

Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil – Mestrado
Acadêmico

UTILIDADE CLÍNICA DE DIFERENTES MEDIDAS DE
LIPÍDIOS E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA NA DETECÇÃO
DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Mariana Aquino dos Santos Costa

São Luís

2011

Mariana Aquino dos Santos Costa

UTILIDADE CLÍNICA DE DIFERENTES MEDIDAS DE
LIPÍDIOS E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA NA DETECÇÃO DE
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Maranhão, para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Materno-Infantil.

Área de concentração: Medicina II

Orientador: Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto

Coordenador: Prof. Dra. Maria Bethânia da Costa Chein

São Luís

2011

Mariana Aquino dos Santos Costa

UTILIDADE CLÍNICA DE DIFERENTES MEDIDAS DE
LIPÍDIOS E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA NA DETECÇÃO DE
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Materno
Infantil da Universidade Federal do
Maranhão, para a obtenção do Título de
Mestre em Saúde Materno-Infantil.

A Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado apresentada em sessão pública,
considerou a candidata aprovada em: ____/____/____.

Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto (Orientador)
(Universidade Federal do Maranhão)

Prof. Dra. Maria Bethânia da Costa Chein
(Universidade Federal do Maranhão)

Prof. Dr. Marcos Antonio Barbosa Pacheco
(Centro Universitário do Maranhão)

Prof. Dr. Jorge Antonio Meireles Teixeira
(Universidade Federal do Maranhão)

São Luís

2011

Para Osvaide, Camila e Lucas.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por minha vida.

À minha família, meus pais, marido e filhos, por todo carinho e estímulo que me dedicam.

Ao Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto, pelo incentivo e orientação na realização desta pesquisa.

Aos meus amigos de trabalho do Hospital Universitário Materno Infantil, por acreditarem em mim.

Aos estudantes de medicina da UFMA, que me ajudaram a executar este trabalho.

Aos professores, Rosângela Noé, Universidade Federal do Rio de Janeiro, pela análise estatística, Vera Guisp, pela revisão da língua portuguesa e Roseline, pela normalização desta pesquisa.

*“A vida só pode ser compreendida
olhando-se para trás; mas só pode ser
vivida olhando-se para frente.”*

Soren Kierkegaard

RESUMO

Introdução: A doença arterial coronariana constitui uma das principais causas de mortalidade no mundo. As apolipoproteínas surgem como um novo parâmetro, mais sensíveis e específicas, além de não necessitar de jejum de 12 horas para coleta de sangue. A proteína C reativa é o marcador inflamatório mais estudado, sua presença já foi constatada em tecidos inflamados, artérias com aterosclerose e músculo cardíaco infartado. **Objetivo:** O propósito desta pesquisa foi estabelecer alterações no perfil lipídico e na proteína C reativa, como marcador inflamatório, em um grupo de pacientes submetidos à angiografia coronariana e correlacioná-los com a gravidade da doença arterial coronariana. **Métodos:** Estudo transversal realizado com 292 pacientes no serviço de hemodinâmica do Hospital Universitário Presidente Dutra. Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes responderam a um questionário estruturado, verificaram a pressão arterial, peso, altura, circunferência abdominal e do quadril e em seguida coletaram sangue para a realização das dosagens bioquímicas. Para avaliar a relação entre as variáveis clínicas e laboratoriais e a doença coronariana aplicou-se o teste t de Student e Mann-Whitney, o teste do qui-quadrado e regressão logística para identificar os preditores de doença coronariana. Para correlacionar lipídeos, apolipoproteínas e a gravidade da doença coronariana, usou-se a ANOVA one-way ou Kruskal-Wallis. **Resultados:** O grupo com doença coronariana apresentou idade, triglicérides, razão CT/HDL-c e VLDL-c maior e circunferência quadril, HDL-c menor que o grupo sem doença coronariana, com significância estatística. As mulheres apresentaram triglicérides, razão CT/HDL-c e VLDL-c maior e peso e circunferência quadril menor que as mulheres sem doença coronariana. Com relação entre os níveis de proteína C reativa e doença coronariana, 19,68% dos pacientes encontravam-se na faixa de baixo risco, 23,9% risco moderado e 56,38% com risco elevado. **Conclusão:** Foram preditores para doença coronariana, o sexo masculino, aumento da idade e do VLDL-c e a redução da apolipoproteína A. Maior a gravidade da doença coronariana, quanto mais elevado os níveis de proteína C reativa, triglicérides e VLDL-c e menores os níveis de HDL-c e apolipoproteína A.

Palavras-chave: Apolipoproteínas. PCR. Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: Coronary artery disease, is one of the leading causes of mortality in the world. The apolipoproteins appear as a new parameter, more sensitive and specific, and does not require fasting 12:00 for blood collection. The C-reactive protein is the most inflammatory marker studied, because the presence has been detected in inflamed tissue, arteries with atherosclerosis and infarcted cardiac muscle. **Objetives:** The purpose of this survey was to establish changes in lipid profile and PCR inflammatory marker, as in a group of patients undergoing coronary angiography and correlate them with the severity of the coronary disease. **Methods:** Cross-sectional study conducted with 292 patients in hemodynamic service of Hospital Universitário Presidente Dutra. After signing the free term, patients responded to a structured questionnaire, checking blood pressure, weight, height, abdominal circumference and hip and then followed by a collection of blood for the performance of biochemical assay. To evaluate the relationship between clinical and laboratory variables and the coronary disease applied the T test of Student and Mann-Whitney, the test of Chi-square and logistic regression to identify predictors of coronary disease. To correlate lipids, apolipoproteins and severity of the coronary disease, it used the one-way ANOVA and Kruskal-Wallis. **Results:** The group with coronary disease presented age, triglycerides, CT/HDL-c and VLDL-c major and hip circumference, HDL-c less than the group without coronary disease, with statistical significance. Women showed triglycerides, CT/HDL-c and VLDL-c major and hip circumference and weight less than women without coronary disease. Relation between the levels of C-reactive protein and coronary disease, 19.68% of the patients were in the range of low risk, 23,9% with moderate risk and 56.38% with high risk. **Conclusion:** Were predictors for coronary disease the males, increasing age and VLDL-c and the reduction of Apo A. The higher values of C-reactive, triglycerides and VLDL-c and lower levels of HDL-c and Apo A, the greater the severity of the coronary artery disease.

Keywords: Apolipoproteins. PCR. Cardiovascular diseases.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de referência do perfil lipídico em adultos (idade > 20anos), segundo Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias	32
Tabela 2 - Valores de referência para Apo A e Apo B, segundo Roche Diagnostics	33
Tabela 3 - Valores de referência para PCR-us, segundo recomendação do Centers for Disease Control and Prevention e American Heart Association	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	- American Heart Association
AMORIS	- Apolipoprotein Related Mortality Risk Study
Apo A	- Apolipoproteína A
Apo B	- Apolipoproteína B
Apo B/Apo A	- Razão Apolipoproteína B/Apolipoproteína A
AVC	- Acidente vascular cerebral
CA	- Circunferência abdominal
CDC	- Centers for Disease Control and Prevention
CEP-HUUFMA-	Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
CQ	- Circunferência quadril
CT	- Colesterol total
CT/HDL-c	- Razão Colesterol total/Colesterol HDL
DAC	- Doença arterial coronariana
DM	- Diabetes melito
DVP	- Doença vascular periférica
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HDL	- Lipoproteína de alta densidade
HDL-c	- Colesterol HDL
HUMI	- Hospital Universitário Materno Infantil
HUPD	- Hospital Universitário Presidente Dutra
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
ICo	- Insuficiência coronariana
ILDL	- Lipoproteína de densidade intermediária
IMC	- Índice de massa corpórea
LCAT	- Lecitina colesterol-aciltransferase
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade
LDL-c/HDL-c	- Razão colesterol LDL/Colesterol HDL
LDL-c	- Colesterol LDL
LSP	- Laboratory Standardization Panel

NCEP-ATP III	- Programa Nacional de Educação em Colesterol – III Painel de Tratamento de Adultos (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III)
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PA	- Pressão arterial
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAS	- Pressão arterial sistólica
PCR	- Proteína C reativa
PCR-us	- Proteína C reativa determinada por método ultra-sensível
PNCQ	- Programa Nacional de Controle de Qualidade
Qm	- Quilomícrons
SBAC	- Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
TCE	- Tronco Coronária Esquerda
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRIG	- Triglicérides
UFMA	- Universidade Federal do Maranhão
VLDL	- Lipoproteína de muito baixa densidade
VLDL-c	- Colesterol VLDL

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1 Aterogênese	15
2.2 Doença arterial coronariana	15
2.3 Fatores de risco	16
2.3.1 Idade e sexo	17
2.3.2 Tabagismo e álcool	18
2.3.3 Antecedentes familiares	18
2.3.4 Hipertensão arterial sistêmica	18
2.3.5 Diabetes	19
2.3.6 Obesidade, sobrepeso e inatividade física	19
2.3.7 Características sócio-demográficas	20
2.4 Perfil lipídico	20
2.5 Razões lipídicas	22
2.6 Apolipoproteínas	22
2.6.1 Apolipoproteína B	23
2.6.2 Apolipoproteína A	23
2.6.3 Razão APO B/ APO A	24
2.7 Proteína C reativa	25
3 OBJETIVOS	27
3.1 Geral	27
3.2 Específicos	27
4 METODOLOGIA	28
4.1 Tipo de estudo	28
4.2 Período do estudo	28
4.3 Local de realização do estudo	28
4.4 Cálculo amostral	28
4.5 Critérios de inclusão	29
4.6 Critérios de não-inclusão	29
4.7 Coleta de dados	29
4.8 Definições das variáveis	30

4.8.1 Circunferência abdominal.....	30
4.8.2 Peso corporal e estatura	30
4.8.3 Pressão arterial	30
4.8.4 Análises bioquímicas	31
4.8.5 Insuficiência coronariana	33
4.8.6 Acidente vascular cerebral e doença vascular periférica.....	34
4.8.7 Tabagismo e etilismo	34
4.8.8 Atividade física	34
4.9 Análise estatística	34
4.10 Aspectos éticos	35
5 RESULTADOS.....	36
6 REFERÊNCIAS.....	38
7 ANEXO	44
8 APÊNDICES	45
9 PRIMEIRO ARTIGO CIENTÍFICO	50
9.1 Nome do Periódico com sua classificação na WEBQUALIS da CAPES (A1, A2, B1, B2 ou B3) na área de Avaliação Medicina II	50
9.2 Normas editoriais/Normas para autores	50
9.3 Artigo.....	59
10 SEGUNDO ARTIGO CIENTÍFICO	81
10.1 Nome do Periódico com sua classificação na WEBQUALIS da CAPES (A1, A2, B1, B2 ou B3) na área de Avaliação Medicina II	81
10.2 Normas editoriais/Normas para autores	81
10.3 Artigo	90

1 INTRODUÇÃO

A aterosclerose pode ser considerada uma forma de inflamação crônica que resulta de uma interação entre lipoproteínas modificadas, macrófagos derivados de monócitos, células T e elementos normais da parede celular (SCHILLINGER et al., 2005). A doença aterosclerótica é considerada, hoje, como a maior causa de morbidade e mortalidade, em comunidades ocidentais (CHAN; WATTS, 2006).

Há algumas décadas, admitia-se que a doença arterial coronariana (DAC), era uma “doença de homem” e assim, raramente se manifestava em mulheres, deste modo, os sintomas geralmente apresentados nos homens eram subestimados em mulheres. Esta visão não mais se justifica (LUZ; SOLIMENE, 1999).

O aumento da incidência de doenças cardiovasculares nas mulheres pode ser explicado pela mudança do padrão de vida feminino, ao lado das responsabilidades com o lar, marido, filhos e parentes idosos, pois as mulheres também adquiriram as responsabilidades masculinas, suprimindo suas necessidades financeiras decorrentes de abandono, divórcio, viuvez ou mesmo pela procura de um melhor padrão de vida. Contudo, de igual modo, houve uma modificação do seu padrão alimentar, ausência de atividades físicas regulares, consumo de fumo e álcool, uso de anticoncepcionais orais, que contribuem na aquisição de múltiplos fatores de risco para DAC (LUZ; SOLIMENE, 1999).

Na Europa, as mulheres preocupam-se mais com a prevenção do câncer de mama, sendo que este é responsável por apenas 3% das mortes femininas, enquanto que a doença coronária é responsável por 23% das mortes, o acidente vascular cerebral (AVC) 18% e outras doenças cardiovasculares, 11% (ALLENDER et al., 2008).

Nos Estados Unidos, as mortes por doenças cardiovasculares têm declinado desde 1960, mas ainda continua liderando como principal causa de morte em ambos os sexos, sendo assim distribuídas: 53% por DAC, 26% por outras doenças cardíacas e 15% por AVC (GUS et al., 2002).

No Brasil, a DAC constitui a mais importante causa de mortalidade em ambos os sexos e por ser uma doença multifatorial, sua prevenção passa pela identificação e controle, não só das dislipidemias, mas de todo o conjunto de fatores de risco

modificáveis (fumo, álcool, dieta) e não modificáveis (idade, sexo, antecedentes familiares) (SBC, 2007; KONHILAS, 2010).

Estudos clínicos e laboratoriais têm sido realizados em homens, contudo, existe uma crescente literatura diretamente endereçada às mulheres, apresentando diferenças e resultados específicos. As mulheres, na pré-menopausa, têm melhor prognóstico que os homens, em resposta à hipertensão arterial sistêmica (HAS), estenose aórtica, infarto do miocárdio e cardiomiopatias hipertróficas, devido ao efeito cardioprotetor do hormônio estrogênio, o que não acontece após a menopausa, momento em que ocorre a diminuição dos níveis de estrogênio e elevação do risco para doenças cardiovasculares (WENGER, 1995; BUSH et al., 1998; CASTANHO et al., 2001; KONHILAS, 2010).

Os estrógenos modificam o metabolismo hepático das lipoproteínas, aumentando, assim, o catabolismo do colesterol LDL (LDL-c) e a produção de colesterol HDL (HDL-c) e apolipoproteína A (Apo A), promovendo conseqüentemente a diminuição da adesão e agregação de leucócitos e plaquetas, diminuição do colágeno e elastina, inibição da proliferação neointimal associada às lesões mecânicas ou induzida pelo estresse. Finalmente, existem indícios que os estrógenos podem melhorar a tolerância a glicose pelo aumento da ligação da insulina a seus receptores, que habitualmente não desencadeiam a hipertensão arterial e impedem o aumento de peso na região abdominal, melhorando, portanto, o desempenho físico (LUZ; SOLIMENE, 1999).

Uma tecnologia capaz de detectar precocemente a DAC seria o desejável, considerando-se que 52% dos indivíduos que sofrem um infarto do miocárdio nunca apresentaram qualquer sintoma anteriormente (BRASIL, 2008).

Este estudo, cujo objetivo visa a um enriquecimento da literatura relacionada à DAC, busca investigar a utilidade dos valores lipídicos e suas razões e da proteína C reativa (PCR) como marcador inflamatório na predição da DAC, assim como correlacioná-los com a gravidade da DAC.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Aterogênese

A aterosclerose é um processo dinâmico, com tendência evolutiva, a partir de dano endotelial de origem multifatorial, com características de reparação tecidual (SBC, 2007).

Estimar o risco de eventos cardiovasculares tornou-se a base para a prevenção de doenças do coração. Embora a aterogênese seja um processo multifatorial, anormalidades no metabolismo lipoprotéico é um fator chave, por representar cerca de 50% do fator de risco atribuído à população para doenças cardiovasculares (BRASIL, 2008).

O desenvolvimento da aterosclerose envolve a interação de múltiplos processos celulares e metabólicos. É uma desordem que ocorre no metabolismo lipêmico e os valores elevados de LDL-c são alvos prioritários na terapia de redução lipídica para a diminuição dos fatores de risco que favorecem o aparecimento das doenças cardiovasculares (CHAN; WATTS, 2006).

As lipoproteínas são responsáveis pelo transporte dos lípidos no plasma e são divididas em classes, sendo que as maiores e menos densas ricas em triglicérides (TRIG), são os quilomícrons (Qm) de origem intestinal; as lipoproteínas de densidade muito baixa ou VLDL têm origem hepática; as lipoproteínas de densidade baixa, as LDL e as lipoproteínas de densidade alta, as HDL. Existe ainda uma classe com lipoproteínas de densidade intermediária, as ILDL (SBC, 2007).

2.2 Doença arterial coronariana

A DAC é uma manifestação da doença cardiovascular, que se caracteriza pelo estreitamento progressivo das artérias coronárias devido ao depósito de substâncias gordurosas, com a formação da placa aterosclerótica em suas paredes,

o que afeta a irrigação do músculo cardíaco. A DAC possui dois mecanismos fisiopatológicos distintos: o primeiro apresenta um desenvolvimento gradual de uma placa estável que pode levar à obstrução do vaso com conseqüente redução do fluxo coronariano, determinando a angina do peito estável, e o segundo, promove a ruptura de uma placa instável que pode induzir a uma reação trombótica, causando obstrução coronariana quase que instantânea, gerando síndromes coronarianas agudas, como angina instável e infarto agudo do miocárdio (IAM) (BRASIL, 2008).

2.3 Fatores de risco

O risco de doença aterosclerótica pode ser avaliado pela presença de determinados fatores, destacando-se entre eles as concentrações sanguíneas elevadas do colesterol ligado às lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e baixas do colesterol ligado às lipoproteínas de alta densidade (HDL-c), hipertensão arterial, diabetes melito (DM), tabagismo, antecedentes familiares para DAC, obesidade, consumo de álcool, síndrome metabólica, entre outros. Considerando os dois primeiros fatores mencionados, valores de corte foram estabelecidos pela Diretriz, não só para avaliar o risco, mas também com alvo terapêutico (SBC, 2007).

Sobre os fatores de risco convém relatar que há mais de 60 anos, a cidade de Framingham, em Massachusetts, nos Estados Unidos, foi selecionada pelo governo americano para ser o local de um estudo cardiovascular. Nesse estudo de coorte, ficou evidente a importância dos fatores de risco considerados prejudiciais ao coração (DAWBER et al., 1979). Na prática clínica, estudos como o de Framingham, através da análise dos fatores de risco, projetam o risco absoluto em dez anos, e essas projeções são utilizadas para direcionar estratégias de prevenção primária para a redução de risco nos diferentes pacientes (GUS et al., 2002; BRASIL, 2008). A partir desse estudo, diversos outros foram realizados, contribuindo com grandes descobertas na prevenção de eventos cardiovasculares (DAWBER et al., 1979; CASTELLI, 1992; SCHAEFER et al., 1994).

O INTERHEART (YUSUF et al., 2004) foi um estudo caso-controle realizado com 30.000 indivíduos, de 52 países e foi delineado para avaliar de forma sistematizada a importância dos fatores de risco para DAC ao redor do mundo e o

estudo AFIRMAR (POLANCZYK, 2005), realizado em 104 hospitais de 51 cidades brasileiras, ambos confirmaram a importância dos fatores de risco tradicionais (tabagismo, HAS, DM, obesidade central, níveis de LDL-c e HDL-c e histórico familiar) com a incidência de eventos cardiovasculares.

