estimada de 9,45 (IC: 95%; [1,94 – 45,96]), comparada à ausência de diabetes.

Esses dados condizem com a literatura, pois os diabéticos, sabidamente, têm maior predisposição à aterosclerose e neles as complicações agudas da DAC se revestem de maior gravidade (BECKMAN *et al.*, 2002; BECKMAN *et al.*, 2008; RIDKER; LIBBY, 2008). No estudo UKPDS, se havia um por cento de aumento na hemoglobina glicosilada, crescia em 11% o risco de DAC (STRATTON *et al.*, 2000). E, como citado anteriormente, Haffner *et al.* (1998) descreveram em um estudo populacional, de seguimento em sete anos, realizado na Finlândia, que um portador de DM tipo II tem a probabilidade de sofrer um primeiro IAM, semelhante àquela de um não-diabético que já tenha apresentado um infarto.

São evidências preocupantes, pois o DM deverá acometer em 2030 cerca de 366 milhões de pessoas – ou 4,4% da população mundial –, considerando-se todas as idades (WILD *et al.*, 2004), com um conseqüente aumento nos casos de cardiopatia isquêmica.

No Brasil, à semelhança de países mais desenvolvidos, descreve-se 7,6% de prevalência do DM na população entre 30 a 69 anos (MALERBI; FRANCO, 1992) e a mortalidade em diabéticos tipo II é três vezes maior do que na população geral, em decorrência, principalmente, de doença cardiovascular aterosclerótica (SALLES *et al.*, 2004). Aqui no Ceará, identificamos o DM como preditor independente de mortalidade no IAM com supra-desnívelamento do segmento ST, somente inferior à presença de insuficiência cardíaca (RIBEIRO *et al.*, 2003).

A síndrome metabólica, entidade clínica associada a uma maior mortalidade cardiovascular e por todas as causas (LAKKA *et al.*, 2002), mas hoje questionada por alguns (BEASER; LEVY, 2007; GRUNDY, 2006; KAHN, 2006; KAHN, 2007; REAVEN, 2005), foi encontrada em mais de 70% dos indivíduos da amostra. Embora a resistência à insulina, quase sempre presente e característica fundamental dessa síndrome, predisponha o indivíduo à aterosclerose muito antes da evidência do DM (RIDKER; LIBBY, 2008) não observamos, em nosso estudo, conforme a Tabela 14, diferença na distribuição da SM entre os portadores, ou não, de oclusão aterosclerótica coronária.

A obesidade, total ou abdominal, expressa através de um IMC igual ou maior do que 30 ou do aumento da circunferência do abdômen, respectivamente, foi mais freqüente no grupo de pacientes com artérias coronárias normais do que naquele com DAC – vide os Gráficos 3 e 4. Esse é um dado, à primeira vista, surpreendente, pois, em geral, a obesidade, principalmente a visceral e a perivascular, e o seu componente inflamatório crônico contribuem para a

aterosclerose (BAKER *et al.*, 2007; POIRIER *et al.*, 2006; POIRIER, 2007; THALMANN; MEIER, 2007; WOO *et al.*, 2004). Contudo há controvérsia se a obesidade seria, por si, verdadeiro fator de risco para a DAC ou se agiria por uma inter-relação com a resistência à insulina, com a hiperglicemia, com a dislipidemia, com a HAS e com o sedentarismo (POIRIER *et al.*, 2006; RIDKER; LIBBY, 2008; WOO *et al.*, 2004).

Tanto a obesidade quanto a SM, talvez, tenham influenciado, de modo tendencioso, a suspeita clínica de angina do peito e a indicação da coronariografia, justificando, assim, os nossos achados. Entretanto, em alguns pacientes, poderia haver nocicepção cardíaca anormal (PHAN *et al.*, 2009). Além disso, sabe-se que aquelas situações se associam à alteração microvascular coronariana, onde a disfunção endotelial reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico e aumenta a endotelina-1, ocasionando isquemia miocárdica com artérias coronárias epicárdicas angiograficamente normais (GIMELLI *et al.*, 2008; PRIES *et al.*, 2008).

A hipercolesterolemia é inquestionável fator de risco na patogênese da aterosclerose (GENEST; LIBBY, 2008; RIDKER; LIBBY, 2008) e um marco na compreensão dessa doença foi a descoberta do receptor do LDL-C (BROWN; GOLDSTEIN, 1976). Embora vários estudos tenham demonstrado o benefício clínico da redução do LDL-C (GRUNDY *et al.*, 2004), há controvérsia quanto à maneira ideal de avaliação dos lípides para a predição da DAC (DAVIDSON, 2008; KASTELEIN *et al.*, 2008; PISCHON *et al.*, 2005; SNIDERMAN, 2005).

No estudo “INTERHEART”, a melhor estimativa de risco de IAM, em vários grupos étnicos, foi conferida pela relação apolipoproteína B / apolipoproteína A-I (McQUEEN *et al.*, 2008), mas Ingelsson *et al.* (2007) não encontraram superioridade significativa na análise das apolipoproteínas versus a verificação tradicional dos lípides na predição da DAC.

Na nossa amostra, como um todo, a presença de dislipidemia foi coerente com o conhecido papel da hipercolesterolemia na DAC (GENEST; LIBBY, 2008; KASKI, 2004; RIDKER; LIBBY, 2008), mas os pacientes, com e sem oclusão aterosclerótica angiográfica, não diferiram quanto ao colesterol não-HDL acima de 160 mg/dl, ao HDL-C abaixo do normal, à relação CT / HDL-C menor do que 5 ou à relação LDL-C / HDL-C abaixo de 3,5 (vide as Tabelas 15 a 18).

Esses parâmetros foram analisados, por representarem melhor a dislipidemia do que o colesterol total e o LDL-C, isolados. O colesterol não-HDL reflete o conteúdo total das lipoproteínas aterogênicas, pois, além do LDL-C, ele engloba as lipoproteínas de densidade intermediária e de densidade muito baixa, ricas em triglicérides (RAY *et al.*, 2009) enquanto a relação colesterol total / HDLC é, por sua vez, comparável à relação da apolipoproteína B

com apolipoproteína A-I., isto é, das lipoproteínas pro-aterogênicas com as anti-aterogênicas (INGELSSON *et al.*, 2007).

O uso de estatina, significativamente mais freqüente ($P < 0,01$) nos pacientes com DAC angiográfica (vide o Gráfico 5), talvez, tenha tornado semelhante o achado de dislipidemia entre os dois grupos aqui estudados.

A HAS foi o fator de risco mais prevalente na amostra como um todo, porém, conforme a Tabela 11, a sua presença não diferiu entre portadores, ou não, de oclusão aterosclerótica coronária. Isso não é de todo surpreendente, pois, embora a HAS favoreça a ocorrência da aterosclerose (RIDKER; LIBBY, 2008), há muito se sabe que, ao determinar hipertrofia ventricular esquerda, aumentar o consumo de oxigênio, gerar disfunção endotelial e reduzir a reserva de fluxo coronariano, ela pode ocasionar angina do peito mesmo em pacientes com artérias coronárias angiograficamente normais (OPHERK *et al.*, 1984; ROSENDORFF *et al.*, 2007).

A história familiar positiva para aterosclerose precoce, embora presente em 25% da amostra, não diferiu entre os pacientes com e sem oclusão aterosclerótica coronária. Esse foi um achado curioso, pois tal antecedente, representando predisposição genética à aterosclerose, é descrito como um fator de risco independente para eventos cardiovasculares futuros na meia idade (LLOYD-JONES *et al.*, 2004).

Na Finlândia, Juonala *et al.* (2006) encontraram, em jovens saudáveis, com história familiar de DAC, maior vulnerabilidade arterial para fatores de risco metabólico, traduzida pelo maior espessamento médio-intimal da carótida. Entretanto, os nossos dados não devem ser vistos como evidência contrária à literatura; eles talvez se justifiquem pelo pequeno tamanho da amostra.

Há mais de 20 anos, descreveu-se associação positiva entre um maior número de leucócitos e o risco cardiovascular (ERNST *et al.*, 1987). Embora inespecífico, aquele foi relatado como fator de risco independente para a ocorrência de DAC e um marcador prognóstico de eventos cardiocirculatórios futuros, mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis (FUTTERMAN; LEMBERG, 2007; HORNE *et al.*, 2005; MADJID *et al.*, 2004).

Neste sentido, Danesh *et al.* (1998), em meta-análise de sete estudos envolvendo 5337 pacientes, encontraram que a diferença, para mais, de 2800 leucócitos/mm³ – 8400 vs 5600 – aumentava em 1,4 vez a probabilidade de DAC. Em mulheres pós-menopausa, com idade entre 50 e 79 anos, participantes do *Women's Health Initiative Observational Study*, Margolis *et al.* (2005) descreveram os leucócitos totais acima de 6.700/mm³, como preditor independente de eventos cardiovasculares e de mortalidade por todas as causas.

No presente estudo, em quase 50% dos pacientes, o número total de leucócitos, considerado normal entre 4.000 a 10.000/mm³ e representado pela soma de neutrófilos, linfócitos, eosinófilos, basófilos e monócitos, foi acima de 7500/mm³, mas sem que houvesse diferença significativa (P=0,064), vista no modo categórico (Tabela 13), entre os pacientes com oclusão aterosclerótica coronária e os portadores de artérias angiograficamente normais.

A análise quantitativa, no entanto, coerente com a literatura e sinalizando, talvez, a inflamação subjacente à aterosclerose, identificou a mediana do número de leucócitos totais/mm³ significativamente maior (P=0,034) nos pacientes com DAC do que naqueles com coronárias normais, 7670 *versus* 6535/mm³ (Anexo H).

Entre os leucócitos, Nasir *et al.* (2005) descreveram que os monócitos estavam associados de modo significativo e independente à presença de doença arterial oclusiva periférica, detectada pela redução do índice tornozelo-braquial, em uma população, até então, sem o diagnóstico de doença cardiovascular. Segundo Olivares *et al.* (1993) o aumento do número dessas células também se correlacionou fortemente com a DAC, mesmo após ajuste para o tabagismo e para outros fatores de risco.

Os monócitos, por várias etapas, têm papel fundamental na evolução da aterosclerose. A princípio, eles se infiltram no sub-endotélio, transformam-se em macrófagos e em células espumosas e, posteriormente, secretam citocinas e mediadores inflamatórios, responsáveis pela evolução e pela instabilidade da placa ateromatosa (LIBBY, 2008).

No Brasil, Afiune Neto *et al.* (2006) descreveram os monócitos como um marcador de risco independente para a DAC estável e para o IAM, mas tudo indica que os monócitos formam um grupo celular heterogêneo divergindo na expressão de vários receptores de quimiocinas, o que explica a participação maior ou menor de alguns deles na placa aterosclerótica (GAUTIER *et al.*, 2009).

Assim, Kostidou *et al.* (2008) descreveram que os monócitos de pacientes diabéticos, comparados aos de indivíduos saudáveis, têm capacidade maior de adesão e de migração através do colágeno tipo IV, um importante componente da membrana basal sub-endotelial. Tal interação certamente tem importância na patogênese da aterosclerose mais frequente e mais grave no DM.

Por sua vez, nos monócitos circulantes de pacientes renais, com doença cardiovascular, submetidos à diálise, encontrou-se expressão aumentada da enzima conversora da angiotensina. Como a angiotensina II tem ação pro-inflamatória e oxidativa, este poderá ser um dos mecanismos de participação dessas células na aterosclerose acelerada do nefropata crônico (ULRICH *et al.*, 2006).

Os nossos achados são concordantes com a literatura, na medida que, na amostra analisada, segundo a Tabela 21, os pacientes com os monócitos acima de $500/\text{mm}^3$, tiveram uma “odds ratio” de 2,57 (IC:95,0% [1,13 -5,82]) para lesão aterosclerótica coronária em relação àqueles com um número mais baixo.

Na análise quantitativa também se encontrou mediana maior ($P < 0,001$) do número de monócitos/ mm^3 nos pacientes com DAC do que naqueles com coronárias normais – 520,0 *versus* 415,0 (vide Anexo H) – e, na análise multidimensional, segundo o Quadro 2, o aumento de uma unidade no número de monócitos eleva em 0,006 a chance de oclusão aterosclerótica coronária, dado expressivo à regressão logística.

Há muito tempo se descreve, em estudos populacionais, a elevação do fibrinogênio como fator de risco independente para a doença cardiovascular, para o acidente vascular cerebral e para a mortalidade geral (ERNST; RESCH, 1993; KANNEL *et al.*, 1987; THÖGERSEN *et al.*, 1998; YANO *et al.*, 2001). Danesh *et al.* (1998), em meta-análise de 18 estudos prospectivos, encontraram risco relativo 1,8 vez maior para DAC, comparando os terços superior e inferior de distribuição do fibrinogênio.

Meta-análise, mais recente, envolvendo 154.211 indivíduos previamente saudáveis, também demonstrou associação entre o aumento do fibrinogênio e a incidência de DAC, mesmo quando ajustado para a PCR-us e os fatores de risco tradicionais (DANESH *et al.*, 2005). Em homens com fatores de risco cardiovascular, Levenson *et al.* (1995), detectaram que a presença e a extensão de aterosclerose assintomática, nas carótidas, nas femorais e na aorta abdominal, estavam diretamente relacionadas, de modo independente, ao nível de fibrinogênio no plasma.

O fibrinogênio é uma glicoproteína composta por três pares de cadeias polipeptídicas, sintetizada principalmente no fígado, mas também nos megacariócitos. Ele tem meia-vida plasmática de quatro dias e a sua concentração, determinada por fatores genéticos e ambientais, varia entre 150 a 450 mg/dl. Ela aumenta com a menopausa, com o tabagismo, com o sedentarismo, com o uso de contraceptivo oral e com o envelhecimento. É também maior nos obesos, nos diabéticos e nas mulheres, independente da idade, mas diminui com a ingestão moderada de álcool, com o exercício físico e com a terapia de reposição hormonal (KAMATH; LIP, 2003).

Como precursor da fibrina, o fibrinogênio é componente fundamental da cascata da coagulação. Ele influencia a viscosidade sanguínea e a agregação plaquetária. É um dos reagentes da fase aguda do soro e participa da aterosclerose por meio de disfunção endotelial, inflamação e trombose (KAMATH; LIP, 2003).

Ele é encontrado na placa ateromatosa (LEVENSON *et al.*, 1995) e produtos da sua degradação estimulam a proliferação e a migração de células musculares lisas e a liberação de fatores de crescimento derivados do endotélio. Ligando-se ao LDL-C, a fibrina, por si, participa do núcleo lipídico do ateroma (BINI *et al.*, 1989). Coerente com a participação do fibrinogênio na patogênese da aterosclerose, Koenig *et al.* (2001) descreveram elevação na concentração plasmática do d-dímero da fibrina em pacientes com AE, comparado a um grupo-controle normal.

No entanto é discutível se o fibrinogênio plasmático é um fator causal ou um mero marcador da DAC. Apesar da sua ausência, não houve redução da aterosclerose na prole resultante do cruzamento de um camundongo “fibrinogênio-*knockout*” com outro de raça susceptível àquela doença. A aterosclerose também não se intensificou em animal, quando o fibrinogênio foi super-expresso (REINHART, 2003). Em humanos, o polimorfismo genético, com elevação do fibrinogênio, não aumentou o risco de IAM (SMITH *et al.*, 2005; van der BOM *et al.*, 1998). Talvez esse efeito – o aumento do fibrinogênio –, seja antagonizado por um mecanismo desconhecido, resultante do mesmo polimorfismo (KAMATH; LIP, 2003).

Mediador ou simples marcador da aterosclerose, detectamos, em nossa amostra, que os pacientes com o fibrinogênio acima de 500 mg/dl, segundo a Tabela 21, tiveram uma “odds ratio” de 4,33 (IC: 95,0% [1,48 – 12,65]) para lesão aterosclerótica coronária em relação àqueles com um nível mais baixo.

À análise quantitativa, também se encontrou maior valor de mediana do fibrinogênio, em mg/dl, nos pacientes com DAC do que naqueles com coronárias normais – 461,0 *versus* 399,0 (P=0,002 – Anexo H). Já na análise multidimensional, segundo o Quadro 2, o aumento de um miligrama na concentração plasmática do fibrinogênio eleva em 0,007 a chance de oclusão aterosclerótica coronária, achado que se revela expressivo à regressão logística.

A análise ultra-sensível da PCR detecta variações na sua concentração, até mesmo na faixa normal. Em relação aos outros marcadores de inflamação, trata-se de abordagem vantajosa, pois é de baixo custo, a PCR tem meia vida-longa, é estável durante o armazenamento, não sofre variação diurna e, praticamente, não depende da idade e do sexo (YEH; WILLERSON, 2003).

