



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado em Bioquímica

Dissertação

**ESTUDO RETROSPETIVO DE BIOMARCADORES NO
SÍNDROME CORONÁRIO AGUDO e DOENÇA
CORONÁRIA ESTÁVEL**

Cristina Isabel Banha Piteira

Orientador(es) | Célia Maria Antunes
José Luís Grañeda Muñoz
Lino Manuel Ribeiro Patrício

Évora 2022





Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado em Bioquímica

Dissertação

**ESTUDO RETROSPETIVO DE BIOMARCADORES NO
SÍNDROME CORONÁRIO AGUDO e DOENÇA
CORONÁRIA ESTÁVEL**

Cristina Isabel Banha Piteira

Orientador(es) | Célia Maria Antunes
José Luís Grañeda Muñoz
Lino Manuel Ribeiro Patrício

Évora 2022





A dissertação foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Ana Rodrigues Costa (Universidade de Évora)

Vogais | Ana Maria Ferreira das Neves de Abreu (Universidade de Lisboa - Faculdade de Medicina)

Lino Manuel Ribeiro Patrício (Universidade de Évora) (Orientador)

Agradecimentos

Expresso o meu mais sincero agradecimento,

À Universidade de Évora, que tanto me deu nestes 5 anos e me possibilitou uma formação académica de excelência.



Ao HESE, ao CRIA e à cátedra LifeSpan, entidades essenciais para a existência e desenvolvimento deste projeto.



Ao Professor Doutor Lino Patrício e Professora Doutora Célia Antunes, pela orientação, pelo tempo despendido, pelos ensinamentos, pela simpatia e apoio nesta jornada.

Ao Doutor José Luís Grañeda, por me ter apresentado este projeto desafiante, pela pronta disponibilidade em ser parte integrante deste projeto e simpatia.

Ao Doutor António, pela simpatia, partilha de conhecimento e disponibilidade.

Ao Professor Russell, fundamental neste trabalho, pela grande disponibilidade e ensinamentos na área da estatística.

À Professora Teresa Gonçalves, pela disponibilidade que teve para me auxiliar na construção da base de dados.

Aos meus amigos, os verdadeiros, com quem partilho os bons e maus momentos, e que nunca me deixam só.

À minha família, pelo constante amor e carinho.

Ao meu irmão, o meu exemplo. À minha cunhada, uma irmã mais velha que ganhei. Ao meu sobrinho, o homem da minha vida. Aos meus pais, por me apoiarem e por permitirem que eu siga os meus sonhos e objetivos. Obrigado por tudo, são a minha vida.

ESTUDO RETROSPETIVO DE BIOMARCADORES NO SÍNDROME CORONÁRIO AGUDO e DOENÇA CORONÁRIA ESTÁVEL

Resumo

A Doença Coronária (DC) é uma doença crónica que pode tornar-se instável, causando eventos agudos.

Este estudo estatístico retrospectivo, incluiu uma população, predominantemente masculina (67,7%), de 2467 doentes sujeitos a cateterismo cardíaco, entre 2009 e 2020 no HESE, com vista a identificar fatores de risco (FR) e biomarcadores que possam estar associados e prever alteração na estabilidade da DC.

O tabagismo e a dislipidemia mostraram ser FR preditivos de instabilidade e estabilidade, respetivamente. A subida das troponinas, previsivelmente, associou-se à DC instável, principalmente nos homens. Curiosamente, o aumento da PCR associou-se a maior risco de instabilidade nas mulheres. Outros FR e biomarcadores mostraram associação com a estabilidade ou instabilidade da DC.

Este estudo, baseado na resultante das bases de dados do Serviço de patologia clínica e do CRIA do HESE, não alterando os conceitos de estabilidade/instabilidade da DC, lança algumas pistas sobre os FR e biomarcadores da DC instável.

Palavras – chave: Doença Coronária; Angina Estável; Síndrome Coronário Agudo; Fatores de Risco; Biomarcadores

RETROSPECTIVE STUDY OF BIOMARKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROME and STABLE CORONARY DISEASE

Abstract

Coronary Disease (CD) is a chronic disease that can become unstable, causing acute events.

This retrospective statistical study included a population, predominantly male (67.7%), of 2467 patients undergoing cardiac catheterization, between 2009 and 2020 at HESE, in order to identify risk factors (RF) and biomarkers that may be associated with and predict changes in the stability of CD.

Smoking and dyslipidemia were shown to be RF predictors of instability and stability, respectively. The rise in troponins was predictably associated with unstable CD, especially in men. Interestingly, increased CRP was associated with a higher risk of instability in women. Other RF and biomarkers showed an association with the stability or instability of CD.

This study, based on the results of databases from the Clinical Pathology Service and from the CRIA at HESE, without changing the concepts of stability/instability of CD, offers some clues about the RF and biomarkers of unstable CD.

Keywords: Coronary Disease; Stable angina; Acute Coronary Syndrome; Risk factors; Biomarkers

Índice Geral

Agradecimentos	2
Resumo	3
Abstract.....	4
Índice Geral	5
Índice de figuras	7
Índice de Tabelas	8
Índice de gráficos.....	10
Notação.....	12
1. Introdução.....	15
1.1 Doença Coronária	15
1.1.1 Epidemiologia.....	15
1.1.2 Caracterização e Classificação da Doença Coronária	17
1.2 Processo Aterosclerótico e a Doença Coronária	21
1.3 Fatores de Risco para Doença Coronária	23
1.3.1 Fatores de Risco Não – Modificáveis.....	23
1.3.1.1 Sexo e Idade.....	23
1.3.1.2 História Familiar de Doença Coronária	24
1.3.2 Fatores de Risco Modificáveis	24
1.3.2.1 Hábitos Tabágicos	25
1.3.2.2 Fatores Psicossociais.....	25
1.3.2.3 Obesidade	26
1.3.2.4 Diabetes Mellitus.....	26
1.3.2.5 Dislipidemias	28
1.3.2.6 Hipertensão Arterial.....	30
1.3.3 Fatores de Risco Recentemente identificados.....	31
1.3.3.1 Hiper-homocisteinemia	31
1.3.3.2 Hiperuricemia	33
1.3.3.3 Anemia.....	33
1.4 Biomarcadores utilizados no estudo da DC	34
1.4.1 Enzimas séricas (AST, LDH e CK) e mioglobina.....	34
1.4.3 NT-proBNP	38
1.4.4 Proteína C-Reativa.....	40
1.5 Novos Biomarcadores para Doença Coronária	41
1.5.1 Copeptina	42
1.5.2 Fator de crescimento/diferenciação – 15.....	43

1.5.3	Proteína de ligação a ácidos gordos (isoforma cardíaca).....	43
1.6	Scores de Risco Clínico	44
2.	Problemática e Objetivos	46
3.	Metodologia.....	47
3.1	Procedimento para obtenção da base de dados final.....	47
3.2	População e Variáveis em estudo	49
3.3	Análise de dados	50
3.3.1	Teste de Independência do Qui-Quadrado	50
3.3.2	Teste U de Mann-Whitney.....	51
3.3.3	Regressão Logística Binária.....	51
4.	Resultados e Discussão.....	53
4.1	Estudo da população por idade e sexo e por grupos DCE e DCI.....	53
4.2	Estudo da relação entre fatores de risco e biomarcadores e estabilidade da Doença Coronária	54
4.2.1	Influência do Sexo e Idade.....	54
4.2.2	Influência da história familiar de DC	56
4.2.3	Influência dos hábitos tabágicos	57
4.2.4	Influência de outras condições crónicas na estabilidade da DC	59
4.2.4.1	Diabetes Mellitus	59
4.2.4.2	Dislipidemia e biomarcadores associados.....	60
4.2.4.3	Hipertensão Arterial	68
4.2.5	Influência dos parâmetros sanguíneos	70
4.2.5.1	Indicadores de anemia.....	70
4.2.5.2	Níveis de Leucócitos.....	74
4.2.6	Marcadores Bioquímicos	76
4.2.6.1	Troponinas	76
4.2.6.2	NT-proBNP	79
4.2.6.3	Proteína C-Reativa	81
4.3	Construção de modelos preditores de instabilidade da DC.....	83
4.3.1	Modelo preditor para o sexo masculino	84
4.3.2	Modelo preditor para o sexo feminino.....	87
4.4	Discussão	88
4.4.1	Limitações do Estudo.....	95
5.	Considerações finais e Perspetivas futuras	97
	Referências Bibliográficas.....	99

Índice de figuras

Figura 1: Causas de morte em indivíduos do sexo masculino (A) e do sexo feminino (B) na Europa, no ano de 2015 (Wilkins et al., 2017)	16
Figura 2: Óbitos (em %) pelas principais causas de morte em Portugal entre 1988 e 2015 (Direção-Geral de Saúde, 2017)	17
Figura 3: Ilustração das artérias coronárias e do estreitamento de uma artéria coronária, devido à acumulação de placas ateroscleróticas (Teng, 2018).....	18
Figura 4: Classificação e nomenclatura da Doença Coronária.....	20
Figura 5: Processo Aterosclerótico. As espécies reativas de oxigénio (ROS) produzidos por células endoteliais, células do músculo liso (SMCs) e macrófagos na íntima e em locais de lesão endotelial, levando ao aparecimento de eventos a formação de placa (Pouralijan Amiri et al., 2019).....	22
Figura 6: Estrutura e composição das lipoproteínas e principais propriedades físico-químicas das principais classes de lipoproteínas (van Leeuwen et al., 2018).	28
Figura 7: Resumo esquemático do transporte de colesterol de origem exógena e endógena, do fígado para os tecidos e destes de volta para o fígado (transporte reverso). Esta figura foi criada no BioRender.....	29
Figura 8: Representação esquemática dos principais mecanismos propostos para fundamentar a implicação da elevação da homocisteína na disfunção endotelial e doença cardiovascular (Esse et al., 2019)	32
Figura 9: As três estruturas mais conhecidas da troponina cardíaca humana determinadas por simulações de dinâmica molecular por Takeda et al. Estrutura de Troponina C (cTnC) é representado em azul, Troponina T (cTnT) em verde e Troponina I (cTnI) em vermelho (Marston & Zamora, 2020).....	37
Figura 10: Desenho esquemático da clivagem enzimática do proBNP em BNP biologicamente ativo e NT-proBNP (Hall, 2004).	39
Figura 11: Estrutura molecular da Proteína C-ReativaPCR, vista de frente, mostrando a face A (Hirschfield & Pepys, 2003).	40