2.3.1 Idade e sexo

O Rotterdam (BLEUMINK et al., 2004) foi um estudo prospectivo que se realizou em Ommoord, subúrbio da cidade de Rotterdam, na Holanda. Ao examinar no período de 1989 a 1993 mais de 7.900 pacientes, mostrou uma crescente incidência e prevalência de DAC, conforme o aumento da idade, para ambos os sexos, onde não foram encontradas diferenças entre o prognóstico da falência cardíaca, definida pela European Society of Cardiology pela presença de pelo menos dois sinais ou sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca, como falta de ar ou uso de medicamentos.

Schaefer et al. (1994), em estudo realizado com 1.533 homens e 1.597 mulheres com idades que variavam entre 39 - 59 anos participantes do terceiro ciclo do estudo de Framingham verificaram que o aumento da idade está associado com o aumento dos níveis do LDL-c, especialmente em mulheres.

A epidemiologia, o quadro clínico e o prognóstico das doenças cardiovasculares são diferentes em homens e mulheres. As mulheres costumam desenvolver esse tipo de doença 10 anos após os homens, devido aos efeitos protetores dos hormônios femininos, que diminuem após a menopausa, aumentando assim o risco para doenças coronarianas (OUYANG et al., 2006).

As mulheres têm taxas muito mais baixas de doenças coronárias do que os homens para os mesmos valores de colesterol e elevado risco para valores relativamente altos de colesterol (BUSH et al., 1998).

2.3.2 Tabagismo e álcool

A relação do fumo com o risco de doenças cardiovasculares é dose dependente, observado tanto em homens quanto em mulheres. Dados observacionais e randomizados sugerem que a cessação tabágica reduz o risco para eventos cardiovasculares (NCEP, 2002).

O consumo moderado de álcool reduz o risco de doenças cardiovasculares, contudo, há discussões se esta associação é causal ou tendenciosa. O estudo INTERHEART (YUSUF et al., 2004) apontou que a ingestão moderada de álcool tem se mostrado protetora para eventos cardiovasculares em cerca de 10%. Contudo, no estudo AFIRMAR (POLANCZYK, 2005), a proteção conferida foi de 40%.

2.3.3 Antecedentes familiares

Pacientes com parentes em primeiro grau precocemente com cardiopatia coronariana têm maiores riscos de desenvolver DAC que a população em geral (GUS et al., 2002).

2.3.4 Hipertensão arterial sistêmica

Estudos demonstraram uma poderosa associação entre hipertensão arterial e risco de DAC. Essa associação vale tanto para homens quanto para mulheres, independentemente da idade (GUS et al., 2002; NCEP, 2002). A hipertensão, no entanto, é mais prevalente em mulheres que em homens após 65 anos, e as mulheres hipertensas apresentam mais complicações que os homens (WENGER, 1995).

O papel da menopausa na pressão arterial ainda não foi bem esclarecido, porque a menopausa coincide com a fase de envelhecimento, com isso, não está

claro se o fator de risco para a HAS é a deficiência hormonal ou o envelhecimento (GIERACH et al., 2006).

2.3.5 Diabetes

O início das pesquisas relacionando diabetes com DAC deu-se em 1970, sendo então a hiperglicemia considerada principal fator de risco (WAJCHENBERG et al., 2008). Mais recentemente, o estudo realizado por Nathan e cols. (2005), com 1.441 pacientes portadores de diabetes tipo 1 e em tratamento com terapia convencional por aproximadamente 7 anos, demonstraram que o controle glicêmico precoce reduz o número de eventos cardiovasculares.

A diabetes eleva os fatores de risco para DAC ao triplo ou à sétima em mulheres e ao dobro ou ao triplo em homens. Exercícios físicos regulares e a manutenção do peso podem ajudar a reduzir a resistência à insulina e o risco de DM em pacientes não-insulino dependentes (MOSCA et al., 1997).

Estudos como o EURODIAB Prospective Complications Study (SOEDAMAHMUTHU et al., 2004), realizado em 31 centros europeus, em 2.329 pacientes com diabetes melito tipo 1, sem doença coronariana prévia, concluiu que a relação de doença coronariana com idade e duração da diabetes desapareceu após ajuste estatístico para outros fatores de risco, como hipertensão, dislipidemia e relação cintura quadril.

2.3.6 Obesidade, sobrepeso e inatividade física

A obesidade vem se tornando uma epidemia global, e tem sido objeto de estudo cada vez mais como fator de risco independente para DAC (CHAN; WATTS, 2006), o qual é evidenciado em dois estudos prospectivos clássicos, o Framingham Heart Study (DAWBER et al., 1979) e o Nurse's Health Study (CHANNING LABORATORY, 2011).

As pessoas com sobrepeso ou obesidade acumulam uma alta carga de outros fatores de risco, como dislipidemias, diabetes, HAS e aqueles pacientes que ainda não apresentam esses fatores estão mais predispostos a desenvolvê-los (NCEP, 2002).

A falta de exercícios físicos contribui para a diminuição do gasto calórico e favorece a obesidade. No Programa Nacional de Educação em Colesterol – III Painel de Tratamento de Adultos (NCEP - ATP III) (NCEP, 2002), a inatividade física está listada como fator modificável, mas os mecanismos pelos quais a inatividade aumenta o risco de DAC ainda não estão completamente estabelecidos, e são, provavelmente, de origem multifatorial.

2.3.7 Características sócio-demográficas

As características sócio-demográficas, renda familiar, nível de escolaridade tendem a ocorrer com maior frequência e maior número em populações com menor poder econômico e cultural, ocasionando assim, um aumento dos fatores de risco para DAC. Mesmo em países desenvolvidos, estas associações são relatadas (POLANCZYK, 2005).

2.4 Perfil lipídico

O perfil lipídico é definido pelas determinações do CT, HDL-c, TRIG e quando possível, do LDL-c, (normalmente calculado matematicamente através da fórmula de Friedwald (SBC, 2007), onde o valor do LDL-c é obtido pela diferença entre os valores do CT e HDL-c mais colesterol VLDL (VLDL-c), que por sua vez é obtido pela divisão dos valores dos TRIG por cinco, desde que o valor do TRIG seja menor que 400 mg/dl), após jejum de 12 a 14 horas (KONHILAS, 2010).

Fórmula de Friedwald: $LDL-c = CT - (HDL-c + VLDL-c)$

$VLDL-c = TRIG/5$ (TRIG < 400mg/dl)

O NCEP-ATP III, por meio do Laboratory Standardization Panel (LSP) (NCEP, 2002), estabeleceu critérios e recomendações para adequar e orientar o desempenho dos laboratórios. Sua adoção garante que a variação total na dosagem dos lipídeos em cada laboratório, seja a menor possível.

O risco de DAC aumenta significativa e progressivamente a partir dos valores limítrofes do CT e LDL-c. Em relação ao HDL-c, o risco aumenta à medida que seus valores diminuem. As evidências atuais indicam que a hipertrigliceridemia (>200mg/dl) aumenta o risco de DAC quando associada ao HDL-c diminuído e/ou LDL-c elevado. A associação destes desvios lipídicos com outros fatores de risco intensifica a morbi-mortalidade por DAC (SBC et al., 1996).

O NCEP-ATP III (NCEP, 2002) reporta no programa do colesterol que valores elevados de LDL-c são alvos prioritários na terapia de redução lipídica para diminuir o risco de DAC. Embora a contribuição do LDL-c seja bem aceita, a superioridade sobre outros preditores circulantes para DAC não é clara (CHAN; WATTS, 2006).

O Nurse's Health Study (CHANNING LABORATORY, 2011), iniciado em 1976 estendendo-se até 1989, realizado com 238.000 enfermeiras, tornou-se o maior estudo a respeito da saúde feminina e demonstrou o papel do HDL-c como modelo de prevenção de doenças coronarianas, enquanto que os níveis de apolipoproteína B (Apo B) eram considerados menos importantes (INGELSSON et al., 2007).

Krauss (2002), em estudo de caso-controle (416 casos e 421 controles), realizado entre 1989 a 1996, concluiu que o tamanho das partículas de LDL está associado a DAC. Partículas pequenas e densas de LDL são consideradas mais aterogênicas que as maiores, pois são mais facilmente oxidadas e facilitam a penetração na parede das artérias (GARDNER et al., 1996).

Os TRIG elevados são vistos como um marcador metabólico sinalizando para outras alterações lipídicas com potencial aterogênico, mas por si só, eles não parecem elementos aterogênicos, segundo dados epidemiológicos, experimentais e clínicos (SBC, 1996; NCEP, 2002).

2.5 Razões lipídicas

Na tentativa de melhorar a capacidade de prevenção de eventos coronarianos, algumas razões lipoprotéicas foram definidas. Essas razões podem ser um espelho das interações clínicas e metabólicas entre as frações lipídicas. Daí porque alguns estudos (HONG et al., 1991; CASTELLI et al., 1992) demonstraram que a razão colesterol total / colesterol HDL (CT/HDL-c) ou Índice de Castelli é um valioso preditor de risco para eventos coronarianos.

A razão colesterol LDL/ colesterol HDL (LDL-c/HDL-c) é tão útil quanto o Índice de Castelli e tem maior poder preditivo, quando relatado hipertrigliceridemia, como mostrado no Estudo de Helsinki (MANNINEM et al., 1992), realizado com 4.081 pacientes acompanhados durante 5 anos.

O Women's Health Study (RIDKER et al., 2005), estudo de coorte prospectivo, avaliou 15.632 mulheres acima de 45 anos, entre novembro de 1992 e julho de 1995 por um período de 10 anos e observou que o colesterol considerado não-HDL e a razão CT/HDL-c foram tão eficientes quanto a Apo A-I e Apo B e a razão apolipoproteína B/apolipoproteína A (Apo B/Apo A), para predição de risco cardiovascular. No entanto, a Apo B foi o melhor parâmetro isolado para predição de futuros eventos cardiovasculares em mulheres.

2.6 Apolipoproteínas

Observações demonstraram (ALBERS et al., 1994; WALLDIUS et al., 2004; CHAN; WATTS, 2006; THOMPSON; DANESH, 2006; WALLDIUS et al., 2006, FERNANDEZ; WEBB, 2008; DAVIDSON, 2009) que as Apo A e Apo B podem ter maior valor preditivo como fator de risco para DAC. A dosagem das apolipoproteínas apresenta algumas vantagens quando comparadas às dosagens lipídicas tradicionais, entre elas, destacam-se a não necessidade do jejum e por ser melhor preditor de risco em pacientes que tomam hipolipemiantes (INGELSSON et al., 2007).

2.6.1 Apolipoproteína B

Segundo Barter et al. (2006) e Denke (2005), as Apo B podem apresentar-se sob duas formas: B- 48 e B- 100, diferenciadas pelo peso molecular. A Apo B-48, sintetizada no intestino, é constituinte dos Qm e seus remanescentes (com potencial aterogênico) é metabolizada na circulação e no fígado. A Apo B-100 é sintetizada no fígado, faz parte das principais frações protéicas aterogênicas (LDL, ILDL), cujo conteúdo de colesterol é variável. Somente uma molécula de Apo B-100 está presente em cada uma dessas frações. A Apo B-100 é essencial na ligação das partículas de LDL aos receptores celulares, permitindo a entrada de LDL nas células; logo, um excesso de Apo B representa um fator desencadeante para o processo aterogênico.

A IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias admite a importância da fração não HDL-c na aterogênese. Os valores desta fração, determinada indiretamente, correlacionam-se significativamente aos de Apo B, considerando-se as variações de colesterol nas partículas constituintes de não HDL-c, a possibilidade de determinação direta da concentração sanguínea de Apo B, o conteúdo de Apo B em LDL, podemos inferir que a dosagem de Apo B representa uma alternativa para determinação de LDL-c e não HDL (MANFROI et al., 1999; DENKE, 2005; SBC, 2007).

2.6.2 Apolipoproteína A

A Apo A-I é sintetizada no fígado e no intestino, age como cofator para a lecitina colesterol-aciltransferase (LCAT), que é importante na remoção do excesso de colesterol dos tecidos e incorporá-lo em HDL-c para o transporte reverso para o fígado (ORAM; VAUGHAN , 2000; FORTI; DIAMENT, 2006).

De acordo com Walldins e Jungner (2004), as Apo A também se apresentam sob duas formas: A-I e A-II. A Apo AI é a principal e seu nível está fortemente

correlacionado aos de HDL-c, e a expressão de Apo A pode ser em grande parte responsável para determinar o nível plasmático de HDL-c.

Experimentalmente, a Apo A-II mostrou-se capaz de inibir a atividade das lipases hepáticas e lipoprotéicas. A determinação de Apo A inclui A-I e A-II, mas, na prática, determina-se somente a concentração de Apo A-I, cujo método já está padronizado (MARCOVINA et al., 1993).

Khadem-Ansari et al. (2009), em estudo de caso-controle, realizado com 106 pacientes iranianos, correlacionaram a Apo A com doenças cardiovasculares e possivelmente com doenças cerebrovasculares.

Thompson e Danesh (2006), em estudo de meta análise, associaram os níveis de Apo A e o risco de DAC.

Davidson (2009), em estudo de revisão, concluiu que a Apo A é um importante fator de proteção arterial, e quanto mais elevado seus níveis, mais elevada será sua ação protetora.

2.6.3 Razão APO B/ APO A

Marcovina et al. (1993) afirmaram que esta relação reflete de modo simples o balanço do transporte do colesterol. Algumas investigações clínico-epidemiológicas a apontam como determinante de risco de aterosclerose. Consideram-se risco valores superiores a 0,9 no homem e 0,8 na mulher.

A razão Apo B/Apo A é mais forte que a CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c como preditor de risco de eventos coronarianos, principalmente em pacientes que apresentam níveis de LDL-c elevados (WALLDIUS et al., 2006; FERNANDEZ; WEBB, 2008; MILLÁN et al., 2009).

O estudo Apolipoprotein – Related Mortality Risk Study (AMORIS) (WALLDIUS et al., 2006), realizado na Suécia, com 98.722 homens e 76.831 mulheres, verificou o poder da Apo B, da Apo A-I e da razão Apo B/Apo A para prever eventos cardiovasculares e verificar ainda se esse poder é superior às dosagens lipídicas tradicionais, concluindo que tanto os níveis de Apo B, quanto de Apo A estão relacionados ao risco de AVC. Entretanto, os resultados sugerem que tanto a doença cerebral quanto a coronária são influenciadas pelo balanço entre as

partículas aterogênicas e não aterogênicas. A razão Apo B/Apo A representa o índice desse balanço, comparada com as demais razões lipídicas, constituindo evidências que esta razão poderá ser adotada na prática clínica como melhor índice para a prevenção de doença aterosclerótica.

O INTERHEART Study (YUSUF et al., 2004), concluiu que a prevenção das doenças cardiovasculares devem ser semelhantes em todo o mundo e que a razão Apo B/Apo A é um marcador para o balanço das frações aterogênicas e não aterogênicas.

O estudo MONICA/KORA (MEISINGER et al., 2005), acompanhou 1.414 homens e 1.436 mulheres sem antecedentes cardiovasculares por 13 anos e encontrou forte associação entre níveis aumentados de Apo B e razão Apo B/Apo A ao aumento do risco para IAM, enquanto valores elevados de Apo A-I não esteve associado ao baixo risco de IAM.

2.7 Proteína C reativa

Marcadores plasmáticos de inflamação crônica têm sido associados ao risco de DAC, sendo a PCR o marcador mais estudado (YU; RIFAI, 2000).

A PCR é uma proteína de fase aguda, sintetizada pelo fígado em resposta às citocinas, que reflete inflamação ativa sistêmica. A inflamação tem papel potencial no início, na progressão e na desestabilização das placas de ateroma. Assim que os macrófagos se infiltram na parede vascular, elaboram citocinas que modulam a migração, a proliferação e a função de células inflamatórias (RIFAI; RIDKER, 2001).

O desenvolvimento de dosagens de PCR ultra-sensíveis (PCR-us) tem sido instrumento na exploração do papel desse marcador na predição de um possível evento cardiovascular, pois sua habilidade para prever futuros eventos coronarianos em homens e mulheres aparentemente saudáveis tem sido demonstrada por diversas pesquisas (RIFAI; RIDKER, 2001; RIDKER et al., 2002; PEARSON et al., 2003).

Libby et al. (2002) em estudo de revisão demonstraram que os níveis inflamatórios determinados pela dosagem de PCR, adicionado aos tradicionais fatores de risco coronarianos, podem definir o risco de aterosclerose.

Koenig et al. (1999), em estudo realizado com 936 homens com idades entre 45-64 anos, participantes do estudo MONICA/KORA, demonstraram que modestas elevações nas concentrações plasmáticas de PCR-us podem prever futuros eventos coronarianos. Essas observações fortalecem a associação entre inflamações de baixo grau e progressão e complicações da aterosclerose. Dados epidemiológicos prospectivos demonstram que a atividade inflamatória sistêmica associa-se à incidência de eventos cardiovasculares em populações de indivíduos saudáveis e portadores de doença aterosclerótica (PEARSON et al., 2003).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Estabelecer alterações do perfil lipídico e da PCR-us, como marcador da atividade inflamatória, em um grupo de indivíduos submetidos à angiografia coronariana.

3.2 Específicos

- a) Comparar razão Apo B/ Apo A com as tradicionais razões lipídicas como fator de risco para detecção de DAC;
- b) Estabelecer na prática clínica o papel das dosagens de Apo A e Apo B e PCR-us com relação à DAC;
- c) Correlacionar os lipídeos, apolipoproteínas e PCR-us com a gravidade da DAC.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Transversal, analítico.

4.2 Período do estudo

De 10 de Abril de 2009 a 31 de Julho de 2009.

4.3 Local de realização do estudo

Serviço de Hemodinâmica do Hospital Universitário Presidente Dutra (HUPD) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) localizado na cidade de São Luís – MA, onde são realizados os exames de cineangiocoronariografia para avaliação de DAC.

4.4 Cálculo amostral

O cálculo amostral, considerando-se a prevalência de DAC de 32 %, erro amostral de 5 % e poder de teste de 90 %, foi de 236 pacientes. Foram avaliados 350 pacientes, restando 292 pacientes que preencheram os critérios de inclusão.

4.5 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo, os pacientes atendidos consecutivamente no laboratório de hemodinâmica do Hospital Universitário Presidente Dutra – UFMA, submetidos à cineangiocoronariografia no período de abril a julho de 2009, e que concordaram em participar da pesquisa.

4.6 Critérios de não-inclusão

Pacientes provenientes do serviço de urgência e emergência, pacientes com indicação de cateterismo por outras razões que não DAC e pacientes que não autorizaram sua participação a qualquer momento da pesquisa.

4.7 Coleta de dados

Todos os pacientes foram convidados para participar da pesquisa e aqueles que aceitaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A).

Para coletar os dados, foi aplicada uma ficha protocolo (APÊNDICE A) contendo: nome do paciente, sexo, idade, cor da pele, escolaridade, profissão, renda familiar, antecedentes mórbidos pessoais e familiares, DM, HAS, insuficiência coronariana (Ico), AVC e doença vascular periférica (DVP), atividade física, tabagismo, etilismo, verificação da pressão arterial, circunferência abdominal (CA), altura, peso, índice de massa corpórea (IMC). Nessa mesma ficha foram anotados, após realização, o resultado dos exames de lipidograma, Apo A e Apo B e PCR-us.

4.8 Definições das variáveis

4.8.1 Circunferência abdominal (CA)

A CA foi medida com de uma fita métrica, estando o paciente em posição ortostática, em pé, sem roupa no tórax e no final da expiração, no ponto médio entre a crista ilíaca e a face externa da última costela (JANSSEN et al., 2002). Para ponto de corte, considerou-se, segundo critérios do NCEP- ATPIII (NCEP,2002) alterada quando ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres.