Evidências epidemiológicas revelam que a elevação, mesmo discreta, da PCR, representando o “risco inflamatório,” tem relação independente, linear e contínua com a ocorrência de eventos cardiovasculares futuros na população geral, marcador inclusive superior ao valor do LDLC, quando considerado de forma isolado (RIDKER *et al.*, 2002; RIDKER, 2007;

RIDKER; LIBBY, 2008). Na Síndrome Coronariana Aguda sem elevação do segmento ST, o aumento da PCR se associa a pior prognóstico (CORREIA *et al.*, 2007), mesmo quando a troponina é negativa (RIDKER *et al.*, 2009).

Também no IAM, sendo maior a sua elevação, como “resposta de fase aguda,” maior será a incidência de complicações e a mortalidade (ANZAI *et al.*, 1997). Quanto mais alta a PCR, maior a sua ligação às células isquêmicas e necróticas, mais ativado o complemento, maior a liberação de quimiocinas e a opsonização dessas células, com infiltrado inflamatório, lesão e necrose miocárdica mais intensas do que a determinada pela isquemia inicial (PEPYS, 2005).

Danesh *et al.* (1998), em meta-análise de sete estudos prospectivos, envolvendo 1053 pacientes, sob seguimento médio de seis anos, descreveram que uma diferença, a mais, de 1,4 mg/L na PCRus – 2,4 versus 1,0 –, aumentava em 1,7 vez a probabilidade de ocorrer DAC.

Já no “*Reikjavik Study*,” a PCR-us também foi preditora de DAC, porém inferior ao colesterol total e ao tabagismo (DANESH *et al.*, 2004) e é importante ressaltar que o nível da PCRus prediz eventos clínicos futuros, mas, ao contrário do NT-proBNP, não tem correlação com a extensão da aterosclerose (PEER *et al.*, 2009). A inflamação detectada pelo seu aumento representa muito mais a propensão à rotura da placa do que o grau de envolvimento aterosclerótico (RIDKER, 2008).

Também há controvérsia sobre a PCR ser um fator causal na patogênese da aterosclerose, um indicador de DAC sub-clínica, apenas um marcador associado a fatores de risco definidos ou uma combinação dessas possibilidades (SCHUNKERT; SAMANI, 2008). Esta polêmica talvez se encerre com o advento de um inibidor direto da PCR, conforme já se pesquisa em animal (PEPYS *et al.*, 2006). Enquanto isso, experimentos laboratoriais têm resultados conflitantes. Um deles revelou a PCR como modulador dual da expressão de genes que medeiam tanto a resposta inflamatória, quanto a anti-inflamatória nos monócitos (CASAS *et al.*, 2008; FILEP, 2008; TAYLOR *et al.*, 2005).

Mediante estudos de randomização mendeliana, atribuir à PCR um papel causal, independente, no desenvolvimento da aterosclerose, exigiria que polimorfismos no gene da PCR humana, modulando a sua concentração a longo prazo, se associassem à DAC, mas isso não foi encontrado. Diferente da apolipoproteína E, não se achou uma associação causal entre o aumento da PCR, determinada por polimorfismo genético, e doença isquêmica cardíaca ou cérebro-vascular (ZACHO *et al.*, 2008). Ainda mais, segundo Grammer *et al.* (2009) diferen-

tes genótipos da PCR se associaram ao seu nível circulante, mas não à prevalência de aterosclerose coronária angiográfica.

Em trabalho recente, não se demonstrou associação, independente de outros fatores de risco, entre a PCR-us e a presença de aterosclerose periférica sub-clínica, em indivíduos assintomáticos, inferida pelo espessamento médio-intimal da carótida ou pela redução do índice tornozelo-braquial (BO *et al.*, 2009). Mesmo em pacientes com AE, não se encontrou correlação entre a presença de oclusão aterosclerótica coronária angiográfica e o nível da PCR-us (ULUCAY *et al.*, 2007).

Condizentes a esses dados, o presente trabalho indica na Tabela 12 que a PCR-us, como variável categórica, em concentrações abaixo de 1,0 entre 1,0 e 3,0 e acima de 3,0 mg/L, não se mostrou associada à presença de DAC ($P=0,111$). Na análise quantitativa, também não se encontrou diferença significativa ($P=0,386$) na concentração mediana da PCRus entre os pacientes com e sem obstrução aterosclerótica coronária. (vide o Anexo H).

No entanto, nessa amostra estudada, o nível da PCRus poderia estar subestimado: afinal a grande maioria dos pacientes com obstrução aterosclerótica coronária se encontrava em uso de sinvastatina ($P<0,001$ - Gráfico 5) e, em apenas 14 dias, esse medicamento poderá reduzir, em até 25%, a concentração plasmática da PCR, independentemente da diminuição do LDL-C (ALBERT *et al.*, 2001; PLENGE *et al.*, 2002; RIDKER *et al.*, 1999).

Outra evidência da ação das estatinas na redução da PCRus, segundo Ridker *et al.* (2008), veio recentemente do estudo “JUPITER.” Esse estudo revelou ação benéfica da Rosuvastatina, 20 mg ao dia, na redução da PCRus e do LDL-C, em indivíduos saudáveis, acima de 50 anos, sem hiperlipidemia, mas com a PCR-us igual ou maior que 2 mg/L. Um ano dessa terapêutica reduziu o LDL-C em 50%, a PCR-us em 37% e em 44% o risco relativo de um desfecho primário composto por IAM não-fatal, hospitalização por AI, AVC não-fatal, revascularização miocárdica e morte cardiovascular, quando comparada a placebo (RIDKER *et al.*, 2008; SHISHEHBOR *et al.*, 2009).

No contexto da prática clínica, é questão comum se um paciente com dor torácica, ou mesmo assintomático, mas com importantes fatores de risco para aterosclerose, é portador ou não de obstrução aterosclerótica coronária. Seria, assim, de grande utilidade um exame não-invasivo que pudesse rastrear os indivíduos com maior probabilidade dessa alteração, antes de submetê-los ao cateterismo cardíaco e à cinecoronariografia.

Com esse objetivo, a radiografia do tórax é um instrumento de exclusão de outras causas de dor torácica, mas com baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de insuficiência coronariana (BETTMANN, 2008; SELWIN; BRAUNWALD, 2005). No pre-

sente trabalho, ela foi anormal somente em 22,0% dos indivíduos e não diferiu ($P=0,652$) entre os portadores e os não-portadores de oclusão aterosclerótica coronária (Tabela 19).

Também com essa intenção, o eletrocardiograma é de pouca utilidade (MIRVIS; GOLDBERGER, 2008; SELWIN; BRAUNWALD, 2005). Embora anormal em 75,0% dos nossos pacientes, não foi significativamente diferente ($P=0,299$), estivessem as artérias coronárias normais ou apresentassem evidente comprometimento aterosclerótico, vide a Tabela 20.

Ainda com essa finalidade, a disfunção sistólica ao ecocardiograma tem a desvantagem de ser pouco sensível (CONNOLLY; OH, 2008; SELWIN; BRAUNWALD, 2005). Como variável categórica, ela foi significativamente mais comum ($P=0,015$, Gráfico 9) no grupo portador de obstrução aterosclerótica coronária do que naquele com artérias angiograficamente normais e se associou fortemente à oclusão ateromatosa (Tabela 21), mas foi observada somente em 20,0% da população estudada (Tabela 4) e não persistiu indicativa dessa alteração, se considerada como variável contínua (Anexo H – fração ejeção do VE e delta D%) ou na análise multidimensional.

Já o aumento do NT-proBNP, encontrado em 60,0% da amostra (Tabela 4), foi bem mais freqüente do que a presença de disfunção sistólica. Ele foi mais elevado ($P=0,002$) nos pacientes com obstrução aterosclerótica coronariana do que naqueles com artérias coronárias angiograficamente normais (Gráfico 7), sugerindo a utilidade desse marcador bioquímico no rastreamento não-invasivo do envolvimento aterosclerótico coronário (WOLBER *et al.*, 2007).

Aqueles com o NT-proBNP mais que duas vezes o limite superior normal – igual ou maior do que 250 pg/ml – tiveram uma “odds ratio” de 4,94 (IC:95% [1,91-12,76]) para a presença de oclusão aterosclerótica coronária em relação aos indivíduos com um nível mais baixo (Tabela 21). Como variável contínua, também se observou valor de mediana maior do NT-proBNP ($P=0,001$) nos pacientes com DAC do que naqueles com coronárias normais (229,0 *versus* 99,6 pg/ml, vide o Anexo 8).

Ademais, esse aumento do NT-proBNP, associado à DAC, persistiu, de modo independente, na análise multivariada com “odds ratio” de 12,21 (IC:95% [2,49 - 59,96]), superior até mesmo à do DM, em modelo estatístico que incluiu a creatinina e a disfunção sistólica (Quadro 2).

Tais achados são coerentes com a literatura, pois descreve-se que a elevação do BNP e do NT-proBNP se relaciona à severidade da aterosclerose coronária e do comprometimento isquêmico miocárdico, independentemente da função ventricular (BAXTER, 2004;

GOETZE *et al.*, 2003; MAISEL, 2006; NIIZUMA *et al.*, 2009; OMLAND; de LEMOS, 2008; STRUTHERS; LANG, 2007). Segundo Wolber *et al.* (2007) a mensuração do NT-proBNP melhora a predição não-invasiva da DAC. Conforme esses autores, em 781 pacientes, sem insuficiência cardíaca, encaminhados à coronariografia com a hipótese diagnóstica de angina do peito, houve associação significativa e independente entre a elevação desse peptídeo e a extensão da aterosclerose coronária.

O aumento do BNP é considerado forte preditor de morbi-mortalidade na população geral, mesmo se abaixo do nível diagnóstico de insuficiência cardíaca (WANG *et al.*, 2004), e o NT-proBNP soma-se aos fatores de risco tradicionais na predição de eventos cardiovasculares recorrentes (BLANKENBERG *et al.*, 2006) e também da morte súbita em mulheres (KORNGOLD *et al.*, 2009). Além da importância no reconhecimento e na estratificação da disfunção ventricular, à análise desses peptídeos é atribuída valor na identificação de DAC (STRUTHERS; DAVIES, 2005).

Como o IAM e a morte súbita cardíaca são, às vezes, as primeiras manifestações da DAC, a dosagem desses peptídeos poderá ajudar no rastreamento de isquemia miocárdica inaparente aos exames habituais e até estratificar o risco de um evento cardiovascular agudo em indivíduos assintomáticos, a exemplo dos diabéticos ou daqueles em recuperação de AVC, e direcioná-los para uma investigação adicional e uma terapêutica adequada (STRUTHERS; LANG, 2007).

Portadores de dor torácica, atendidos em emergência, puderam ser dispensados de forma segura, quanto à ausência de isquemia miocárdica, quando o BNP era igual ou menor do que 20 pg/ml (BROWN *et al.*, 2007; CONNOLLY *et al.*, 2007). No diagnóstico admissional do IAM sem supradesnivelamento do segmento ST, descreveu-se que o BNP foi mais sensível do que a CK-MB e a troponina I (BASSAN *et al.*, 2005; STEWART, 2005).

Segundo Goetze *et al.* (2003) houve associação entre o aumento do BNP plasmático e a concentração do RNA mensageiro (mRNA) deste peptídeo, em biópsias do miocárdio isquêmico de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, com função ventricular normal. Desse modo, na isquemia miocárdica, resultante da DAC, a expressão gênica do BNP se encontrou supra-regulada e elevou o BNP plasmático, independente da função contrátil.

Portanto, a isquemia eleva a concentração plasmática do BNP, mesmo sem aumento de pressão intra-cardíaca ou de necrose miocárdica, pois a hipóxia incrementa a sua expressão, os cardiomiócitos se degranulam e o liberam no plasma (GOETZE *et al.*, 2003). Foote *et al.* (2004) descreveram para o aumento esforço induzido da concentração plasmática

do BNP, acurácia maior no diagnóstico de isquemia miocárdica do que a alteração eletrocardiográfica.

Na angioplastia coronariana, Tateishi *et al.* (2000) relataram que o BNP se eleva pela isquemia transitória decorrente da insuflação do balão, com o máximo dessa elevação em 24 horas, voltando ao nível anterior quatro dias depois. Mais ainda, em pacientes com AE, decorrente de oclusão significativa da artéria descendente anterior, submetidos à angioplastia, observou-se redução da concentração plasmática do NT-proBNP, oito semanas depois, comparada à da pré-intervenção (McLURE *et al.*, 2007).

Também na angina estável, o nível do NT-proBNP teve relação com o número de artérias coronárias comprometidas (SAHINARSLAN *et al.*, 2005) e prenunciou morbidade e mortalidade cardiovascular maiores, a despeito doutros marcadores de risco (BIBBINS-DOMINGO *et al.*, 2007). Na SCA, a elevação do BNP se relacionou à gravidade da isquemia miocárdica, independentemente da função ventricular (LARSEN; DICKSTEIN, 2004), e ao prognóstico a longo prazo (JAMES *et al.*, 2003).

Porém, na análise dessas substâncias, além da disfunção ventricular sistólica e da isquemia miocárdica, outras condições, manifestas ou assintomáticas, devem ser lembradas. A insuficiência renal, a hipertrofia miocárdica, a disfunção ventricular diastólica, a cardiopatia valvar, a cardiotoxicidade, a presença de sepse, de hipertireoidismo ou de cirrose hepática, a embolia pulmonar e até mesmo a insuficiência cardíaca direita secundária à doença pulmonar crônica terão que ser consideradas, pois elevam o NT-proBNP e o BNP (BAGGISH *et al.*, 2008; DANIELS; MAISEL, 2007).

Patton *et al.* (2009) demonstraram que, além de se associar fortemente à prevalência de fibrilação atrial, aumentos do NT-proBNP guardam relação independente com a ocorrência futura dessa arritmia. Entretanto, na obesidade, o BNP e o NT-proBNP se encontram diminuídos, fato que pode contribuir para a maior susceptibilidade dos obesos à hipertensão arterial (WANG *et al.*, 2004).

Nesse trabalho, a avaliação clínico-laboratorial e a obediência a critérios de exclusão bem definidos afastaram grande parte daquelas situações na amostra estudada. Ademais, considerar, para efeito de análise, o NT-proBNP mais que o dobro do seu valor normal – 125pg/ml –, certamente atenuou fatores de confusão.

Ressalve-se, no entanto, que alguns questionam o valor do NT-proBNP no rastreamento da oclusão aterosclerótica coronária em pacientes com AE. Segundo Peer *et al.* (2009), o NT-proBNP é fraco preditor bioquímico de DAC estável, quando comparado aos

fatores de risco tradicionais. Krageleund *et al.* (2006) também lhe atribuíram desempenho modesto na relação com a aterosclerose coronária angiográfica.

Todavia, na amostra que estudamos, composta de portadores de AE, AI e de IAM, os níveis do NT-pro-BNP, mais que duas vezes o valor normal, se associaram fortemente à presença de DAC, mesmo levando em conta, na análise multidimensional, o aumento da creatinina e a disfunção sistólica.

Sabe-se que episódios recorrentes de isquemia miocárdica determinam síntese e liberação de BNP, independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (BAXTER, 2004; GOETZE *et al.*, 2003). Além disso, nossos dados são, de certo modo, coerentes com a observação de que esse peptídeo, afora o miocárdio, também é encontrado na placa ateromatosa coronária, onde a aterosclerose, por si, estimula a sua produção (CASCO *et al.*, 2002).

Na doença renal crônica, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e o aumento de mediadores inflamatórios, entre outros fatores, favorecem à aterosclerose e à DAC (HAGE *et al.*, 2009; SCHIFFRIN *et al.*, 2007). Em nosso estudo, no entanto, a associação de nefropatia crônica com essa doença, embora significativa ($P=0,031$) na análise quantitativa, manifesta sob a forma de elevação da creatinina no grupo com artérias coronárias comprometidas (Tabela 23 e anexo H), não persistiu no modelo multidimensional, talvez pelo caráter seletivo da amostra, da qual foram excluídos os portadores de insuficiência renal dialítica.

À primeira vista, surpreende a falta de correlação entre tabagismo, história familiar positiva para aterosclerose precoce, HAS, aumento da PCRus, síndrome metabólica, alterações do colesterol, obesidade ou mesmo o aumento da circunferência abdominal com o encontro de obstrução aterosclerótica angiográfica. No entanto, como discutido previamente, várias dessas situações determinam ou se associam à angina do peito com artérias coronárias angiograficamente normais (BUGIARDINI; MERZ, 2005; KASKI, 2002; KASKI *et al.*, 2004; STERN; de LUNA, 2009; MANFRINI *et al.*, 2006).

Ademais, vale repetir, em alguns casos a presença de obesidade, de HAS ou de SM pode ter influenciado, de maneira tendenciosa, em pacientes com sintomatologia sugestiva, a suspeita clínica de angina do peito e a indicação de avaliação angiográfica.