Índice de Tabelas

Tabela 1: Valores de normais de referência e níveis de risco cardiovascular dos marcadores em estudo	49
Tabela 2: Caracterização da População em estudo por Género e estabilidade da DC (% - Percentagem; N – número total de pacientes)	53
<i>Tabela 3: Distribuição do número de pacientes dos grupos DCE e DCI e por sexo.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabela 4: Distribuição do número de pacientes dos grupos DCE e DCI por idade.....</i>	<i>55</i>
Tabela 5: Distribuição do número de pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com a História familiar de DC.....	56
Tabela 6: Distribuição dos pacientes dos dois grupos DCE e DCI, de acordo com os hábitos tabágicos	57
Tabela 7: Distribuição dos pacientes dos dois grupos DCE e DCI, de acordo com a Diabetes Mellitus.....	59
<i>Tabela 8: Distribuição dos pacientes dos dois grupos DCE e DCI, de acordo com a Dislipidemia</i>	<i>60</i>
Tabela 9: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com os valores de referência de Colesterol Total, HDL, LDL e Índice Aterogénico.....	65
<i>Tabela 10 Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, pelos valores de referência de Triglicéridos</i>	<i>67</i>
<i>Tabela 11: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com a hipertensão arterial</i>	<i>69</i>
Tabela 12: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com os valores de referência de Hemoglobina (HB), Hematócrito (HTC) e Volume Globular Médio (VGM).....	73
<i>Tabela 13: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com os valores de referência de Leucócitos</i>	<i>76</i>
<i>Tabela 14: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com os valores de referência das troponinas</i>	<i>78</i>
<i>Tabela 15: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com os valores de referência do NT-proBNP</i>	<i>81</i>
<i>Tabela 16: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com os valores de referência de PCR.....</i>	<i>82</i>
Tabela 17: Tabela resumo do estudo de associação entre os fatores de risco e	

biomarcadores e a variável dependente “estabilidade da DC”	84
<i>Tabela 18: Seleção dos fatores de risco que mostraram ser bons preditores para a instabilidade da DC, através da construção de um modelo de regressão logística e utilizando o método Backward Stepwise</i>	<i>85</i>
<i>Tabela 19: Seleção dos biomarcadores que mostraram ser bons preditores para a instabilidade da DC, através da construção de um modelo de regressão logística e utilizando o método Backward Stepwise</i>	<i>86</i>
<i>Tabela 20: Seleção das variáveis predictoras, com seleção do melhor modelo preditor de instabilidade de DC, em indivíduos do sexo masculino, recorrendo á regressão logística e ao método Backward Setpwise</i>	<i>87</i>
<i>Tabela 21: Seleção das variáveis predictoras, com seleção do melhor modelo preditor de instabilidade de DC, em indivíduos do sexo masculino, recorrendo á regressão logística e ao método Backward Setpwise</i>	<i>88</i>

Índice de gráficos

Gráfico 1: Histograma da Idade da população geral em estudo (A) e do sexo masculino e feminino (B)	54
Gráfico 2: Distribuição da população pelos grupos DCE e DCI e por sexo, de acordo com a faixa etária.....	56
Gráfico 3: Distribuição da população pelos dois grupos DCE e DCI e por sexo, de acordo com a História familiar de DC.....	57
<i>Gráfico 4: Distribuição da população pelos dois grupos DCE e DCI e por sexo, de acordo com os Hábitos Tabágicos.....</i>	<i>58</i>
<i>Gráfico 5: Distribuição da população pelos dois grupos DCE e DCI e por sexo, de acordo com a Diabetes Mellitus.</i>	<i>60</i>
<i>Gráfico 6: Distribuição da população pelos dois grupos DCE e DCI e por sexo, de acordo com a Dislipidemia.....</i>	<i>61</i>
Gráfico 7: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de colesterol total (A), HDL (B), LDL (C) e IA (D), na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.	63
Gráfico 8: Distribuição da população pelos dois grupos, DCE e DCI e por sexo, de acordo com os valores de referência de colesterol total (A), LDL (B) e Índice Aterogénico (C).	66
Gráfico 9: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de Triglicéridos, na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.	67
<i>Gráfico 10: Distribuição da população pelos dois grupos, DCE e DCI e por sexo, de acordo com os valores de referência dos triglicéridos.</i>	<i>68</i>
<i>Gráfico 11 Distribuição da população pelos dois grupos, DCE e DCI e por sexo, de acordo com a hipertensão arterial.</i>	<i>69</i>
Gráfico 12: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de Hemoglobina (A), Hematócrito (B) e Volume Globular Médio (VGM) (C), na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.....	71
<i>Gráfico 13: Distribuição da população pelos dois grupos, DCE e DCI e por sexo, de acordo com os valores de referência de PCR.</i>	<i>74</i>
Gráfico 14: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de Leucócitos, na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.	75
<i>Gráfico 15: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de Toponinas, numa</i>	

<i>escala logarítmica, na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.....</i>	<i>77</i>
<i>Gráfico 16: Distribuição da população pelos dois grupos, DCE e DCI e por sexo, de acordo com os valores de referência das troponinas.....</i>	<i>79</i>
<i>Gráfico 17: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de NT-proBNP, numa escala logarítmica, na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.....</i>	<i>80</i>
<i>Gráfico 18: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de PCR, na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.....</i>	<i>82</i>
<i>Gráfico 19: Distribuição da população pelos dois grupos, DCE e DCI e por sexo, de acordo com os valores de referência de PCR.</i>	<i>83</i>

Notação

AE – Angina Estável

AI – Angina Instável

AST – Aspartato transaminase

AVP – Arginina vasopressina

BNP – Péptido natriurético tipo B

CK – Creatina quinase

CRIA – Centro de Responsabilidade Integrada Cérebro-Cardiovascular do Alentejo

CSF – Colónias de macrófagos

CT – Colesterol total

cTn – Troponina cardíaca

cTnC – Troponina cardíaca C

cTnI – Troponina cardíaca I

cTnT – Troponina cardíaca T

DAC – Doença arterial coronária

DC – Doença Coronária

DCE – Doença Coronária Estável

DCI – Doença Coronária Instável

DCV – Doenças Cardiovasculares

DIC – Doença Isquémica Cardíaca

DM – Diabetes Mellitus

DM1 – DM tipo 1

DM2 – DM tipo 2

EAM – Enfarte agudo do Miocárdio

EAMCEST – EAM com elevação do segmento ST

EAMSEST – EAM sem elevação do segmento ST

ECG – Eletrocardiograma

eNOS – Óxido nítrico endotelial

ET-1 – Endotelina-1

FR – Fatores de Risco

GDF-15 – Fator de diferenciação de crescimento 15

HB - Hemoglobina

HbA1c – Hemoglobina glicada

HDL – Lipoproteínas de alta densidade

HF – Hipercolesterolemia familiar

H-FABP – Proteína de ligação aos ácidos gordos do tipo cardíaco

HTC – Hematócrito

IA – Índice aterogénico

IC – Insuficiência cardíaca

IDL – Lipoproteínas de densidade intermédia

LDH – Lactato desidrogenase

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade

LDLox – LDL oxidadas

LEUC - Leucócitos

LPL – Lipoproteína lipase

MCP-1 – Proteína quimiotáctica de monócitos -1

MIO - Mioglobina

MMP – Metaloproteinase de matriz

OMS – Organização Mundial de Saúde

NO – Óxido nítrico

PA – Pressão arterial

PCR – Proteína C-Reativa

PN – Péptido natriurético

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SCA – Síndrome Coronário Agudo

SCACEST – SCA com elevação do segmento ST

SCASEST – SCA sem elevação do segmento ST

SEC – Sociedade Europeia de Cardiologia

SMCs – Células do músculo liso

TRI – Triglicéridos

VGM – Volume globular médio

VLDL – Lipoproteínas de muito baixa densidade

1. Introdução

1.1 Doença Coronária

1.1.1 Epidemiologia

As Doenças Cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que em 2017, 17,9 milhões de pessoas morreram de DCV, representando 32% das mortes globais (WHO, 2017). Na Europa, a Doença Isquémica Cardíaca (DIC) é a principal causa de morte por DCV, sendo responsável por 38% das mortes em mulheres e 44% em homens, por esta causa (Timmis et al., 2020) e a principal causa única de mortalidade, representando cerca de 1,7M do total de mortes por ano neste continente, das quais 20% são doentes do sexo masculino e 19% doentes do sexo feminino (Figura 1A e 1B) (Wilkins et al., 2017).

Dados de 2017, mostram que nesse ano, surgiram 19,9M de novos casos de DCV na Europa, sendo a DIC a que apresenta maior incidência nestas, com 3,6M de novos casos, dos quais, 2M em indivíduos do sexo masculino, representando uma maior incidência de DIC neste grupo (Timmis et al., 2020).

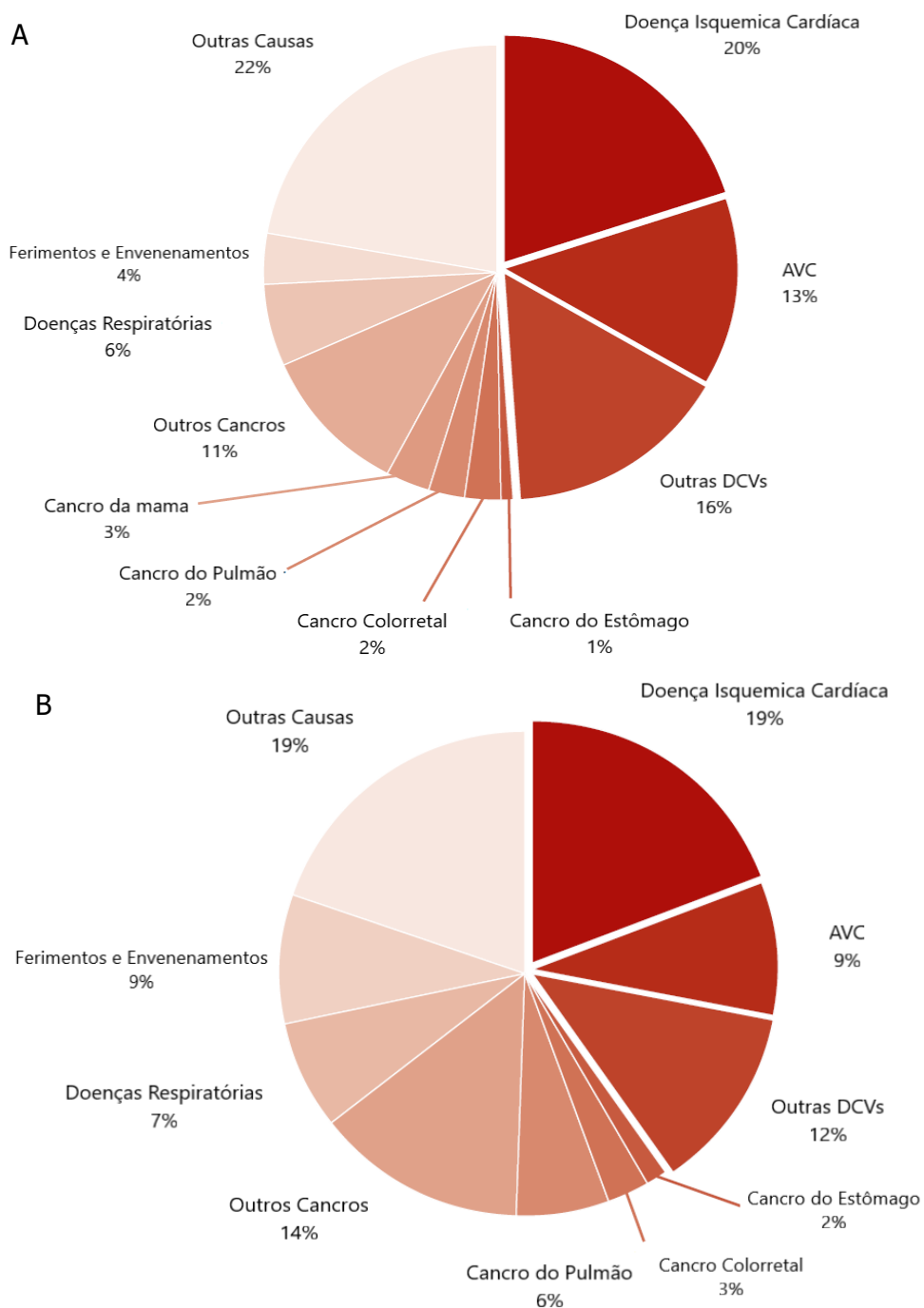


Figura 1: Causas de morte em indivíduos do sexo masculino (A) e do sexo feminino (B) na Europa, no ano de 2015 (Wilkins et al., 2017)

AVC – Acidente Vascular Cerebral; DCV – Doenças Cardiovasculares

Em Portugal, apesar de existir evidências que os óbitos por DCV (incluídas nas doenças do aparelho circulatório) têm vindo a diminuir ao longo das últimas décadas (ao contrário das doenças respiratórias e cancro), esta ainda permanece a principal causa de morte no país (Figura 2). Entre 2010 e 2015, a mortalidade por DIC manteve-se

inalterada, o que contrasta com a diminuição das mortes por DCV, com o agravamento da mortalidade prematura (Direção-Geral de Saúde, 2017).