4.8.2 Peso corporal e estatura

O peso corporal foi obtido em balança eletrônica (precisão de 0,1Kg) com a bexiga vazia e o indivíduo portando apenas roupas íntimas. A estatura foi obtida com estadiômetro de balança, estando o indivíduo descalço e com precisão de 0,5cm. O $IMC = \text{peso (kg)}/\text{altura}^2(\text{m})$ foi calculado conforme recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para avaliação do estado nutricional. Para ponto de corte, considerou-se normal < 25 , sobrepeso ≥ 25 e obeso ≥ 30 (WHO, 2003). Para fins estatísticos, os pacientes foram estratificados em $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ e $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$.

4.8.3 Pressão arterial (PA)

A PA foi aferida obedecendo às recomendações preconizadas pela V Diretriz da Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial (SBC, 2006). A aferição foi realizada pelo método indireto com técnica auscultatória e esfigmomanômetros aneróides calibrados. Os pacientes eram sabedores de que não deveriam praticar exercício físico 60 a 90 minutos antes da avaliação, nem ingerir bebidas alcoólicas, café ou

fumar 30 minutos antes da aferição. Desse modo, efetuou-se a aferição em dois momentos distintos, com intervalo de aproximadamente dois minutos, levando-se em conta o nível mais baixo como PA aceita para o trabalho. Considerou-se hipertensos aqueles que faziam algum tipo de tratamento e/ou apresentavam pressão arterial sistólica (PAS) \geq 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) \geq 90 mmHg, e controlados aqueles com PA $<$ 130/80 mmHg.

4.8.4 Análises bioquímicas

Os pacientes foram submetidos a uma coleta de 10 ml de sangue, após jejum de 12 horas, para a dosagem dos exames PCR-us, lipidograma completo e Apo A e Apo B.

As dosagens de CT, HDL-c, TRIG e Apo A e Apo B foram realizadas no aparelho COBAS INTEGRA ROCHE, do Hospital Universitário Materno Infantil e a dosagem de PCR-us foi realizada em laboratório certificado pela ISO 9001:2000 sob o número SQ – 7131, pelo Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ) e pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC).

O CT foi dosado por método colorimétrico enzimático, onde os ésteres de colesterol são clivados através da ação da colesterol esterase que produz colesterol livre e ácidos gordos. A reação é catalizada pela colesterol oxidase e peroxidase, formando um complexo vermelho. A intensidade da cor é diretamente proporcional à concentração do colesterol, determinada após leitura em absorvância de 512 nm (CHOLESTEROLGEN2, 2005).

Os TRIG foram dosados por ensaio colorimétrico enzimático, onde uma lipoproteína lipase hidrolisa os triglicérides em glicerol que após oxidação e ação catalítica da peroxidase forma um corante de cor vermelha que é diretamente proporcional à concentração de triglicérides sendo determinada fotometricamente a 512 nm (TRYGLYCERIDES, 2008).

O HDL-c foi dosado por ensaio colorimétrico enzimático homogêneo direto, onde a concentração do colesterol é determinada enzimaticamente pela colesterol esterase e colesterol oxidase, enquanto a intensidade da cor do corante formado é

determinada medindo-se o aumento da absorbância a 583 nm (HDL-Cholesterolplus2nd.generation, 2006).

As Apo A e Apo B são dosadas por ensaio imunoturbidimétrico, um método de medida da redução da transmissão de luz em um meio causada pela formação de partículas, que formam um precipitado com um antisoro específico que é determinado turbidimetricamente a 340 nm (TINA-quant_aApolipoprotein B ver.2, 2006, TINA-quant_aApolipoprotein A-1ver.2, 2007).

No que diz respeito à concentração de LDL-c e VLDL-c, estas foram calculadas pela fórmula de Friedwald (SBC, 2007). Já concentração da PCR realizada por nefelometria, método analítico de laboratório onde a luz passa por um meio com partículas dispersas de um índice refrativo diferente daquele cujo meio é atenuado na intensidade por difusão.

As Tabelas 1, 2 e 3 referem-se ao valores de referência adotados como ponto de corte para a realização dos testes estatísticos.

Tabela 1 - Valores de referência do perfil lipídico em adultos (idade > 20anos), segundo Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias (SBC, 1996)

LÍPIDES	VALORES DESEJÁVEIS (mg/dl)*	VALORES LIMÍTROFES (mg/dl)*	VALORES AUMENTADOS (mg/dl)*
CT	< 200	200-239	≥240
LDL-c	<130	130-159	≥160
HDL-c	≥35	-	-
TRIG	<200	-	≥200

*Multiplicar por 0,02586 para transformar mg/dl de CT,LDL-C e HDL-C em mmol/l, para o oposto, multiplicar por 38,6; multiplicar por 0,01196 para transformar mg/dl de Trig em mmol/l, para o oposto multiplicar por 88,5

Tabela 2 - Valores de referência para Apo A e Apo B, segundo Roche Diagnostics (APOLIPOPROTEIN A-1 ver 2,200, APOLIPOPROTEIN B ver 2, 2006)

LÍPIDES	VALORES DE REFERÊNCIA (g/L)*	
	HOMENS	MULHERES
Apo A	1,04 – 2,02	1,08 – 2,25
Apo B	0,66 – 1,33	0,60 – 1,17

* Para converter de g/L para mg/dl, basta multiplicar por 100. Para converter a Apo A de g/L para $\mu\text{mol/L}$ multiplica-se por 35,7, para Apo B, multiplica-se por 3,79.

Tabela 3 - Valores de referência para PCR-us, segundo recomendação do Centers for Disease Control and Prevention e American Heart Association (CDC/AHA), 2004 (MYERS E KIMBERLY, 2004)

MARCADOR INFLAMATÓRIO	VALORES DE REFERÊNCIA (mg/dl)		
	RISCO BAIXO	RISCO MÉDIO	RISCO ALTO
PCR-us	< 0,1	0,1 – 0,3	> 0,3

4.8.5 Insuficiência coronariana (ICo)

Definiu-se como ICo a presença de obstrução em artérias coronárias demonstrada pela cineangiocoronariografia. Foram categorizadas as gravidades das lesões por número de vasos acometidos (1, 2, 3), por grau de oclusão da artéria (leve, moderado e grave) e por acometimento do Tronco da Coronária Esquerda (TCE). Para este fim contou-se com a participação de dois examinadores experientes, cegos com relação aos dados clínicos dos pacientes que, inicialmente, descreveram as lesões em percentual e, em seguida, avaliaram individualmente cada laudo e quantificaram as lesões segundo um padrão visual já estabelecido: lesões que acometiam menos de 10% da luz do vaso eram desconsideradas, lesões de 10 a 29% foram caracterizadas como leves, de 30 a 70% moderadas e as acima

de 70% graves. Posteriormente foi determinado o Coeficiente de Kappa que mostrou concordância de 75% (boa a ótima) entre os examinadores.

4.8.6 Acidente vascular cerebral (AVC) e doença vascular periférica (DVC)

Consideraram-se as informações fornecidas pelo paciente, inclusive a respeito dos familiares.

4.8.7 Tabagismo e etilismo

No caso do tabagismo, o paciente que declarou ser fumante no momento da entrevista, independentemente da quantidade de cigarros; no de etilismo, todos os que referiram fazer uso de bebida alcoólica, mesmo que raramente, independente do tipo e da quantidade ingerida.

4.8.8 Atividade física

Consideraram-se prática de exercícios físicos, os que são realizados no mínimo três vezes por semana, durante trinta minutos por dia (ALBERTI et al., 2006).

4.9 Análise estatística

A análise descritiva apresentou, sob forma de tabelas, os dados observados, expressos pela média \pm desvio padrão e mediana para dados numéricos, e frequência (n) e percentual (%) para dados categóricos.

Com o objetivo de verificar se existia relação significativa entre as variáveis clínicas e laboratoriais com DAC, foram aplicados os seguintes métodos:

- a) para a comparação dos dados numéricos foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes ou pelo teste de Mann-Whitney (não paramétrico). A homogeneidade da variância foi testada pelo teste de Levene.
- b) para comparação dos dados categóricos foi aplicado o teste do qui-quadrado (χ^2).
- c) a análise de regressão logística foi realizada para identificar os preditores independentes para DAC.

A comparação dos lipídeos e apolipoproteínas entre quatro ou cinco subníveis de gravidade da DAC foram analisadas pela ANOVA *one-way* ou de Kruskal-Wallis (HOLLANDER; WOLFE, 1999) (não paramétrico). Os testes de comparações múltiplas de Tukey ou de Dunn (DUNN, 1964) (não paramétrico) foram aplicados para identificar quais os níveis que diferem significativamente entre si.

Métodos não paramétricos, também foram utilizados, pois algumas variáveis não apresentaram distribuição normal (Gaussiana) devido à grande dispersão dos dados e rejeição do teste de Kolmogorov-Smirnov. E para verificar possível associação entre a PCR e a gravidade da DAC, utilizou-se o método do qui-quadrado (χ^2).

Para o critério de determinação de significância adotou-se o nível de 5%. Quanto à análise estatística, esta foi processada pelo *software* estatístico SAS® System, versão 6.11.

4.10 Aspectos éticos

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (CEP-HUUFMA) conforme Parecer Consubstanciado nº 119/08 de 06 de abril de 2009. (ANEXO B).

5 RESULTADOS

Dos 292 pacientes estudados, 170 (58,2%) eram do sexo masculino e 188 (64,4%) apresentaram lesão aterosclerótica coronariana.

O grupo com DAC apresentou aumento da idade $63,9 \pm 9,9$ ($p= 0,0003$), TRIG $153,4 \pm 105,5$ ($p=0,010$), razão CT/HDL-c $5,38 \pm 1,69$ ($p=0,007$) e VLDL-c $30,8 \pm 21,6$ ($p=0,008$) significativamente maior e circunferência do quadril (CQ) $92,7 \pm 11,2$ ($p= 0,012$), HDL-c $34,7 \pm 9,6$ ($p=0,005$) e Apo A $1,17 \pm 0,275$ ($p=0,004$) significativamente menor que o grupo sem DAC.

O grupo de pacientes com DAC apresentou uma proporção de homens ($p<0,0001$), pacientes alfabetizados ($p=0,014$), casados ($p=0,014$), com renda superior a 5 salários mínimos ($p=0,017$) e com hipertensão arterial ($p=0,038$) significativamente maior que o grupo sem DAC. As demais variáveis (cor, fumo, álcool, menopausa, diabetes, insuficiência coronariana, acidente vascular cerebral) não apresentaram resultados significativos.

Após a estratificação da amostra por sexo, observou-se que o grupo masculino com DAC apresentou apenas idade ($p=0,0001$), significativamente maior que o grupo masculino sem DAC, as demais variáveis (peso, índice de massa corpórea (IMC), CA, CQ, PAS, PAD, CT, TRIG, HDL-c, LDL-c, VLDL-c, razões CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, ApoA, Apo B e razão Apo B/Apo A) não apresentaram significância estatística. O grupo feminino com DAC apresentou TRIG ($p=0,005$), razão CT/HDL-c ($p=0,028$) e VLDL-c ($p=0,003$) significativamente maior e peso ($p=0,036$) e circunferência quadril (CQ) ($p=0,048$) significativamente menor que o grupo feminino sem DAC, as demais variáveis (idade, IMC, CA, PAS, PAD, CT, HDL-c, LDL-c, Apo A, Apo B, e razões LDL-c/HDL-c e Apo B/Apo A) não apresentaram significância estatística.

A análise de regressão logística foi realizada para avaliar a influência simultânea das variáveis preditoras sobre a DAC na amostra total. Observou-se que foram preditores independentes significativos para DAC o sexo masculino ($p=0,001$), o aumento da idade em anos ($p<0,0001$) e o aumento do VLDL-c em mg/dl ($p=0,002$), já as demais variáveis não apresentaram contribuição independente.

Devido a um pequeno número de pacientes (n=29) com lesões na TCE, esta variável não pôde ser analisada.

Verificou-se a existência de diferença significativa nos lipídeos e apolipoproteínas e a gravidade da DAC, considerando-se para este fim: pacientes sem DAC, pacientes apresentando lesões em um vaso (1VL), dois vasos (2VL) e três vasos (3VL) e concluiu-se que segundo o teste de comparações múltiplas de Dunn, os pacientes sem DAC apresentaram valores de TRIG significativamente menores que os pacientes com DAC, independente da gravidade ($p=0,031$) e o mesmo aconteceu com os valores de VLDL-c ($p=0,025$).

Segundo o teste de comparações múltiplas de Tukey, o grupo sem DAC apresentou valores de HDL-c significativamente maiores que os pacientes com DAC ($p=0,010$), o mesmo aconteceu com a Apo A ($p= 0,005$), independente da gravidade da DAC. Observou-se que não existe diferença significativa, entre os demais lipídeos e razões lipídicas, e os níveis de gravidade da DAC.

Estratificou-se os níveis de PCR-us, em baixo risco ($<0,1\text{mg/dl}$), risco moderado ($0,1 - 0,3 \text{ mg/dl}$) e risco elevado ($> 0,3 \text{ mg/dl}$), segundo recomendação do Centers for Disease Control and Prevention e American Heart Association (CDC/AHA), 2004 e encontrou-se entre os pacientes portadores de DAC, 19,68% com baixo risco, 23,94% com risco moderado e 56,38% na faixa de risco elevado. Não se encontrou significância estatística entre PCR-us e DAC, quando analisado pelo qui-quadrado ($p=0,86$).

Quando da avaliação dos níveis de PCR-us com a gravidade da DAC, não se encontrou associação significativa ($p= 0,91$), contudo, os níveis do PCR-us aumentaram conforme mais grave a DAC.

6 REFERÊNCIAS

ALBERS, J. J.; MARCOVINA, S. M.; KENNEDY, H. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoprotein A-I and B.IV comparatibility of apolipoprotein B values by use of international reference material. **Clin Chem**, v. 40, n. 4, p. 586-92, 1994.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med**, v. 23, n. 5, p. 469-80, 2006.

ALLENDER, S. et al. European cardiovascular disease statistics. London: **British Heart Foundation**, 2008.

BARTER, P. J. et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. **J Intern Med**, v. 259, n. 3, p. 247-58, 2006.

BLEUMINK, G. S. et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: The Rotterdam Study. **Eur Heart J**, v. 25, n. 18, p. 1614-1619, 2004.

BRASIL, Ministério da Saúde. A tomografia computadorizada de múltiplos detectores no diagnóstico da Doença Arterial Coronariana. **BRATS**, Ano III, n. 4, jun. 2008.

Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5305d280432fc8f48d46af9c579bb600/brats4.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 10 jan. 2011.

BUSH, T. L.; FRIED, L. P.; BARRET-CONNOR, E. Cholesterol, lipoproteins and coronary heart disease in women. **Clin Chem**, n. 34, p. 60-70, 1998.

CASTANHO, V. S. et al. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a brasilian population. **BMC Public Health**, v. 1, n. 1, p. 1-3, 2001.

CASTELLI, W. P. et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. **Annal of Epidemiology**, v. 2, n. 1-2, p. 23-26, 1992.

CHAN, D. C.; WATTS, G. F. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. **QJM**, v. 99, n. 5, p. 277-287, 2006.

CHANNING LABORATORY. **The Nurses Health Study**. Disponível em:

<<http://www.channing.harvard.edu/nhs/>>. Acesso em: 3 jan. 2011.

CHOLESTEROL GEN2. Indianapolis: Roche Diagnostics®, 2005. Bula.

DAVIDSON, M. H. Apolipoprotein measurements: is more widespread use clinically indicated? **Clin. Cardiol**, v. 32, n. 9, p. 482-486, 2009.

DAWBERT, T. R.; MEADORS, G. F.; MOORE, F. E. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. **AJPH**, n. 41, p. 279-286, 1979.

DENKE, M. A. Weighing in before the fight: low-density lipoprotein cholesterol and non-high density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B as the prediction for coronary heart disease and the Best measure of therapy. **Circulation**, v. 112, n. 2, p. 3368-70, 2005.

DUNN, O. J. **Multiple comparisons using rank sums**. Technometrics, v. 6, n. 3, p. 241-52, 1964.

FERNANDEZ, M. L.; WEBB, D. The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuable tool to evaluate coronary heart disease risk. **J Am Coll Nutr**, v. 27, n. 1, p. 1-5, 2008.

FORTI, N.; DIAMENT, J. Lipoproteínas de alta densidade (HDL): aspectos metabólicos, clínicos, epidemiológicos e de intervenção terapêutica. Atualização para clínicos. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 87, n. 5, p. 671-79, 2006.

GARDNER, C. D.; FORTMANN, S. P.; KRAUSS, R. M. Association of small low-density lipoproteins particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. **JAMA**, v. 276, n. 11, p. 875-881, 1996.

GIERACH, G. et al. Hypertension, menopause and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. **J Am Coll Cardiol**, v. 47, p. 50-58, 2006. Suplemento 3.

GUS, I.; FISCHMANN, A.; MEDINA, C. Prevalência dos fatores de risco da doença arterial coronariana no estado do Rio Grande dos Sul. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 78, n. 5, p. 478-483, 2002.

HDL-Cholesterolplus2nd.generation. Indianapolis: Roche Diagnostics®, 2006. Bula.

HOLLANDER, M.; WOLFE, D. A. **Nonparametric statistical methods**. 2th ed. New York: John Wiley&Sons, 1999.

HONG, M. K. et al. Usefulness of the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting angiographic coronary artery disease in women. **Am J Cardiol**, v. 68, n. 17, p. 1646-1650, 1991.

INGELSSON, E. et al. Clinical utility of different lipid measures of prediction of coronary heart disease in men and women. **JAMA**, v. 298, n. 7, p. 776-785, 2007.

JANSSEN, I.; KATZMARZYK, P. T.; ROSS, R. Body mass index, waist circumference, and health risk. **Arch Intern Med**, n. 162, p. 2074-2079, 2002.

KHADEM-ANSARI, M. H. et al. The association between serum apolipoprotein A-I and the severity of angiographical coronary artery disease. **Singapore Med J**, v. 50, n. 6, p. 610-613, 2009.

KOENIG, W. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially health middle-age men. **Circulation**, n. 99, p. 237-42, 1999.

KONHILAS, J. P. What we know and do not know about sex and cardiac disease. **J Biomed Biotechnol**, n. 2010, p. 1-11, 2010.

KRAUSS, R. M. Is the size of low-density lipoprotein particles related to the risk of coronary heart disease? **JAMA**, v. 287, n. 6, p. 712-713, 2002.

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

LUZ, P. L.; SOLIMENE, M. C. Peculiaridades da doença arterial coronária na mulher. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 45, n. 1, p. 45-54, 1999.

MANFROI, W. C. et al. Seriam as apolipoproteínas A e B mais eficientes do que as lipoproteínas na investigação de risco de doença arterial coronariana obstrutiva? **Arq. Bras. Cardiol**, v. 72, n. 6, p. 657-662, 1999.

MANNINEM, V. et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. **Circulation**, v. 85, n. 2, p. 37-45, 1992.

MARCOVINA, S. M. et al. International federation of clinical chemistry standardization project of measurements of apolipoproteins A-I and B.III comparatibility of apolipoprotein A-I values by use of international reference material. **Clin Chem**, v. 39, n. 5, p. 773-81, 1993.