Ressaltamos, aqui nesse trabalho, a utilização de estatina como importante fator de confusão na correlação entre o colesterol, a PCRus e a obstrução aterosclerótica coronária. Afinal, quase 70,0% dos portadores de oclusão aterosclerótica coronariana angiográfica usavam sinvastatina, ocasionando, muito provavelmente, redução nos níveis do colesterol e da PCRus (PLENGE *et al.*, 2002).

O componente inflamatório da doença é sugerido pelo comportamento dos leucócitos totais, do fibrinogênio e dos monócitos. Nos portadores de DAC coronária angiográfica houve tendência ($P=0,064$) para os leucócitos totais estarem acima de $7500/\text{mm}^3$ (Tabela 13) e eles apresentaram mediana significativamente superior à daqueles com artérias coronárias angiograficamente normais (Tabela 24).

Como mencionado, a elevação do fibrinogênio, entre outras ações, ressalta a participação da inflamação (DANESH *et al.*, 1998; ERNST; RESCH, 1993; KAMATH; LIP, 2003) e o aumento dos monócitos sinaliza, concordando com a literatura (LIBBY, 2008; ROSS, 1999; NASIR *et al.*, 2005; OLIVARES *et al.*, 1993), o envolvimento dessas células na evolução da aterosclerose.

O DM foi confirmado como importante fator de risco para DAC (BECKMAN *et al.*, 2002; BECKMAN *et al.*, 2008; RIDKER; LIBBY, 2008) e a intensa relação do NT-proBNP com a existência de obstrução aterosclerótica coronária, resultou, provavelmente, da análise conjunta de pacientes com AE e SCA, situação em que a elevação desse peptídeo é bem maior (KUHN, 2004; LARSEN; DICKSTEIN, 2004; OMLAND; de LEMOS, 2008).

Face à grande prevalência de obesidade, de SM, de HAS e o acesso mais fácil às estatinas pela população em geral, com a conseqüente redução dos níveis do colesterol e da PCRus, a implicação clínica do presente ensaio é que, em um paciente com suspeita de cardiopatia isquêmica, devem-se buscar outros indícios sugestivos de obstrução aterosclerótica coronária. O encontro de DM, NT-proBNP acima de 250 pg/ml, aumento do fibrinogênio e dos monócitos fortalecem essa possibilidade.

Assim, na avaliação de pacientes com a hipótese diagnóstica de cardiopatia isquêmica, o presente modelo englobando, na forma categorizada, DM, NT-proBNP ≥ 250 pg/ml e disfunção sistólica ao ecocardiograma e, como variáveis quantitativas, a creatinina, o fibrinogênio e o número absoluto de monócitos, foi adequado, sem gerar inconsistência na análise estatística, para 77,10% da amostra (dos 153 pacientes, 118 de observações válidas).

Ele teve 79,7% de exatidão em reconhecer a presença de aterosclerose coronária angiográfica – *acurácia* –, foi capaz de identificar corretamente 80,4% dos verdadeiros portadores de obstrução aterosclerótica coronária – *sensibilidade* – e reconheceu, com acerto, 76,9% dos pacientes com coronárias angiograficamente normais – *especificidade*.

5.3 Limitação do Estudo

O presente ensaio representa a análise de uma amostra selecionada da população, na qual o perfil dos pacientes com a hipótese diagnóstica de cardiopatia isquêmica encaminhados ao cateterismo cardíaco e à cineangiocoronariografia discorda, em parte, do que se encontra na prática clínica habitual, limitando assim, a validade externa absoluta dos achados.

Em face dos critérios de exclusão, apenas 36,5% (118 de 323) dos pacientes submetidos àquele exame no Serviço de Hemodinâmica do HUWC-UFC, no período do estudo – 01.08.2007 a 31.03.2008 –, foram incluídos no trabalho.

A ausência de reconhecidos preditores de risco para a DAC, nos nossos resultados, não é evidência contrária à literatura, mas atribuível ao tamanho e à natureza seletiva da amostra, além dos fatores de confusão acima mencionados.

6 CONCLUSÃO

Nessa série de 153 pacientes internados na enfermaria de Cardiologia do HUWC-UFC, no período de 01.08.2007 a 31.03.2008, submetidos ao cateterismo cardíaco e à cineangiogramiografia, com a hipótese diagnóstica de cardiopatia isquêmica – AE, AI ou IAM –, foram fatores de risco para a oclusão coronariana aterosclerótica angiográfica:

- o NT-proBNP plasmático igual ou maior do 250 pg/ml;
- a presença de Diabetes Mellitus;
- o número de monócitos/mm³ e
- a concentração do fibrinogênio no plasma.

A associação dessas variáveis, em um modelo ajustado à presença de disfunção sistólica e à concentração plasmática da creatinina, teve sensibilidade de 80,4%, especificidade de 76,9% e acurácia diagnóstica de 79,7%.

REFERÊNCIAS

- AFIUNE NETO, A.; MANSUR, A. P.; AVAKIAN, S. D.; GOMES, E. P. S. G.; RAMIRES, J. A. F. Monocitose é um Marcador de Risco Independente para a Doença Arterial Coronariana. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 86, n. 3, p. 240-244, 2006.
- AHLUWALIA, A.; MacALLISTER, R. J.; HOBBS, A.J. Vascular actions of natriuretic peptides. Cyclic GMP-dependent and independent mechanisms. **Basic. Res. Cardiol.**, v. 99, p. 83-89, 2004.
- ALBERT, M. A.; DANIELSON, E.; RIFAI, N.; RIDKER, P. M. for the PRINCE Investigators. Effect of Statin Therapy on C-Reactive Protein Levels. The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): A Randomized Trial and Cohort Study. **JAMA**, v. 286, p. 64-70, 2001.
- AMBROSE, J. A.; BARUA, R. S. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. An Update. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 43, p. 1731-1737, 2004.
- AMBROSE, J. A.; TANNENBAUM, M. A.; ALEXOPOULOS, D.; HJEMDAHL-MONSEN, C. E.; LEAVY, J.; WEISS, M.; BORRICO, S.; GORLIN, R.; FUSTER, V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 12, p. 56-62, 1988.
- ANDERSON, J. L. Infection, Antibiotics, and Atherothrombosis - End of the Road or New Beginnings? **N. Engl. J. Med.**, v. 352, p. 1706-1709, 2005.
- ANDRÉ, P.; NANNIZZI-ALAIMO, L.; PRASAD, S. K.; PHILLIPS, D. R. Platelet-Derived CD40L. The Switch-Hitting Player of Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 106, p. 896-899, 2002.
- ANZAI, T.; YOSHIKAWA, T.; SHIRAKI, H.; et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 96, p. 778-784, 1997.
- BAGGISH, A. L.; Van KIMMENADE, R. R.; JANUZZI Jr., J. L. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. **Am. J. Cardiol.**, v. 101, p. 43-48, 2008.
- BAKER, J. L.; OLSEN, L. W.; SORENSEN, T. I. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. **N. Engl. J. Med.**, v. 357, p. 2329-2337, 2007.
- BASSAN, R.; POTTSCH, A.; MAISEL, A.; TURA, B.; VILLACORTA, H.; NOGUEIRA, M. V.; CAMPOS, A.; GAMARSKI, R.; MASETTO, A. C.; MOUTINHO, M. A. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. **Eur. Heart. J.**, v. 26, p. 234-240, 2005.
- BAXTER, G. F. The Natriuretic Peptides. An introduction. **Basic. Res. Cardiol.**, v. 99, p. 71-75, 2004.

BAXTER, G. F. Natriuretic Peptides and myocardial ischemia. **Basic. Res. Cardiol.**, v. 99, p. 90-93, 2004.

BAYES-GENIS, A.; CONOVER, C. A.; OVERGAARD, M. T.; BAILEY, K. R.; CHRISTIANSEN, M.; HOLMES, D. R. Jr.; VIRMANI, R.; OXVIG, C.; SCHWARTZ, R. S. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, p. 1022-1029, 2001.

BEASER, R. S.; LEVY, P. Metabolic Syndrome. A Work in Progress, but a Useful Construct. **Circulation**, v. 115, p. 1812-1818, 2007.

BECKMAN, J. A.; CREAGER, M. A.; LIBBY, P. Diabetes and Atherosclerosis. Epidemiology, Pathophysiology, and Management. **JAMA**, v. 287, p. 2570-2581, 2002.

BECKMAN, J. A.; LIBBY, P. CREAGER, M. A. Diabetes Mellitus, the Metabolic Syndrome, and Atherosclerotic Vascular Disease. In: BRAUNWALD, E. (Ed). **Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 1093-1105.

BETTMANN, M. A. The Chest Radiograph in Cardiovascular Disease. In: BRAUNWALD, E. (Ed.). **Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 327-343.

BIBBINS-DOMINGO, K.; GUPTA, R.; NA, B.; WU, A. H. B.; SCHILLER, N.B.; WHOLEY, M. A. N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), Cardiovascular Events, and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. **JAMA**, v. 297, p. 169-176, 2007.

BINI, A.; FENOGLIO, J. J. Jr.; MESA-TEJADA, R.; KUDRYK, B.; KAPLAN, K.L. Identification and distribution of fibrinogen, fibrin, and fibrin(ogen) degradation products in atherosclerosis. Use of monoclonal antibodies. **Arteriosclerosis**, v. 9, p. 109-121, 1989.

BITTNER, V. Angina Pectoris. Reversal of the Gender Gap. **Circulation**, v. 117, p. 1505-1507, 2008.

BLANKENBERG, S.; McQUEEN, M. J.; SMIEJA, M.; POGUE, J.; BALION, C.; LONN, E.; RUPPRECHT, H. J.; BICKEL, C.; TIRET, L.; CAMBIEN, F.; GERSTEIN, H.; MUNSZEL, T.; YUSUF, S. Comparative Impact of Multiple Biomarkers and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in the Context of Conventional Risk Factors for the Prediction of Recurrent Cardiovascular Events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. **Circulation**, v.114, p.201-208, 2006.

BLANKENBERG, S.; RUPPRECHT H. J.; POIRIER, O. ; BICKEL, C. ; SMIEJA, M. ; HAFNER, G. ; MEYER, J. ; CAMBIEN, F. ; TIRET, L. ; AtheroGene Investigators. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. **Circulation**, v. 107, p. 1579-1585, 2003.

BLANKENBERG, S.; RUPPRECHT, H. J.; BICKEL, C. ; PEETZ, D. ; HAFNER, G.; TIRET, L.; MEYER, J. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. **Circulation**, v. 104, p. 1336-1342, 2001.

BLANKENBERG, S.; TIRET, L.; BICKEL, C.; PEETZ, D.; CAMBIEN, F.; MEYER, J.; RUPPRECHT, H. J.; AtheroGene Investigators. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. **Circulation**, v. 106, p. 24-30, 2002.

BO, M.; CORSINOVI, L.; BRESCIANINI, A.; SONA, A.; ASTENGO, M.; DUMITRACHE, R.; FERRIO, M. F.; PRICOP, L.; FONTE, G. High-sensitivity C-reactive protein is not independently associated with peripheral subclinical atherosclerosis. **Angiology**, v. 60, p. 12-20, 2009.

BRENNAN, M. L.; PENN, M. S. ; VAN LENTE, F. ; SHISHEHBOR, M. H. ; AVILES, R. J. ; GOORMASTIC, M. ; PEPOY, M. L.; McERLEAN, E. S.; TOPOL, E. J.; NISSEN, E. S.; HAZEN, S. L. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. **N. Engl. J. Med.**, v. 349, p. 1595-1604, 2003.

BROWN, A.; GEORGE, J.; MURPHY, M. J.; STRUTHERS, A. Could BNP screening of acute chest pain cases lead to safe earlier discharge of patients with non-cardiac causes? A pilot study. **QJM**, v. 100, p. 755-761, 2007.

BROWN, S. M.; GOLDSTEIN, J. L. Receptor-Mediated Control of Cholesterol Metabolism. Study of humans mutants has disclosed how cells regulate a substance that is both vital and lethal. **Science**, v. 191, p. 150-159, 1976.

BUFFON, A.; BIASUCCI, L. M.; LIUZZO, G.; D'ONOFRIO, G.; CREA, F.; MASERI, A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. **N. Engl. J. Med.**, v. 347, p. 5-12, 2002.

BUGIARDINI, R.; MERZ, C. N. B. Angina With "Normal" Coronary Arteries. A Changing Philosophy. **JAMA**, v. 293, p. 477-484, 2005.

CALABRÓ, P.; WILERSON, J. T.; YEH, E. T. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. **Circulation**, v. 108, p. 1930-1932, 2003.

CANNON, P. C.; LEE, T. H. Approach to the Patient with Chest Pain. In: BRAUNWALD, E. (Ed.). **Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 1195-1205.

CASAS, J. P.; SHAH, T.; HINGORANI, A. D.; DANESH, J.; PEPYS, M. B. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. **J. Intern. Med.**, v. 264, p. 295-314, 2008.

CASCO, V. H.; VEINOT, J. P.; KUROSKI de BOLD, M. L.; MASTERS, R. G.; STEVENSON, M. M.; de BOLD, A. J. Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries. **J. Histochem. Cytochem.**, v. 50, p. 799-809, 2002.

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C.; GREEN, L. E.; IZZO, Jr., J. L.; JONES, D. W.; MATERSON, B. J.; OPARIL, S.; WRIGHT, Jr., J. T.; ROCCCELLA, E. J. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **JAMA**, v. 289, p. 2560-2571, 2003.

CONNOLLY, H. M.; OH, J. K. Echocardiography. In: BRAUNWALD, E. (Ed.). **Braunwald's Heart Disease**: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 227 - 314.

CONNOLLY, S. B.; COLLIER, T.; KHUGPUTH, R.; TATAREE, D.; KYEREME, K.; MERRIT, S.; STRUTHERS, A. D.; FOX, K. F. Brain natriuretic peptide testing for angina in a rapid-access chest pain clinic. **QJM**, v. 100, p. 779-783, 2007.

CORREIA, L. C. L.; LIMA, J. C.; ROCHA, M. S.; D'OLIVEIRA JÚNIOR, A.; ESTEVES, J. P. Does high-sensitivity C-reactive protein add prognostic value to the TIMI-Risk Score in individuals with non-ST elevation acute coronary syndromes? **Clin. Chim. Acta**, v. 375, p. 124-128, 2007.

CREAGER, M.A.; LUSCHER, T. F.; COSENTINO, F.; BECKMAN, J. A. Diabetes and Vascular Disease. Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. **Circulation**, v. 108, p. 1527-1532, 2003.

CRP (Látex) HS Package Insert. Disponível em: < <http://www.roche-diagnostics.us> >. Acesso em: 1 June 2009.

DANESH, J.; COLLINS, R.; APPLEBY, P.; PETO, R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. **JAMA**, v. 279, p. 1477-1482, 1998.

DANESH, J.; LEWINGTON, S.; THOMPSON, S. G.; LOWE, G. D. O.; COLLINS, R. Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality. An Individual Participant Meta-analysis. **JAMA**, v. 239, p. 1799-1809, 2005.

DANESH, J.; WHEELER, J. G.; HIRSCHFIELD, G. M.; et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary artery disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 350, p. 1387-1397, 2004.

DANIELS, L. B.; MAISEL, A. S. Natriuretic Peptides. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 50, p. 2357-2368, 2007.

da SILVA, L.B.; FERREIRA, C. A.; BLACHER, C.; LEÃES, P.; HADDAD, H. Peptídeo Natriurético Tipo-B e Doenças Cardiovasculares. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 81, p. 529-534, 2003.

DAVIDSON, M. H. Is LDL-C Passed its Prime? The Emerging Role of Non-HDL, LDL-P, and ApoB in CHD Risk Assessment. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 28, p. 1582-1583, 2008.

de BOLD, A. J.; BORENSTEIN, H. B.; VERESS, A. T.; SONNENBERG, H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. **Life Sci.**, v. 28, p. 89-94, 1981.

DOHERTY, T. M.; ASOTRA, K.; FITZPATRICK, L. A.; QIAO, J-H.; WILKIN, D. J.; DE-TRANO, R. C.; DUNSTAN, C. R.; SHAH, P. K.; RAJAVASHISTH, T. B. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 100, p. 11201- 11206, 2003.

DORIA FILHO, U. **Introdução à Bioestatística - Para simples mortais**. São Paulo, SP: Elsevier, 2003.

ENGSTRÖN, G.; HEDBLAD, B.; STAVENOW, L.; et al. Fatality of future coronary events in related to inflammation-sensitive plasma proteins: a population-based prospective cohort study. **Circulation**, v. 110, p. 27-31, 2004.

EPSTEIN, S. E.; ZHU, J.; NAJAFI, A.H.; BURNETT, M. S. Insights Into the Role of Infection in Atherogenesis and in Plaque Rupture. **Circulation**, v. 119, p. 3133-3141, 2009.

ERBEL, R.; G.E, J.; BOCKISCH, A., et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. **Eur Heart J.**, v. 17, p. 880-889, 1996.