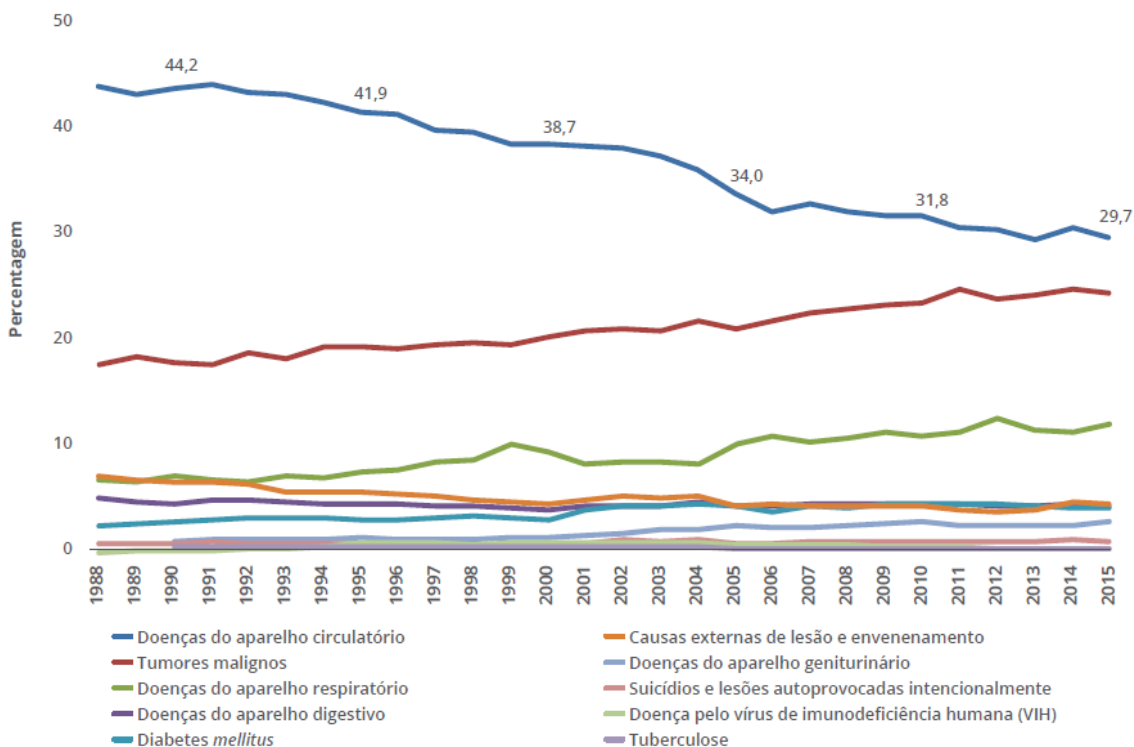


Figura 2: Óbitos (em %) pelas principais causas de morte em Portugal entre 1988 e 2015 (Direção-Geral de Saúde, 2017)

1.1.2 Caracterização e Classificação da Doença Coronária

O coração possui vascularização própria através das artérias e veias coronárias. Neste órgão existe o sulco coronário, situado obliquamente em redor do coração, entre as aurículas e os ventrículos, que se estende em 2 sulcos, dividindo os ventrículos, o sulco coronário interventricular anterior e sulco interventricular posterior. As artérias coronárias, esquerda e direita, nascem na aorta e levam o sangue oxigenado ao miocárdio do músculo cardíaco, alojando-se nos sulcos coronários (Figura 3). Estas recebem cerca de 5% do sangue bombeado pelo coração e este grande suprimento de sangue, onde a maior parte vai para o ventrículo esquerdo, mostra a importância do coração para o funcionamento do corpo. O ramo direito da artéria coronária dá a volta ao bordo direito do coração, alcançando a parte posterior, e por isso os seus ramos irrigam a parte lateral do ventrículo direito, sendo a mais importante a artéria marginal direita (Figura 3). Outro

ramo da artéria coronária direita, é a artéria interventricular posterior, que se aloja no sulco interventricular posterior e irriga as paredes, posterior e inferior do coração. O tronco esquerdo da artéria coronária (Figura 3) divide-se em dois ramos principais: artéria coronária descendente anterior esquerda (ou artéria interventricular anterior) e artéria circunflexa. A primeira estende-se inferiormente no sulco interventricular anterior, até chegar á zona apical e a segunda estende-se em redor da face posterior do coração no sulco coronário e por isso irriga maioritariamente a parte posterior. Existe ainda a artéria marginal esquerda que irriga a parede lateral do ventrículo esquerdo (Seeley et al., 2007; Waugh & Grant, 2014). Quando ocorre um processo patológico que resulta na acumulação de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias (Teng, 2018) (Figura 3), provocando uma incompatibilidade entre a necessidade e oferta de oxigénio aos cardiomiócitos, desenvolve-se a Doença Coronária (DC) (Collet et al., 2020; Knuuti et al., 2020).

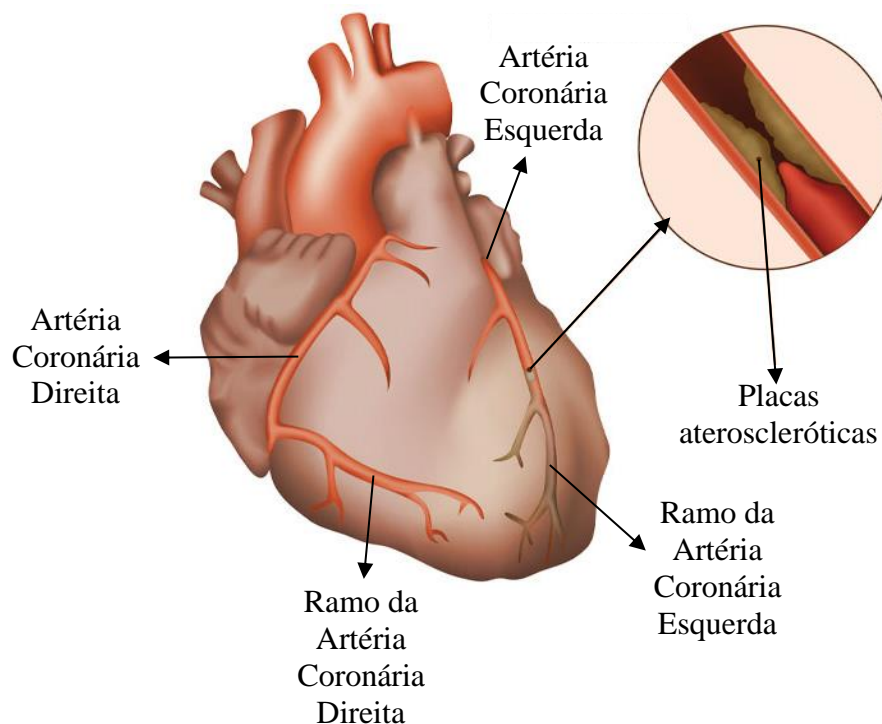


Figura 3: Ilustração das artérias coronárias e do estreitamento de uma artéria coronária, devido à acumulação de placas ateroscleróticas (Teng, 2018).

A DC pertence à família das DCV e é uma doença crónica com períodos de estabilidade, mas pode tornar-se instável a qualquer momento, geralmente devido a um

evento aterotrombótico agudo causado por ruptura ou erosão da placa (Collet et al., 2020; Knuuti et al., 2020).

Em caso de Doença Coronária Estável (DCE) ou Angina Estável (AE), o desequilíbrio entre a oferta e a necessidade de oxigénio às células do miocárdio ocorre em episódios reversíveis, recorrentes e transitórios, com surgimento de sintomas, o mais comum, dor torácica, em situações de stress como atividade física e stress emocional (Ford et al., 2018; Knuuti et al., 2020).

A Doença Coronária Instável (DCI), ou Síndrome Coronário Agudo (SCA), é um quadro de isquemia mais grave, na qual surge um desconforto torácico agudo, descrito como dor, pressão, aperto e ardor, e pode ser acompanhado de dispneia, dor epigástrica e dor no braço esquerdo, que surge em repouso, de forma imprevisível e dura mais tempo (Collet et al., 2020). O SCA cobre um espectro de manifestações que variam de paragem cardíaca, instabilidade elétrica ou hemodinâmica com choque cardiogénico devido à isquemia contínua ou complicações mecânicas, como regurgitação mitral grave, a pacientes que já estão sem dor no momento da apresentação. O SCA deve ser diferenciado em dois grupos, com base no eletrocardiograma (ECG), no momento do diagnóstico. SCA com elevação do segmento ST (SCACEST), no qual os pacientes apresentam dor torácica aguda e elevação persistente (> 20 min) do segmento ST e geralmente reflete uma oclusão coronária aguda total, devido à ruptura ou erosão da placa de ateroma e consequente trombose, sendo que a maioria dos pacientes acabará por desenvolver necrose de cardiomiócitos, ocorrendo enfarte agudo do miocárdio (EAM) com elevação do segmento ST (EAMCEST). E pacientes com oclusão parcial, apresentam SCA sem elevação do segmento ST (SCASEST), com desconforto torácico agudo, mas sem elevação persistente do segmento ST (< 20 min), podendo ainda assim exibir alterações de ECG, que podem incluir elevação transitória do segmento ST, depressão persistente ou transitória do segmento ST, inversão da onda T, ondas T planas ou pseudonormalização de ondas T. Estes podem desenvolver EAM sem elevação do segmento ST (EAMSEST) quando ocorre necrose dos cardiomiócitos; ou, isquemia miocárdica sem necrose celular, Angina instável (AI), que no momento do diagnóstico, ao contrário de um paciente com EAM, não apresenta elevação dos níveis plasmáticos de Troponinas cardíacas (Figura 4) (Collet et al., 2020; Katz & Gavin, 2019; Makki et al., 2015).