MEISINGER, C. et al. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. **Eur Heart J**, v. 26, n. 3, p. 271-278, 2005.

MILLÁN, J. et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. **Vasc. Health Risk Manag**, n. 5, p. 757-765, 2009.

MOSCA, L. et al. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. **Circulation**, n. 96, p. 2468-2482, 1997.

MYERS, G.; KIMBERLY, M. C-reactive protein. progress toward standardizing measurement for cardiovascular disease risk. **Clinical Lab News**, n. 122, p. 10-12, 2004.

NATHAN, D. M. et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. **N Engl J Med**, v. 25, p. 2643-53, 2005.

NCEP - Third Report Of The National Education Program. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 3143-3421, 2002.

ORAM, J. F.; VAUGHAN, A. M. ABCA1-mediated transport cellular cholesterol to HDL and lipoproteins. **Curr Opin Lipidol**, v. 11, n. 3, p. 253-60, 2000.

OUYANG, P.; MICHOS, E. D.; KARAS, R. H. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: lessons learned and unanswered questions. **J Am Coll Cardiol**, n. 1741-1753, 2006.

PEARSON, T. A. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers of Disease Control and Prevention of American Heart Association. **Circulation**, n. 107, p. 499-511, 2003.

POLANCZYK, C. A. Fatores de risco cardiovascular no Brasil:Os próximos 50 anos. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 84, n. 3, p. 199-201, 2005.

RIDKER, P. M. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. **N Engl J Med**, v. 347, n. 20, p. 1557-65, 2002.

RIDKER, P. M. et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B₁₀₀, standard lipids measures, lipids ratios, and CRP as risk factors of cardiovascular Disease in women. **JAMA**, v. 294, n. 3, p. 326-333, 2005.

RIFAI, N.; RIDKER, P. M. High-sensitivity C-reactive protein a novel and promising marker of coronary heart disease. **Clin Chem**, n. 47, p. 403-11, 2001.

SBC - Sociedade Brasileira De Cardiologia et al. II Consenso Brasileiro sobre dislipidemias: detecção, avaliação e tratamento. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 67, p. 109-127, 1996.

SBC - Sociedade Brasileira De Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 88, p. 1-19, 2007. Suplemento 1.

SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia; SBH - Sociedade Brasileira de Hipertensão; SBN - Sociedade Brasileira de Nefrologia. **V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**. 2006. Disponível em: <<http://itpack31.itarget.com.br/uploads/sbh/arquivos/14.pdf>>. Acesso em: 15 jan. 2011.

SCHAEFER, E. J. et al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. **J Lipid Res**, v. 35, n. 5, p. 779-92, 1994.

SCHILLINGER, M. et al. Inflammation and carotid artery-risk for atherosclerosis study (ICARAS). **Circulation**, n. 111, p. 2203-2209, 2005.

SOEDAMAH-MUTHU, S. S. et al. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe. The EUROBIAB Prospective Complication Study. **Diabetes Care**, v. 27, n. 2, p. 530-537, 2004.

THOMPSON, A.; DANESH, J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. **J Intern Med**, v. 259, n. 5, p. 481-92, 2006.

TINA-quant_a Apolipoprotein A-1 ver.2. COBAS Integra400/700/800. Indianapolis: Roche Diagnostics®, 2007. Bula.

TINA-quant_a Apolipoprotein B ver.2. COBAS Integra400/700/800. Indianapolis: Roche Diagnostics®, 2006. Bula.

TRYGLYCERIDES. Indianapolis: Roche Diagnostics®, 2008. Bula.

WAJCHENBERG, L. B. et al. Doença cardiovascular no diabetes melito tipo 1. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab**, v. 52, n. 2, p. 387-97, 2008.

WALLDINS, G.; JUNGNER, I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid modifying therapy. **J Intern Med**, v. 255, n. 2, p. 188-205, 2004.

WALLDIUS, G. et al. The apo B/apoA ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. **Clin Chem Lab Med**, v. 42, n. 12, p. 1355-1363, 2004.

WALLDIUS, G.; AASTVEIT, H.; JUNGNER, I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. **J Intern Med**, v. 256, n. 3, p. 259-266, 2006.

WENGER, N. K. Hypertension and other cardiovascular risk factors in women. **Am J Hypertens**, n. 8, p. 94-99, 1995.

WHO - World Health Organization; FAO - Food and agriculture organization of the United Nations. **Diet, nutrition and prevention of chronic diseases**. Geneva, 2003. (WHO Technical Report Series, 916).

YU, H.; RIFAI, N. High sensitivity C-reactive protein and atherosclerosis: from theory to therapy. **Clin Biochem**, n. 33, p. 601-10, 2000.

YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study): case-control study. **Lancet**, v. 364, p. 937-52, 2004.

7 ANEXO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer Nº. **119/08**

Pesquisador (a) Responsável: **José Albuquerque de Figueiredo Neto**

Equipe executora: **Mariana Aquino dos Santos Costa e José Albuquerque de Figueiredo Neto**

Tipo de Pesquisa: **Pós- Graduação.**

Registro do CEP: **509/08** Processo Nº. **5002/2008-50**

Instituição onde será desenvolvido: **Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão HU-UFMA**

Grupo: **III**

Situação: **APROVADO**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão analisou na sessão do dia **20.03.09** o processo Nº. **5002/2008-50**, referente ao projeto de pesquisa: "Utilidade clínica de diferentes medidas dos lipídios e de atividade inflamatória na detecção de doença arterial coronariana em mulheres", tendo como pesquisador (a) responsável: **José Albuquerque de Figueiredo Neto**, cujo objetivo geral é **"Determinar alterações no perfil lipídico, bem como da atividade inflamatória, em um grupo de indivíduos submetidos a angiografia coronariana, buscando estabelecer a possível correlação entre esses parâmetros e a gravidade da doença arterial coronariana"**.

Tendo apresentado pendências na época de sua primeira avaliação, veio em tempo hábil supri-las adequada e satisfatoriamente de acordo com as exigências das Resoluções que regem esse Comitê. Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em 06/07/2009 e ao término do estudo, gravado em CD ROM.

São Luís, 06 de abril de 2009.

João Inácio L. de Souza
Prof. Dr. João Inácio Lima de Souza

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da UFMA
Ethica homini habitat est

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão

Rua Barão de Itapary, 227 Centro C.E.P. 65. 020-070 São Luís – Maranhão Tel: (98) 2109-1250

E-mail cep@huufma.br

8 APÊNDICE

APENDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO INFANTIL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário (a), em uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, assine o final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua, e a outra do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida, você pode procurar:

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE
DUTRA

RUA BARÃO DE ITAPARY, 227 CENTRO – SÃO LUIS – MA CEP: 650020-070

FONE: (98) – 2109-1000

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Estudo:

UTILIDADE CLÍNICA DE DIFERENTES MEDIDAS DOS LIPÍDEOS E ATIVIDADE INFLAMATÓRIA NA DETECÇÃO DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA.

Este estudo se destina a avaliar os resultados das dosagens bioquímicas de lipidograma, apolipoproteínas A e B e proteína C reativa e relacionar com o resultado do exame de cateterismo. Este estudo é importante porque vai determinar

preventivamente o risco de o paciente enfartar e ser tratado. O estudo se inicia em 2009 e termina em 2011.

O estudo será feito da seguinte maneira: Todos os pacientes que foram encaminhados para fazer o exame de cateterismo, conforme solicitação médica, e que aceitarem participar da pesquisa, realizarão uma coleta de sangue para a realização das dosagens bioquímicas, que servirão para determinar o nível das gorduras no sangue e o nível da atividade inflamatória a fim de que com esses dados se possam determinar os fatores de risco para doença arterial coronariana.

Existe um pequeno incômodo no momento da coleta do exame, pela picada da agulha. O risco de infecção é desprezível, pois a coleta de sangue será realizada por um profissional habilitado e com materiais descartáveis fornecidos pelo pesquisador. Você contará com assistência do pesquisador, se necessário, em todas as etapas de sua participação no estudo.

Os benefícios que você deverá esperar com a sua participação, mesmo que indiretamente, serão: diagnóstico precoce da doença arterial coronariana, se presente, e encaminhamento para o especialista, para tratamento.

Sempre que você desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. A qualquer momento você poderá recusar a continuar participando do estudo e também poderá retirar seu consentimento, sem que para isto sofra qualquer penalidade ou prejuízo, ou seja, sem qualquer prejuízo da continuidade do seu acompanhamento médico. Não haverá cobranças em dinheiro, assim como os participantes não receberão qualquer quantia em troca de sua participação.

Será garantido o sigilo quanto à sua identificação e das informações obtidas pela sua participação, exceto aos responsáveis pelo estudo, e a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Eu, _____,
finalmente tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado quanto à minha participação no estudo, e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implica, concordo em dele participar e para isso, eu dou meu consentimento sem que tenha sido forçado ou obrigado, podendo ligar para o pesquisador responsável ou para o

Comitê de Ética do Hospital Universitário Presidente Dutra para esclarecer quaisquer dúvidas.

Mariana Aquino dos Santos Costa
Pesquisador
CRF – MA 1068

José Albuquerque de Figueiredo Neto
Pesquisador Responsável
CRM – MA 2758

São Luís, _____ / _____ / _____

Assinatura do sujeito ou responsável

Endereço do sujeito ou responsável

Em caso de dúvidas, esclarecimentos ou reclamações:

Pesquisador responsável:

MARIANA AQUINO DOS SANTOS COSTA

Rua dos Cedros Q.10 nº 35 São Francisco CEP: 65076-100

Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar) : 8865-0579 / 3227-2925

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE
DUTRA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Rua Barão de Itapary, 227 Centro CEP: 65020-070

Telefone: 2109-1000

APÊNDICE B - Ficha Protocolo

Nome: _____

Sexo: (1) Masculino (2) Feminino

Data de Nascimento: ____/____/____

Cor da pele: (1) Branca (2) Parda (3) Negra (4) Outra _____

Escolaridade: _____

Profissão: _____

Renda familiar: _____

Dados do Paciente:

Atividade Física Regular (no mínimo 30 min/dia 3vezes/semana: (1) Sim (2) Não

Tabagismo: (1) Sim (2) Não

Quantos/dia: _____ Parei há: _____

Etilismo: (1) Sim (2) Não

Frequência: (1) Diariamente (2) Finais de semana (3) Mensalmente (4) Raramente

(1) Hipertenso (2) Diabético (3) Insuficiência Coronária (4) AVC (5) DVP

(6) Outros _____

Uso de Medicamentos:

Hipolipemiantes: _____

Hipoglicemiantes: _____

Hipotensores: _____

Anoréxicos: _____

Outros: _____

Histórico familiar:

(1) HAS (2) DM (3) ICO (4) AVC (5) DVP (6) Outros _____

EXAME FÍSICO

PAS: _____ mmHg PAD: _____ mmHg

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Circunferência abdominal: _____

Pulsos arteriais: _____

Precórdio: _____

EXAMES LABORATORIAIS

Colesterol Total: _____ mg/dl

Colesterol HDL: _____ mg/dl

Colesterol LDL: _____ mg/dl

Colesterol VLDL: _____ mg/dl

Triglicérides: _____ mg/dl

Apolipoproteína A: _____ g/l

Apolipoproteína B: _____ g/l

PCR-us: _____ mg/dl

9 PRIMEIRO ARTIGO CIENTÍFICO

9.1 Nome do Periódico com sua classificação na WEBQUALIS da CAPES (A1, A2, B1, B2 ou B3) na área de Avaliação Medicina II

Arquivos Brasileiros de Cardiologia com sua classificação na WEBQUALIS da CAPES (B3) na área de Avaliação Medicina.

9.2 Normas editoriais/Normas para autores

1. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Arq Bras Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia, indexada no Cumulated Index Medicus da National Library of Medicine e nos bancos de dados do MEDLINE, EMBASE, LILACS, Scopus e da SciELO com citação no PubMed (United States National Library of Medicine) em inglês e português. Integrado ao sistema do Thomson Scientific, o periódico terá seu primeiro fator de impacto publicado em 2010 e, atualmente, está classificado como Qualis B3, pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (Capes) – Medicina.

2. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor-Chefe, pelo Supervisor-Editorial e pelos Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos à revisão estatística, sempre que necessário. A aceitação será feita na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

3. Seções

3.1. Editorial: todos os editoriais dos Arquivos são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

3.2. Carta ao Editor: correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

3.3. Artigo Original: Os Arquivos aceitam todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental.

3.4. Revisões: os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos, nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SciELO. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser re-classificadas como “Atualização Clínica” e publicadas nas páginas eletrônicas, na internet (ver adiante).

3.5. Comunicação Breve: experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.

3.6. Páginas Eletrônicas: Esse formato envolve a publicação de artigos na página da revista na internet, devidamente diagramados no padrão da revista, com as mesmas indexações e valor acadêmico. Todos os artigos fazem parte do sumário da revista impressa, porém só poderão ser acessados via internet, onde poderão ser impressos.

3.7. Correlação Anátomo-Clínica: apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.

3.8. Correlação Clínico-Radiográfica: apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos para a conseqüente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Ultima-se daí a conduta adotada.

3.9. Atualização Clínica: Essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito.

Trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.

3.10. Relato de Caso: casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que

ilustrem situações pouco freqüentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.

3.11. Imagem Cardiovascular: imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.

3.12. Ponto de Vista: apresenta uma posição ou opinião dos autores a respeito de um tema científico específico.

Esta posição ou opinião deve estar adequadamente fundamentada na literatura ou em sua experiência pessoal, aspectos que irão ser a base do parecer a ser emitido.

4. Processo de submissão: os manuscritos deverão ser enviados via internet, seguindo as instruções disponíveis no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br> do portal da SBC.

5. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível, porém, trabalhos que mereçam avaliação especial para publicação acelerada (“fast-track”) devem ser indicados na carta ao editor.

6. Os textos devem ser editados em word e as figuras, fotos, tabelas e ilustrações devem vir após o texto, ou em arquivos separados. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI. As Normas para Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos encontram-se em http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/informacoes_autores.asp.

7. Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os co-autores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

8. Conflito de interesses: Quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, essa possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo.

9. Ética

9.1. Os autores devem informar, no texto, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição em consoante à Declaração de Helsinki.

9.2. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996) e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) devem ser respeitados.

10. Citações bibliográficas: Os Arquivos adotam as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (www.icmje.org).

11. Idioma: os artigos devem ser redigidos em português (com a ortografia vigente) e/ou inglês.

11.1. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor(es).

11.2 Caso já tenha a versão em inglês, a mesma deve ser enviada para agilizar a publicação.

11.3 As versões inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e da SciELO (www.scielo.br), permanecendo à disposição da comunidade internacional.

12. Avaliação pelos Pares (peer review): Todos os trabalhos enviados aos ABC serão submetidos à avaliação inicial dos editores, que decidirão, ou não, pelo envio para revisão por pares (peer review), todos eles pesquisadores com publicação regular em revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação (Corpo de Revisores dos ABC <http://www.arquivosonline.com.br/conselhoderevisores/>).

12.1. Os autores podem indicar até cinco membros do Conselho de Revisores que gostariam que analisassem o artigo, assim como podem indicar até cinco revisores que não gostariam que participassem do processo.

12.2. Os revisores farão comentários gerais sobre o trabalho e decidirão se ele deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações ou rejeitado.

12.3. Os editores, de posse dos comentários dos revisores, tomarão a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento.

12.4. Quando forem sugeridas modificações, essas serão encaminhadas ao autor principal para resposta e, em seguida, aos revisores para que verifiquem se as exigências foram satisfeitas.

12.5. Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Corpo de Revisores.

12.6. Os autores têm o prazo de quinze dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A não-observância desse prazo implicará na retirada do artigo do processo de revisão.

12.7. A decisão sobre a recusa sem encaminhamento para os revisores ocorrerá em até cinco dias; sendo aceito para revisão, o parecer inicial dos revisores deverá ser produzido, sempre que possível, no prazo de cinco semanas, e o parecer final em até oito semanas, a contar da data de seu recebimento.

12.8. As decisões serão comunicadas por correio eletrônico.

12.9. Os editores não discutirão as decisões por telefone, nem pessoalmente. Todas as réplicas deverão ser submetidas por escrito para a revista.

12.10. Direitos Autorais: Os autores dos artigos aprovados deverão encaminhar para os Arquivos previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais, assinada por todos os co-autores (imprimir e preencher a carta no link: http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia_de_Direitos_Autorais.pdf

12.11. Limites de texto: A contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras. **IMPORTANTE: OS ARTIGOS SERÃO DEVOLVIDOS AUTOMATICAMENTE SEM ENVIO PARA REVISÃO CASO NÃO ESTEJAM DENTRO DOS PADRÕES DA REVISTA.**

	Artigo Original	Editorial	Artigo de Revisão Atualização Clínica	Relato de Caso	Comunicação Breve Ponto de Vista	Carta ao Editor	Imagem	Correlações
Nº máx. de autores	10	2	4	6	8	3	2	4
Título (caracteres incluindo espaços)	100	80	100	80	80	80	80	80
Título reduzido (caracteres incluindo espaços)	50	50	50	50	50	50	50	50
Resumo (nº máx. de palavras)	250	----	250	100	250	----	----	----
Nº máx. de palavras (incluindo referências)	5000	1000	6500	1500	1500	400	100	800
Nº máx. de referências	40	10	80	10	10	5	----	10
Nº máx. de tabelas + figuras	8	2	8	2	2	--	1	1

13 Os artigos deverão seguir a seguinte ordem:

13.1. Página de título

13.2. Texto

13.3. Agradecimentos

13.4. Legendas de figuras

13.5. Tabelas

13.6. Figuras

13.7. Referências

13.8. Primeira Página:

- Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, assim como um título resumido (inferior a 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo;

- Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as key words (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês;

13.9. Segunda Página:

- Resumo: O resumo deve ser estruturado em cinco seções, evitando abreviações e observando o número máximo de palavras.

Nos Relatos de Casos, o resumo deve ser não estruturado (informativo). Não cite referências no resumo:

- Fundamento (racional para o estudo);
- Objetivos;
- Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
- Resultados (apenas os principais e mais significativos);
- Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).

13.10. Texto: Deve ser dividido em introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

13.10.1. Introdução:

- Não ultrapassar mais que 350 palavras.
- Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura.

13.10.2. Métodos: Descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.

- A definição de raças só deve ser utilizada quando for possível de ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.

- Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizadas de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.

- Justifique o emprego dos seus métodos e avalie possíveis limitações.

- Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.

- Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).

- Em caso de estudos em seres humanos indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e se os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

- Ao final da sessão de métodos, indicar as fontes de financiamento do estudo.

13.10.3. Resultados: sempre que possível, subdivididos em itens para maior clareza de exposição e apoiados em número não excessivo de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Orienta-se evitar superposição dos dados como texto e tabela.

13.10.4. Discussão: relacionada diretamente ao tema a luz da literatura, salientando os aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. O último período deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

13.10.5. Conclusões

14. Agradecimentos: devem vir após o texto. Nesta seção é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.

14.1. Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.

14.2. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

15. Referências: Os *Arquivos* seguem as Normas de Vancouver.

15.1. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, formatadas sobrescritas.

15.2. Se forem citadas mais de duas referências em seqüência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Exemplo: 5-8).

15.3. Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.

15.5. As referências não podem ter o parágrafo justificado e sim alinhado à esquerda.

15.6. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.

15.7. Citar os autores da obra se forem seis ou menos ou apenas os seis primeiros seguidos de et al, se forem mais de seis.