ERNST, E.; HAMMERSCHMIDT, D. E.; BAGGE, U.; MATTRAI, A.; DORMANDY, J. A. Leucocytes and the risk of ischaemic diseases. **JAMA**, v. 257, p. 2318-2324, 1987.

ERNST, E.; RESCH, K. L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. **Ann. Intern. Med.**, v. 188, p. 956-963, 1993.

FILEP, J. G. Perplexity of monocytes responses to C-reactive protein (CRP). **Thromb. Haemost.**, v. 99, p. 461-462, 2008.

FLIESS, J. **Statistical Methods for Rates and Proportions**. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 2000.

FOOTE, R. S.; PEARLMAN, J. D.; SIEGEL, A. H.; YEO, K-T, J. Detection of Exercise-Induced Ischemia by Changes in B-Type Natriuretic Peptides. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 44, p. 1980-1987, 2004.

FONTELES, M. C.; GREENBERG, R. N.; MONTEIRO, H. S. A.; CURRIE, M. G.; FORTE, L.R. Natriuretic and kaliuretic activities of guanylin and uroguanylin in the isolated perfused rat kidney. **Am. J. Physiol.**, v. 275, p. F191-F197, 1998.

FONTELES, M.C.; HAVT, A.; PRATA, R. B.; PRATA, P.H.; MONTEIRO, H. S.; LIMA, A. A.; JORGE, A. R.; SANTOS, C. F.; GREENBERG, R.N.; NASCIMENTO, R.N. High-salt intake primes the rat kidney to respond to a subthreshold uroguanylin dose during ex vivo renal perfusion. **Regul. Pept.**, v. 158, p. 6-13, 2009.

FREEDMAN, J. E. CD40 Ligand - Assessing Risk Instead of Damage? **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 1163-1165, 2003.

FRIEDWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, v. 18, p. 499-502, 1972.

FUTTERMAN, L. G.; LEMBERG, L. The Leukocyte Count, a Measure and Predictor of Coronary Events. **Am. J. Crit. Care.**, v. 16, p. 401-404, 2007.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, p. 448-454, 1999.

GAUTIER, E. L.; JAKUBZICK, C.; RANDOLPH, G. J. Regulation of the migration and survival of monocyte subsets by chemokine receptors and its relevance to atherosclerosis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 29, p. 1412-1418, 2009.

GAZIANO, T. A. Cardiovascular Disease in the Developing World and Its Cost-Effective Management. **Circulation**, v. 112, p. 3547-3553, 2005.

GENEST, J.; LIBBY, P. Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease. In: BRAUNWALD, E. (Ed). **Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 1071-1092.

GIMELLI, A.; MARZULLO, P.; L'ABBATE, A.; ROVAI, D. 'False-positive' myocardial perfusion imaging: correlation with cardiovascular risk factors and effect on event-free survival. **J. Cardiovasc. Med.**, v. 9, p. 707-713, 2008.

GLAGOV, S.; WEISEMBERG, S.; ZARINS, C. K.; STANKUNAVICIUS, R.; KOLETTIS, G. J. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. **N. Engl. J. Med.**, v. 316, p. 1371-1375, 1987.

GLASS, C. K.; WITZUM, J. L. Atherosclerosis: The Road Ahead. **Cell**, v. 104, p. 503-516, 2001.

GOETZE, J. P.; CHRISTOFFERSEN, C.; PERKO, M.; ARENDRUP, H.; REHFELD, J. F.; KASTRUP, J.; NIELSEN, L. B. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. **FASEB J.**, v. 17, p. 1105-1117, 2003.

GOLDSTEIN, J. L.; HO, Y. K.; BASU, S. K.; BROWN, M. S. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 76, p. 333-337, 1979.

GRADY, D., HERRINGTON, D.; BITTNER, V.; et al, for the HERS Research group. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. **JAMA**, v. 288, p. 49-57, 2002.

GRAMMER, T. B.; MÄRZ, W.; RENNER, W.; BÖHM, B. O.; HOFFMANN, M.M. C-reactive protein genotypes associated with circulating C-reactive protein but not with angiographic coronary artery disease: the LURIC study. **Eur. Heart. J.**, v. 30, p. 170-182, 2009.

GRUNDY, S. M. Does the Metabolic Syndrome Exist? **Diabetes Care**, v. 29, p. 1689-1692, 2006.

GRUNDY, S. M.; BREWER Jr., B.; CLEEMAN, J. I.; SMITH, Jr., S. C.; LENFANT, C. for the Conference Participants. NHLBI/AHA Conference Proceedings. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. **Circulation**, v. 109, p. 433-438, 2004.

GRUNDY, S. M.; CLEEMAN, J. I.; MERZ, C. N.; BREWER, H. B. Jr.; CLARK, L. T.; HUNNINGHAKE, D. B.; PASTERNAK, R. C.; SMITH, S. C. JR.; STONE, N. J. National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. **Circulation**, v. 110, p. 227-239, 2004.

HAFFNER, S. M.; LETHO, S.; RONNEMAA, T.; PYORALA, K.; LAAKSO, M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 339, p. 229-234, 1998.

HAGE, F. G.; VENKATARAMAN, R.; ZOGHBI, G. J.; PERRY, G. J.; DEMATTOS, A. M.; ISKANDRIAN, A. E. The Scope of Coronary Heart Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 53, p. 2129-2140, 2009.

HANSSON, G. K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 352, p.1685-1695, 2005.

HANSSON, G. K.; EDFELDT, K. Toll To Be Paid at the Gateway to the Vessel Wall. **Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p. 1085-1087, 2005.

HAZEN, S. L. Myeloperoxidase and Plaque Vulnerability. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 24, p. 1143-1146, 2004.

HAZEN, S. L.; CHISOLM, G. M. Oxidized phosphatidylcholines: Pattern recognition ligands for multiple pathways of the innate immune response. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 99, p. 1215-1217, 2002.

HEESCHEN, C.; DIMMELER, S.; FICHTLSHERER, S.; HAMM, C. W.; BERGER, J.; SIMOONS, M. L.; ZEIHNER, A. M. for the CAPTURE Investigators. Prognostic Value of Placental Growth Factor in Patients With Acute Chest Pain. **JAMA**, v. 291, p. 435-441, 2004.

HEESCHEN, C.; DIMMELER, S.; HAMM, C. W.; van den BRAND, M. J.; BOERSMA, E.; ZEIHNER, A. M.; SIMOONS, M. L.; CAPTURE Study Investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 1104-1111, 2003.

HEMINGWAY, H.; LANGENBERG, C.; DAMANT, J.; FROST, C.; PYÖRÄLÄ, K.; BARRATT-CONNOR, E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. **Circulation**, v. 117, p. 1526-1536, 2008.

HESS, O. M.; CARROL, J. D. Clinical Assessment of Heart Failure. In: BRAUNWALD, E. (Ed). **Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 561-581

HIGUCHI, M. L.; GUTIERREZ, P. S. ; BEZERRA, H. G.; PALOMINO, S. A.; AIELLO, V. D.; SILVESTRE, J. M. L.; LIBBY, P.; RAMIRES, J. A. F. Comparison between adventitial and intimal inflammation of ruptured and nonruptured atherosclerotic plaques in human coronary arteries. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 79, n. 1, p. 20-24, 2002.

HORNE, B. D.; ANDERSON, J. L.; JOHN, J. M.; WEAVER, A.; BAIR, T. L.; JENSEN, K. R.; RENLUND, D.G.; MUHLESTEIN, J. B. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 47, p. 1638-1643, 2005.

INGELSSON, E.; SCHAEFER, E. J.; CONTOIS, J. H.; McNAMARA, J. R.; SULLIVAN, L.; KEYES, M. J.; PENCINA, M. J.; SCHOONMAKER, C.; WILSON, P. W. F.; D'AGOSTINO, R. B.; VASAN, R. S. Clinical Utility of Different Lipid Measures for Prediction of Coronary Heart Disease in Men and Women. **JAMA**, v. 298, p. 776-785, 2007.

INOKUBO, Y.; HANADA, H.; ISHIZAKA, H.; FUKUSHI, T.; KAMADA, T.; OKUMURA, K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. **Am. Heart J.**, v. 141, p. 211-217, 2001.

JABS, W. J.; THEISSING, E.; NITSCHKE, M.; BECHTEL, J. F.; DUCHROW, M.; MOHAMED, S.; JAHRBECK, B.; SIEVERS, H. H.; STEINHOFF, J.; BARTELS, C. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. **Circulation**, v. 108, p. 1428-1431, 2003.

JAMES, S. K.; LINDAHL, B.; SIEGBAHN, A.; STRIDSBERG, M.; VENGE, P.; ARMSTRONG, P.; BARNATHAN, E. S.; CALIFF, R.; TOPOL, E. J.; SIMOONS, M. L.; WALLENTIN, L. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Unstable Coronary Artery Disease. A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV Substudy. **Circulation**, v. 108, p. 275-281, 2003.

JUONALA, M.; VIKARI, J. S. A.; RÄSÄNEN, L.; HELENIUS, H.; PIETIKÄINEN, M.; RAITAKARI, O. T. Young Adults With Family History of Coronary Heart Disease Have Increased Arterial Vulnerability to Metabolic Risk Factors. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 26, p. 1376-1382, 2006.

KAHN, R. Metabolic Syndrome. Is It a Syndrome? Does It Matter? **Circulation**, v. 115, p. 1806-1811, 2007.

KAHN, R. The Metabolic Syndrome (Emperor) Wears No Clothes. **Diabetes Care**, v. 29, p. 1693-1696, 2006.

KAMATH, S.; LIP., G. Y. H. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. **QJM**, v. 96, p. 711-729, 2003.

KANNEL, W. B.; WOLF, P. A.; CASTELLI, W. P.; D'AGOSTINO, R. B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. **JAMA**, v. 258, p. 1183-1186, 1987.

KASKI, J. C. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. **Cardiovasc. Res.**, v. 53, p. 620-626, 2002.

KASKI, J. C. Pathophysiology and Management of Patients with Chest Pain and Normal Coronary Angiograms (Cardiac Syndrome X). **Circulation**, v. 109, p. 568-572, 2004.

KASKI, J. C.; ALDAMA, G.; COSIN-SALES, J. Cardiac syndrome X. Diagnosis, pathogenesis and management. **Am. J. Cardiovasc. Drugs**, v. 4, p. 179-194, 2004

KASTELEIN, J. J. P.; van der STEEG, W. A.; HOLME, I.; GAFFNEY, M.; CATER, N. B.; BARTER, P.; DEEDWANIA, P.; OLSSON, A. G.; BOEKHOLDT, M.; DEMICCO, D. A.; SZAREK, M.; LAROSA, J. C.; PEDERSEN, T. R.; GRUNDY, S. M.; for the TNT and IDEAL Study Groups. Lipids, Apolipoproteins, and Their Ratios in Relation to Cardiovascular Events With Statin Treatment. **Circulation**, v. 117, p. 3002-3009, 2008.

KIECHL, S.; LORENZ, E.; REINDL, M.; WIEDERMANN, C. J.; OBERHOLLENZER, F.; BONORA, E.; WILLEIT, J.; SCHWARTZ, D. A. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. **N. Engl. J. Med.**, v. 347, p. 185-192, 2002.

KOENIG, W.; KHUSEYIONOVA, N. Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability and Rupture. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 27, p. 15-26, 2007.

KOENIG, W.; ROTHENBACHER, D.; HOFFMEISTER, A.; GRIESSHAMMER, M.; BRENNER, H. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large case-control study. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 21, p. 1701-1705, 2001.

KORNGOLD, E. C.; JANUZZI Jr., J. L.; GANTZER, M. L.; MOORTHY, M.V.; COOK, N. R.; ALBERT, C. M. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein as predictors of sudden cardiac death among women. **Circulation**, v.119, p. 2868-7286, 2009.

KOSTIDOU, E.; KOLIAKUS, G.; PALETAS, K.; KALOYIANNI, M. Monocyte Attachment and Migration through Collagen IV in Diabetes Mellitus. **Mol. Cells**, v. 25, p. 452-456, 2008.

KRAGELUND, C.; GRONNING, B.; KOBBER, L.; HILDEBRANDT, P.; STEFFENSEN, R. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Stable Coronary Heart Disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 352, p. 666-675, 2005.

KRAGELUND, C.; GRONNING, B.; OMLAND, T.; KOBER, L.; STRANDE, S.; STEFFENSEN, R.; HILDEBRANDT, P. Is N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) a useful screening test for angiographic findings in patients with stable coronary disease? **Am. Heart. J.**, v.151, p. 712.e1-712.e7, 2006.

KUHN, M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. **Basic Res. Cardiol.**, v. 99, p. 76-82, 2004.

LAKKA, H-M.; LAAKSONEN, D. E.; LAKKA, T. A.; NISKANEM, L. K.; KUMPUSALO, E.; TUOMILEHTO, J.; SALONEN, J. T. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. **JAMA**, v. 288, p. 2709-2716, 2002.

LANDMESSER, U.; HORNING, B.; DREXLER, H. Endothelial Function: A Critical Determinant in Atherosclerosis? **Circulation**, v. 109, Suppl. 2, p. II-27-II-33, 2004.

LARSEN, A.I.; DICKSTEIN, K. BNP in acute coronary syndromes: the heart expresses its suffering. **Eur. Heart. J.**, v. 25, p. 1284-1286, 2004.

LAURENTI, R.; BUCHALLA, C. M. Os mitos a respeito das doenças cardiovasculares. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 76, n. 2, p. 99-104, 2001.

LAURENTI, R.; BUCHALLA, C. M.; CARATIN, C. V. S. Doença isquêmica do coração: internações, tempo de permanência e gastos. Brasil, 1993 a 1997. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 74, n. 6, p. 483-487, 2000.

LEVENSON, J.; GIRAL, P.; RAZAVIAN, M.; GARIEPY, J.; SIMON, A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 15, p. 1263-1268, 1995.

LIBBY, P. Prevention and Treatment of Atherosclerosis. In: KASPER, D. L.; BRAUNWALD, E.; FAUCI, A. S.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMESON, J. L. (Ed.). **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 16th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc., 2005. p. 1430-1433.

LIBBY, P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. In: BRAUNWALD, E. (Ed.). **Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 985-1002.

LIBBY, P.; RIDKER, P. M.; MASERI, A. Inflammation and Atherosclerosis. **Circulation**, v. 105, p. 1135-1143, 2002.

LIBBY, P.; THEROUX, P. Pathophysiology of Coronary artery Disease. **Circulation**, v.111, p. 3481-3488, 2005.

LITTLE, W. C.; CONSTANTINESCU, M.; APPELGAT, R. J.; KUTCHER, M. A.; BURROWS, M. T.; KAHL, F. R.; SANTAMORE, W. P. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? **Circulation**, v. 78, p. 1157-1166, 1998.

LLOYD-JONES, D. M.; NAM, B-HO.; D'AGOSTINO, R. B.; LEVY, D.; MURABITO, J. M.; WANG, T. J.; WILSON, P. W. F.; O'DONNELL, C. J. Parental Cardiovascular Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Middle-aged Adults. A Prospective Study of Parents and Offspring. **JAMA**, v. 291, p. 2204-2211, 2004.

LLOYD-JONES, D.; ADAMS, R.; CARNETHON, M.; De SIMONE, G.; FERGUSON, T. B.; FLEGAL, K.; FORD, E.; FURIE, K.; GO, A.; GREENLUND, K.; HAASE, N.; HAILPERN, S.; HO, M.; HOWARD, V.; KISSELA, B.; KITTNER, S.; LACKLAND, D.; LISABETH, L.; MARELLI, A.; McDERMOTT, M.; MEIGS, J.; MOZZAFARIAN, D.; NICHOL, G.; O'DONNELL, C.; ROGER, V.; ROSAMOND, W.; SACCO, R.; SORLIE, P.; STAFFORD, R.; STEINBERGER, J.; THOM, T.; WASSERTHIEL-SMOLLER, S.; WONG, N.; WYLIE-ROSSET, J.; HONG, Y. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**, v. 119, n. 3, p. e21-181, 2009.

LUSCHER, T. F.; STEFFEL, J. Sweet and Sour. Unraveling Diabetic Vascular disease. **Circ. Res.**, v. 102, p. 9-11, 2008.

MADJID, M.; AWAN, I.; WILLERSON, J. T.; CASSCELLS, S. W. Leucocyte Count and Coronary Heart Disease. Implications for Risk Assessment. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 44, p. 1945-1956, 2004.

MAIA, I. L.; NICOLAU, J. C.; MACHADO, M. N.; MAIA, L. N.; TAKAKURA, I. T.; ROCHA, P. R. F.; CORDEIRO, J. A.; RAMIRES, J. A. F. Prevalência de Chlamydia Pneumoniae e Mycoplasma Pneumoniae em Diferentes Formas de Doença Coronariana. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 92, p. 439-445, 2009.