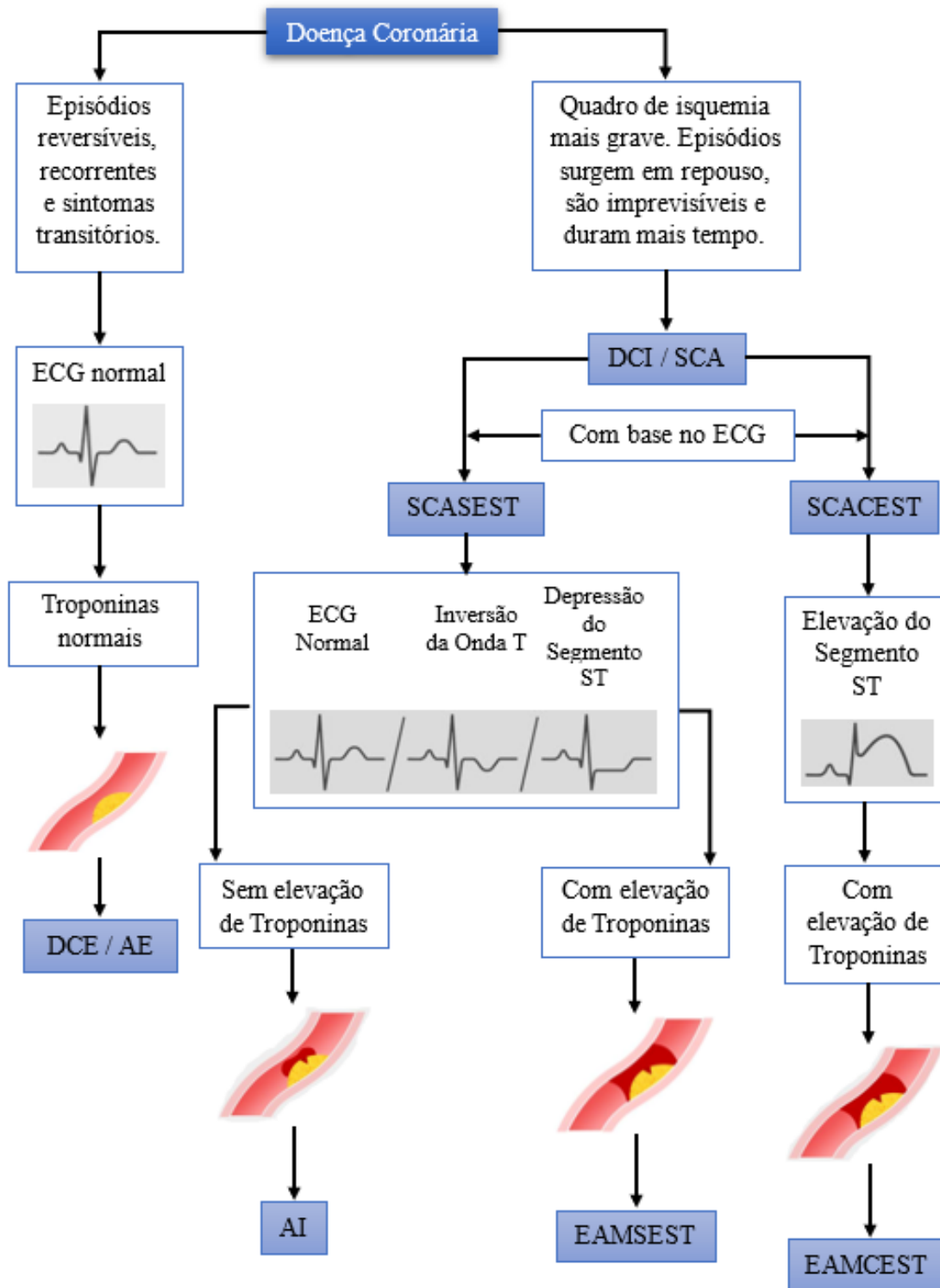


Figura 4: Classificação e nomenclatura da Doença Coronária

O EAM é a condição clínica mais grave, e é definido patologicamente como morte celular do miocárdio devido à isquemia prolongada e segundo a definição universal Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC), pode ser classificado em vários tipos com base nas diferenças patológicas, clínicas e prognósticas, juntamente com diferentes estratégias

de tratamento. Um EAM causado por doença arterial coronária (DAC) aterotrombótica e geralmente acelerado pela ruptura, ulceração, fissura ou erosão da placa de ateroma com formação de trombo intraluminal, levando à diminuição do fluxo sanguíneo miocárdico e/ou embolização distal e subsequente necrose dos cardiomiócitos, é denominado, enfarte do miocárdio tipo 1; O mecanismo fisiopatológico que leva à lesão isquêmica do miocárdio foi classificado como enfarte do miocárdio do tipo 2. Neste tipo, pacientes com DAC estável podem ter lesão miocárdica e um EAM tipo 2, por mecanismos que não são a instabilidade da placa e que incluem hipotensão, hipertensão, taquiarritmias, bradiarritmias, anemia, hipoxemia e também espasmo da artéria coronária, embolia coronária, disfunção microvascular coronária e dissecação espontânea da artéria coronária. A definição de enfarte do miocárdio inclui ainda enfarte tipo 3. A detecção de biomarcadores cardíacos no sangue é fundamental para estabelecer o diagnóstico de EAM, no entanto, os pacientes podem manifestar isquemia ou EAM e morrer antes que seja possível obter sangue para determinação dos biomarcadores cardíacos ou antes que ocorra uma elevação destes. Estes pacientes são designados como tendo um EAM tipo 3. Os EAM tipo 4 e 5, relacionados com a intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização do miocárdio, respetivamente (Collet et al., 2020; Thygesen et al., 2018).

1.2 Processo Aterosclerótico e a Doença Coronária

A DC é uma doença aterosclerótica de natureza inflamatória. O processo aterosclerótico (Figura 5), que leva ao desenvolvimento da DC, é desencadeado quando a função endotelial da parede arterial é comprometida, devido a uma biodisponibilidade reduzida de óxido nítrico endotelial (eNOS) e alta produção de endotelina-1 (ET-1), levando ao aumento da expressão de moléculas de adesão e permitindo a entrada e acumulação de gotículas de lipoproteínas contendo apoproteína B, na íntima dos vasos coronários, com conseqüente desenvolvimento de um processo inflamatório, dando origem a placas de ateroma (Badimon et al., 2012; Pournalijan Amiri et al., 2019).

As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) possuem a capacidade de penetrar no endotélio danificado e sofrer modificações, como oxidação, por ação das células endoteliais, células do músculo liso (SMCs) e macrófagos, tornando-se moléculas citotóxicas, pró-inflamatórias, quimiotáticas e pró-aterogénicas (Falk & Fuster, 2017; Ibanez et al., 2007; Pournalijan Amiri et al., 2019). As LDL oxidadas (LDL_{ox}) ou modificadas, podem danificar as células endoteliais e induzir a expressão de moléculas

de adesão, como P-selectina e fatores quimiotáticos, como proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e o fator estimulador de colônias de macrófagos (CSF), atraindo monócitos e leucócitos para a íntima dos vasos coronários. Esse processo leva à ativação e fixação de monócitos e linfócitos T às células endoteliais, que entram na íntima; e os monócitos digerem as lipoproteínas e diferenciam-se em macrófagos (Falk & Fuster, 2017; Malakar et al., 2019; Pouralijan Amiri et al., 2019). Estes produzem espécies reativas de oxigênio (ROS) que convertem LDLox em LDL altamente oxidadas, que são absorvidas pelos macrófagos e convertidos em células espumosas (Figura 5).

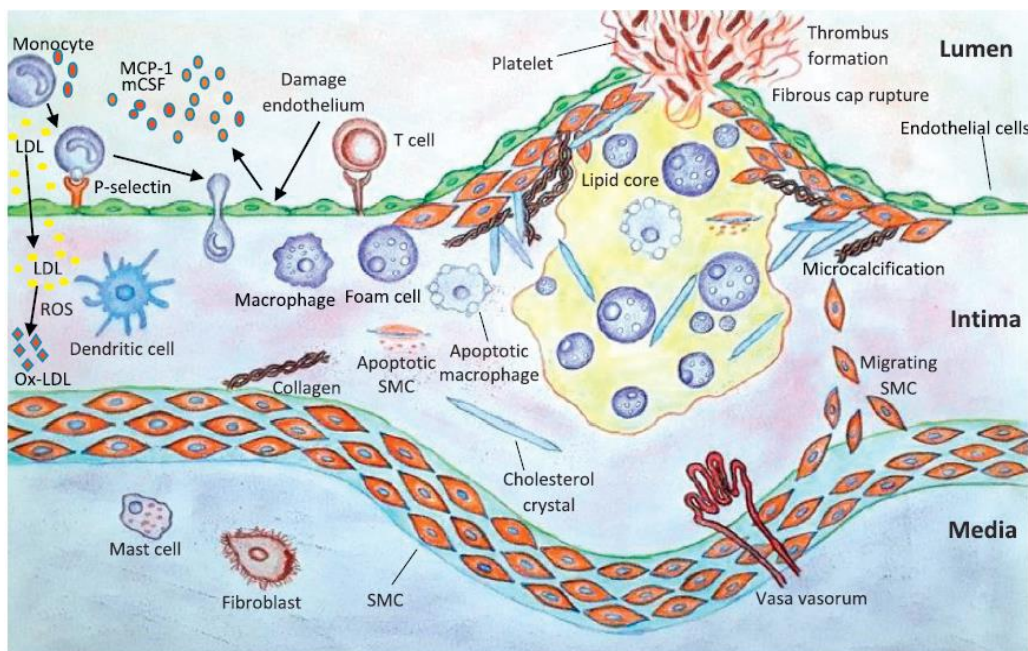


Figura 5: Processo Aterosclerótico. As espécies reativas de oxigênio (ROS) produzidos por células endoteliais, células do músculo liso (SMCs) e macrófagos na íntima e em locais de lesão endotelial, levando ao aparecimento de eventos a formação de placa (Pouralijan Amiri et al., 2019).

As células espumosas combinam-se com os leucócitos para desenvolver lesões designadas, de estrias lipídicas ou de gordura, que se projetam, invadindo, o lúmen arterial. Estas lesões fazem disparar sinais que atraem as SMCs para o local da estria lipídica, que iniciam a proliferação e produção de matriz extracelular, principalmente colagénio e proteoglicanos, promovendo a calcificação e a fibrose contínua, que leva à produção de uma capa fibrosa que envolve o núcleo rico em lípidos, contendo material necrótico que pode ser altamente trombogénico, a placa de ateroma (Falk & Fuster, 2017; Malakar et al., 2019; Pouralijan Amiri et al., 2019). Os macrófagos também produzem uma metaloproteínase de matriz (MMP), uma enzima que digere a matriz extracelular, o que resulta na rutura da placa, com conseqüente libertação de substâncias de dentro da

placa aterosclerótica, que em contacto com o sangue, provoca acumulação de plaquetas, originando um trombo e pode, em última instância, causar bloqueios dos vasos, como em EAM (Figura 5) (Pouralijan Amiri et al., 2019).