15.8. As abreviações das revistas devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou através do site <http://www.nlm.nih.gov/pubs/libprog.html> at <http://locatorplus.gov>.

15.9. Só serão aceitas citações de revistas indexadas, ou, em caso de livros, que possuam registro ISBN (International Standard Book Number).

15.10. Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.

16. Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados nos *Arquivos*.

17. Tabelas: devem ser apresentadas quando necessárias para a efetiva compreensão do trabalho, não contendo informações redundantes já citadas no texto e numeradas por ordem de aparecimento. Indicar os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, ¶, #, **, ††, etc. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/Manual-de-Formatacao-ABC.pdf>.

18. Figuras: para a submissão, as figuras devem ter boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. As legendas das figuras devem ser formatadas em espaço duplo, estar em páginas numeradas e separadas, ordenadas após as Referências. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/Manualde-Formatacao-ABC.pdf>

19. Imagens (online): Para os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados como imagens em movimento no formato AVI ou MPEG para serem disponibilizados no site <http://www.arquivosonline.com.br>.

9.3 Artigo

ASSOCIAÇÃO ENTRE LIPÍDEOS E GRAVIDADE DA DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA

THE ASSOCIATION BETWEEN LIPIDS AND THE CORONARY ARTERY DISEASE
SEVERITY

LIPÍDEOS E GRAVIDADE DA DAC

Descritores: Apolipoproteínas. Lipídeos. Doenças cardiovasculares.

Key words: Apolipoproteins. Lipids. Cardiovascular disease.

Resumo

Introdução: Investigações realizadas com apolipoproteínas têm como objetivo identificar parâmetros mais sensíveis e específicos para a predição de eventos cardiovasculares. **Objetivo:** Avaliar a concentração dos lipídeos, apolipoproteínas e a gravidade da doença arterial coronariana em indivíduos submetidos à angiografia coronariana. **Métodos:** Estudo transversal, com 292 pacientes. Para verificar a relação entre as variáveis clínicas e laboratoriais e a doença coronariana aplicou-se o teste t de Student e Mann-Whitney, e o qui-quadrado e regressão logística para identificar seus preditores. Para correlacionar lipídeos, apolipoproteínas e a gravidade da doença coronariana usou-se a ANOVA one-way ou Kruskal-Wallis. **Resultados:** O grupo com doença coronariana apresentou idade, triglicérides, razão CT/HDL-c e VLDL-c maior e circunferência quadril, HDL-c e Apo A menor que o grupo sem doença coronariana. As mulheres com doença coronariana apresentaram triglicérides, razão CT/HDL-c e VLDL-c, maior e peso e circunferência quadril menor que as mulheres sem doença coronariana. Foram preditores para doença coronariana o sexo masculino, aumento da idade, do VLDL-c e redução da Apo A. Quanto maior o triglicérides e VLDL-c mais grave e quanto maior o HDL-c e Apo A menor a gravidade da doença coronariana. **Conclusão:** Foram preditores para doença coronariana o sexo masculino, o aumento da idade, do VLDL-c e redução da Apo A. No sexo feminino, foram preditores o aumento do peso, da circunferência quadril e dos níveis dos triglicérides, VLDL-c e CT/HDL-c. Mais grave a doença coronariana, quanto mais elevado os níveis de triglicérides e VLDL-c e menores os níveis de HDL-c e Apo A.

Abstract

Introduction: Investigations conducted with apolipoproteins to identify the most sensitive and specific parameters for predicting cardiovascular events. **Objective:** To assess the concentration of lipids, apolipoproteins and severity of coronary artery disease in a group of individuals undergoing coronary angiography. **Methods:** Transversal study, with 292 patients. To verify the relationship between clinical and laboratory variables and the coronary disease applied Student's t-test and Mann-Whitney, and the chi-square and logistic regression to identify predictors of coronary disease. To correlate lipids, apolipoproteins and severity of coronary disease used one-way ANOVA or Kruskal-Wallis. **Results:** The coronary disease group presented age, triglycerides, reason CT/HDL and VLDL-c major and hip circumference, HDL-c and apolipoprotein A smaller than group without coronary disease. Women with coronary disease presented triglycerides, reason CT/HDL and VLDL-c larger and weight and hip circumference less than women without coronary disease. Coronary disease predictors were the males, increased age, VLDL-c and reduction of apolipoprotein A. The higher triglycerides and VLDL-c and smaller HDL-c and apolipoprotein A more severity the coronary disease. **Conclusion:** Coronary disease predictors were the males, increased age, VLDL-c and reduction of apolipoprotein A. For female were predictors increased weight of hip circumference and values of triglycerides, VLDL-c and CT/HDL-c. The higher values of triglycerides and VLDL-c and lower levels of HDL-c and apolipoprotein A, more severity the coronary disease.

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) constitui uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo¹ e as dislipidemias são reconhecidas como principal fator de risco². Estudos têm demonstrado que elevadas concentrações de colesterol LDL (LDL-c) estão associados ao aumento da DAC e a relação do colesterol HDL (HDL-c) como fator de proteção cardiovascular já é bem definida^{3,4}.

A IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias⁵ recomenda a dosagem do perfil lipídico para a avaliação das dislipidemias. Com relação às apolipoproteínas, devido ao elevado custo e a ausência de informações adicionais clinicamente relevantes na maioria dos indivíduos, sua utilização na prática clínica é limitada.

Com a finalidade de demonstrar a associação das apolipoproteínas na predição de risco cardiovascular, o estudo AMORIS⁶ concluiu após análise multivariada, que a apolipoproteína B (Apo B) é o mais forte preditor de risco de DAC que o LDL-c e que a razão Apolipoproteína B/ Apolipoproteína A (Apo B/ Apo A) indica que o balanço do colesterol também é importante na predição de AVC e outros eventos cardiovasculares. O estudo INTERHEART⁷ demonstrou que a razão Apo B/Apo A está mais fortemente associada com a predição de infarto agudo do miocárdio, que os fatores de risco convencionais. O Quebec Cardiovascular Study⁸ demonstrou que a Apo B e a apolipoproteína A-I (Apo A) são importantes marcadores de patogenicidade arterial e proteção arterial respectivamente.

A Apo B é o principal componente das partículas aterogênicas do VLDL-c, LDL-c e colesterol ILDL (ILDL-c), onde cada partícula inclui uma molécula de Apo B, então, a concentração de Apo B, reflete diretamente o número de partículas aterogênicas⁹. Similarmente, a concentração de apo A reflete o número de partículas de HDL-c não aterogênicas¹⁰.

As investigações^{8,11-16} realizadas com apolipoproteínas têm como um dos objetivos identificar parâmetros mais sensíveis ou mais específicos para a predição de cardiopatias, mas apesar de alguns achados demonstrarem a eficácia das apolipoproteínas, outros apresentaram resultados discrepantes^{17,18}. Esta pesquisa teve como objetivos: avaliar a concentração dos lipídeos e apolipoproteínas em pacientes com e sem DAC e investigar a relação entre o lipidograma, as Apo A e B com a gravidade da DAC.

Métodos

Realizou-se um estudo transversal, o cálculo amostral, considerando-se a prevalência de DAC de 32%, erro amostral de 5 % e poder de teste de 90 % foi de 236 pacientes. Foram avaliados 350 pacientes, restando 292 que preencheram os critérios de inclusão e aceitaram em participar da pesquisa. Incluiu-se na pesquisa, todos os pacientes encaminhados ao serviço de hemodinâmica do Hospital Universitário Presidente Dutra (HUUFMA) de São Luís-MA, no período de 10 de abril de 2009 a 31 de julho de 2009, para a realização do exame de cateterismo, não foram inclusos na pesquisa, os pacientes encaminhados pelo serviço de urgência e emergência e os pacientes com indicação de cateterismo por outra razão que não a DAC. Ressalta-se que esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUUFMA, conforme parecer consubstanciado nº 119/08 de 6 de abril de 2009.

Os pacientes, após concordarem na participação da pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), responderam a um questionário semiestruturado, onde avaliou-se os aspectos sócio-demográficos, econômicos e antecedentes familiares, além de serem submetidos à aferição da pressão arterial, estatura, pesagem e circunferência do quadril e abdômen. Em seguida, coletou-se uma amostra de 10 ml de sangue, após jejum de 12 horas, por punção venosa, para análise dos exames laboratoriais. As dosagens do lipidograma e apolipoproteínas foram imediatamente realizadas no Setor de Bioquímica do HUUFMA, Unidade Materno Infantil, após centrifugação a 3500 rpm por 10 minutos, no aparelho COBAS INTEGRA 400 da Roche Diagnostics®.

O CT foi dosado por método colorimétrico enzimático, onde os ésteres de colesterol são clivados através da ação da colesterol esterase e produzindo colesterol livre e ácidos gordos. A reação é catalizada pela colesterol oxidase e peroxidase formando um complexo vermelho. A intensidade da cor é diretamente proporcional à concentração do colesterol, determinada após leitura em absorbância de 512 nm.

Os TRIG foram dosados por ensaio colorimétrico enzimático, onde uma lipoproteína lipase hidrolisa os triglicérides em glicerol que após oxidação e ação catalítica da peroxidase forma um corante de cor vermelha que é diretamente proporcional à concentração de triglicérides sendo determinada fotometricamente a 512 nm.

O HDL-c foi dosado por ensaio colorimétrico enzimático homogêneo direto, onde a concentração do colesterol é determinada enzimaticamente pela colesterol esterase e colesterol oxidase, a intensidade da cor do corante formado é determinada medindo-se o aumento da absorbância a 583nm.

As Apo A e B por ensaio imunoturbidimétrico (é um método de medida da redução da transmissão de luz em um meio causada pela formação de partículas) formam um precipitado com um antisoro específico que é determinado turbidimetricamente a 340 nm.

O LDL-c e VLDL-c foram calculados através da fórmula de Friedwald⁵.

O cateterismo cardíaco foi realizado por punção da artéria femoral direita sob ação de anestésico local xylocaína 2% e os resultados interpretados por médicos experientes, cegos em relação aos exames laboratoriais dos pacientes, no qual eram identificados por visualização direta, o padrão, o grau de obstrução e o número de vasos com doença. Considerou-se insuficiência coronariana a presença de obstrução nas coronárias e teste negativo para os pacientes que não possuíam obstrução arterial. A gravidade da DAC foi avaliada pelo número de vasos afetados.

A análise estatística foi processada pelo Software estatístico SAS® System versão 6.11. A análise descritiva apresentou sob forma de tabelas e os dados observados expressos pela média \pm desvio padrão e mediana, para dados numéricos, e frequência (n) e percentual (%) para dados categóricos. Com objetivo de verificar se existia relação significativa entre as variáveis clínicas e laboratoriais com DAC foram aplicados os testes t de Student, Mann-Whitney (para comparar os dados numéricos) e teste de Levene (para testar a homogeneidade da variância), além do qui-quadrado (χ^2) (para comparar os dados categóricos) e regressão logística (para identificar os preditores independentes para a DAC). Para comparar os lipídeos e apolipoproteínas entre quatro ou cinco subníveis de gravidade de DAC usou-se a ANOVA *one-way* ou Kruskal-Wallis e comparações múltiplas de Tukey ou Dunn (para identificar quais os níveis que diferem significativamente entre si). Foram utilizados métodos não paramétricos, pois algumas variáveis não apresentaram distribuição normal (Gaussiana) devido à grande dispersão dos dados e rejeição do teste de Kolmogorov-Smirnov. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

Resultados

Dos 292 pacientes estudados, 170 (58,2%) eram do sexo masculino e 188 (64,4%) apresentaram lesão aterosclerótica coronariana.

O grupo com DAC apresentou idade $63,9 \pm 9,9$ ($p=0,0003$), TRIG $153,4 \pm 105,5$ ($p=0,010$), razão CT/HDL-c $5,38 \pm 1,69$ ($p=0,007$) e VLDL-c $30,8 \pm 21,6$ ($p=0,008$) significativamente maior e circunferência do quadril (CQ) $92,7 \pm 11,2$ ($p=0,012$), HDL-c $34,7 \pm 9,6$ ($p=0,005$) e Apo A $1,17 \pm 0,275$ ($p=0,004$) significativamente menor que o grupo sem DAC. A tabela 1 demonstra a análise das variáveis clínicas e laboratoriais, na amostra.

O grupo de pacientes com DAC apresentou uma proporção de homens ($p<0,0001$), pacientes alfabetizados ($p=0,014$), casados ($p=0,014$), com renda superior a 5 salários mínimos ($p=0,017$) e com hipertensão arterial ($p=0,038$) significativamente maior que o grupo sem DAC. As demais variáveis (cor, fumo, álcool, menopausa, diabetes, insuficiência coronariana, acidente vascular cerebral) não apresentaram resultados significativos. Os dados estão demonstrados na tabela 2.

Após a estratificação da amostra por sexo, observou-se que o grupo masculino com DAC apresentou apenas idade ($p=0,0001$), significativamente maior que o grupo masculino sem DAC, as demais variáveis (peso, índice de massa corpórea (IMC), CA, CQ, PAS, PAD, CT, TRIG, HDL-c, LDL-c, VLDL-c, razões CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, Apo A, Apo B e razão Apo B/Apo A) não apresentaram significância estatística. O grupo feminino com DAC apresentou TRIG ($p=0,005$), razão CT/HDL-c ($p=0,028$) e VLDL-c ($p=0,003$) significativamente maior e peso ($p=0,036$) e circunferência quadril (CQ) ($p=0,048$) significativamente menor que o grupo feminino sem DAC, as demais variáveis (idade, IMC, CA, PAS, PAD, CT, HDL-c, LDL-c, Apo A, Apo B, e razões LDL-c/HDL-c e Apo B/Apo A) não apresentaram significância estatística. A tabela 3 representa a análise das variáveis clínicas e laboratoriais nos homens e nas mulheres.

A análise de regressão logística foi realizada para avaliar a influência simultânea das variáveis preditoras sobre a DAC na amostra total. Observou-se que foram preditores independentes significativos para DAC o sexo masculino ($p=0,001$), o aumento da idade em anos ($p<0,0001$) e o aumento do VLDL-c em mg/dl ($p=0,002$), já as demais variáveis não apresentaram contribuição independente. Além disso, observou-se que a redução de Apo A mostrou uma forte tendência

($p=0,049$) como preditora de DAC na amostra em estudo. Estes resultados estão dispostos na tabela 4.

Devido a um pequeno número de pacientes ($n=29$) com lesões na TCE, esta variável não pôde ser analisada.

Verificou-se a existência de diferença significativa nos lipídeos e apolipoproteínas e a gravidade da DAC, considerando-se para este fim: pacientes sem DAC, pacientes apresentando lesões em um vaso (1VL), dois vasos (2VL) e três vasos (3VL) e concluiu-se que segundo o teste de comparações múltiplas de Dunn, os pacientes sem DAC apresentaram valores de TRIG significativamente menores que os pacientes com DAC, independente da gravidade da DAC ($p=0,031$) e o mesmo aconteceu com os níveis de VLDL-c ($p=0,025$).

Segundo o teste de comparações múltiplas de Tukey, os pacientes sem DAC apresentaram valores de HDL-c significativamente maiores que os pacientes com DAC ($p=0,010$), o mesmo aconteceu com a Apo A ($p= 0,005$), não existindo diferença significativa entre os demais níveis de gravidade. Observou-se que não existe diferença significativa, entre os demais lipídeos e razões lipídicas, e os níveis de gravidade da DAC, como demonstrado na tabela 5.

Discussão

Neste estudo, a gravidade da DAC, avaliada pelo número de artérias coronarianas acometidas, esteve associada de maneira independente com níveis aumentados de triglicerídeos, VLDL-C e diminuição dos níveis de HDL-c e Apo A.

HDL:

Estudos já demonstraram o papel protetor de níveis elevados de HDL-c na prevenção de eventos cardiovasculares bem como o papel de sua elevação na regressão de placas ateroscleróticas documentadas pela ultra-sonografia coronariana¹⁹⁻²².

Castelli e cols.¹⁹, após análise do primeiro relatório do Estudo de Framingham, demonstraram que os níveis de CT e HDL-c, mesmo fora do jejum, estão relacionados com o desenvolvimento de DAC em homens e mulheres com idades entre 40 e 82 anos.

Em outro estudo, Castelli e cols.²⁰ analisaram os níveis lipídicos em jejum de 6.859 homens e mulheres de diferentes ascendências e com idade a partir de 40 anos de diversas cidades dos Estados Unidos, e comprovaram que os níveis médios

de HDL-c foram menores em pessoas com DAC, e que esta relação inversa não diminuiu mesmo após ajuste para os níveis de LDL-c e TRIG, que também estavam diretamente relacionados à prevalência de DAC.

Alsheikh e cols.²¹, em estudo de revisão que objetivava a compreensão do papel do HDL-c e o uso de estatinas, demonstraram que mesmo após a terapia com estes fármacos, havia relação significativa e independente entre HDL-c e o risco de DAC.

Taylor e cols.²², em estudo duplo cego e controlado por placebo em 167 pacientes com idade média de 67 anos com diagnóstico de DAC e baixos níveis de HDL-c, após tratamento uma vez por dia com niacina de liberação prolongada adicionado à terapêutica de base de estatinas comprovaram a redução da progressão aterosclerótica.

Dados relativos à associação do HDL-c com uma maior prevalência de DAC, bem como com a sua gravidade são controversos.

Pearson e cols.²³ avaliaram 483 homens e mulheres submetidos à angiografia coronariana, e observaram uma relação independente e significativa do comprometimento de um maior número de artérias coronárias com níveis reduzidos de HDL-c, independente do sexo e da idade.

Tarchalski e cols.²⁴ avaliaram 141 pacientes submetidos a cineangiocoronografia para diagnóstico de DAC e observaram uma correlação negativa entre os níveis de HDL-c e a gravidade da DAC.

Por outro lado, Holmes e cols.²⁵, em estudo que avaliou 431 pacientes submetidos à angiografia coronariana não demonstraram associação entre os níveis de HDL-c e a gravidade da DAC. Reardon e cols.²⁶ estudaram 65 homens e 42 mulheres submetidos à angiografia coronariana, por suspeita de DAC e também não encontraram associação entre os níveis de HDL-c e a gravidade da DAC.

Romm e cols.¹⁵, em estudo realizado em 125 homens e 72 mulheres, correlacionaram o HDL-c com a extensão e a gravidade da DAC em homens, o que não foi observado nas mulheres, porém nestas, a razão CT/HDL-c esteve relacionada com a extensão da DAC.

Mais recentemente, Alber e cols.²⁷ estudaram 5.641 pacientes submetidos a angiografia coronariana. Eles demonstraram uma associação independente e significativa entre baixos níveis de HDL-c e a gravidade da DAC, avaliada pelo número de vasos acometidos, o que está de acordo com nossos resultados.

As apolipoproteínas são importantes componentes das partículas lipoprotéicas, e atualmente vêm sendo foco de inúmeras pesquisas, devido apresentarem algumas vantagens em relação às tradicionais medidas lipídicas, como a não necessidade de jejum para a coleta². Contudo, algumas desvantagens como custo elevado¹⁷ e limitações da sua metodologia ainda dificultam a utilização na rotina clínica⁵.

Apo A

Gérald Luc e cols.²⁸ no PRIME Study, em estudo de coorte prospectivo realizado na França e na Irlanda do Norte, demonstraram após regressão logística que a Apo A foi mais preditora de eventos coronarianos que o HDL-c.