MAISEL, A. The Coming of Age of Natriuretic Peptides. The Emperor Does Have Clothes. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 47, p. 61-64, 2006.

MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care**, v. 15, n.11, p. 1509-16, 1992.

MANFRINI, O.; BAZZOCCHI, G.; LUATI, A.; BORGHI, A.; MONARI, P. BUGIARDINI, R. Coronary spasm reflects inputs from adjacent esophageal system. **Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.**, v. 290, p. 2085-2091, 2006.

MARGOLIS, K. L.; MANSON, J. E.; GREENLAND, P.; RODABOUGH, R. J.; BRAY, P. F.; SAFFORD, M.; GRIMM, Jr., R. H.; HOWARD, B. V.; ASSAF, A. R.; PRENTICE, R. for the Women's Health Initiative Research Group. Leucocyte Count as a Predictor of Cardiovascular Events and Mortality in Postmenopausal Women. **Arch. Intern. Med.**, v. 165, p. 500-508, 2005.

MARK, D. B., FELKER, G. M. B-Type Natriuretic Peptide - A Biomarker for All Seasons? **N. Engl. J. Med.**, v. 350, p. 718-720, 2004.

McCLURE, S. J.; GALL, S.; SCHECHTER, C. B.; KEARNEY, M.; ZAMAN, A. G. Percutaneous coronary revascularization reduces plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in stable coronary artery disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 49, p. 2394-2397, 2007.

McQUEEN, M. J.; HAWKEN, S.; WANG, X.; OUNPUU, S.; SNIDERMAN, A.; PROBTSFIELD, J.; STEYN, K.; SANDERSON, J. E.; HASANI, M.; VOLKOVA, E.; KAZMI, K.; YUSUF, S. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. **Lancet**, v. 372, p. 224-233, 2008.

MILLER, V. M.; DUCKLES, S. P. Vascular actions of estrogens: functional implications. **Pharmacol. Rev.**, v. 60, p. 210-241, 2008.

MIRVIS, D.M.; GOLDBERGER, A. L. Electrocardiography. In: BRAUNWALD, E. (Ed.). **Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 149 -190.

MOZAFFARIAN, D., WILSON, P. W. F.; KANNEL, W. B. Beyond Established and Novel Risk Factors. Lifestyle Risk Factors for Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 117, p. 3031-3038, 2008.

NASIR, K.; GUALLAR, E.; NAVAS-ACIEN, A.; CRIQUI, M. H.; LIMA, J. A. C. Relationship of Monocyte Count and Peripheral Arterial Disease. Results From the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-202. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, n. 9, p. 1966-1971, 2005.

NAVALKAR, S.; PARTHASARATHY, S.; SANTANAN, N.; et al. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates markers of inflammation with premature atherosclerosis. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 37, p. 440-444, 2001.

NIIZUMA, S.; IWANAGA, Y.; YAHATA, T.; GOTO, Y.; KITA, T.; MIYAZAKI, S.; NAKAHAMA, H. Plasma B-type natriuretic peptide levels reflect the presence and severity of stable of coronary artery disease in chronic haemodialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 24, p. 597-603, 2009.

OEI, H-H. S.; van der Meer, I. M.; HOFMAN, A.; KOUDSTAAL, P. J.; STIJNEN, T.; BRETTELER, M. M. B.; WITTEMAN, J. C. M. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is Associated With Risk of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke: The Rotterdam Study. **Circulation**, v. 111, p. 570-575, 2005.

OLIVARES, R.; DUCIMETIÈRE, P.; CLAUDE, J. R. Monocyte count: a risk factor for coronary heart disease? **Am. J. Epidemiol.**, v. 137, p. 49-53, 1993.

OMLAND, T.; de LEMOS, J. A. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides in stable and unstable ischemic heart disease. **Am. J. Cardiol.**, v. 101, p. 61-66, 2008.

OPHERK, D.; MALL, G.; ZEBE, H.; SCHWARZ, F.; WEIHE, E.; MANTHEY, J.; KUBLER, W. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. **Circulation**, v. 69, p. 1-7, 1984.

PACKARD, R. R. S.; LIBBY, P. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. **Clin. Chem.**, v. 54, p. 24-38, 2008.

PAI, J. K.; PISCHON, T.; MA, J.; MANSON, J. E.; HANKINSON, S. E.; JOSHIPURA, K.; CURHAN, G. C.; RIFAI, N.; CANNUSCIO, C. C.; STAMPFER, M. J.; RIMM, E.B. Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. **N. Engl. J. Med.**, v. 351, p. 2599-2610, 2004.

PANTING, J. R.; GATEHOUSE, P. D.; YANG, G. Z.; GROTHUES, F.; FIRMIN, D. N.; COLLINS, P.; PENNELL, D. J. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. **N. Engl. J. Med.**, v. 346, p. 1948-1953, 2002.

PASQUI, A. L.; PUC CETTI, L.; Di RENZO, M.; BRUNI, F.; CAMARRI, A.; PALAZUOLLI, A.; BIAGI, F.; SERVI, M.; BISCHERI, D.; AUTERI, A.; PASTORELLI, M. Structural and functional abnormality of systemic microvessels in cardiac syndrome X. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, v. 15, p. 56-64, 2005.

PATTON, K. K.; ELLINOR, P. T.; HECKBERT, S. R.; CHRISTENSON, R. H.; DeFILIPPI, C.; GOTTDIENER, J. S.; KRONMAL, R. A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. **Circulation**, v. 120, p. 1768-1774, 2009.

PEARSON, T. A.; MENSAH, G. A.; ALEXANDER, R. W.; ANDERSON, J. L.; CANNON, R. O 3rd; CRIQUI, M.; FADL, Y. Y.; FORTMANN, S. P.; HONG, Y.; MYERS, G. L.; RIFA I, N.; SMITH, S. C Jr.; TAUBERT, K.; TRACY, R. P.; VINICOR, F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.

PEER, A.; FALKENSAMMER, G.; ALBER, H.; KROISS, A.; GRIESMACHER, A.; ULMER, H.; PACHINGER, O.; MAIR, J. Limited utilities of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and other newer risk markers compared with traditional risk factors for prediction of significant angiographic lesions in stable coronary artery disease. **Heart**, v. 95, p. 297-303, 2009.

PEPYS, M. B. CRP or not CRP? That is the Question. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p. 1091-1094, 2005.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M.; TENNENT, G. A.; GALLIMORE, J. R.; KAHAN, M. C.; BELLOTI, V.; HAWKINS, P. N.; MYERS, R. M.; SMITH, M. D.; POLARA, A.; COBB, A. J. A.; LEY, S. V.; AQUILINA, J. A.; ROBINSON, C. V.; SHARIF, I.; GRAY, G. A.; SABIN, C. A.; JENVEY, M. C.; KOLSTOE, S. E.; THOMPSON, D.; WOOD, S. P. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. **Nature**, v. 440, p. 1217-1221, 2006.

PETERS, R. J. G.; MEHTA, S.; YUSUF, S. Acute coronary syndromes without ST segment elevation. **BMJ**, v. 334, p. 1265-1269, 2007.

PHAN, A.; SHUFELT, C.; MERZ, C. N. B. Persistent Chest Pain and No Obstructive Coronary Artery Disease. **JAMA**, v. 301, p. 1468-1474, 2009.

PISCHON, T.; GIRMAN, C. J.; SACKS, F. M.; RIFA I, N.; STAMPFER, M. J.; RIMM, E. B. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B in the Prediction of Coronary Heart Disease in Men. **Circulation**, v. 112, p. 3375-3383, 2005.

PLENGE, J. K.; HERNANDEZ, T. L.; WEIL, K. M.; POIRIER, P.; GRUNWALD, G. K.; MARCOVINA, S. M.; ECKEL, R. H. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. **Circulation**, v. 106, p. 1447-1452, 2002.

POIRIER, P. Adiposity and cardiovascular disease: are we using the right definition of obesity? **Eur. Heart. J.**, v. 28, p. 2047-2048, 2007.

POIRIER, P.; GILES, T. D.; BRAY, G. A.; HONG, Y.; STERN, J. S.; PI-SUNYER, F. X.; ECKEL, R. H. American Heart Association: Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. **Circulation**, v. 113, p. 898-918, 2006.

POMERANTZ, B. J.; REZNIKOV, L. L.; HARKEN, A. H.; DINARELLO, C. A. Inhibition of caspase 1 reduces human myocardial ischemic dysfunction via inhibition of IL-18 and IL-1 β . **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 98, p. 2871-2876, 2001.

POPMA, J. J. Coronary Arteriography and Intravascular Imaging. In: BRAUNWALD, E. (Ed.). **Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 465-500.

PRIES, A. R.; HABAZETTI, H.; AMBROSIO, G.; HANSEN, P. R.; KASKI, J. C.; SCHÄCHINGER, V.; TILLMANN, H.; VASSALI, G.; TRITTO, I.; WEIS, M.; COR DE WIT., BUGIARDINI, R. A review of methods for assessment of coronary microvascular disease in both clinical and experimental settings. **Cardiovasc. Res.**, v. 80, p. 165-174, 2008.

proBNP Package Insert. Disponível em: < <http://www.roche-diagnostics.us> >. Acesso em: 1 June 2009.

RADEMAKER, M. T.; RICHARDS, M. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. **Clin. Sci.**, v. 108, p. 23-36, 2005.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. Hormônios locais, inflamação e reações imunológicas. In: _____. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. Óxido Nítrico. In: _____. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 236-245.

RAY, K. K.; CANNON, C. P.; CAIRNS, R.; MORROW, D. A.; RIDKER, P. M.; BRAUNWALD, E. Prognostic Utility of ApoB/AI, Total Cholesterol/HDL, Non-HDL Cholesterol, or hs-CRP as Predictors of Clinical Risk in Patients Receiving Statin Therapy After Acute Coronary Syndromes. Results From PROVE IT-TIMI 22. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 29, p. 424-430, 2009.

REAVEN, G. M. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. **Clin. Chem.**, v. 51, p. 931-938, 2005.

REINHART, W. H. Fibrinogen - marker or mediator of vascular disease? **Vasc. Med.**, v. 8, p. 211-216, 2003.

REPORT of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 20, n. 7, p. 1183-1197, 1997.

RIBEIRO, D. G. L. R.; ANDRADE, P. J. N.; PAES Jr., J. N.; SARAIVA, L. R. Acute Myocardial Infarction. Predictors of Mortality at a Public Hospital in the City of Fortaleza, Ceará State. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 80, p. 614-620, 2003.

RIDKER, P. M. C-Reactive Protein and the Prediction of Cardiovascular Events Among Those at Intermediate Risk. Moving an Inflammatory Hypothesis Toward Consensus. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 49, p. 2129-2138, 2007.

RIDKER, P. M. Myocardial Infarction in a 72-Year-Old Woman with Low LDL-C and Increased hsCRP: Implications for Statin Therapy. **Clin. Chem.**, v. 52, p. 369-375, 2009.

RIDKER, P. M. The Time for Cardiovascular Inflammation Reduction Trials Has Arrived. How Low to Go for hsCRP? **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 28, p. 1222-1224, 2008.

RIDKER, P. M.; BURING, J. E.; RIFAI, N. Soluble P-Selectin and the Risk of Future Cardiovascular Events. **Circulation**, v. 103, p. 491-495, 2001.

RIDKER, P. M.; CUSHMAN, M.; STAMPFER, M. J.; TRACY, R. P.; HENNEKENS, C. H. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. **N. Engl. J. Med.**, v. 336, p. 973-979, 1997.

RIDKER, P. M.; DANIELSON, E.; FONSECA, F. A. H.; GENEST, J.; GOTTO, A. M.; KASTELEIN, J. J. P.; KOENIG, W.; LIBBY, P.; LORENZATTI, A.J.; MACFADYEN, J. G.; NORDESTGAARD, B. G.; SHEPHERD, J.; WILLERSON, J. T.; GLYNN, R. J. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. **N. Engl. J. Med.**, v. 359, p. 2195-2207, 2008.

RIDKER, P. M.; LIBBY, P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: BRAUNWALD, E. (Ed.). **Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 1003-1027.

RIDKER, P. M.; RIFAI, N.; CLEARFIELD, M.; et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, p. 1959-1965, 2001.

RIDKER, P. M.; RIFAI, N.; PFEFFER, M. A.; SACKS, F.; BRAUNWALD, E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. **Circulation**, v. 100, p. 230-5, 1999.

RIDKER, P. M.; RIFAI, N.; PFEFFER, M.; SACKS, F.; LEPAGE, S.; BRAUNWALD, E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. **Circulation**, v. 101, p. 2149-2153, 2000.

RIDKER, P. M.; RIFAI, N.; ROSE, L.; BURING, J. E.; COOK, N. R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. **N. Engl. J. Med.**, v. 347, p. 1557-1565, 2002.

RIDKER, P. M.; RIFAI, N.; STAMPFER, M. J.; HENNEKENS, C. H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. **Circulation**, v. 101, p. 1767-72, 2000.

ROSENDORFF, C.; BLACK, H. R.; CANNON, C. P.; GERSH, B. J.; GORE, J.; IZZO, J. L. Jr; KAPLAN, N.M.; O'CONNOR, C.M.; O'GARA, P. T.; OPARIL, S. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. **Circulation**, v. 115, p. 2761-2788, 2007.

ROSS, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, p. 115-126, 1999.

ROSSOUW, J. E.; ANDERSON, G. L.; PRENTICE, R. L.; LACROIX, A. Z.; KOOPERBERG, C.; STEFANICK, M. L.; JACKSON, R. D.; BERESFORD, S. A.; HOWARD, B. V.; JOHNSON, K. C.; KOTCHEN, J. M.; OCKENE, J.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, v. 288, n. 3, p. 321-333, 2002

RYAN, T. J. The Coronary Angiogram and Its Seminal Contributions to Cardiovascular Medicine Over Five Decades. **Circulation**, v. 106, p. 752-756, 2002.

SAHINARSLAN, A.; CENGEL, A.; OKYAY, K.; YAZICI, H. U.; ELBEY, S.; CEMRY, M.; OZDEMIR, M.; TIMURKAYNAK, T. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable artery disease. **Coron. Artery Dis.**, v.16, n. 4, p. 225-229, 2005.

SALLES, G. F.; BLOCH, K. V.; CARDOSO, C. R. L. Mortality and Predictors of Mortality in a Cohort of Brazilian Type 2 Diabetic Patients. **Diabetes Care**, v. 27, p. 1299-1305, 2004.

SCHIFFRIN, E. L.; LIPMAN, M.L.; MANN, J. F. E. Chronic Kidney Disease. Effects on the Cardiovascular System. **Circulation**, v. 116, p. 85-97, 2007.

SCHOENHAGEN, P.; TUCZU, E. M.; ELLIS, S. G. Plaque Vulnerability, Plaque Rupture, and Acute Coronary Syndromes. (Multi)-Focal Manifestation of a Systemic Disease Process. **Circulation**, v. 106, p. 760-762, 2002.

SCHÖNBECK, U.; LIBBY, P. CD-40 Signaling and Plaque Instability. **Circ. Res.**, v. 89, p. 1092-1103, 2001.

SCHONEVELD, A. H.; OUDE NIJHUIS, M.M.; van MIDDELAAR, B.; LAMAN, J. D.; de KLEIJN, D. P. V.; PASTERKAMP, G. Toll-like receptor 2 stimulation induces intimal hyperplasia and atherosclerotic lesion development. **Cardiovasc. Res.**, v. 66, p. 162-169, 2005.

SCHUNKERT, H.; SAMANI, N. J. Elevated C-Reactive Protein in Atherosclerosis - Chicken or Egg? **N. Engl. J. Med.**, v. 359, p. 1953-1955, 2008.

SELWYN, A. P.; BRAUNWALD, E. Ischemic Heart Disease. In: KASPER, D. L.; BRAUNWALD, E.; FAUCI, A. S.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMESON, J. L. (Ed.). **Harrison's principles of internal medicine**. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005. p. 1434-1444.

SHISHEHBOR, M. H.; HAZEN, S. L. JUPITER to Earth: A statin helps people with normal LDL-C and high hs-CRP, but what does it mean? **Cleve. Clin. J. Med.**, v. 76, p. 37-44, 2009.

SINGH, P.; HOFFMAN, M.; WOLK, R.; SHAMSUZZAMAN, A. S.; SOMERS, V. K. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 27., p. 302-7, 2007.

SMEETH, L.; CASAS, J. P.; HINGORANI, A. D. The role of infection in cardiovascular disease: more support but many questions remain. **Eur. Heart. J.**, v. 28, p. 1178-1179, 2007.

SMEETH, L.; THOMAS, S. L.; HAL, A. J.; HUBBARD, R.; FARRINGTON, P.; VALLANCE, P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. **N. Engl. J. Med.**, v. 351, p. 2611-2618, 2004.