Quando as placas ateroscleróticas se tornam mais fibrosas, e por isso menos sujeitas à rutura, outro mecanismo alternativo pode levar á formação de trombos, a erosão da placa. Há evidências que sugerem que a ativação da imunidade inata envolvendo os recetores de reconhecimento de padrões, como os recetores Toll-like 2, e a participação de leucócitos polimorfonucleares como amplificadores do processo trombótico local pode contribuir para este mecanismo (Peter Libby et al., 2019; Pouralijan Amiri et al., 2019).

1.3 Fatores de Risco para Doença Coronária

Os FR para SCA, dividem-se em FR não - modificáveis como a idade, sexo e história familiar de DC; e FR modificáveis que incluem dislipidemia, hipertensão, diabetes mellitus (DM), hábitos tabágicos, obesidade, homocisteinemia, hiperuricemia e stress psicossocial.

1.3.1 Fatores de Risco Não – Modificáveis

Os FR não-modificáveis, que incluem o sexo, a idade e a história familiar, são fatores que condicionam o aparecimento da DC, no entanto, estes não são passíveis de intervenção.

1.3.1.1 Sexo e Idade

O sexo masculino é um fator de risco para SCA, pois supõe-se que a exposição aos estrogénios endógenos durante o período fértil das mulheres, retarda a manifestação da doença aterosclerótica nestas. Antes da menopausa, a taxa de eventos coronários em mulheres é baixa e predominantemente atribuída ao tabagismo e á DM (Maas & Appelman, 2010; Manfrini et al., 2020). No estudo *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE), foi demonstrado que mulheres jovens com deficiência de estrogénio endógeno têm sete vezes mais risco de apresentar aterosclerose (Merz et al., 2003). Por isso, mulheres que manifestam DC são em geral mais velhas do que os homens, com uma maior expressão de fatores de risco cardiovascular (Maas & Appelman, 2010).

Idade acima de 65 anos e sexo masculino são dois fatores de risco de DCV fortes e estão bem estabelecidos (Dhingra & Vasan, 2012; Maas & Appelman, 2010). Ao longo do envelhecimento, há uma aquisição incremental de vários fatores de risco de DCV na

vida de um indivíduo. Existem vários Scores de risco clínico de DC, e todos eles incluem “idade” como um preditor de eventos adversos e mortalidade (Dhingra & Vasan, 2012). Os resultados do *Myocardial Ischemia National Audit Project*, um estudo clínico multicêntrico de pacientes hospitalizados com SCA na Inglaterra e no País de Gales, revelam que até 12% dos pacientes hospitalizados com SCA tinham 85 anos ou mais, tiveram maior tempo de hospitalização e taxas de mortalidade intra-hospitalares significativamente mais altas, com o maior risco de mortalidade intra-hospitalar evidente para homens de 85 anos ou mais com EAMCEST (aumento de 20 vezes no risco de morte em comparação com homens mais jovens de 55 anos com EAMCEST) (Gale et al., 2012).

1.3.1.2 História Familiar de Doença Coronária

A associação entre história familiar de EAM e eventos cardiovasculares futuros tem se mostrado constante, independentemente da idade, sexo, área geográfica e nível socioeconómico (Chow et al., 2011; Otaki et al., 2013). O *INTERHEART* foi um estudo multinacional que envolveu 15.152 casos apresentando um primeiro EAM e 14.820 controlos emparelhados por idade e sexo entre fevereiro de 1999 e março de 2003, e concluíram que a história familiar de EAM é um fator de risco fácil de medir que está significativamente associado a um risco de EAM independente dos 9 fatores de risco estabelecidos (níveis anormais de lípidos, tabagismo, hipertensão, diabetes, obesidade abdominal, fatores psicossociais, atividade física, consumo de frutas e vegetais e consumo de álcool), bem como de alguns fatores genéticos comuns, e essa relação é consistente em todas as regiões do mundo, rendimentos, idade, e grupos sexuais estudados (Chow et al., 2011). Num estudo com 27.125 pacientes submetidos à angiotomografia computadorizada coronária, foram identificados 6.308 pacientes jovens (homens <55 anos e mulheres <65 anos) sem DC conhecida. Otaki et al. (2013), concluíram que pacientes jovens com história familiar de DC apresentam maior presença, extensão e gravidade de DC, que estão associadas a maior risco de EAM. Em comparação com outros fatores de risco clínicos de DC, a história familiar em pacientes jovens é o mais forte preditor clínico de EAM (Otaki et al., 2013).

1.3.2 Fatores de Risco Modificáveis

Os FR modificáveis, constituem um conjunto heterogéneo que inclui fatores comportamentais, psicossociais e patologias crónicas passíveis de serem corrigidas. Estas

têm em comum o facto de poderem ser alteradas, contribuindo assim para a diminuição do risco de desenvolvimento de DC e, por conseguinte, para a intervenção das mesmas.

1.3.2.1 Hábitos Tabágicos

Globalmente, cerca de mil milhões de indivíduos fumam, a maioria, cerca de 800 milhões, são homens. Cerca de 5 a 6 milhões de mortes anuais em todo o mundo são atribuídas ao tabagismo, projetando-se que essa estimativa aumente para mais de 10 milhões em algumas décadas (Falk & Fuster, 2017). O tabagismo tem sido associado ao aumento de aterosclerose e rutura aguda da placa, e todos os desfechos cardiovasculares, incluindo EAM, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica (Pan et al., 2016). O fumo do tabaco é uma mistura de vários produtos químicos tóxicos, dos quais nicotina, monóxido de carbono e produtos químicos oxidantes que causam disfunção endotelial, inflamação, resistência à insulina, alteração do perfil lipídico, alterações hemodinâmicas e estado de hiper-coagulação e todos estes mecanismos agem sinergicamente como mecanismos patobiológicos da aterogénese (Ambrose & Barua, 2004; Falk & Fuster, 2017; Salahuddin et al., 2012).

1.3.2.2 Fatores Psicossociais

Os fatores psicossociais, como depressão, ansiedade, eventos adversos da vida, *stress* laboral e problemas financeiros, aumentam o risco de desenvolver DC na população em geral (Hagström et al., 2018; Rosengren et al., 2004).

Várias alterações fisiológicas produzidas pelo *stress* podem ser relevantes para as DCV, e incluem pressão arterial elevada, sensibilidade reduzida à insulina, hemostasia elevada e disfunção endotelial (Malakar et al., 2019). Num estudo com 11 119 pacientes que tiveram EAM, Rosengren et al (2004), verificaram que estes relataram maior prevalência dos quatro fatores de *stress* avaliados (*stress* no trabalho e em casa, *stress* financeiro e eventos importantes da vida no ano anterior), concluindo assim que a presença de fatores psicossociais está associada ao aumento do risco de EAM, sugerindo que abordagens destinadas a modificar esses fatores devem ser desenvolvidas (Rosengren et al., 2004). Noutro estudo mais recente, Hagström, et al (2018) avaliaram o aumento do risco de mortalidade cardiovascular devido a fatores psicossociais, em 14 577 pacientes com DCE em terapia preventiva e verificaram, após 3,7 anos de acompanhamento que, sintomas depressivos, perda de interesse, *stress* financeiro, viver sozinho e ser viúvo (em

comparação com indivíduos casados) foram associados a risco aumentado de morte por DCV (Hagström et al., 2018).

1.3.2.3 Obesidade

O excesso de peso e obesidade são FR estabelecidos para DC. A prevalência de obesidade aumentou drasticamente em todo o Mundo, nos últimos 30 anos, com a proporção de adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) > 25 kg/m² a aumentar de 28,8% para 36,9% em homens e de 29,8% para 38% em mulheres. Em crianças e adolescentes a prevalência, nos países desenvolvidos, também aumentou substancialmente, com 23,8% dos meninos e 22,6% das meninas, a apresentarem excesso de peso ou obesidade, em 2013 (Falk & Fuster, 2017).

O excesso de peso e obesidade, levam ao desenvolvimento de condições responsáveis pelo desenvolvimento de DC, nomeadamente a DM tipo 2 (DM2), hipertensão e várias dislipidemias, e outros fatores como a resistência á insulina, hiperinsulinemia, disfunção endotelial, vários marcadores inflamatórios e fatores pró-trombóticos, e vários estudos sugerem-nas como um preditor de morbidade e morbilidade por DC (Katta et al., 2021).

O *Copenhagen General Population Study* acompanhou 71.527 adultos ao longo de cerca de 3,6 anos, e demonstrou que indivíduos com obesidade tiveram um risco 24% maior de eventos cardiovasculares do que participantes com peso normal (Sabanayagam & Shankar, 2010). Num estudo com 27.098 adultos de 52 países, Yusuf et al (2005) mostraram que o IMC estava minimamente associado ao EAM, após o ajuste para outros fatores de risco de DCV (Yusuf et al., 2005).

1.3.2.4 Diabetes Mellitus

A OMS descreve que todos os tipos de DM têm crescido exponencialmente nas últimas décadas em todo o mundo. A prevalência de DM aumentou de 108 milhões (4,7%) em 1980 para 425 milhões (8,5%) em 2017, e é estimada em 629 milhões em 2045 (Glovaci et al., 2019). E é conhecido que, indivíduos com DM têm alto risco de desenvolver DC e são vários os mecanismos relacionados com esta patologia que levam ao desenvolvimento de DC.

O estado metabólico anormal que acompanha a DM e que tem como consequência anormalidades como hiperglicemia crónica, resistência à insulina e dislipidemia, causa disfunção endotelial, alterando vários tipos de células, incluindo endotélio, células musculares lisas e plaquetas, tornando as artérias suscetíveis à

aterosclerose (Creager & Libby, 2002; Falk & Fuster, 2017). O limite acima do qual a hiperglicemia se torna aterogénica não é conhecido, mas pode estar na faixa definida como tolerância à glicose diminuída, ou seja, nível de glicose plasmática em jejum <126 mg / dL com concentrações de glicose plasmática de 30, 60 ou 90 minutos > 200 mg / L e um nível de glicose plasmática de 2 horas de 140 a 200 mg / dL durante um teste de tolerância à glicose oral (Falk & Fuster, 2017).

Numa revisão sistemática recente de 4.549.481 indivíduos com DM2, com uma prevalência geral de 32,2% de complicações macrovasculares, a DC foi a forma de DCV mais relatada, em 21,2% (Hsueh & Law, 2003). Os diabéticos representam um grupo de alto risco para desenvolver e sobreviver a um EAM, e os indivíduos com DM1 têm um resultado pior do que os pacientes com DM2. Curiosamente, as mulheres diabéticas têm quase o dobro do risco de mortalidade dos homens diabéticos (Glovaci et al., 2019). Em pessoas com diabetes, a DC é frequentemente detetada em estágios mais avançados da doença, quando comparados com a população geral, pois podem apresentar isquemia 'silenciosa'. Foi demonstrado que mesmo entre pessoas com diabetes e sem DC clinicamente estabelecida, quase 75% tinham aterosclerose coronária de alto grau, mostrando que em pessoas com diabetes o processo arteriosclerótico se desenvolve mais rápido, mais cedo e é mais amplamente difundido (Goraya et al., 2002).