Walldius e Jungner²⁹ em estudo de revisão que visava comparar o potencial do HDL-c e da Apo A na predição de eventos cardiovasculares, demonstraram a relação inversa do HDL-c e da Apo A na predição de doenças cardiovasculares, quanto mais elevados seus níveis, menor o risco.

Dahlen e cols.³⁰, estudando 307 pacientes submetidos à cineangiocoronografia observaram que a Apo A associada de maneira independente e significativa com a presença de DAC tem uma tendência a associar-se com a gravidade das lesões.

Em contradição a diversas pesquisas, Meisinger e cols.¹⁸, não encontraram associação significativa da Apo A para estimar futuros eventos coronarianos quando estudaram 1.414 homens e 1.436 mulheres com idade entre 35 a 64 anos não portadores de doença coronária que participaram do estudo Monica/Kora.

Nordestgaard e cols.³¹, em estudo realizado com objetivo de avaliar criticamente as lipoproteínas como fator de risco cardiovascular, assim como rastrear estratégias terapêuticas para manter as lipoproteínas em níveis desejáveis, demonstraram que o aumento dos níveis de Apo A está relacionado à gravidade da DAC e com o número de vasos afetados.

Khadem-Ansari e cols.³, em estudo de caso controle realizado em 106 pacientes submetidos à angiografia coronariana e 100 pacientes aparentemente normais na população iraniana, demonstraram uma relação direta entre os níveis de Apo A, gravidade da DAC e o número de vasos afetados, que foi concordante com o resultado deste estudo.

Apo B

Lamarche e cols.⁸, em estudo realizado com 2.155 homens cujas idades variavam entre 45 a 76 anos enfatizaram a importância da Apo B como fator de risco para DAC, contudo a relação da Apo A foi considerada de baixa magnitude tendo perdido relevância após regressão logística. Estes dados discordam dos achados desta pesquisa, onde a Apo B não apresentou significância estatística e a Apo A foi preditora de DAC.

Shai e cols.³², em estudo realizado com 32.826 mulheres participantes do Nurse's Health Study, concluíram que a Apo B foi a medida que apresentou menor importância na predição de risco coronariana, e que o HDL-c foi melhor discriminador de risco, o que coincide com os resultados deste estudo.

Razão ApoB/ Apo A

Walldius e cols.¹², em pesquisa realizada com 69.030 homens e 57.168 mulheres concluíram que a elevação dos níveis de Apo B e da razão Apo B/ Apo A estão fortemente associados ao aumento do risco de eventos coronarianos, enquanto que o aumento da Apo A atua como fator de proteção.

Enkhmaa e cols.³³, em estudo realizado com 528 americanos de origem africana e europeia portadores de síndrome metabólica, concluíram que a razão Apo B/Apo A foi melhor preditor de risco coronariano, principalmente nos pacientes de origem africana.

Van der Steeg e cols.¹³, em estudo de caso controle, realizado com 2.380 pacientes, aparentemente saudáveis, demonstraram que apesar de a razão Apo B/Apo A estar independentemente associada à DAC, pouco acrescenta para avaliação de risco.

Lima e cols.³⁴, em estudo realizado com 90 pacientes portadores de DAC e AVC e 38 pacientes sem DAC, na cidade de Belo Horizonte, estado de Minas Gerais, Brasil, concluíram que a razão Apo B/Apo A foi importante para identificar um aumento na tendência para aterosclerose coronariana e cerebral, contudo sem demonstrar associação estatística após regressão logística. Em outro estudo realizado em 123 pacientes com idade entre 42 e 65 anos de ambos os sexos, os mesmos pesquisadores³⁵, visando associar a razão Apo B/Apo A com a presença de grau crescente de aterosclerose coronariana (número de artérias comprometidas), não encontraram resultados estatisticamente significativos, apesar de os pacientes

com DAC apresentarem razão Apo B/Apo A mais elevado que em pacientes sem DAC, o que coincide com nossos resultados.

TRIGLICÉRIDES

Os TRIG elevados são vistos como um marcador metabólico sinalizando para outras alterações lipídicas com potencial aterogênico. Por si só, ele não parece elemento aterogênico segundo dados epidemiológicos, experimentais e clínicos^{36,37}.

Manfroi e cols.³⁸, em estudo realizado com 161 pacientes que se submeteram à ciencoronariografia, demonstraram que o aumento dos níveis de TRIG teve relação maior que o aumento isolado do colesterol no número de artérias coronárias comprometidas, e que a dosagem das Apo A e B não apresentam vantagens para determinar o risco coronariano quando comparado às tradicionais medidas lipídicas, que coincide em parte com os achados desta pesquisa, uma vez que houve associação significativa entre a Apo A, os TRIG e a gravidade da DAC.

Kim e cols.¹, estudando 544 pacientes coreanos, concluíram que os TRIG e a Apo B são independentes marcadores para DAC, e que a razão Apo B/ Apo A representa uma informação adicional às tradicionais medidas lipídicas na predição de risco.

Sharrett e cols.¹⁶, em estudo realizado após 10 anos de acompanhamento em 12.339 pacientes que participaram do estudo Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), concluíram que LDL-C, HDL-C, TRIG são importantes preditores de DAC, principalmente em mulheres.

Hong e cols.³⁹ investigaram a relação entre lipídios e DAC estabelecida por angiografia coronariana em 108 mulheres e correlacionaram elevados níveis de TRIG com DAC, assim como a razão CT/HDL-c demonstrou ser a mais preditiva em relação à presença, extensão e gravidade da DAC, o que é concordante em parte com os achados deste estudo, visto que se encontrou associação significativa entre a razão CT/HDL-c e TRIG e DAC em mulheres, mas a razão CT/HDL-c não demonstrou associação com a gravidade da DAC.

Razão CT/HDL

Apesar de não se ter encontrado significância estatisticamente significativa, a razão CT/HDL-c apresentou uma forte tendência de associação quando relacionada à gravidade da DAC, pois quanto maior seu nível, maior a quantidade de vasos lesados.

Hong e cols.³⁹, em pesquisa realizada com 108 mulheres demonstraram forte associação entre a razão CT/HDL-c com a presença, extensão (número de vasos) e a gravidade (estenose) da DAC, principalmente quando os níveis de CT são superiores a 200 mg/dl.

Ridker e cols.¹⁴, em estudo de coorte prospectivo, realizado com 15.632 mulheres cuja idade era a partir de 45 anos, demonstraram que a razão CT/HDL-c foi melhor preditor de risco coronariano que a medida das apolipoproteínas.

Ingleson e cols.², em estudo prospectivo realizado com 3.322 pacientes que participaram do estudo de Framingham, não encontraram associação significativa para a razão Apo B/ Apo A na predição de futuros eventos coronarianos, quando comparado à razão CT/HDL-c, sugerindo ainda que a realização da dosagem das Apo A e B são desnecessárias quando as tradicionais medidas lipídicas puderem ser realizadas, o que foi concordante com os resultados deste estudo.

Limitação do estudo

Este estudo apresenta algumas limitações, como um número pequeno de participantes e devido ao fato de que os pacientes foram encaminhados ao serviço de hemodinâmica por suspeita de problemas cardiovasculares.

Relevância clínica

No Brasil, existem poucos trabalhos que relacionam a gravidade da DAC e as apolipoproteínas, principalmente realizados na região Nordeste. Esta pesquisa demonstrou que não existe necessidade de incluir a dosagem de apolipoproteínas na rotina clínica dos pacientes, uma vez que estas não apresentaram superioridade na predição de eventos coronarianos, quando disponível a dosagem das tradicionais medidas lipídicas.

Conclusão

Foram preditores para DAC: o sexo masculino, o aumento da idade e do VLDL-c e a redução da Apo A. Após estratificação da amostra por sexo, no sexo feminino, foram preditores da DAC o aumento do peso, da CQ e dos valores dos TRIG, VLDL-c e CT/HDL-c, e no masculino o aumento da idade. Maior a gravidade da DAC, quanto mais elevado os níveis de TRIG e VLDL-c e menores os níveis de HDL-c e Apo A.

Referências

1. Kim HK, Chang SA, Choi EK, Kim YJ, Kim HS, Sohn DW, et al. Association between plasma lipids and apolipoproteins and coronary artery disease: a cross-sectional study in a low-risk Korean population. *Int J Cardiol.* 2005; 101(3): 435-40.
2. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA.* 2007; 298(7): 776-84.
3. Khadem-Ansari MH, Rasmi Y, Rahimi-Pour A, Jafarzadeh M. The association between serum apolipoprotein A-I and apolipoprotein B and the severity of angiographical coronary artery disease. *Singapore Med.* 2009; 50(6): 610-13.
4. Barter PJ, Rye KA. The rationale for using Apo A-I as a clinical marker of cardiovascular risk. *J Inter Med.* 2006; 259(5): 447-54.
5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88(suppl1): 1-19.
6. Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Intern Med.* 2006; 259(3): 259-90.
7. Lima LM, carvalho MG, Sousa MO. Índice apo B/apo A-I e predição de risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88(6): 187-90.
8. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagen GR, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation.* 1996; 94: 273-78.
9. Chan DC, Watts GF. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *QJM.* 2006; 45(1): 277-87.
10. Fernandez ML, Webb D. The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuable tool to evaluate coronary heart disease risk. *Am Coll Nutr.* 2008; 27(1): 1-5.
11. Norma A, Yokosuka T, Kitamura K. Plasma lipids and apolipoproteins as discriminators for presence and severity of angiographically defined coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1983; 49(1): 1-7.
12. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med.* 2004; 42(12): 1355-63.

13. van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El-Harchaoui K, Stroes ESG, Sandhu MS, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med.* 2007; 146(9): 640-8.
14. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B-100, standard lipids measures, lipid ratios and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA.* 2005; 294(3): 326-333.
15. Romm PA, Green CE, Reagan K, Rackley CE. Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1991; 67(6): 479-83.
16. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary Heart Disease Prediction From Lipoprotein Cholesterol Levels, Triglycerides, Lipoprotein(a), Apolipoproteins A-I and B, and HDL Density Subfractions The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2001; 104: 1108-1113.
17. Manfro WC, Zago AJ, Alves A, Brisolar ML, Souza J, Candiago RH, et al. Seriam as apolipoproteínas A e B mais eficientes do que as lipoproteínas na investigação de risco de doença arterial coronariana obstrutiva? *Arq Bras Cardiol.* 1999; 72(6): 657-62.
18. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J.* 2005; 26: 271-278.
19. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *JAMA.* 1986; 256(20): 2835-8.
20. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation.* 1977; 55(5): 767-72.
21. Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. High-density lipoprotein cholesterol in the cardiovascular equation: does the 'good' still count? *Atherosclerosis.* 2005; 180(2): 217-23.
22. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation.* 2004; 110(23): 3512-7.

23. Pearson TA, Bulkley BH, Achuff BH, Achuff SC, Kwiterovich PO, Gordis L. The association of low levels of HDL cholesterol and arteriographically defined coronary artery disease. *Am J Epidemiol.* 1979; 109(3): 285-95.
24. Tarchalski J, Guzik P, Wysocki H. Correlation between the extent of coronary atherosclerosis and lipid profile. *Mol Cell Biochem.* 2003; 246(1-2): 25-30.
25. Holmes JR, Elveback LR, Frye RL, Kottke BA, Ellefson RD. Association of risk factor variables and coronary artery disease documented with angiography. *Circulation,* 1981; 63: 293-299.
26. Reardon MF, Nestel PJ, Craig IH, Harper RW. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation.* 1985; 71(5): 881-8.
27. Alber HF, Wanitschek MM, Waha S, Ladurner A, Suessenbacher A, Dörler J, et al. High-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and prevalence and severity of coronary artery disease in 5641 consecutive patients undergoing coronary angiography. *Eur J Clin Invest.* 2008; 38(6): 372-380.
28. Luc G, Bard JM, Ferrières J, Evans A, Amouyel P, Arveiler, D et al. Value of HDL Cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease. The PRIME Study. *American Heart Association.* 2002; 22(7): 1155-61.
29. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein A-I versus HDL cholesterol in the prediction of risk for myocardial infarction and stroke. *Curr Opin Cardiol.* 2007; 22(4): 359-67.
30. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto Junior AM. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation.* 1986; 74(4): 758-65.
31. Nordestgaard¹ BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2844-2853.
32. Shai RD, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women potential implications for clinical guidelines. *Circulation.* 2004; 110: 2824-2830.
33. Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang Z, Pearson TA, Berglund L. Usefulness of apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I ratio to predict coronary artery disease independent of the metabolic syndrome in African Americans. *Am J Cardiol.* 2010; 106:1264-69.

34. Lima LM, Carvalho MG, Sabino AP, Mota APL, Fernandes AP, Sousa MO. ApoB/apoA-I ratio in central and peripheral arterial diseases. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(7): 1160-65.
35. Lima LM, Carvalho MG, FONSECA NETO CP, Garcia JCF, Sousa MO. Doença arterial coronariana: ausência de associação entre o índice apo B/apo A-I e o grau de aterosclerose. *RBAC.* 2008; 40(2): 91-95.
36. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2º Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias: detecção, avaliação e tratamento. *Arq Bras Cardiol.* 1996; 67-79.
37. Third Report of the National Education Program. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106(25): 3143-421.
38. Manfro WC, Carlos W. Risk factors and anatomic profile in coronary artery disease: a 30 year experience. *Rev. HCPA & Fac. Med. Univ. Fed. Rio Gd. do Sul.* 2006; 26(1): 63-67.
39. Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Usefulness of the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting angiographic coronary artery disease in women. *Am J Cardiol.* 1991; 64(17): 1646-50.

Tabela 1 - Análise das variáveis clínicas e laboratoriais em pacientes com e sem DAC. São Luís, Maranhão, 2011.

Variável	Com DAC			Sem DAC (controle)			p ^t
	n*	média±DP	Mediana	n	média±DP	Mediana	
Idade (anos)	188	63,9 ± 9,9	64	104	58,9±11,8	59	0,0003
Peso (Kg)	185	65,0± 13,1	64	99	66,1±13,3	65	0,47
IMC (Kg/m ²)	184	26,6± 4,2	26,2	97	27,3±5,1	26,4	0,26
CA (cm)	178	92,2± 11,5	92	96	93,7±13,0	93,5	0,34
CQ (cm) ^f	178	92,7±11,2	93	95	96,4±11,9	97	0,012
PAS (mmHg)	188	142,9±25,0	140	102	142,0±25,9	140	0,75
PAD (mmHg)	188	83,2±12,5	80	102	85,1±13,5	80	0,22
Col (mg/dl)	188	178,8±53,4	174	104	177,4±45,0	171,5	0,82
TRIG (mg/dl)	188	153,4±105,5	134,5	104	128,0±68,7	116	0,010
HDL-c (mg/dl)	188	34,7±9,6	33	104	38,5±11,7	37	0,005
LDL-c (mg/dl)	188	113,6±46,9	108	103	112,8±34,2	112	0,67
VLDL-c (mg/dl)	188	30,8±21,6	27	104	27,2±28,2	23	0,008
Razão CT/HDL	188	5,38±1,69	5,18	104	4,88±1,38	4,85	0,007
Razão LDL/HDL	187	3,43±1,42	3,26	103	3,13±1,10	3,08	0,17
Apo A (g/l)	188	1,17±0,275	1,17	104	1,27±0,319	1,23	0,004
Apo B (g/l)	188	0,933±0,325	0,905	104	0,937±0,268	0,94	0,90
Razão Apo B/A	188	0,820±0,286	0,785	104	0,765±0,232	0,765	0,073

(*) Os valores de n diferem devido a impossibilidade de aferição ou de cálculo das variáveis; (t) teste t Student para amostras independentes ou teste de Mann-Whitney; DP - Desvio Padrão; CA - Circunferência abdominal; CQ - Circunferência quadril; PAS - Pressão arterial sistólica; PAD - Pressão arterial diastólica.

Tabela 2 – Análise das variáveis clínicas categóricas em pacientes com e sem DAC. São Luís, Maranhão, 2011.

Variável	Categoria	Com DAC		Sem DAC		p *
		n	%	n	%	
Sexo	Masculino	125	66,5	45	43,3	< 0,0001
	Feminino	63	33,5	59	56,7	
Escolaridade	Analfabeto	36	19,2	27	27,0	0,014
	Alfabetizado	65	34,5	21	21,0	
	Ens. Fundamental	38	20,2	32	32,0	
	Ens.médio/superior	49	26,1	20	20,0	
Estado civil	Solteiro	19	10,1	21	21,0	0,014
	Casado	138	73,4	58	58,0	
	Viúvo/separado	31	16,5	21	21,0	
Renda	Até 1 SM	54	28,7	45	43,3	0,017
	2 a 5 SM	99	52,7	49	47,1	
	>5 SM	35	18,6	10	9,6	
HAS	Sim	143	77,3	68	66,0	0,038
	Não	42	22,7	35	34,0	

(*) teste do qui-quadrado(χ^2); (†) Os valores de n diferem devido a impossibilidade de aferição ou recusa do paciente em responder algumas perguntas do questionário; HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

Tabela 3 - Análise das variáveis clínicas e laboratoriais nos pacientes com e sem DAC, estratificado por sexo. São Luís, Maranhão, 2011.

Homens		Com DAC		Sem DAC			
Variável	n*	média ± DP	Mediana	n	média ± DP	Mediana	p [†]
Idade	125	64,1±9,6	64	45	56,9±11,9	59	0,0001
Mulheres		Com DAC		Sem DAC			
Variável	n	média±DP	Mediana	n	média±DP	Mediana	p
Peso	63	58,5±10,3	57,6	56	63,0±13,0	62,8	0,036
CQ	61	93,0±11,6	95	53	97,7±13,4	99	0,048
TRIG	63	182,2±154,6	140	59	132,2±74,4	122	0,005
CT/HDL	63	5,44±1,93	5,12	59	4,78±1,32	4,7	0,028
VLDL-c	63	36,2±31,0	28	59	29,4±35,9	24	0,003

(*) Os valores de n diferem devido a impossibilidade de aferição ou de cálculo das variáveis; (†) DP - Desvio Padrão; (‡) teste t de Student para amostras independentes ou Mann-Whitney; CA - Circunferência Abdominal.

Tabela 4 - Regressão logística para DAC.São Luís,Maranhão,2011.

Variável significativa	Coefficiente	EP'	p	RR	IC de 95%
Sexo masculino	0,9275	0,2880	0,001	2,53	1,44 - 4,45
Idade	0,0516	0,0133	0,0001	1,05	1,03 - 1,08
VLDL-c	0,0356	0,0107	0,001	1,04	1,01 - 1,06
Apo A	- 0,9802	0,5001	0,049	0,38	0,14 - 0,99

(*) EP – Erro padrão; (□) risco relativo

Tabela 5 – Análise dos lipídeos e apolipoproteínas segundo a gravidade da DAC. São Luís, Maranhão, 2011.