SMITH, G. D.; HARBORD, R.; MILTON, J.; EBRAHIM, S.; STERNE, J. A. C. Does Elevated Plasma Fibrinogen Increase the Risk of Coronary Heart Disease? Evidence from a Meta-Analysis of Genetic Association Studies. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p. 2228-2283, 2005.

SNIDERMAN, A. D. Apolipoprotein B Versus Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol And the Winner is... **Circulation**, v. 112, p. 3366-3367, 2005.

SPAGNOLI, L. G.; BONAMO, E. ; SANGIORGI, G. ; MAURIELLO, A. Role of Inflammation in Atherosclerosis. **J. Nucl. Med.**, v. 48, p. 1800-1815, 2007.

STERN, S.; de LUNA, A.B. Coronary Artery Spasm. A 2009 Update. **Circulation**, v.199, p. 2531-2534, 2009.

STEWART, R. A. H. Broader indications for B-type natriuretic peptide testing in coronary artery disease. **Eur. Heart. J.**, v. 26, p. 207-209, 2005.

STRATTON, I. M.; ADLER, A. I.; NEIL, H. A. W.; MATTHEWS, R. D.; MANLEY, S. E.; CULL, A. C.; HADDEN, D.; TURNER, R. C.; HOMAN, R. R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **BMJ**, v. 321, p. 405-412, 2000.

STRUTHERS, A. D.; DAVIES, J. B-type natriuretic peptide: a simple new test to identify coronary artery disease? **QJM**, v. 98, p. 765-769, 2005.

STRUTHERS, A.; LANG, C. The potential to improve primary prevention in the future by using BNP/N-BNP as an indicator of silent "pancardiac" target organ damage. BNP/N-BNP could become for the heart what microalbuminuria is for the kidney. **Eur. Heart. J.**, v. 28, p. 1678-1682, 2007.

SUGIYAMA, S.; KUGIYAMA, K.; AIKAWA, M.; NAKAMURA, S.; OGAWA, H.; LIBBY, P. Hypochlorous Acid, a Macrophage Product, Induces Endothelial Apoptosis and Tissue Factor Expression. Involvement of Myeloperoxidase-Mediated Oxidant in Plaque Erosion and Thrombogenesis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 24, p. 1309-1314, 2004.

SUZUKI, S.; YOSHIMURA, M.; NAKAYAMA, M.; MIZUNO, Y.; HARADA, E.; ITO, T.; NAKAMURA, S.; ABE, K.; YAMAMURO, M.; SAKAMOTO, T.; SAITO, Y.; NAKAO, K.; YASUE, H.; OGAWA, H. Plasma level of B-Type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction : a long-term follow-up analysis. **Circulation**, v. 110, p. 1387-1391, 2004.

TATEISHI, J.; MASUTANI, M.; OHYANAGI, M.; IWASAKI, T. Transient Increase in Plasma Brain (B-Type) Natriuretic Peptide after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. **Clin. Cardiol.**, v. 23, p. 776-780, 2000.

TAYLOR, K. E.; GIDDINGS, J. C.; van den BERG, C. W. C-reactive protein-induced in vitro endothelial cell activation is an artefact caused by azide and lipopolysaccharide. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p. 1225-1230, 2005.

THALMANN, S.; MEIER, C. A. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. **Cardiovasc. Res.**, v. 75, p. 690-701, 2007.

THÖGERSEN, A. M.; JANSSON, J. H.; BOMAN, K.; NILSSON, T. K.; WEINEHALL, L.; HUHTASAARI, F.; HALLMANS, G. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. **Circulation**, v. 98, p. 2241-2247, 1998.

THYGESEN, K.; ALPERT, J. S.; WHITE, H. D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. **Eur. Heart. J.**, v. 28, p. 2525-2538, 2007.

TILLET, W. S.; FRANCIS Jr., T. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. **J. Exp. Med.**, v. 52, p. 561-571, 1930.

TUZCU, E. M.; KAPADIA, S. R.; TUTAR, E.; ZIADA, K. M.; HOBBS, R. E.; MCCARTHY, P. M.; YOUNG, J. B.; NISSEN, S. E. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. **Circulation**, v. 103, p. 2705-2710, 2001.

ULRICH, C.; HEINE, G. H.; GARCIA, P.; REICHART, B.; GEORG, T.; KRAUSE, M.; KÖHLER, H.; GIRNDT, M. Increased expression of monocytic angiotensin-converting enzyme in dialysis patients with cardiovascular disease. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 21, p. 1596-1602, 2006.

ULUCAY, A.; DEMIRBAG, R.; YILMAZ, R.; UNLU, D.; GUR, M.; SELEK, S.; CELIK, H. The relationship between plasma C-reactive protein levels and presence and severity of coronary stenosis in patients with stable angina. **Angiology**, v. 58, p. 657-662, 2007.

Van der BOM, J. G.; de MAAT, M. P.; BOTS, M. L.; HAVERKAT, F.; de JONG, P. T.; HOFMAN, A.; KLUFT, C.; GROBEE, D. E. Elevated plasma fibrinogen: cause or consequence of cardiovascular disease? **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 18, p. 621-625, 1998.

VARO, N.; de LEMOS, J. A.; LIBBY, P.; MORROW, D. A.; MURPHY, S. A.; NUZZO, R.; GIBSON, M.; CANNON, C.P.; BRAUNWALD, E.; SCHÖENBECK, U. Soluble CD40L: Risk Prediction After Acute Coronary Syndromes. **Circulation**, v. 108, p. 1049-1052, 2003.

VERMA, S.; WANG, C-H.; LI, S-H.; DUMONT, A. S.; FEDAK, P. W. M.; BADIWALA, M. V.; DHILLON, B.; WEISEL, R. D.; LI, R-K.; MICKLE, D. A. G.; STEWART, D. J. A Self-Fulfilling Prophecy. C-Reactive Protein Attenuates Nitric Oxide Production and Inhibits Angiogenesis. **Circulation**, v. 106, p. 913-919, 2002.

WANG, T. J.; LARSON, M. G.; LEVY, D.; BENJAMIN, E. J.; LEIP, E. P.; OMLAND, T.; WOLF, P. A.; VASAN, RAMACHANDRAN. S. Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death. **N. Engl. J. Med.**, v. 350, p. 655-663, 2004.

WANG, T. J.; LARSON, M. G.; LEVY, D.; BENJAMIN, E. J.; LEIP, E. P.; WILSON, P. W.; VASAN, R. S. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. **Circulation**, v. 109, p. 594-600, 2004.

WERNER, N.; KOSIOL, S.; SCHIEGL, T.; AHLERS, P.; WALENTA, K.; LINK, A.; BÖHM, M.; NICKENING, G. Circulating Endothelial Progenitor Cells and Cardiovascular Outcomes. **N. Engl. J. Med.**, v. 353, p. 999-1007, 2005.

WILD, S.; ROGLIC, G.; GREEN, A.; SICREE, R.; KING, H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 2568-2569, 2004.

WILHELMSSEN, L.; SVÄRDSUDD, K.; KORSAN-BENGTSEN, K.; LARSSON, B.; WELIN, L., TIBBLIN, G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 311, p. 501-505, 1984.

WILSON, P. W. F. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical and Public Health Practice. Ability of Inflammatory Markers to Predict Disease in Asymptomatic Patients. A Background Paper. **Circulation**, v. 110, p. e568-e571, 2004.

WOLBER, T.; MAEDER, M.; RICKLI, H.; RIESEN, W.; BINGGELI, C.; DURU, F.; AMMAN, P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide used for the prediction of coronary artery stenosis. **Eur. J. Clin. Invest.**, v. 37, p. 18-25, 2007.

WOO, K. S.; CHOOK, P.; YU, C. W.; SUNG, R. Y.; QIAO, M.; LEUNG, S. S.; LAM, C. W.; METREWELI, C.; CELERMAJER, D. S. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 28, p. 852-857, 2004.

YANBAEVA, D. G.; DENTENER, M. A.; CREUTZBERG, E. C.; WESSELING, G.; WOUTERS, E. F. M. Systemic Effects of Smoking. **Chest**, v. 131, p. 1557-1566, 2007.

YANO, K.; GROVE, J. S.; CHEN, R.; RODRIGUEZ, B. L.; CURB, J. D.; TRACY, R. P. Plasma fibrinogen as predictor of total and cause-specific mortality in elderly Japanese-American men. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 21, p. 1065-1070, 2001.

YEH, E. T. H. CRP as a Mediator of Disease. **Circulation**, v. 109, Suppl. 2, p. II-11-II-14, 2004.

YEH, E. T. H.; WILLERSON, J. T. Coming of Age of C-Reactive Protein. Using Inflammation Markers in Cardiology. **Circulation**, v. 107, p. 370-372, 2003.

ZACHO, J.; TYBJOERG-HANSEN, A.; JENSEN, J. S.; GRANDE, P.; SILLESEN, H.; NORDESTGAARD, B. G. Genetically Elevated C-Reactive Protein and Ischemic Vascular Disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 359, p. 1897-1908, 2008.

ANEXO A – Variáveis Sócio-Demográficas da Amostra Analisada

Variáveis Sócio-Demográficas	Casos	%
Total	153	100,0
Sexo		
Feminino	75	49,0
Masculino	78	51,0
Escolaridade		
Analfabeto	36	23,5
Fundamental incompleto	85	55,6
Fundamental completo ou mais	32	20,9
Fundamental completo	9	5,9
Médio incompleto	5	3,3
Médio completo	14	9,2
Superior incompleto	1	0,7
Superior completo	3	2,0
Profissão		
Do lar	43	28,1
Agricultor (a)	38	24,8
Comerciante	13	8,5
Motorista	8	5,2
Servente	5	3,3
Ambulante	4	2,6
Costureira	4	2,6
Marceneiro	4	2,6
Vigilante	4	2,6
Cozinheiro (a)	3	2,0
Mecânico	3	2,0
Pedreiro	3	2,0
Pescador	3	2,0
Cabeleireiro (a)	2	1,3
Industriaria	2	1,3
Porteiro	2	1,3
Professor (a)	2	1,3
Agente Penitenciário	2	1,3
Artesão	1	0,7
Aux. Enfermagem	1	0,7
Construtor	1	0,7
Escriturário	1	0,7
Fazendeiro	1	0,7
Fiscal	1	0,7
Mestre de obra	1	0,7
Operária	1	0,7

ANEXO B – Variáveis Clínico-Laboratoriais da Amostra Analisada

Variáveis Clínico-Laboratoriais	Casos	%
Total	153	100,0
Tabagismo		
Sim	22	14,4
Ex-tabagista	69	45,1
Não	62	40,5
Diabetes Mellitus		
Não	98	64,1
Sim	55	35,9
IMC		
< 30	105	68,6
≥ 30	48	31,4
Circunferência Abdominal		
Normal	46	30,1
Aumentada	107	69,9
Uso de Estatina		
Não	73	47,7
Sim	80	52,3
História Familiar de Doença Aterosclerótica Precoce		
Não	114	74,5
Sim	39	25,5
Hipertensão Arterial Sistêmica		
Não	27	17,6
Sim	126	82,4
Troponina ≥ 0,10 µg/L		
Não	129	84,3
Sim	24	15,7
Leucócitos totais		
< 5.000	14	9,2
≥ 5.001 e < 7.500	66	43,1
≥ 7.500	73	47,7
Fibrinogênio	150	100,0
< 350	31	20,3
≥ 350 e < 500	70	45,8
≥ 500	49	32,0
NT-proBNP	145	100,0
< 125	58	40,0
≥ 125 e < 250	31	21,4
≥ 250	56	38,6
CT/HDL-C < 5	63	41,2
LDL-C/HDL < 3,5 (n=148)	84	56,7
PCR (mg/L)	151	100,0
< 1,0	26	17,2
≥ 1,0 e < 3,0	67	44,4
≥ 3,0	58	38,4

Variáveis Clínico-Laboratoriais	Casos	%
Colesterol HDL		
HDL-C baixo	105	68,6
HDL-C normal	45	29,4
HDL-C alto	3	2,0
Colesterol Não HDL	153	100,0
< 130	52	34,0
≥ 130 e < 160	44	28,8
≥ 160	57	37,3
Monócitos		
< 500	84	54,9
≥ 500 e < 750	55	35,9
≥ 750	14	9,2
Sumário de Urina com Infecção Urinária	0	0,0
Eletrocardiograma	153	100,0
ECG normal	38	24,8
ECG anormal	115	75,2
Onda T invertida	46	30,1
Alteração inespecífica da repolarização ventricular	42	27,5
Zona eletricamente inativa	39	25,5
Sobrecarga ventricular esquerda	22	14,4
Bloqueio divisional ântero-superior esquerdo	11	7,2
Bloqueio do ramo direito	10	6,5
Bloqueio do ramo esquerdo	6	3,9
Extra-sístole ventricular	5	3,3
Fibrilação atrial	3	2,0
Sobrecarga atrial esquerda	3	2,0
ST infradesnivelado	2	1,3
Bloqueio AV do primeiro grau	1	0,7
Radiografia do Tórax	146	100,0
Anormal	32	21,9
Normal	114	78,1
Ecocardiograma	127	100,0
Disfunção sistólica	25	19,7
Síndrome metabólica	153	100,0
Não	35	22,9
Sim	118	77,1
Apresentação Clínica	153	100,0
Angina estável	96	62,7
Angina Instável	41	26,8
Infarto do Miocárdio	16	10,5

ANEXO C – Dados do Cateterismo Cardíaco / Cineangiocoronariografia

Cateterismo Cardíaco / Cineangiocoronariografia: 153 100,0		
Coronárias normais	42	27,5
Coronárias com obstrução	111	72,5
Oclusão da artéria descendente anterior	84	75,7
Oclusão da artéria coronária direita	77	69,4
Oclusão da artéria circunflexa	65	58,6
Oclusão da artéria diagonal	38	34,2
Oclusão do tronco da coronária esquerda	17	15,3

Especificação das Obstruções Coronarianas:			
Total	153	100,0	(n=111)
Apenas ADA	10	6,5	9,0
Apenas ACD	8	5,2	7,2
Apenas ACX	6	3,9	5,4
Apenas ADG	4	2,6	3,6
Apenas TCE	1	0,7	0,9
TCE, ADA, ACX, ACD e ADG	3	2,0	2,7
ADA, ACX, ACD e ADG	16	10,5	14,4
TCE, ADA, ACX e ACD	7	4,6	6,3
TCE, ACX, ADG e ACD	1	0,7	0,9
ADA, ACX e ACD	19	12,4	17,1
ADA, ADG e ACD	5	3,3	4,5
ADA, ACX e ADG	3	2,0	2,7
TCE, ADA e ACD	3	2,0	2,7
TCE, ADA e ACX	1	0,7	0,9
ADA e ACD	9	5,9	8,1
ADA e ACX	4	2,6	3,6
ADA e ADG	4	2,6	3,6
ACX e ACD	4	2,6	3,6
ACD e ADG	1	0,7	0,9
ACD e TCE	1	0,7	0,9
ADG e ACX	1	0,7	0,9

Obs: Variáveis apresentadas como número e percentual

ANEXO D – Valores Descritivos do IMC e da Circunferência Abdominal

Geral	N	Média	DP	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
IMC								
< 30	105	26,086	2,245	20,81	24,84	26,17	27,75	29,97
≥ 30	48	32,894	2,419	30,04	30,99	32,30	34,28	41,21
Total	153	28,222	3,912	20,81	25,58	27,64	30,91	41,21
Circunferência Abdominal (cm)								
Feminino								
Normal	3	76,000	6,928	68,00	68,00	79,00	–	79,00
Elevada	72	97,931	8,752	82,00	91,25	97,00	103,75	126,00
Total	75	97,053	9,670	68,00	90,00	97,00	103,00	126,00
Masculino								
Normal	43	87,558	4,925	76,00	84,00	88,00	92,00	93,00
Elevada	35	103,429	6,204	96,00	100,00	101,00	106,00	124,00
Total	78	94,679	9,661	76,00	86,75	94,50	101,00	124,00
Geral								
Normal	46	86,804	5,753	68,00	83,00	87,00	92,00	93,00
Elevada	107	99,729	8,389	82,00	94,00	99,00	105,00	126,00
Total	153	95,843	9,707	68,00	88,50	96,00	101,00	126,00

Valores Descritivos da Idade (anos) e do IMC em Função do Sexo

Sexo	N	Média	DP	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Idade								
Feminino	75	64,213	10,606	32	57,0	63,0	71,0	84
Masculino	78	60,897	11,425	37	53,8	60,0	69,3	86
Total	153	62,523	11,120	32	55,0	62,0	71,0	86
IMC								
Feminino	75	28,494	4,193	20,81	25,64	27,73	31,48	41,21
Masculino	78	27,960	3,628	21,07	25,54	27,52	30,31	39,10
Total	153	28,222	3,912	20,81	25,58	27,64	30,91	41,21