A hemoglobina glicada (HbA1c) é um biomarcador padrão para controlo glicémico de longo prazo e é usado para o diagnóstico e tratamento de pacientes com DM e está associada a um risco aumentado de morbidade cardiovascular (Carson et al., 2015; Of & Mellitus, 2014). Um estudo recente mostrou que o aumento de HbA1c basal, está fortemente associado a eventos cardiovasculares adversos em pacientes de alto risco com DM (Collet et al., 2020).

Também a resistência à insulina e a hiperinsulinemia aceleram o desenvolvimento da aterosclerose. A hiperinsulinemia é um fator de risco independente quando ajustado para perfil lipídico, hipertensão e história familiar e DC (Falk & Fuster, 2017). Hanley et al. (2002), mostraram que a resistência à insulina também demonstrou ser preditivo de doença cardiovascular. No acompanhamento de longo prazo de pacientes DM2, a resistência à insulina foi um preditor independente de doença cardiovascular, com um aumento de 5,4% no risco de DCV (HANLEY et al., 2002).

1.3.2.5 Dislipidemias

A dislipidemia é uma concentração a níveis prejudiciais de lípidos no sangue (como por exemplo, triglicéridos, colesterol e/ou fosfolípidos), devido ao consumo excessivo, desregulação no metabolismo do colesterol ou por distúrbios genéticos, constituindo um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento e progressão de DCV, pois os lípidos são um componente essencial para a formação da placa de ateroma (Stein et al., 2019).

O colesterol exógeno, proveniente da dieta, é capturado no trato gastrointestinal. Este entra na célula intestinal, onde por ação de uma enzima, a ACAT2, é esterificado com ácidos gordo, incorporando as lipoproteínas (Zammit et al., 2001). As lipoproteínas são agregados lipídicos transportadoras de colesterol, constituídas por uma camada externa lipídica que tem ainda colesterol livre e apolipoproteínas, e um núcleo de ésteres de colesterol e triglicéridos, existindo 5 grandes categorias de lipoproteínas: as quilomicras (de grandes dimensões), as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Figura 6) (van Leeuwen et al., 2018).

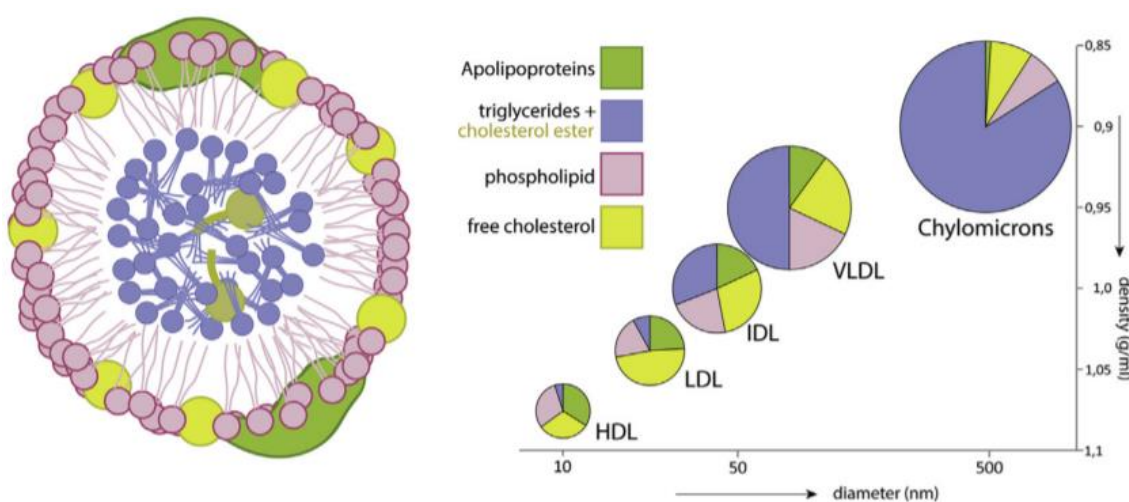


Figura 6: Estrutura e composição das lipoproteínas e principais propriedades físico-químicas das principais classes de lipoproteínas (van Leeuwen et al., 2018).

Muito resumidamente, quando as lipoproteínas, mais propriamente as quilomicras, que transportam o colesterol dietético chegam ao fígado, o conteúdo da lipoproteína é entregue às células hepáticas onde será metabolizado. Os triglicéridos são hidrolisados por uma triacilglicerol-lipase, em glicose-3-P e ácidos gordos, e estes

últimos sofrem β -oxidação, fornecendo energia para as atividades hepáticas; ou podem ser armazenados sob forma de vesículas ou ser re-segregado sob forma de VLDL, transportando os lípidos absorvidos pelo sangue até aos tecidos, assim como os produzidos pelo fígado. As lipoproteínas, durante o transporte do colesterol sofrem lipólise por ação da enzima Lipoproteína lípase (LPL) e à medida que passam na corrente sanguínea vão libertando os triglicéridos nos tecidos, e a VLDL passa a IDL e depois a LDL que continua a libertar ésteres nos tecidos sempre que encontra recetores para se ligar. Por sua vez, existe um transporte reverso do colesterol, feito pelas HDL, que recebem o colesterol dos tecidos transportando-o para o fígado para ser metabolizado (Figura 7) (Kwiterovich, 2000).

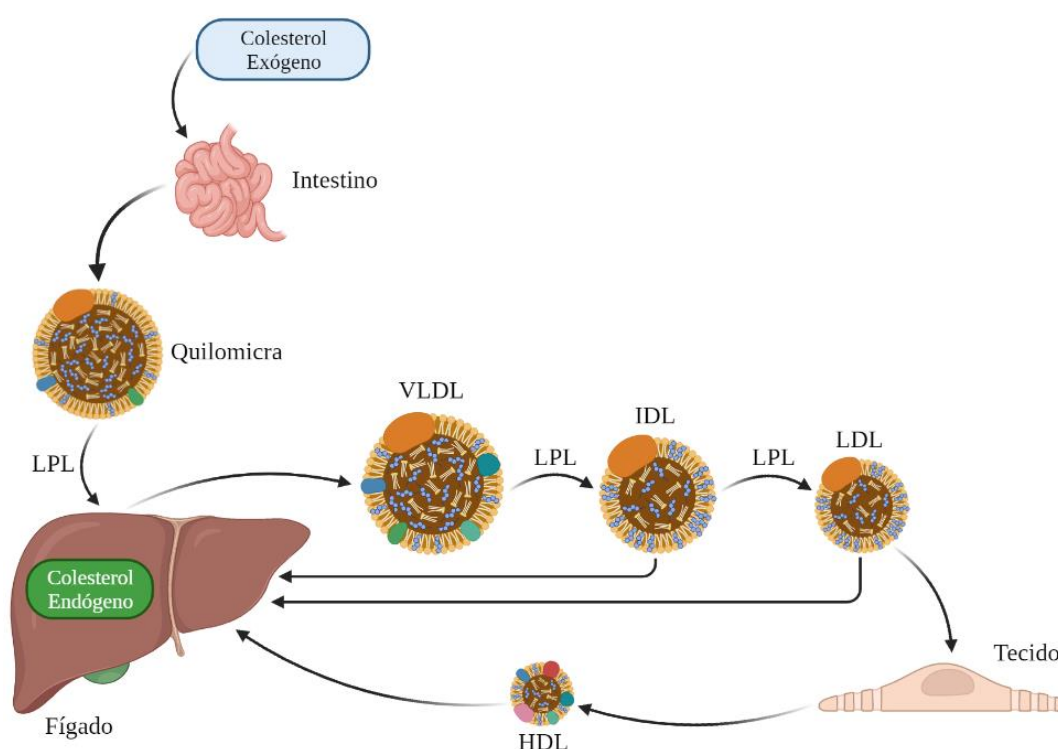


Figura 7: Resumo esquemático do transporte de colesterol de origem exógena e endógena, do fígado para os tecidos e deste de volta para o fígado (transporte reverso). Esta figura foi criada no BioRender.

O colesterol dietético, bem como os ácidos gordos saturados são nutrientes que podem contribuir para o aumento do nível de LDL (Falk & Fuster, 2017). Vários estudos revelaram que populações com elevada ingestão de gorduras saturadas e colesterol apresentam risco aumentado de DC, em comparação com aquelas com ingestão mais baixa (Falk & Fuster, 2017). Uma recente meta-análise e meta-regressão de 34 estudos, com 136.000 pacientes, mostrou que uma redução significativa de LDL foi associada a

uma diminuição de DC e mortalidade por todas as causas (Navarese et al., 2018). Outro estudo, concluiu que, baixos níveis de HDL são um importante fator de risco para aterosclerose (Angelantonio et al., 2009). Um estudo prospectivo com 7.587 mulheres e 6.394 homens da população geral de Copenhaga, em idade adulta, mostrou que níveis elevados de triglicéridos estão associados a um risco aumentado de EAM, doença isquêmica cardíaca e morte em homens e mulheres (Nordestgaard et al., 2007). E ainda S.A.E. Peters et al (2016), mostraram que o colesterol total elevado é um forte fator de risco para DC, havendo evidências de um efeito significativamente mais forte, em homens (Peters et al., 2016).

Na Hipercolesterolemia familiar (HF) estão implicados três principais defeitos patogênicos: mutações no gene LDLR, na apolipoproteína B (APOB) ou na PCSK9 (Stein et al., 2019). Se não for diagnosticada, a HF está associada a um risco aumentado de eventos coronários fatais ou não fatais, chegando a 50% aos 50 anos (em mulheres não tratadas, esse risco chega a 30% aos 60 anos) (Sturm et al., 2018). Em indivíduos com níveis de LDL ≥ 190 mg / dL, o risco de DC aumenta seis vezes, mas quando uma variante genética a causar HF está associada, o risco aumenta 22 vezes no mesmo nível de LDL (Khera et al., 2017).

1.3.2.6 Hipertensão Arterial

Existem várias ligações fisiopatológicas importantes entre a hipertensão arterial e a DC que podem explicar o desenvolvimento desta patologia. Em primeiro lugar, a aterosclerose é agravada pela hipertensão arterial. Esta, está frequentemente associada a distúrbios metabólicos, como resistência à insulina com hiperinsulinemia e dislipidemia, que são fatores de risco adicionais para aterosclerose. A deposição de lipídios e a formação da placa aterosclerótica podem ser favorecidas pelo aumento da pressão transmural nos vasos arteriais, com aumento do stresse mecânico e da permeabilidade endotelial. Além disso, sabe-se que na presença de hipertensão arterial, há disfunção endotelial, remodelação das artérias coronárias e aumento da resistência a nível microvascular. Os doentes hipertensos com artérias coronárias normais, a velocidade do fluxo é aumentada, por isso, foi sugerido que um aumento da velocidade de fluxo e stresse de cisalhamento podem contribuir para a ruptura da placa, favorecendo a ocorrência de SCA (Escobar, 2002).