Variável	Sem DACI(n=111) Média±DP* mediana	1VL (n=61) [†] Média ±DP mediana	2VL(n=50) [†] Média ±DP mediana	3VL(n=70) [†] Média ±DP mediana	p [†]
Colesterol(mg/dl)	177,3±44,6 171,5	185,8±52,4 184	173,7±61,0 174	176,7±50,0 169	0,59
Triglicérides(mg/dl)	126,7±66,6 114,5	159,0±86,9 132	145,8±67,4 136,5	158,9±142,5 142	0,031
HDL-c(mg/dl)	38,5±12,7 36,5	35,7±8,4 36	34,4±9,9 32,5	33,7±7,7 33	0,010
LDL-c(mg/dl)	112,9±34,3 112	118,3±41,1 112	110,0±54,8 105,5	112,1±47,1 104	0,42
VLDL-c(mg/dl)	26,9±27,2 23	31,7±17,4 26	29,0±13,7 27	32,4±29,5 28	0,025
Razão CT/HDL-c	4,90±1,40 4,91	5,40±1,71 5,16	5,29±1,69 4,90	5,44±1,71 5,41	0,088
Razão LDL/HDL	3,16±1,13 3,12	3,44±1,29 3,32	3,35±1,41 3,13	3,47±1,55 3,29	0,67
Apo A(g/l)	1,28±0,34 1,22	1,21±0,23 1,20	1,16±0,32 1,16	1,13±0,21 1,10	0,005
Apo B(g/l)	0,94±0,27 0,94	0,97±0,33 0,94	0,90±0,34 0,87	0,93±0,32 0,88	0,73
Razão ApoB/A	0,77±0,24 0,77	0,81±0,26 0,78	0,82±0,28 0,77	0,84±0,31 0,82	0,33

(*) ANOVA one-way ou de Kruskal-Wallis; (†) Os valores de n são inferiores ao total de pacientes com DAC devido o descarte de pacientes que apresentaram lesões de Tronco de Coronária Esquerda; DP - Desvio Padrão; VL - Vaso Lesado

10 SEGUNDO ARTIGO CIENTÍFICO

10.1 Nome do Periódico com sua classificação na WEBQUALIS da CAPES (A1, A2, B1, B2 ou B3) na área de Avaliação Medicina II

Arquivos Brasileiros de Cardiologia com sua classificação na WEBQUALIS da CAPES (B3) na área de Avaliação Medicina.

10.2 Normas editoriais/Normas para autores

1. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Arq Bras Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia, indexada no Cumulated Index Medicus da National Library of Medicine e nos bancos de dados do MEDLINE, EMBASE, LILACS, Scopus e da SciELO com citação no PubMed (United States National Library of Medicine) em inglês e português. Integrado ao sistema do Thomson Scientific, o periódico terá seu primeiro fator de impacto publicado em 2010 e, atualmente, está classificado como Qualis B3, pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (Capes) – Medicina.

2. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor-Chefe, pelo Supervisor-Editorial e pelos Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos à revisão estatística, sempre que necessário. A aceitação será feita na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

3. Seções

3.1. Editorial: todos os editoriais dos Arquivos são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

3.2. Carta ao Editor: correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

3.3. Artigo Original: Os Arquivos aceitam todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental.

3.4. Revisões: os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos, nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou Scielo. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser re-classificadas como “Atualização Clínica” e publicadas nas páginas eletrônicas, na internet (ver adiante).

3.5. Comunicação Breve: experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.

3.6. Páginas Eletrônicas: Esse formato envolve a publicação de artigos na página da revista na internet, devidamente diagramados no padrão da revista, com as mesmas indexações e valor acadêmico. Todos os artigos fazem parte do sumário da revista impressa, porém só poderão ser acessados via internet, onde poderão ser impressos.

3.7. Correlação Anátomo-Clínica: apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.

3.8. Correlação Clínico-Radiográfica: apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos para a conseqüente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Ultima-se daí a conduta adotada.

3.9. Atualização Clínica: Essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito.

Trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.

3.10. Relato de Caso: casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que

ilustrem situações pouco freqüentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.

3.11. Imagem Cardiovascular: imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.

3.12. Ponto de Vista: apresenta uma posição ou opinião dos autores a respeito de um tema científico específico.

Esta posição ou opinião deve estar adequadamente fundamentada na literatura ou em sua experiência pessoal, aspectos que irão ser a base do parecer a ser emitido.

4. Processo de submissão: os manuscritos deverão ser enviados via internet, seguindo as instruções disponíveis no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br> do portal da SBC.

5. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível, porém, trabalhos que mereçam avaliação especial para publicação acelerada (“fast-track”) devem ser indicados na carta ao editor.

6. Os textos devem ser editados em word e as figuras, fotos, tabelas e ilustrações devem vir após o texto, ou em arquivos separados. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI. As Normas para Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos encontram-se em http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/informacoes_autores.asp.

7. Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os co-autores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

8. Conflito de interesses: Quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, essa possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo.

9. Ética

9.1. Os autores devem informar, no texto, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição em consoante à Declaração de Helsinki.

9.2. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996) e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) devem ser respeitados.

10. Citações bibliográficas: Os Arquivos adotam as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (www.icmje.org).

11. Idioma: os artigos devem ser redigidos em português (com a ortografia vigente) e/ou inglês.

11.1. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor(es).

11.2 Caso já tenha a versão em inglês, a mesma deve ser enviada para agilizar a publicação.

11.3 As versões inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e da Scielo (www.scielo.br), permanecendo à disposição da comunidade internacional.

12. Avaliação pelos Pares (peer review): Todos os trabalhos enviados aos ABC serão submetidos à avaliação inicial dos editores, que decidirão, ou não, pelo envio para revisão por pares (peer review), todos eles pesquisadores com publicação regular em revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação (Corpo de Revisores dos ABC <http://www.arquivosonline.com.br/conselhoderevisores/>).

12.1. Os autores podem indicar até cinco membros do Conselho de Revisores que gostariam que analisassem o artigo, assim como podem indicar até cinco revisores que não gostariam que participassem do processo.

12.2. Os revisores farão comentários gerais sobre o trabalho e decidirão se ele deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações ou rejeitado.

12.3. Os editores, de posse dos comentários dos revisores, tomarão a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento.

12.4. Quando forem sugeridas modificações, essas serão encaminhadas ao autor principal para resposta e, em seguida, aos revisores para que verifiquem se as exigências foram satisfeitas.

12.5. Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Corpo de Revisores.

12.6. Os autores têm o prazo de quinze dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A não-observância desse prazo implicará na retirada do artigo do processo de revisão.

12.7. A decisão sobre a recusa sem encaminhamento para os revisores ocorrerá em até cinco dias; sendo aceito para revisão, o parecer inicial dos revisores deverá ser produzido, sempre que possível, no prazo de cinco semanas, e o parecer final em até oito semanas, a contar da data de seu recebimento.

12.8. As decisões serão comunicadas por correio eletrônico.

12.9. Os editores não discutirão as decisões por telefone, nem pessoalmente. Todas as réplicas deverão ser submetidas por escrito para a revista.

12.10. Direitos Autorais: Os autores dos artigos aprovados deverão encaminhar para os Arquivos previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais, assinada por todos os co-autores (imprimir e preencher a carta no link: http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia_de_Direitos_Autorais.pdf

12.11. Limites de texto: A contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras. **IMPORTANTE: OS ARTIGOS SERÃO DEVOLVIDOS AUTOMATICAMENTE SEM ENVIO PARA REVISÃO CASO NÃO ESTEJAM DENTRO DOS PADRÕES DA REVISTA.**

	Artigo Original	Editorial	Artigo de Revisão Atualização Clínica	Relato de Caso	Comunicação Breve Ponto de Vista	Carta ao Editor	Imagem	Correlações
Nº máx. de autores	10	2	4	6	8	3	2	4
Título (caracteres incluindo espaços)	100	80	100	80	80	80	80	80
Título reduzido (caracteres incluindo espaços)	50	50	50	50	50	50	50	50
Resumo (nº máx. de palavras)	250	----	250	100	250	----	----	----
Nº máx. de palavras (incluindo referências)	5000	1000	6500	1500	1500	400	100	800
Nº máx. de referências	40	10	80	10	10	5	----	10
Nº máx. de tabelas + figuras	8	2	8	2	2	--	1	1

13 Os artigos deverão seguir a seguinte ordem:

13.1. Página de título

13.2. Texto

13.3. Agradecimentos

13.4. Legendas de figuras

13.5. Tabelas

13.6. Figuras

13.7. Referências

13.8. Primeira Página:

- Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, assim como um título resumido (inferior a 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo;

- Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as key words (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês;

13.9. Segunda Página:

- Resumo: O resumo deve ser estruturado em cinco seções, evitando abreviações e observando o número máximo de palavras.

Nos Relatos de Casos, o resumo deve ser não estruturado (informativo). Não cite referências no resumo:

- Fundamento (racional para o estudo);
- Objetivos;
- Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
- Resultados (apenas os principais e mais significativos);
- Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).

13.10. Texto: Deve ser dividido em introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

13.10.1. Introdução:

- Não ultrapassar mais que 350 palavras.
- Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura.

13.10.2. Métodos: Descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.

- A definição de raças só deve ser utilizada quando for possível de ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.

- Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizadas de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.

- Justifique o emprego dos seus métodos e avalie possíveis limitações.

- Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.

- Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).

- Em caso de estudos em seres humanos indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e se os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

- Ao final da sessão de métodos, indicar as fontes de financiamento do estudo.

13.10.3. Resultados: sempre que possível, subdivididos em itens para maior clareza de exposição e apoiados em número não excessivo de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Orienta-se evitar superposição dos dados como texto e tabela.

13.10.4. Discussão: relacionada diretamente ao tema a luz da literatura, salientando os aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. O último período deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

13.10.5. Conclusões

14. Agradecimentos: devem vir após o texto. Nesta seção é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.

14.1. Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.

14.2. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

15. Referências: Os *Arquivos* seguem as Normas de Vancouver.

15.1. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, formatadas sobrescritas.

15.2. Se forem citadas mais de duas referências em seqüência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Exemplo: 5-8).

15.3. Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.

15.5. As referências não podem ter o parágrafo justificado e sim alinhado à esquerda.

15.6. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.

15.7. Citar os autores da obra se forem seis ou menos ou apenas os seis primeiros seguidos de et al, se forem mais de seis.

15.8. As abreviações das revistas devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou através do site <http://www.nlm.nih.gov/pubs/libprog.html> at <http://locatorplus.gov>.

15.9. Só serão aceitas citações de revistas indexadas, ou, em caso de livros, que possuam registro ISBN (International Standard Book Number).

15.10. Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.

16. Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados nos *Arquivos*.

17. Tabelas: devem ser apresentadas quando necessárias para a efetiva compreensão do trabalho, não contendo informações redundantes já citadas no texto e numeradas por ordem de aparecimento. Indicar os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, ¶, #, **, ††, etc. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/Manual-de-Formatacao-ABC.pdf>.

18. Figuras: para a submissão, as figuras devem ter boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. As legendas das figuras devem ser formatadas em espaço duplo, estar em páginas numeradas e separadas, ordenadas após as Referências. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/Manualde-Formatacao-ABC.pdf>

19. Imagens (online): Para os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados como imagens em movimento no formato AVI ou MPEG para serem disponibilizados no site <http://www.arquivosonline.com.br>.

10.3 Artigo

ASSOCIAÇÃO ENTRE PCR E GRAVIDADE DA DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA

THE ASSOCIATION BETWEEN PCR AND THE CORONARY ARTERY DISEASE
SEVERITY

PCR E GRAVIDADE DA DAC

Descritores: PCR. Inflamação. Doenças cardiovasculares.

Key words: PCR. Inflammation. Cardiovascular disease.

Resumo

Introdução: A presença de marcadores inflamatórios no início, progressão e desestabilização das placas de ateroma tem sido demonstrada em diversas pesquisas. **Objetivo:** Avaliar a concentração da PCR-us e a gravidade da doença arterial coronariana (DAC) em um grupo de indivíduos submetidos à angiografia coronariana. **Métodos:** Estudo transversal, com 292 pacientes. Para verificar a relação entre as variáveis clínicas e laboratoriais e a DAC aplicou-se o teste t de Student e Mann-Whitney, o teste do qui-quadrado para identificar a PCR-us como preditor da DAC. **Resultados:** O grupo com DAC apresentou idade, TRIG, CT/HDL-c e VLDL-c maior e circunferência do quadril (CQ), HDL-c menor que o grupo sem DAC, com significância estatística. As mulheres com DAC apresentaram TRIG, CT/HDL-c e VLDL-c maior e peso e CQ menor que as mulheres sem DAC, com significância estatística. Com relação entre os níveis de PCR-us e DAC, 19,68% dos pacientes que apresentavam baixo risco, 23,9% risco moderado e 56,38% risco elevado. Não encontramos significância estatística entre PCR-us e DAC, após análise pelo qui-quadrado ($p=0,86$). **Conclusão:** Observou-se uma crescente elevação dos níveis plasmáticos de PCR-us comparado com o grupo não portador de DAC, aumentando conforme a gravidade da aterosclerose coronariana, o que poderia sugerir que quanto mais grave a lesão aterosclerótica, mais intensa a progressão do processo inflamatório.

Abstract

Introduction: The presence of inflammatory markers in the initiation, progression and destabilization of the plates of atheroma has been demonstrated in several scientific researches. **Objective:** To assess the concentration of C-reactive protein and the severity of coronary artery disease in a group of individuals undergoing coronary angiography. **Methods:** cross-sectional study with 292 patients. To verify the relationship between clinical and laboratory variables and the coronary disease applied the Student's t test and Mann-Whitney and chi-square test to identify the C-reactive protein as a predictor of coronary disease. **Results:** The group with coronary disease presented age, triglycerides, CT/HDL-c and VLDL-c major and hip circumference, HDL-c less than the group without coronary disease, with statistical significance. Women with coronary disease presented triglycerides, CT/HDL-c, VLDL-c major and weight and hip circumference less than women without coronary disease with statistical significance. **Relation between the levels of C-reactive protein and coronary disease,** 19,68% of patients had low risk, 23,9% moderate risk and 56,38% elevated risk. Found no statistical significance between C-reactive protein and coronary disease after examination by the chi-square ($p=0,86$). **Conclusion:** There was no increasing elevation of plasma levels of C-reactive protein according to severity of coronary disease, what might suggest that the more severity the atherosclerotic lesion, higher the progression of inflammatory process.

Introdução

As doenças cardiovasculares são comuns na população em geral, e a doença arterial coronariana (DAC) é a que possui maior impacto¹.

Algumas linhas de pesquisa demonstram o papel da inflamação crônica como fator de risco para doenças coronarianas concluindo que o processo inflamatório está presente no início, progressão e desestabilização do ateroma, por este motivo, os marcadores inflamatórios tornaram-se alvo de pesquisas, e sua quantificação promove uma informação adicional a futuros eventos coronarianos^{2,3}. Entre os marcadores inflamatórios, destacam-se a proteína C reativa (PCR), a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF)⁴, contudo a dosagem de proteína C reativa ultra-sensível (PCR - us) vem sendo defendida como melhor marcador de risco⁵.

A PCR é uma proteína de fase aguda, sintetizada pelo fígado em resposta às citocinas, que reflete a inflamação ativa sistêmica⁶. A presença de PCR em tecidos inflamados, artérias com aterosclerose e músculo cardíaco infartado, tem sido constatada. Níveis elevados de PCR-us na ausência de outras doenças inflamatórias que possam aumentar seus níveis correlacionam-se com maior extensão à aterosclerose⁷.

O processo inflamatório está presente em todas as fases da aterosclerose, desde o recrutamento inicial dos leucócitos circulantes à parede arterial até a ruptura das placas instáveis, que resulta na manifestação clínica da doença. A PCR pode estar envolvida em cada um destes estágios, influenciando diretamente em processos como ativação do complemento, apoptose, recrutamento dos monócitos, acúmulo dos lipídeos e trombose⁸.

Pesquisas são realizadas buscando demonstrar a relação entre o grau de estenose coronariana e o nível de PCR - us, algumas comprovando esta associação^{9,10} e outras não encontrando significância estatística entre elas^{11,12}

Um crescente número de pesquisas associam o aumento da PCR-us e o aumento do risco de trombos arteriais, como estudos realizados por Nordestgaard¹³, Pai e cols.¹⁴ e Jialal e cols.¹⁵. A PCR determinada por método ultra-sensível poderá em um futuro próximo deixar de ser um fator de risco condicional pela American Heart Association/American College of Cardiology para ser

considerado um fator de risco independente maior¹⁶. Esta pesquisa tem como objetivo verificar a associação entre os níveis de PCR-us e a gravidade da DAC.

Métodos

Realizou-se um estudo transversal. O cálculo amostral, considerando-se a prevalência de DAC de 32%, erro amostral de 5 % e poder de teste de 90 % foi de 236 pacientes. Foram avaliados 350 pacientes, restando 292 pacientes que preencheram os critérios de inclusão. Foram incluídos na pesquisa os pacientes atendidos consecutivamente no serviço de hemodinâmica do Hospital Universitário Presidente Dutra (HUPD) de São Luís-Maranhão, no período de 10 de abril de 2009 a 31 de julho de 2009, submetidos à cineangiocoronariografia, e não foram incluídos na pesquisa, os pacientes provenientes do serviço de urgência e emergência e os pacientes que foram realizar o cateterismo por outra razão que não a DAC. Ressalta-se que esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), conforme parecer consubstanciado nº 119/08 de 6 de abril de 2009.

Após concordarem em participar da pesquisa, os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), responderam a um questionário semiestruturado onde se avaliou os aspectos sócio-demográficos, econômicos e antecedentes familiares, além de serem submetidos à aferição da pressão arterial, estatura, pesagem e circunferência do quadril e abdômen. Em seguida coletou-se uma amostra de 10 ml de sangue por punção venosa, para análise dos exames laboratoriais. As dosagens do lipidograma foram imediatamente realizadas no Setor de Bioquímica do HUUFMA, Unidade Materno Infantil, após centrifugação a 3500 rpm por 10 minutos, utilizando-se o aparelho COBAS INTEGRA 400 da Roche Diagnostics®

O colesterol total (CT) e os triglicérides (TRIG) foram dosados por método enzimático colorimétrico^{17,18}, o colesterol HDL (HDL-c) por ensaio colorimétrico enzimático homogêneo direto¹⁹. O colesterol LDL (LDL-c) e colesterol VLDL (VLDL-c) foram calculados através da fórmula de Friedwald²⁰. A PCR-us foi dosada por nefelometria em laboratório certificado pela ISO 9001:2000 sob o número SQ – 7131, pelo Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ) e pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC).

A análise estatística foi processada pelo Software estatístico SAS® System versão 6.11. A análise descritiva apresentou sob forma de tabelas e os dados observados expressos pela média \pm desvio padrão e mediana para dados numéricos, e frequência (n) e percentual (%) para dados categóricos. Com objetivo de verificar se existia relação significativa entre as variáveis clínicas e laboratoriais com DAC foram aplicados os testes t de Student e Mann-Whitney, e o teste de Levene (para testar a homogeneidade da variância), além do qui-quadrado (χ^2) (para comparar os dados categóricos) e regressão logística (para identificar os preditores independentes para a DAC). Foram utilizados métodos não paramétricos, pois algumas variáveis não apresentaram distribuição normal (Gaussiana) devido à grande dispersão dos dados e rejeição do teste de Kolmogorov-Smirnov. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

Resultados

Os 292 pacientes estudados apresentaram idade média de $62,1 \pm 10,9$ anos, peso de $65,4 \pm 13,2$ kg, índice de massa corpórea (IMC) de $26,9 \pm 4,5$ kg/m², pressão arterial sistólica (PAS) de $142,6 \pm 25,3$ mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) de $83,9 \pm 12,8$ mmHg. Os valores médios de CT foram de $178,3 \pm 50,5$ mg/dl, dos TRIG de $144,4 \pm 94,7$ mg/dl, de HDL-c de $36,1 \pm 10,5$ mg/dl, de LDL-c de $113,3 \pm 42,8$ mg/dl, de VLDL-c de $29,6 \pm 24,2$ mg/dl, de PCR - us de $1,06 \pm 3,02$ mg/dl e as razões lipídicas colesterol total/colesterol HDL (CT/HDL-c) foram de $5,20 \pm 1,60$ e colesterol LDL/colesterol HDL (LDL-c/HDL-c) de $3,32 \pm 1,32$.