Análise Comparativa do Sexo em Função da Média de Idade e da Média do IMC

Sexo	N	Média	DP	Mediana	P
Idade					
Feminino	75	64,213	10,606	63,0	0,065
Masculino	78	60,897	11,425	60,0	–
IMC					
Feminino	75	28,494	4,193	27,73	0,400
Masculino	78	27,960	3,628	27,52	–

Teste T-Student

Feminino	N	Média	DP	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo
HDLC baixo	59	33,169	6,856	16	28,00	33,00	39,00	44
HDLC normal	15	51,333	5,192	45	46,00	53,00	55,00	59
HDLC alto	1	129,000	–	129	129,00	129,00	129,00	129
HDLC – fem – Total	75	38,080	14,439	16	29,00	37,00	44,00	129
Masculino								
HDLC baixo	46	27,630	4,348	18	24,75	28,00	31,00	34
HDLC normal	30	39,333	3,507	35	36,00	39,00	42,00	47
HDLC alto	2	62,000	7,071	57	57,00	62,00	–	67
HDLC – masc Total	78	33,013	8,428	18	27,00	33,00	38,25	67
Colesterol Não HDL								
< 130	52	103,096	19,814	43,00	91,25	105,00	120,75	129,00
130 a 160	44	145,591	8,673	131,00	138,25	144,50	153,50	160,00
> 160	57	191,140	25,692	161,00	171,00	183,00	205,00	267,00
CNHDL – Total	153	148,118	42,256	43,00	120,00	148,00	175,00	267,00
Monócitos								
≤ 500	84	372,226	93,809	47,0	322,5	395,0	440,0	500,0
501 a 750	55	611,455	68,703	510,0	550,0	610,0	670,0	740,0
> 750	14	929,286	179,378	770,0	787,5	880,0	1000,0	1340,0
Monócitos – Total	153	509,196	199,098	47,0	380,0	470,0	620,0	1340,0

Obs: Variáveis contínuas - apresentadas como média, mediana e variações inter-quartis

ANEXO F – ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE CORONÁRIAS NORMAIS OU OBSTRUIDAS E POSSÍVEIS VARIÁVEIS DE RISCO PARA A OCLUSÃO, CLASSIFICADOS EM CATEGORIAS (teste exato de Fisher e do qui-quadrado de Pearson)

	Coronárias Normais				Total		P
	Não		Sim		Casos	%	
	Casos	%	Casos	%			
Total	111	100,0	42	100,0	153	100,0	
Sexo							
Feminino	49	44,1	26	61,9	75	49,0	0,069
Masculino	62	55,9	16	38,1	78	51,0	
Escolaridade							
Analfabeto	26	23,4	10	23,8	36	23,5	0,850
Fundamental incompleto	63	56,8	22	52,4	85	55,6	
Fundamental completo ou mais	22	19,8	10	23,8	32	20,9	
Tabagismo							
Sim	18	16,2	4	9,5	22	14,4	0,605
Ex-tabagista	50	45,0	19	45,2	69	45,1	
Não-tabagista	43	38,7	19	45,2	62	40,5	
Diabetes Mellitus							
Não	65	58,6	33	78,6	98	64,1	0,024
Sim	46	41,4	9	21,4	55	35,9	
IMC							
< 30	84	75,7	21	50,0	105	68,6	0,003
≥ 30	27	24,3	21	50,0	48	31,4	
Circunferência Abdominal							
Normal	39	35,1	7	16,7	46	30,1	0,030
Aumentada	72	64,9	35	83,3	107	69,9	
Uso de Estatina							
Não	34	30,6	39	92,9	73	47,7	< 0,001
Sim	77	69,4	3	7,1	80	52,3	
HFDAPrecoce							
Não	85	76,6	29	69,0	114	74,5	0,406
Sim	26	23,4	13	31,0	39	25,5	
Hipertensão Arterial Sistêmica							
Não	22	19,8	5	11,9	27	17,6	0,343
Sim	89	80,2	37	88,1	126	82,4	
Troponina ≥ 0,10 µ/L							
Não	90	81,1	39	92,9	129	84,3	0,085
Sim	21	18,9	3	7,1	24	15,7	
Leucócitos Totais							
< 5000	7	6,3	7	16,7	14	9,2	0,064
≥ 5.001 e < 7.500	46	41,4	20	47,6	66	43,1	
≥ 7.500	58	52,3	15	35,7	73	47,7	
Fibrinogênio							
< 350	18	16,5	13	31,7	31	20,7	0,019
≥ 350 e < 500	49	45,0	21	51,2	70	46,7	
≥ 500	42	38,5	7	17,1	49	32,7	
Total	109	100,0	41	100,0	150	100,0	

	Coronárias Normais				Total		P
	Não		Sim		Casos	%	
	Casos	%	Casos	%			
NT-proBNP							
< 125	34	32,1	24	61,5	58	40,0	0,002
≥ 125 e < 250	23	21,7	8	20,5	31	21,4	
≥ 250	49	46,2	7	17,9	56	38,6	
Total	106	100,0	39	100,0	145	100,0	
CT/HDL-C < 5							
Não	64	57,7	26	61,9	90	58,8	0,714
Sim	47	42,3	16	38,1	63	41,2	
LDL-C/HDL < 3,5							
Não	45	41,7	19	47,5	64	43,2	0,577
Sim	63	58,3	21	52,5	84	56,8	
Total	108	100,0	40	100,0	148	100,0	
PCRus (mg/dl)							
< 0,10	21	19,1	5	12,2	26	17,2	0,111
≥ 0,10 e < 0,30	43	39,1	24	58,5	67	44,4	
≥ 0,30	46	41,8	12	29,3	58	38,4	
Total	110	100,0	41	100,0	151	100,0	
Colesterol HDL							
HDL-C baixo	75	67,6	30	71,4	105	68,6	0,865
HDL-C normal	34	30,6	11	26,2	45	29,4	
HDL-C alto	2	1,8	1	2,4	3	2,0	
Colesterol Não HDL							
< 130	40	36,0	12	28,6	52	34,0	0,686
≥ 130 e < 160	31	27,9	13	31,0	44	28,8	
≥ 160	40	36,0	17	40,5	57	37,3	
Monócitos							
≤ 500	53	47,7	31	73,8	84	54,9	0,010
≥ 501 e < 750	44	39,6	10	23,8	54	35,3	
≥ 750	14	12,6	1	2,4	15	9,8	
EKG							
Anormal	86	77,5	29	69,0	115	75,2	0,299
Normal	25	22,5	13	31,0	38	24,8	
Rx Tórax							
Anormal	25	23,4	7	17,9	32	21,9	0,652
Normal	82	76,6	32	82,1	114	78,1	
Total	107	100,0	39	100,0	146	100,0	
Disfunção Sistólica (ecocardiograma)							
Não	74	75,5	28	96,6	102	80,3	0,015
Sim	24	24,5	1	3,4	25	19,7	
Total	98	100,0	29	100,0	127	100,0	
Síndrome Metabólica							
Não	29	26,1	6	14,3	35	22,9	0,136
Sim	82	73,9	36	85,7	118	77,1	
Total	111	100,0	42	100,0	153	100,0	

ANEXO G – Descrição das Variáveis – Modo Quantitativo – em Função da Presença ou Não de Obstrução Coronariana Aterosclerótica

Coronárias Normais	N	Média	DP	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Idade (anos)								
Não	111	63,387	11,589	32,00	55,00	63,00	71,00	86,00
Sim	42	60,238	9,525	38,00	55,00	60,50	66,00	81,00
Total	153	62,523	11,120	32,00	55,00	62,00	71,00	86,00
IMC								
Não	111	27,47	3,59	21,07	25,04	26,84	29,97	39,10
Sim	42	30,21	4,07	20,81	27,17	29,91	33,07	41,21
Total	153	28,22	3,91	20,81	25,58	27,64	30,91	41,21
Circunferência Abdominal (cm)								
Não	111	95,054	9,170	76,00	88,00	94,00	101,00	124,00
Sim	42	97,929	10,843	68,00	90,00	98,00	105,00	126,00
Total	153	95,843	9,707	68,00	88,50	96,00	101,00	126,00
Colesterol Total								
Não	111	182,649	45,715	79,00	152,00	178,00	209,00	295,00
Sim	42	185,833	43,062	111,00	148,00	179,50	214,75	289,00
Total	153	183,523	44,885	79,00	152,00	179,00	210,00	295,00
Colesterol HDL								
Não	111	35,703	12,583	17,00	29,00	35,00	40,00	129,00
Sim	42	34,952	10,411	16,00	28,00	31,50	41,25	67,00
Total	153	35,497	11,997	16,00	28,00	34,00	40,50	129,00
Colesterol VLDL								
Não	108	32,315	13,536	8,00	23,00	30,50	40,00	74,00
Sim	40	34,150	15,305	11,00	20,25	32,00	45,50	79,00
Total	148	32,811	14,006	8,00	22,25	31,00	41,00	79,00
Colesterol LDL								
Não	108	112,491	37,931	35,00	84,00	111,00	142,50	218,00
Sim	40	117,400	39,183	58,00	87,25	118,50	145,50	218,00
Total	148	113,818	38,202	35,00	84,25	111,50	142,50	218,00
Colesterol Não HDL								
Não	111	147,072	43,167	43,00	117,00	144,00	173,00	267,00
Sim	42	150,881	40,119	71,00	120,00	150,00	176,75	255,00
Total	153	148,118	42,256	43,00	120,00	148,00	175,00	267,00
Triglicérides								
Não	111	172,739	100,290	42,00	113,00	156,00	203,00	802,00
Sim	42	188,690	112,271	56,00	105,50	164,50	234,00	622,00
Total	153	177,118	103,585	42,00	111,50	156,00	209,00	802,00
Ácido Úrico								
Não	111	5,505	1,399	2,90	4,70	5,30	6,30	11,00
Sim	42	5,510	1,451	3,00	4,48	5,50	6,70	9,40
Total	153	5,507	1,409	2,90	4,60	5,30	6,35	11,00
Uréia								
Não	111	40,099	19,230	16,00	28,00	33,00	46,00	118,00
Sim	42	35,167	6,492	23,00	30,00	34,00	39,00	51,00
Total	153	38,745	16,848	16,00	29,00	34,00	42,00	118,00
Creatinina								
Não	111	0,932	0,407	0,50	0,70	0,80	1,00	3,53
Sim	42	0,795	0,225	0,40	0,60	0,80	0,90	1,60
Total	153	0,894	0,370	0,40	0,70	0,80	1,00	3,53

Coronárias Normais	N	Média	DP	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Hemácias								
Não	111	4748315,32	514430,75	2980000,0	4380000,0	4760000,0	5140000,0	5690000,0
Sim	42	4780476,19	455754,28	3900000,0	4495000,0	4685000,0	5020000,0	6170000,0
Total	153	4757143,79	497744,89	2980000,0	4430000,0	4710000,0	5105000,0	6170000,0
Hematócrito								
Não	111	41,159	4,266	26,00	38,70	40,90	44,10	49,60
Sim	42	41,371	3,464	35,40	38,80	40,65	42,88	52,80
Total	153	41,217	4,052	26,00	38,80	40,70	43,95	52,80
Hemoglobina								
Não	111	13,659	1,498	8,70	12,70	13,70	14,70	16,90
Sim	42	13,798	1,246	11,20	12,90	13,40	14,45	17,40
Total	153	13,697	1,430	8,70	12,80	13,60	14,70	17,40
Leucócitos Totais								
Não	111	7662,973	2126,259	2700,00	6470,00	7670,00	8800,00	18900,00
Sim	42	6859,524	1941,193	3860,00	5427,50	6535,00	8167,50	13100,00
Total	153	7442,418	2101,808	2700,00	6080,00	7300,00	8670,00	18900,00
CKMB								
Não	105	15,914	9,563	5,00	12,00	15,00	17,00	102,00
Sim	39	16,538	5,025	10,00	13,00	15,00	19,00	32,00
Total	144	16,083	8,561	5,00	12,00	15,00	17,75	102,00
Fibrinogênio								
Não	109	474,890	127,304	217,00	387,50	461,00	533,00	933,00
Sim	41	401,512	80,655	255,00	340,50	399,00	448,50	596,00
Total	150	454,833	120,706	217,00	366,50	446,50	521,25	933,00
PCRus								
Não	110	0,882	2,921	0,01	0,12	0,23	0,57	26,67
Sim	41	0,269	0,204	0,04	0,13	0,23	0,32	0,98
Total	151	0,715	2,507	0,01	0,12	0,23	0,47	26,67
NT-proBNP								
Não	106	719,391	1272,511	11,49	91,84	229,30	779,45	8550,00
Sim	39	435,884	1375,700	14,01	41,44	99,69	183,23	847,00
Total	145	641,718	1302,964	11,49	69,18	155,85	560,83	8550,00
Monócitos (%)								
Não	111	7,251	2,050	1,0	6,0	7,3	8,5	13,8
Sim	42	6,445	1,858	0,4	5,5	6,5	7,5	10,7
Total	153	7,027	2,025	0,4	5,7	7,1	8,2	13,8
Monócitos								
Não	111	545,225	206,569	130,000	400,000	520,000	670,000	1340,000
Sim	42	413,976	140,262	47,000	340,000	415,000	512,500	830,000
Total	153	509,196	199,098	47,000	380,000	470,000	620,000	1340,000
Fração Ejeção VE (%)								
Não	97	57,299	11,272	25,00	52,50	59,00	65,00	79,00
Sim	29	61,103	8,587	39,00	55,00	61,00	66,00	88,00
Total	126	58,175	10,802	25,00	55,00	59,50	65,25	88,00
Delta D (%)								
Não	95	31,105	7,076	12	27,0	32,0	35,0	46
Sim	29	33,103	6,466	19	29,5	32,0	36,0	57
Total	124	31,573	6,965	12	29,0	32,0	35,0	57

ANEXO H – Teste de Igualdade – Comparação das Médias – Entre o Grupo Portador de Oclusão Aterosclerótica Coronariana e o Grupo com Coronárias Normais, em Relação à Distribuição das Variáveis Quantitativas (Teste t de Student Para as Variáveis com Distribuição Normal e Teste de Mann-Whitney Para Aquelas sem Distribuição Normal)

Coronárias Normais	N	Média	DP	Mediana	P
Idade (anos)					
Não	111	63,387	11,589	63,00	0,090
Sim	42	60,238	9,525	60,50	
IMC					
Não	111	27,738	4,480	26,84	0,002
Sim	42	30,209	4,075	29,91	
Circunferência Abdominal (cm)					
Não	111	95,054	9,170	94,00	0,102
Sim	42	97,929	10,843	98,00	
Colesterol Total					
Não	111	182,649	45,715	178,00	0,697
Sim	42	185,833	43,062	179,50	
Colesterol HDL					
Não	111	35,703	12,583	35,00	0,548
Sim	42	34,952	10,411	31,50	
Colesterol VLDL					
Não	108	32,315	13,536	30,50	0,481
Sim	40	34,150	15,305	32,00	
Colesterol LDL					
Não	108	112,491	37,931	111,00	0,489
Sim	40	117,400	39,183	118,50	
Colesterol Não HDL					
Não	111	147,072	43,167	144,00	0,620
Sim	42	150,881	40,119	150,00	
Triglicérides					
Não	111	172,739	100,290	156,00	0,430
Sim	42	188,690	112,271	164,50	
Ácido Úrico					
Não	111	5,505	1,399	5,30	0,987
Sim	42	5,510	1,451	5,50	
Uréia					
Não	111	40,099	19,230	33,00	0,997
Sim	42	35,167	6,492	34,00	
Creatinina					
Não	111	0,932	0,407	0,80	0,031
Sim	42	0,795	0,225	0,80	
Hemácias					
Não	111	4748315,32	514430,75	4760000,0	0,723
Sim	42	4780476,19	455754,28	4685000,0	

Coronárias Normais	N	Média	DP	Mediana	P
Hematócrito					
Não	111	41,159	4,266	40,90	0,773
Sim	42	41,371	3,464	40,65	
Hemoglobina					
Não	111	13,659	1,498	13,70	0,854
Sim	42	13,798	1,246	13,40	
Leucócitos Totais					
Não	111	7662,973	2126,259	7670,00	0,034
Sim	42	6859,524	1941,193	6535,00	
CKMB					
Não	105	15,914	9,563	15,00	0,204
Sim	39	16,538	5,025	15,00	
Fibrinogênio					
Não	109	474,890	127,304	461,00	0,002
Sim	41	401,512	80,655	399,00	
PCRus					
Não	110	0,882	2,921	0,23	0,386
Sim	41	0,269	0,204	0,23	
NT-proBNP					
Não	106	719,391	1272,511	229,30	0,001
Sim	39	435,884	1375,700	99,69	
Monócitos (%)					
Não	111	7,251	2,050	7,3	0,028
Sim	42	6,445	1,858	6,5	
Monócitos/mm³					
Não	111	545,225	206,569	520,000	< 0,001
Sim	42	413,976	140,262	415,000	
Fração de Ejeção do VE (%)					
Não	97	57,299	11,272	59,00	0,260
Sim	29	61,103	8,587	61,00	
Delta D (%)					
Não	95	31,105	7,076	32,00	0,441
Sim	29	33,103	6,466	32,00	

ANEXO I – Análise da Regressão Logística Multidimensional Para a Oclusão Aterosclerótica Coronarária – Estimativa das “Odds Ratio” Para a Presença de Diabetes Mellitus, NT-proBNP \geq 250 pg/ml, Aumento do Fibrinogênio e Aumento dos Monócitos, Após o Uso da Estatística de Wald, Pelo Método *Backward-Stepwise*.