A prevalência de hipertensão é de 30% a 40% entre pacientes com EAMCEST e aumenta até 70% em pacientes com EAMSEST (Konstantinou et al., 2019). As análises

dos dados do registo nacional da *American Heart Association* mostraram que, numa população de 100 889 pacientes com diagnóstico de EAM, 63,1% dos pacientes entre 2007 e 2008 com EAMSEST tinham hipertensão (Konstantinou et al., 2019). Dados de 15.414 pacientes incluídos em seis estudos randomizados de Trombólise em EAM, mostraram que a hipertensão estava associada a um risco 54% maior de eventos cardiovasculares adversos independentes de outros fatores. Também foi observado uma associação significativa da hipertensão com o risco de mortalidade, EAM, isquemia recorrente e hemorragia grave (Dumaine et al., 2006).

Dados do estudo *Framingham Heart Study* et al. (1991), analisando 25 anos anteriores, mostraram uma relação linear entre a pressão arterial (PA) e morte por DC em pessoas sem EAM prévio, e que tenham PA diastólica abaixo de 70 mmHg. Em pacientes com EAM prévio, a mortalidade por DC aumentou quando a PA diastólica estava entre 75-79 mmHg (Agostino et al., 1991). Mais recentemente, o mesmo estudo mostrou que indivíduos idosos (idade média de 75 anos) com hipertensão sistólica isolada e eventos cardiovasculares anteriores, na presença de PA diastólica mais baixa (<70 mmHg) e pressão de pulso mais alta (> 68 mmHg) tiveram o pior prognóstico (Franklin et al., 2014).

1.3.3 Fatores de Risco Recentemente identificados

1.3.3.1 Hiper-homocisteinemia

A homocisteína (Hcy) é um aminoácido derivado do aminoácido essencial metionina e desempenha um papel vital na homeostase celular no ser humano (Fowler, 2005). É visto como um marcador de disfunção e lesão endotelial e vários estudos mostraram que a hiper-homocisteinemia é um fator de risco para o desenvolvimento de lesões vasculares ateroscleróticas, incluindo DC (Austin et al., 2004; Kilmer, 2010).

A elevação da Hcy na disfunção endotelial, pode dever-se a vários mecanismos como: i) vasodilatação prejudicada, contribuindo para a oclusão e estreitamento dos vasos, pela diminuição da biodisponibilidade de NO e aumento de moléculas vasoconstritoras, como Endotelina-1 e tromboxano; ii) *stress* oxidativo, a formação de espécies reativas de oxigénio induzida por Hcy, pode contribuir para a oxidação das LDL e também para a ativação endotelial; iii) via de suprarregulação de moléculas de adesão e citocinas pró-inflamatórias, as espécies reativas de oxigénio são ativadoras conhecidas do complexo fator nuclear kB (NF-kB), que induz a expressão de vários genes pró-inflamatórios; iv) alterações nas reações de metilação e o aumento da N-

homocisteinilação podem contribuir ainda mais para a alteração da expressão/estabilidade e/ou da atividade das proteínas resultantes (Esse et al., 2019) (Figura 8).

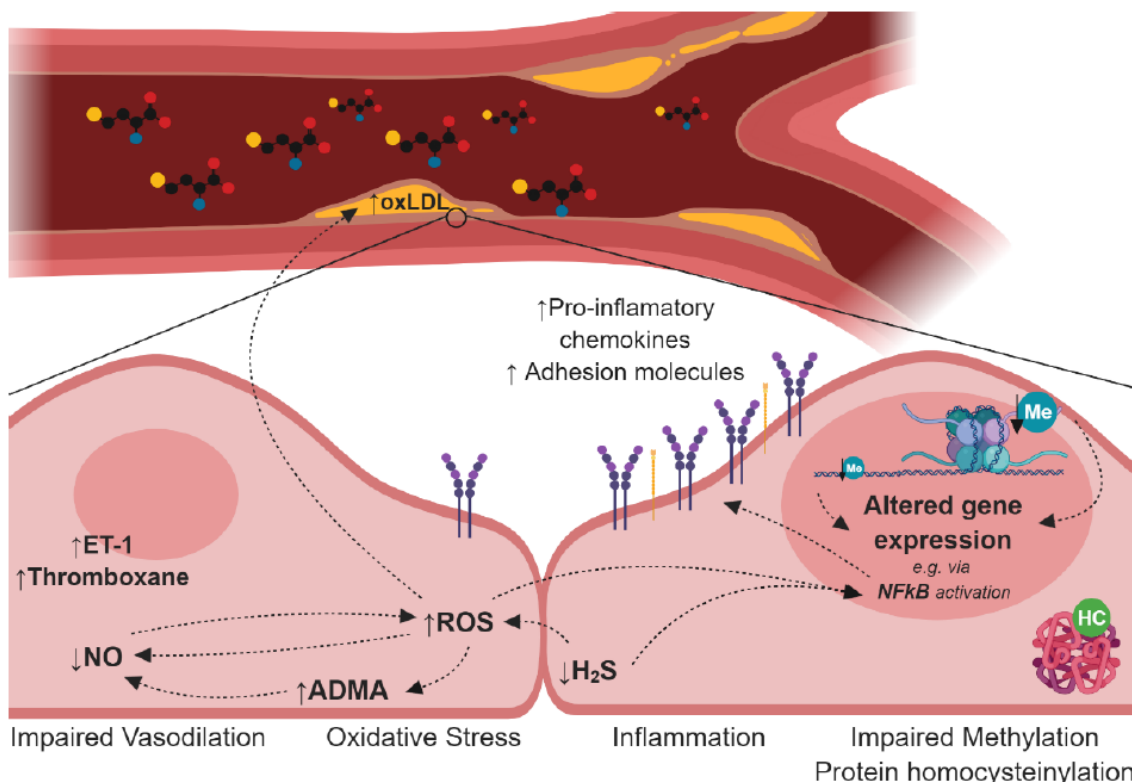


Figura 8: Representação esquemática dos principais mecanismos propostos para fundamentar a implicação da elevação da homocisteína na disfunção endotelial e doença cardiovascular (Esse et al., 2019)

A homocisteína acelera ainda a aterosclerose, aumentando os fatores pró-trombóticos XII e V e diminuindo os fatores antitrombóticos e o óxido nítrico derivado do endotélio. Além disso, níveis plasmáticos elevados deste aminoácido contribuem para morbidades cardíacas e estão associados positivamente com hipertensão, assim como aumentam a resistência à aspirina (Shah et al., 2018a). Num estudo com 158 indivíduos, 30 constituindo um grupo de controle e 128 o grupo de pacientes, que apresentavam estenose moderada a grave, numa ou várias artérias coronárias principais, na angiografia coronária e com idade inferior a 40 anos, verificaram que a concentração plasmática média de homocisteína era muito maior no grupo de pacientes (44,5 μmol/L) do que no grupo de controle (6,3 μmol/L) e que todos os pacientes com estenose moderada a grave em artérias coronárias únicas ou principais tinham concentrações plasmáticas de homocisteína aumentadas, concluindo que a hiper-homocisteinemia tem correlação positiva com doença coronária em adultos jovens na ausência de fatores de risco convencionais (Shah et al., 2018b).

1.3.3.2 Hiperuricemia

A hiperuricemia patológica é definida como uma concentração excessiva de urato sérico, superior a 6.8mg/dL (Christina George & Minter, 2020). O ácido úrico sérico é o produto do metabolismo das purinas (Maiuolo et al., 2016a) e a hiperuricemia pode ocorrer como resultado da superprodução hepática, metabolismo e renovação celular, ou sub-excreção renal ou sub-excreção extra-renal, ou ambos (Ichida et al., 2012; Maiuolo et al., 2016b).

Vários estudos indicaram uma relação entre hiperuricemia e risco de DC (Braga et al., 2016; Kavousi et al., 2012; Storhaug et al., 2013; Zalawadiya et al., 2015) Em 2016, Braga et al. concluíram que a hiperuricemia parece aumentar ligeiramente o risco de eventos DC na população em geral e o risco aumenta acentuadamente quando as concentrações séricas de ácido úrico são > 7,0 mg / dL (Braga et al., 2016).

Muitos mecanismos plausíveis que associam a hiperuricemia ao risco de DC foram propostos, que permanecem controversos, e afirmam que o ácido úrico está envolvido na estimulação da proliferação de células vasculares lisas, redução da vascularização, produção e atividade do NO e também pode estar ligada à resistência à insulina (Waring et al., 2007).

1.3.3.3 Anemia

A anemia tem sido estabelecida como um possível FR para DC (Antman et al., 2000; Rymer & Rao, 2018) e em contexto de SCA, pacientes com anemia pré-existente ou que se desenvolve durante a hospitalização ou ao longo do acompanhamento, têm um prognóstico adverso bem estabelecido, mostrando ser um preditor independente de mortalidade a curto e longo prazo, no entanto ainda não é tida em conta no momento da estratificação de risco (Kunadian et al., 2014; Salisbury et al., 2011; Stucchi et al., 2018). Um estudo recente demonstrou que a presença de anemia no momento da apresentação, está associada à presença de componentes vulneráveis da placa de ateroma, mostrando que o nível de hemoglobina foi inversamente proporcional ao volume necrótico da placa (Hong et al., 2012).

Existem vários impactos hemodinâmicos e não hemodinâmicos que a anemia aguda e crônica pode ter no sistema cardiovascular, sendo a fisiopatologia da anemia nestas doenças, complexa e multifatorial.

A teoria mais comum, que relaciona a anemia á DC, é que a anemia aguda ou crónica pode levar à hipoxia sistémica e consequente isquemia miocárdica. É conhecido que em pacientes com lesões significativas nas artérias coronárias, uma anemia aguda pode levar a hipoxia sistémica transitória e isquemia miocárdica e mesmo em pacientes sem lesões significativas, uma anemia aguda grave pode levar a isquemia miocárdica transitória, aumento nos níveis de troponina e EAMSEST do tipo 2 (Bellotto et al., 2005). Num evento coronário agudo, a anemia reduz ainda mais a quantidade de oxigênio que chega ao miocárdio. Em compensação, há um aumento da frequência cardíaca, do volume sistólico e do débito cardíaco, bem como algumas alterações não hemodinâmicas, como estimulação da secreção de eritropoietina, que agravará a necessidade de oxigênio por parte do miocárdio, redução da fase de diástole, aumento da trombogenicidade do sangue e o agravamento de lesão isquémica (Guedeney et al., 2019; Rymer & Rao, 2018).

Além da anemia por deficiência de ferro e da anemia por perda sanguínea aguda, existem outras causas de anemia que podem ou não, aumentar o risco de DC. A anemia normocítica é muitas vezes relacionada a um estado de doença subjacente ou doença inflamatória, que pode estar associada a DCV. Por outro lado, pacientes com deficiências nutricionais graves, nomeadamente idosos com múltiplas comorbidades, podem sofrer de deficiências de folato ou B12 levando a uma anemia macrocítica não relacionada à DCV (Rymer & Rao, 2018).

1.4 Biomarcadores utilizados no estudo da DC

Os biomarcadores cardíacos são proteínas e outras macromoléculas libertadas no sangue quando há necrose do miocárdio e a sua medição é usada para diagnosticar, avaliar e monitorizar pacientes com suspeita de SCA, em complemento da apresentação clínica e eletrocardiograma.