Foram diagnosticados com doença arterial coronariana (DAC), 188 pacientes, destes, 29 apresentaram lesões de tronco (TCE), 146 com lesões na descendente anterior (DA), 96 com lesões na circunflexa (CX), e 126 pacientes com lesões na coronária direita (CD), estas lesões variaram quanto à gravidade de discretas a graves, prevalecendo em todos os casos lesões graves que afetavam até três vasos.

O grupo de pacientes com DAC apresentou idade ($p=0,0003$), TRIG ($p=0,010$), razão CT/HDL-c ($p=0,007$) e VLDL-c ($p=0,008$), significativamente maior e HDL-c menor que o grupo sem DAC. Os resultados estão dispostos na tabela 1.

O grupo feminino com DAC apresentou TRIG ($p=0,005$), razão CT/HDL-c ($p=0,028$) e VLDL-c ($p=0,003$) significativamente maior e peso ($p=0,036$) e CQ ($p=0,048$) significativamente menor que o grupo feminino sem DAC.

Estratificou-se os níveis de PCR-us, em baixo risco (<0,1mg/dl), risco moderado (0,1 – 0,3 mg/dl) e risco elevado (> 0,3 mg/dl), segundo recomendação do Centers for Disease Control and Prevention e American Heart Association (CDC/AHA), 2004²¹ e encontrou-se entre os pacientes portadores de DAC, 19,68% com baixo risco, 23,94% com risco moderado e 56,38% na faixa de risco elevado. Não se encontrou significância estatística entre PCR-us e DAC, quando analisado pelo qui-quadrado (p=0,86). Os dados estão descritos na tabela 2.

Quando da avaliação dos níveis de PCR-us com a gravidade da DAC, não se encontrou associação significativa (p= 0,91), contudo, os níveis do PCR aumentaram conforme mais grave a DAC. Os dados estão dispostos na tabela 3.

Discussão

A associação entre PCR-us e fator de risco cardiovascular tem sido continuamente estudada. A dosagem da PCR-us possui a vantagem de ser sensível, reprodutível, padronizada internacionalmente e de fácil acesso²².

Reações inflamatórias na placa aterosclerótica presente nas coronárias contribuem para sua instabilidade e ruptura, representando um papel importante na patogenese de eventos aterotrombóticos agudos fatais ou não²³.

Os tradicionais fatores de risco, já bem definidos no estudo de Framingham²⁴ estão sendo associados à dosagem de PCR-us na tentativa de prever eventos cardiovasculares.

A associação entre os níveis de PCR-us com a presença e gravidade da DAC foram resultados de várias pesquisas²⁵⁻³⁰, que se opõe aos resultados encontrados por esta pesquisa.

Wilson e cols.²⁵ em estudo de coorte prospectivo, realizado em 1.949 homens e 2.497 mulheres sem doenças cardiovasculares, participantes do estudo de Framingham, associaram níveis elevados de PCR-us a tradicionais fatores de risco para prever DAC.

Masood e cols.²⁶, em estudo realizado com 80 pacientes submetidos à angiografia coronariana, estabeleceram correlação significativa entre os elevados níveis de PCR-us e a gravidade da DAC.

Memon e cols.²⁷, associaram níveis elevados de PCR-us com a presença e gravidade da DAC, em estudo de caso-controle realizado com 321 pacientes (138

casos, submetidos à angiografia coronariana e 183 controles, pacientes aparentemente saudáveis, ajustados por gênero e idade ao grupo caso).

Ridker e cols.²⁸, em estudo prospectivo, realizado com 28.263 mulheres menopausadas e aparentemente saudáveis, concluíram que a adição da dosagem de PCR-us às tradicionais dosagens lipídicas confere um poderoso preditor de futuros eventos coronarianos. Cinco anos após a realização deste estudo, Ridker, juntamente com novos pesquisadores²⁹, em estudo prospectivo realizado com 15.632 mulheres americanas, adicionaram além das tradicionais dosagens lipídicas, a dosagem de apolipoproteínas A-I e B, razões lipídicas e PCR-us, e concluíram que após ajuste aos fatores de risco (idade, obesidade, pressão arterial, tabagismo, diabetes e obesidade) a dosagem de PCR-us conferiu adicional informação prognóstica além das transmitidas pelos lipídios. Em outra pesquisa, realizada em 2002, Ridker e cols.³⁰, estudando um grupo constituído por 27.939 mulheres aparentemente saudáveis, correlacionaram a PCR-us e o LDL-c, encontrando uma superioridade da dosagem de PCR-us em relação ao LDL-c na predição de eventos coronarianos, concluíram que a elevação de ambos pode ser um método superior de predição. Nesta pesquisa, tanto o nível de PCR-us, quanto o nível de LDL-c estão elevados em pacientes com o diagnóstico de DAC, quando comparados ao grupo sem DAC, mas ambos não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Alguns estudos^{31,32} sugerem que a capacidade da PCR-us prever futuros eventos coronarianos necessita ser mais avaliada, pois seus níveis elevam-se na presença de outras doenças de caráter inflamatório ou na presença de outros fatores de risco, como hábito de fumar, hipertensão arterial, entre outros.

Danesh e cols.³¹ em pesquisa realizada com 2.459 pacientes que sofreram eventos coronarianos não fatais e 3.969 pacientes controles sem nenhum tipo de doença cardíaca concluíram que a PCR-us foi considerada um moderado preditor de eventos coronarianos e recomenda que o uso da PCR-us como preditor de DAC necessita ser revisto.

Pearson e cols.³² em estudo de revisão que entre outros objetivos visava examinar associação entre os marcadores inflamatórios, principalmente a PCR-us e as doenças cardiovasculares, defenderam que a habilidade da PCR-us em prever a DAC, após estratificação, análise multivariada e ajuste estatístico, atenua a magnitude do risco relativo, incluindo inclusive a perda de significância estatística.

A associação significativa entre os níveis de PCR-us e a gravidade da DAC não foram encontradas por alguns pesquisadores^{6,9,12,33,34}, o que coincide com os resultados desta pesquisa.

Lima e cols.⁶ determinaram os níveis plasmáticos de PCR-us em 17 pacientes controles, sem aterosclerose e 40 pacientes com aterosclerose diagnosticada por angiografia coronariana, apesar dos níveis de PCR-us se encontrarem elevados nos pacientes com aterosclerose, quanto mais grave a DAC, mais elevado os níveis de PCR-us, contudo não foi encontrada significância estatística entre os grupos estudados (controle, com aterosclerose leve/moderada e com aterosclerose grave).

Auer e cols.⁹ em estudo realizado com 100 pacientes que realizaram angiografia coronariana, concluíram que os níveis de PCR-us estavam associados com a presença, mas não com a gravidade da DAC.

Veselka e cols.¹² em estudo prospectivo, realizado com 200 pacientes, concluíram que os níveis de PCR-us não apresentaram associação significativa nem com a extensão e nem com a gravidade da DAC estabelecida por angiografia coronariana.

Ulucay e cols.³³ em pesquisa realizada com 52 pacientes submetidos à angiografia coronariana, concluíram que não existia relação significativa entre os níveis de PCR-us e a presença ou gravidade da DAC.

Kazemi-Bajestani e cols.³⁴ em pesquisa desenvolvida com 110 pacientes de origem iraniana, submetidos à angiografia coronariana, concluíram que os níveis de PCR-us aumentaram quanto mais grave a DAC, contudo sem apresentar significância estatística.

O Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association²¹, defende que o valor preditivo da PCR-us como fator de risco coronariano, dependerá de novos estudos populacionais, prospectivos, permitindo ajuste para outros fatores de risco, tornando mais confiável após uma investigação mais detalhada de qualquer nível-resposta.

Pepys e Hirschfield³⁶, em artigo de revisão que objetivava fornecer mais informações sobre a PCR-us como uma proteína e um reagente de fase aguda, assim como suas propriedades e possível papel na patogenese das doenças cardiovasculares, concluíram que existe uma excelente correlação entre as concentrações circulantes de PCR-us com a gravidade, extensão e progressão de doenças cardiovasculares, contudo o significado prognóstico dessas associações é

consistente não apenas por a PCR-us ser um marcador de doença, mas também por sua contribuição para a patogênese. A forma definitiva para testar este conceito será com o uso de novos medicamentos que bloqueiam especificamente o vínculo da PCR-us e seus efeitos pró-inflamatórios in vivo, e se esses compostos tiverem sua eficácia comprovada, eles seriam uma poderosa ferramenta para determinar se um aumento na produção de PCR-us apenas reflete a aterosclerose ou se de fato seu aumento reflete sua participação na patogênese e complicações, ou se ainda poderiam ter efeitos cardioprotetores no infarto agudo do miocárdio.

O Consenso Brasileiro sobre a Prevenção da Aterosclerose³⁵ considera que a determinação de PCR-us para estimativa de risco cardiovascular não se aplica à pacientes fumantes, obesos, diabéticos, entre outros fatores, mas não se refere à hipertensão arterial.

Saito e cols.³⁷ em estudo realizado com 908 pacientes com idades entre 30 e 79 anos, relataram em sua pesquisa níveis significativamente mais elevados de PCR-us em pacientes hipertensos. Estas observações podem ter contribuído para que não se encontrasse significância estatística entre a PCR-us e a DAC, pois nesta pesquisa, não foram excluídos pacientes fumantes (18,2%), diabéticos (30,3%) e obesos (18,5%), apesar de não representarem a maioria dos pacientes, além da não exclusão de pacientes hipertensos (77,3%), que também pode ter contribuído para o aumento dos níveis de PCR-us.

Limitação do estudo

A limitação encontrada deve-se ao pequeno número de participantes, sugere-se a realização de novas pesquisas com um número maior de participantes e com a exclusão de fatores que possam mascarar os resultados da dosagem de PCR-us.

Relevância clínica

Apesar desta pesquisa não ter encontrado significância estatística entre os níveis de PCR-us e a gravidade da DAC, observamos que quanto mais grave a doença coronária, mais elevados os valores da PCR-us. A dosagem de PCR-us é relativamente cara, sua inclusão na rotina clínica deveria ser revista principalmente em pacientes que apresentam outros fatores de risco ou doenças inflamatórias que poderiam mascarar o resultado da PCR-us.

Conclusão

Observou-se uma crescente elevação dos níveis plasmáticos de PCR-us comparado com o grupo não portador de DAC, aumentando conforme a gravidade da aterosclerose coronariana, o que poderia sugerir que quanto mais grave a lesão aterosclerótica, mais elevado a progressão do processo inflamatório.

Referências

1. Calabrò P, Golia E, Yeh ETH. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol.* 2009; 31(1): 79-94.
2. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. preventive services task force. *Annals of Internal Medicine.* 2009; 151(7): 483-496.
3. Fabijanic D, Banic M, Kardum D. C-reactive protein in cardiovascular risk evaluation. *Lijec Vjesn.* 2006; 128(5-6): 167-74.
4. Nystrom T. C-reactive protein: a marker or a player? *Clin Sci (Lond.).* 2007; 113(2): 79-81.
5. Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary disease: is there a causal link? *Circulation.* 2009; 120: 2036-39.
6. Lima LM, Carvalho MG, Loures-Vale AA, Fonseca Neto CP, Garcia JCF, Saad JA, et al. Proteína C-reativa ultra-sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia. *J Bras Patol Med Lab.* 2007; 43(2): 83-86.
7. Portal do coração. Proteína c reativa (PCR) ultra-sensível. [Acesso em 2008 set 22]. Disponível em: <http://www.potaldocoracao.uol.com.br>
8. Paffen E, Moniek PM. C-reactive protein in atherosclerosis: a causal factor? *Cardiovasc Res.* 2006; 71(1): 30-39.
9. Auer J, Rammer M, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Relation of c-reactive protein levels to presence, extent, and severity of angiographic coronary artery disease. *Indian Heart J.* 2002; 54(3): 284-288.
10. Taniguchi H, Momiyama Y, Ohmori R, Yonemura A, Yamashita T, Tamai S, Nakamura H, Ohsuzu F. Associations of plasma c-reactive protein levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2005; 178(1): 173-177.

11. Avansas P, Arroyo-Espiguero R, Cosín-Sales J, Quiles J, Zoudakis E, Kaski JC. Multiple complex stenoses, high neutrophil count and C-reactive protein levels in patients with chronic stable angina. *Atherosclerosis*. 2004; 175(1): 151-157.
12. Veselka J, Procházková S, Duchonová R, Bolomavá I, Urbanová T, Tesar D, Honek T. Relationship as c-reactive protein to presence and severity of coronary artery atherosclerosis in patients with stable angina pectoris or a pathological exercise test. *Coron Artery Dis*. 2002; 13(3): 151-154.
13. Nordestgaard BG. Does elevated c-reactive protein cause human atherothrombosis? Novel insights from genetics, intervention trials, and elsewhere. *Curr Opin Lipidol*. 2009; 20(5): 393-401.
14. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in Men and women. *N Eng J Med*. 2004; 351(25): 2599-610.
15. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*. 2004; 44: 6-11.
16. Santos WB, Mesquita ET, Vieira RMR, Olej B, Coutinho M, Avezum A. Proteína c-reativa e doença cardiovascular: as bases da evidência científica. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 80(4): 452-456.
17. Cholesterol Gen 2. [Bula]. Indianapolis: Roche Diagnostics®; 2005.
18. Tryglycerides. [Bula]. Indianapolis: Roche Diagnostics®; 2008.
19. HDL-Cholesterol plus2nd.generation. [Bula]. Indianapolis: Roche Diagnostics®; 2006.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(suppl 1): 1-19.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and mortality weekly report [citado 2011 jul 10]. Disponível em: <http://www.CDC.gov/Features/HeartMonth>
22. Scirica BM, Morrow DA. Is c-reactive protein an innocent Bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. *Circulation*. 2006; 113: 2128-2151.
23. Bertini PJ, Chagas ACP. Prevenção e tratamento da doença aterosclerótica: tratado de clínica médica. São Paulo: Roca; 2006.
24. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study. *AJPH*. 1979; 41: 279-286.

25. Wilson PWS, Nam B, Pencina M, D'Agostino RB, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 2473-2478.
26. Masood A, Jafar SS, Akram Z. Serum high sensitivity C-reactive protein levels and the severity of coronary atherosclerosis assessed by angiographic Gensini Score. *JParkMedAssoc.* 2011;61(4):325-327.
27. Memon L, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, Kalimanovska-Ostic D, Jelic-Ianovic Z, Spasic S, Topic A. Association of C-reactive protein with the presence and extent of angiographically verified coronary artery disease. *TohokuJ.Exp.Med.* 2006;209:197-206.
28. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342(12): 836-843.
29. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B₁₀₀, standard lipids measures, lipids ratios and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA.* 2005; 294(3): 326-333.
30. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of c-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002; 347(20): 1557-1565.
31. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(14): 1387-1397.
32. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JE, Cannon III RO, Criqui M, et al. 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.* 2003; 107: 499-511.
33. Ulucay A, Demirbag R, Yilmaz R, Unlu D, Gur M, Selek S, et al. The relationship between plasma C-reactive protein levels and presence and severity of coronary stenosis in patients with stable angina. *Angiology.* 2008;58(6):657-662.
34. Kazemi-Bajestani Sm, Ghayour-Mobarhan M, Ebrahimi M, Moohebat M, Esmaeili HA, ferns GA. C-reactive protein associated with coronary artery disease in Iranian patients with angiographically defined coronary artery disease. *Clin Lab.* 2007;53(1-2):49-56.
35. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2º Consenso Brasileiro sobre dislipidemias: detecção, avaliação e tratamento. *Arq. Bras. Cardiol.* 1996; 67-79.
36. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111(12): 1805–1812.

37. Saito M, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Ohruji M, Matsuoka H. Relations of plasma high sensitive c-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2003; 167(1): 73-79.

Tabela 1 - Análise das variáveis clínicas e laboratoriais segundo DAC.São Luís,Maranhão,2011.

Variável	Com DAC			Sem DAC			<i>p</i>
	n*	média±DP	Mediana	n*	Média ±DP	Mediana	
Idade	188	63,9±9,9	64	104	58,9±11,8	59	0,0003
Peso	185	65,0±13,1	64	99	66,1±13,3	65	0,47
IMC	184	26,6±4,2	26,2	97	27,3±5,1	26,4	0,26
CA	178	92,2±11,5	92	96	93,7±13,0	93,5	0,34
CQ	178	92,7±11,2	93	95	96,4±11,9	97	0,012
PAS	188	142,9±25,0	140	102	142,0±25,9	140	0,75
PAD	188	83,2±12,5	80	102	85,1±13,5	80	0,22
CT	188	178,8±53,4	174	104	177,4±45,0	171,5	0,82
TRIG	188	153,4±105,5	134,5	104	128,0±68,7	116	0,010
CT/HDL	188	5,38±1,69	5,18	104	4,88±1,38	4,85	0,007
HDL-c	188	34,7±9,6	33	104	38,5±11,7	37	0,005
LDL-c	187	113,6±46,9	108	103	112,8±34,2	112	0,67
LDL/HDL	187	3,43±1,42	3,26	103	3,13±1,10	3,08	0,17
VLDL-c	188	30,8±21,6	27	104	27,2±28,2	23	0,008
PCR	188	1,17±3,50	0,355	104	0,868±1,841	0,335	0,94

(*) A diferença entre os valores de n é devido ao fato da não colaboração dos pacientes durante a aferição das medidas ou ao valor elevado dos TRIGL (> 400 mg/dl), impossibilitando o uso da fórmula de Friedwald.

Tabela 2 - Frequência do PCR após estratificação de risco segundo CDC/AHA. São Luís, Maranhão, 2011.

PCR	COM DAC	SEM DAC
< 0,1 mg/dl (risco baixo)	19,68%	18,27%
0,1 - 0,3 mg/dl (risco médio)	23,94%	22,12%
>0,3 mg/dl (risco alto)	56,38%	59,62%

(*)Centers for Disease Control and Prevention e American Heart Association; $p = 0,86$ método do qui-quadrado

Tabela 3 - Associação do PCR com a gravidade da DAC.São Luís,Maranhão,2011.

Gravidade	PCR < 0,1 mg/dl	PCR 0,1 – 0,3 mg/dl	PCR > 0,3 mg/dl
1 VL	16,39%	22,95%	60,66%
2 VL	26,00%	22,00%	52,00%
3 VL	18,84%	23,19%	57,97%

p = 0,91 método do qui-quadrado;VL-Vaso lesado

Costa, Mariana Aquino dos Santos.

Utilidade clínica de diferentes medidas de lipídeos e atividade inflamatória na detecção de doença arterial coronariana / Mariana Aquino dos Santos Costa. – São Luís: UFMA, 2011.

106 f.

Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil – Universidade Federal do Maranhão. 2011.

1. Doenças Cardiovasculares.I.Figueiredo Neto, José Albuquerque (Orientador).II.Título.

CDU:616.1.