Fatores	Coeficiente de Regressão	EP	P	OR	95%, IC*	
					LI**	LS***
Fibrinogênio	0,007	0,003	0,048	1,007	1,001	1,013
Monócitos	0,006	0,002	0,002	1,006	1,002	1,010
NT-proBNP \geq 250 pg/ml	2,503	0,812	0,002	12,219	2,490	59,963
DM	2,246	0,807	0,005	9,453	1,944	45,969
Constante	-5,791	1,828	0,002	0,003	–	–

* Intervalo de Confiança; ** Limite Inferior; *** Limite Superior

ANEXO J – Exemplo do Modelo de Regressão Logística Multidimensional (Variação do Fibrinogênio e dos Monócitos)

O modelo ajustado na forma de probabilidade é: $\hat{P} = \frac{e^X}{1+e^X}$ onde

“ \hat{P} ” é igual a probabilidade; “ e ”, igual a constante de Euler e e^X é função potência de e elevado a X .

$X = -5,791 + 0,007 \text{ fibrinogênio} + 0,006 \text{ monócitos} + 2,503 \text{ NT-proBNT} \geq 250 + 2,246 \text{ DM}$

Tabela de Prevalência Estimada Para Determinado Valor Dessas Variáveis:

	DM		Não		Sim	
	NT-proBNT ≥ 250		Não (%)	Sim (%)	Não (%)	Sim (%)
Fibrinogênio	Monócitos					
400	47	6,24	44,87	38,63	88,49	
400	48	6,28	45,02	38,77	88,55	
400	520	53,22	93,29	91,49	99,24	
401	47	6,29	45,04	38,79	88,56	
401	48	6,32	45,19	38,94	88,63	
401	520	53,39	93,33	91,54	99,25	
470	47	9,81	57,05	50,67	92,62	
470	48	9,86	57,20	50,82	92,66	
470	520	65,00	95,78	94,61	99,54	

Exemplo I: se um paciente tem **fibrinogênio 400 mg/dl e 47 monócitos/mm³**, **não é diabético e não tem NT-proBNP ≥ 250** , a chance estimada de oclusão aterosclerótica coronária angiográfica é de **6,24%**. Em paciente semelhante, mas com **520 monócitos/mm³**, a chance aumenta para **53,22%**, portanto, uma relação de **8,52 (razão de 53,22/6,24)** e um aumento de **7,52 vezes**.

Exemplo II: se um paciente tem **fibrinogênio 400 mg/dl e 47 monócitos/mm³**, **não é diabético e não tem NT-proBNP ≥ 250** , a chance estimada de oclusão aterosclerótica coronária angiográfica é de **6,24%**. Em paciente semelhante, mas com **fibrinogênio 470 mg/dl**, a chance aumenta para **9,81%**, portanto, uma relação de **1,57 (razão de 9,81/6,24)** e um aumento de **0,57 vez**.

ANEXO K – Ficha Modelo Empregada para a Colheita dos Dados

A - Nome:

B - Prontuário:

Datas do:

C- Internamento:

D - Alta:

E - Óbito:

F -do Nascimento:

G - Sexo:

H - Escolaridade:

I - Profissão:

J - Endereço:

Telefones:

K - Peso:

L - Altura:

M - IMC:

N - Circunf. Abd:

O - PA:

P - HAS:

Q - DM:

R - Glicemia:

S - HFDAPrecoce:

T - Tabagista atual:

U - Ex-tabagista:

V - Não-tabagista:

W - CT:

X - HDLC:

Y - LDLC:

Z - TG:

AA - C-NHDL:

AB – VLDL:

AC - Ac. Úrico:

AD - Uréia:

AE - Creatinina:

AF – Fibrinogênio:

AG - Hemácias:

AH - Hto.:

AI - Hb.:

AJ - Leucócitos totais:

AK - CK-MB:

AL - Troponina:

AM – NT-proBNP:

AN - PCR-us:

ELETROCARDIOGRAMA:

AO - AEI:

AP - ST infradesnivelado.:

AQ – Tinvertida:

AR- Alteração Inespecífica da Repolarização Ventricular.:

AS - EV:

AT - Fib.Atrial:

AU - HAE:

AV - HVE:

AW - HBAE:

AX - HBPE:

AY - BRD:

AZ - BRE:

BA - BAV:

RADIOGRAFIA DO TÓRAX:

BB - Cardiomegalia:

BC - Congestão Veno-capilar pulmonar:

ECOCARDIOGRMA:

BD - FE:

BE - delta D%:

BF - Disfunção Diastólica:

CATETERISMO CARDÍACO: Presença de oclusão coronariana

BG - TCE:

BH - ADA:

BI - ACX:

BJ – ADG:

BK - ACD:

Ventriculografia esquerda:

BL - normal:

BM - hipocinesia segmentar:

BN - hipocinesia difusa:

BO – Insuficiência Mitral:

BP - Outras informações:

Diagnóstico Clínico:

BQ - Angina Estável:

BR – Angina Instável:

BS – IAM

BT - Insuficiência Cardíaca:

BU - Tratamento Clínico:

BV - Angioplastia:

BW – CRM

ANEXO L – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Caro (a) Sr.(a):

Eu, Demóstenes Gonçalves Lima Ribeiro, RG Nº 8416289 - SSP/SP, Professor da Faculdade de Medicina da UFC e Médico do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, estou realizando a pesquisa “Análise Clínico-Laboratorial de Marcadores de Inflamação e de Estresse Hemodinâmico Miocárdico na Cardiopatia Isquêmica decorrente de Aterosclerose Coronária / Análise do Fragmento Amino-Terminal do Pró-Peptídeo Natriurético Tipo B e de Fatores de Risco para Aterosclerose em Pacientes com e sem Oclusão Coronariana Aterosclerótica Angiográfica”, para elaboração de tese de Doutorado em Farmacologia Clínica na UFC.

Esse trabalho tem por objetivo avaliar aspectos clínicos e laboratoriais da inflamação nessa doença. Assim, solicito a sua participação na avaliação clínico-laboratorial pertinente, realizada por nós e pelos demais componentes do Serviço de Cardiologia e do Laboratório de Análises Clínicas do HUWC, ressaltando que os dados obtidos serão apresentados à comunidade acadêmica, respeitando a sua identidade.

Informo ainda que:

- O Sr.(a) tem o direito de não participar dessa pesquisa.
- Ela não lhe trará ônus financeiro. O Sr.(a). não terá despesa pessoal em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas, como também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se houver qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- Esse estudo não acrescentará risco adicional ao dos procedimentos tradicionalmente empregados no diagnóstico e no tratamento da sua doença.
- Após entrevista e exame clínico, exames de sangue rotineiros e outros que avaliam a presença de inflamação no seu organismo serão realizados após coleta, praticamente indolor, de uma pequena quantidade de sangue de uma veia periférica do seu antebraço, a qual será desprezada, em definitivo, após a análise laboratorial.
- A radiografia do tórax, o eletrocardiograma e o ecocardiograma - exames cômodos - não lhe trarão risco ou desconforto e darão informações valiosas a respeito da sua enfermidade.

- Em pacientes como o Sr.(a)., portador (a) de Angina do Peito ou de Infarto Agudo do Miocárdio, o cateterismo cardíaco /cinecoronariografia é considerado, quase sempre, indispensável para a avaliação da sua doença. Esse exame, efetuado por médico especialista, dura cerca de 20 minutos, é efetuado sob anestesia local e consiste na introdução de um cateter - “pequena sonda” - através de uma artéria do braço ou da virilha. O cateter se dirigirá ao coração e às artérias coronárias, os quais serão filmados após a injeção de uma pequena quantidade de contraste - substância que facilita a visualização de obstruções. O risco de complicação - sangramento, infecção, trombose, infarto do miocárdio - é de aproximadamente um por cento e o risco de morte é ainda menor.
- Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos ou pelos tratamentos propostos nesse estudo, o Sr.(a). terá direito a tratamento médico nessa Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
- Não será divulgado o seu nome ou qualquer informação que possa identificá-lo (a). As informações serão analisadas em conjunto com as dos outros participantes, não sendo revelada a identificação de nenhum deles.
- Apesar da aceitação prévia, se resolver desistir, em qualquer momento da pesquisa, o Sr.(a). terá liberdade para retirar a sua participação. Portanto, é garantida a sua liberdade de retirada do consentimento e de deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem prejuízo de atendimento nessa Instituição.
- A sua colaboração poderá trazer benefício para a pesquisa científica e para a assistência médica em Cardiologia, além de permitir abordagem diagnóstica e terapêutica mais precisa da sua enfermidade.
- Em seu interesse, o Sr.(a) poderá, em qualquer tempo, ter acesso aos dados e aos resultados parciais ou finais desse estudo.
- O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esse trabalho.

Em qualquer etapa do estudo, o Sr.(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa, para esclarecer eventuais dúvidas. Eu, **Demóstenes Gonçalves Lima Ribeiro**, poderei ser encontrado no Hospital Universitário Walter Cantídio - Rua Capitão Francisco Pedro, 1290. Rodolfo Teófilo. Fortaleza, CE. CEP: 60430-377. Fone: 4009-8367, ou através dos telefones 99897201 e 34866069. Alternativamente, também poderá contactar os **Profs. Drs. Ronaldo A. Ribeiro e Ricardo P. Silva**, pelos telefones 99887282 e 87222575, respectivamente.

Qualquer dúvida ou consideração sobre a ética da pesquisa, entre em contacto com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC - fones: 4009-8338 / 33668589. E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br.

“Acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou foram lidas para mim sobre o estudo acima. Ficaram claros, para mim, quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos e as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes. Ficou claro, também, que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo, voluntariamente, em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a pesquisa, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço”.

RG:

Data:

Assinatura do Paciente / Representante Legal

RG:

Data:

Assinatura da Testemunha

Data:

Demóstenes Gonçalves Lima Ribeiro – Responsável pelo estudo

ANEXO M – Relação dos Pacientes Estudados

Paciente	Prontuário	Data	Paciente	Prontuário	Data
1 - JRA	744546	06.08.07	47 - GLR	677407	28.10.07
2 - MLL	745543	06.08.07	48 - MFPS	483915	29.10.07
3 - ZMM	289528	06.08.07	49 - ASO	613833	01.11.07
4 - ABS	745638	07.08.07	50 - MCOS	723539	05.11.07
5 - MASO	745257	13.08.07	51 - JJF	367349	08.11.07
6 - FHA	745753	13.08.07	52 - ACP	753284	09.11.07
7 - JRFS	745918	14.08.07	53 - RVFS	750422	12.11.07
8 - TFP	745994	16.08.07	54 - MHL	445065	13.11.07
9 - JS	746127	20.08.07	55 - MCT	596472	13.11.07
10 - AAN	746124	20.08.07	56 - ALP	753699	14.11.07
11 - MHPP	746119	20.08.07	57 - MPM	75087	19.11.07
12 - MDMA	746227	23.08.07	58 - FFO	754139	21.11.07
13 - FCA	745938	22.08.07	59 - FCD	754638	23.11.07
14 - MMB	766274	23.08.07	60 - RMO	755058	27.11.07
15 - CGL	746342	23.08.07	61 - JBP	755063	27.11.07
16 - ADN	746395	24.08.07	62 - FLS	755276	28.11.07
17 - MMSP	745998	27.08.07	63 - HFS	755314	28.11.07
18 - FNN	746637	29.08.07	64 - FAP	754427	30.11.07
19 - TFG	591826	29.08.07	65 - FCO	755974	03.12.07
20 - AN	746634	30.08.07	66 - MNR	755810	03.12.07
21 - MESS	140240	31.08.07	67 - JSS	756083	05.12.07
22 - FRS	745187	03.09.07	68 - AVS	756184	06.12.07
23 - LIM	745439	10.09.07	69 - JLN	756293	07.12.07
24 - PRPS	505338	21.09.07	70 - JWCG	757153	17.12.07
25 - MRSS	748815	24.09.07	71 - FJM	143556	17.12.07
26 - OLS	748818	24.09.07	72 - JAR	757280	18.12.07
27 - LLS	749330	28.09.07	73 - ARL	756975	19.12.07
28 - FERC	746463	03.10.07	74 - BGD	757671	20.12.07
29 - MLP	749730	03.10.07	75 - MFAA	757887	26.12.07
30 - JAG	344870	05.10.07	76 - ELB	757900	27.12.07
31 - ARC	749944	08.10.07	77 - AAP	751889	04.01.08
32 - FSS	481343	08.10.07	78 - FHO	758241	04.01.08
33 - MHCL	750087	09.10.07	79 - MTM	677662	04.01.08
34 - RRN	557272	10.10.07	80 - MISM	745124	05.01.08
35 - JAAM	748252	10.10.07	81 - JSM	340590	08.01.08
36 - RPD	750347	11.10.07	82 - FRS	360241	08.01.08
37 - TPS	751604	13.10.07	83 - ORC	758721	09.01.08
38 - MZNL	750562	15.10.07	84 - JBCS	757614	09.01.08
39 - JMN	750678	16.10.07	85 - MOSS	757841	09.01.08
40 - AAS	423968	18.10.07	86 - RGNF	758846	10.01.08
41 - RCS	751422	22.10.07	87 - JBSJ	759007	11.01.08
42 - MAC	744278	23.10.07	88 - TMJ	757356	15.01.08
43 - MOBL	134800	23.10.07	89 - MCCS	759306	15.01.08
44 - MZOS	751137	24.10.07	90 - AAC	757674	16.01.08
45 - JDE	751908	26.10.07	91 - MAC	759477	16.01.08
46 - FFS	751917	26.10.07	92 - FWAG	759476	16.01.08

	Paciente	Prontuário	Data
93 -	CCB	759638	18.01.08
94 -	MLSA	757872	21.01.08
95 -	MNNO	471945	21.01.08
96 -	RPS	758165	22.01.08
97 -	VAS	720664	24.01.08
98 -	MLS	760533	25.01.08
99 -	MAIS	760617	25.01.08
100 -	AMS	757892	28.01.08
101 -	RCRF	761141	31.01.08
102 -	JAF	761265	01.02.08
103 -	MCN	761260	01.02.08
104 -	JLS	761466	07.02.08
105 -	INL	76019	07.02.08
106 -	JMR	761761	11.02.08
107 -	MNF	761753	11.02.08
108 -	MAB	762000	13.02.08
109 -	JCM	745695	27.08.07
110 -	MENC	77867	14.02.08
111 -	GFP	762632	18.02.08
112 -	JABL	385963	18.02.08
113 -	LVC	341059	18.02.08
114 -	FCCD	762847	19.02.08
115 -	ATN	681759	19.02.08
116 -	MMF	763051	20.02.08
117 -	LRT	763097	21.02.08
118 -	ASRF	763253	21.02.08
119 -	RLN	763255	21.02.08
120 -	JEA	763512	22.02.08
121 -	VBG	763270	25.02.08
122 -	MSS	397538	25.02.08
123 -	AFS	761888	25.02.08
124 -	BCS	279178	26.02.08
125 -	MBS	764187	27.02.08
126 -	FMS	764151	27.02.08
127 -	MDPS	764073	28.02.08
128 -	IMCL	483776	03.03.08
129 -	VCA	370441	03.03.08
130 -	FLAV	763950	03.03.08
131 -	JEM	763849	04.03.08
132 -	MOS	764572	04.03.08
133 -	MNR	763706	04.03.08
134 -	MAN	759494	04.03.08
135 -	JAN	764849	04.03.08
136 -	JLS	764795	04.03.08
137 -	MV	764956	05.03.08
138 -	JAQ	212798	05.03.08
139 -	FEF	468806	05.03.08
140 -	GPS	765388	10.03.08
141 -	FMNS	765359	10.03.08

	Paciente	Prontuário	Data
142 -	WFBB	764621	11.03.08
143 -	FFA	765582	11.03.08
144 -	AAC	765235	13.03.08
145 -	MDA	765882	13.03.08
146 -	FBLS	281066	13.03.08
147 -	ARS	692336	14.03.08
148 -	FFSL	766269	17.03.08
149 -	FLO	766249	17.03.08
150 -	FFS	78010	24.03.08
151 -	HPM	176779	24.03.08
152 -	AAN	766931	25.03.08
153 -	MORS	767132	26.03.08

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)