São ainda utilizados biomarcadores adicionais, para avaliar o risco de eventos cardiovasculares futuros, bem como fazer um prognóstico.

1.4.1 Enzimas séricas (AST, LDH e CK) e mioglobina

A enzima Aspartato Transaminase (AST) foi o primeiro biomarcador usado no diagnóstico de SCA, no entanto, por não ser específica para músculo cardíaco, deixou de ser considerada. Posteriormente, três outros biomarcadores cardíacos foram incorporados nas *guidelines* da OMS: lactato desidrogenase (LDH), Creatina quinase (CK) e mioglobina (MIO). A LDH – enzima da via metabólica anaeróbia, que catalisa a

conversão reversível de lactato em piruvato com a redução de NAD⁺ em NADH e vice-versa, encontrando-se em todos os tecidos (Farhana & Lappin, n.d.) – e a CK – enzima citoplasmática, encontrada no músculo estriado e nos tecidos do cérebro, rim, pulmão e trato gastrointestinal, que catalisa a reação de transferência de energia, a reação reversível de fosforilação da creatina pelo ATP (Achar et al., 2005; Hettling & van Beek, 2011) – não são específicas do músculo cardíaco, mas os avanços da eletroforese, permitiram a detecção de isoenzimas específicas do coração (CK-MB e LDH1 e LDH2), tendo sido incorporadas nos critérios de diagnóstico de EAM pela OMS, durante algumas décadas. No entanto, a falta de especificidade e a alta taxa de resultados falso-positivos limitaram a sua utilidade (Achar et al., 2005; Hettling & van Beek, 2011).

Já a MIO, é uma pequena proteína que transporta o oxigênio globular, encontrada no coração e no músculo esquelético. Esta aumenta após lesão aguda do miocárdio e por isso tornou-se um marcador cardíaco útil no diagnóstico de EAM, durante a década de 70, no entanto, hoje em dia já não é mais recomendado, pois não é específica para lesões miocárdicas, havendo necessidade de excluir outras lesões musculares (Achar et al., 2005).

1.4.2 Troponinas

Em 1965, foi descoberta uma nova proteína, constituinte do aparelho miofibrilar cardíaco, a troponina, e em 1990, foi desenvolvido um radioimunoensaio sensível e confiável que permitiu detetar a troponina sérica (Garg et al., 2017). As troponinas cardíacas, são hoje, o biomarcador recomendado e de referência, que quantificam o dano dos cardiomiócitos para diagnóstico, estando incorporadas nas *Guidelines* da OMS e SEC (Collet et al., 2020).

As troponinas são proteínas que compõem o sarcómero, aparelho contrátil dos miócitos esqueléticos e cardíacos, composto por miosina (filamentos grossos), e uma hélice de duas F-actinas filamentosas (filamentos finos), que são polímeros das subunidades da actina globular (G-actina). A F-actina contém tropomiosina, à qual a troponina se liga, originando o complexo tropomiosina – troponina. Junto com os íons de cálcio, as proteínas da troponina regulam e facilitam a interação entre os filamentos de actina e miosina, como parte do mecanismo de filamento deslizante da contração muscular. A contração miofibrilar é ativada pela despolarização e modulada pela interação do Ca²⁺ com locais regulatórios específicos, o complexo de tropomiosina – troponina, promovendo a interação das moléculas de actina e miosina, resultando na

contratação cardíaca (Park et al., 2017; Sarko & Pollack, 2002).

A troponina cardíaca (cTn) é um complexo que compreende três subunidades, cuja nomenclatura foi baseada nas propriedades funcionais exibidas por cada fração. A troponina T (cTnT), ligada á tropomiosina, liga o complexo de troponina ao filamento de actina. É uma proteína longa de 288 resíduos (287 após o primeiro resíduo de Met ser removido), com um peso molecular aproximado de 36 kDa. A sequência de aminoácidos da troponina T é dividida em três domínios estruturais: O domínio do terminal N, o domínio de ligação e o domínio do terminal C; a troponina C (cTnC), atua como o local de ligação do cálcio, regulando a ativação da actina. No coração humano, é expressa como uma proteína de 161 resíduos composta por dois domínios globulares unidos por um ligante hidrofóbico flexível e contém nove curtas hélices α nomeadas em ordem alfabética, exceto para a primeira, hélice N. Tem um peso molecular de cerca de 18 kDa; e a troponina I (cTnI), inibe a atividade da ATPase da actomiosina dependente de Mg^{2+} , na ausência de Ca^{2+} intracelular, evitando a interação actina-miosina, quando os iões de cálcio não são suficientes. cTnI humana consiste numa proteína longa de 210 resíduos (209 após o primeiro resíduo de Met ser removido) com uma massa molecular de aproximadamente 24 kDa. Esta proteína é organizada em quatro hélices α intercaladas por regiões desordenadas flexíveis. Estruturalmente, pode ser classificada nos seguintes domínios: o domínio do terminal N exclusivo cardíaco (NcTnI), o braço de TI estruturalmente rígido, o peptídeo "inibitório", o peptídeo de troca e o domínio do terminal C (Garg et al., 2017; Marston & Zamora, 2020; Park et al., 2017; Sarko & Pollack, 2002). A estrutura molecular da troponina cardíaca está representada na figura 9.

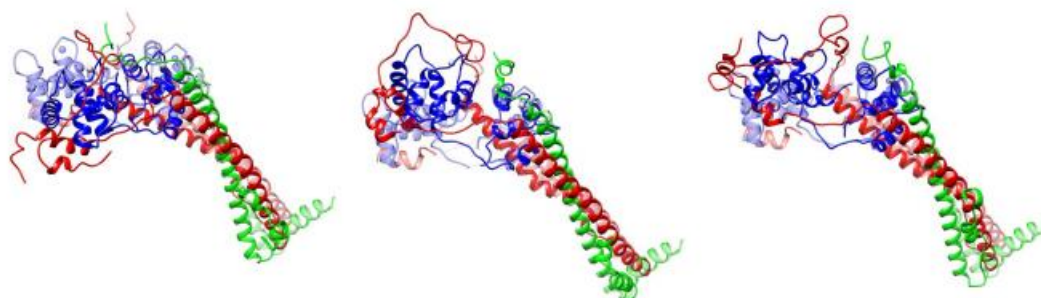


Figura 9: As três estruturas mais conhecidas da troponina cardíaca humana determinadas por simulações de dinâmica molecular por Takeda et al. Estrutura de Troponina C (cTnC) é representado em azul, Troponina T (cTnT) em verde e Troponina I (cTnI) em vermelho (Marston & Zamora, 2020).

As cTnT e cTnI são sintetizadas e expressas no músculo cardíaco, e por isso são altamente específicas e sensíveis aos cardiomiócitos e a sua detecção na corrente sanguínea é altamente específica para dano miocárdico, sendo por isso marcadores cardíacos de eleição no diagnóstico de SCA. Já a cTnC também é expressa no músculo esquelético (Garg et al., 2017; Park et al., 2017).

92 a 95% da troponina está ligada aos filamentos de actina e a restante está livre no citoplasma dos miócitos (Garg et al., 2017). As troponinas são libertadas da miofibrila devido à degradação proteolítica no miocárdio, como consequência da necrose dos cardiomiócitos, tanto como proteínas intactas quanto como produtos de degradação, por três enzimas miocárdicas, a calpaína 1, uma cisteína protease dependente de Ca^{2+} ; a caspase-3, cisteína protease envolvida na mediação da apoptose; e metaloproteinase-2 da matriz, uma endopeptidase dependente de zinco (Park et al., 2017).

Após o início da isquemia miocárdica, ocorre lesão dos cardiomiócitos, e a necrose destes pode ocorrer dentro de 15 minutos. As troponinas que estão livres no citoplasma são libertadas na corrente sanguínea, imediatamente após a lesão do miócito e as cTn ligadas estruturalmente são degradadas ao longo de vários dias, causando libertação estável e gradual. Assim, as troponinas são detetáveis no sangue entre 4 a 6 horas após o início do evento isquémico, atingido o pico 14-16 horas após, mantendo-se elevadas e detetáveis pelo menos 7 dias (Sarko & Pollack, 2002).

Apesar da elevação das troponinas refletir necrose do miocárdio, não revela, por si só, se a necrose é despoletada por isquemia, podendo estar aumentadas por outras causas como embolismo pulmonar, insuficiência renal, doenças inflamatórias como miocardite, endocardite ou pericardite, entre outras (Garg et al., 2017; Park et al., 2017; Thygesen et al., 2010).

Numa lesão aguda, em caso de SCA, existe uma libertação abrupta de troponinas, já em elevações crônicas, caso de angina estável, existem elevações estáveis, sem um aumento ou queda significativos (Garg et al., 2017; Park et al., 2017).

Recentemente, as troponinas demonstraram ter também valor na avaliação de risco em pacientes com DC (Collet et al., 2020) e adicionam informações prognósticas em termos de mortalidade a curto e longo prazo, bem como de eventos cardiovasculares adversos maiores, às variáveis clínicas e de ECG. Está evidenciado que indivíduos com DC, que apresentam níveis aumentados de troponinas, têm um maior risco de morte (Lippi et al., 2020; Thygesen, Mair, Giannitsis, et al., 2012), e em pacientes sem DC diagnosticada, apresentam maior risco de desenvolver DC, acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca (IC) (Lippi et al., 2020).

1.4.3 NT-proBNP

O BNP é uma hormona que pertence a uma família de péptidos natriuréticos formada por quatro grandes grupos designados de A a D: ANP, BNP, CNP e DNP. Os péptidos natriuréticos (NP) exercem os seus efeitos por dois tipos de recetores acoplados à proteína G, resultando na libertação do segundo mensageiro, o monofosfato de guanosina cíclico, que regulam negativamente o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), diminuem a atividade nervosa simpática no coração e nos rins, aumentam o fluxo sanguíneo renal e aumentam a excreção de sódio por meio de um efeito direto no ducto coletor renal (McPherson, 2011).

Os miócitos cardíacos constituem a principal fonte de péptidos natriuréticos relacionados ao BNP na circulação e o principal estímulo para síntese e secreção, é intensificada pelo *stress* da parede cardíaca por sobrecarga de volume e estiramento da parede ventricular esquerda, bem como pela ocorrência de hipoxia, por isso, quanto mais elevados forem os valores destas hormonas na corrente sanguínea, maior é o risco de ocorrerem eventos isquémicos futuros (Hall, 2004; McPherson, 2011; Thygesen, Mair, Mueller, et al., 2012).

O gene BNP humano está localizado no cromossoma 1 e codifica um precursor com 134 aa, a pré-proBNP, que após a remoção de um péptido de sinal de 26 aa, dá origem a uma pro-hormona, pro-BNP, de 108 aminoácidos. Na circulação, após a secreção, o pro-BNP é clivado, pela furina, num fragmento C-terminal de 32 aa, o BNP biologicamente ativo, e num fragmento N terminal, o NT-proBNP (Figura 10). No

sangue, a meia-vida do BNP varia de 13 a 20 minutos e a do NT-proBNP de 25 a 30 minutos (Thygesen, Mair, Mueller, et al., 2012).

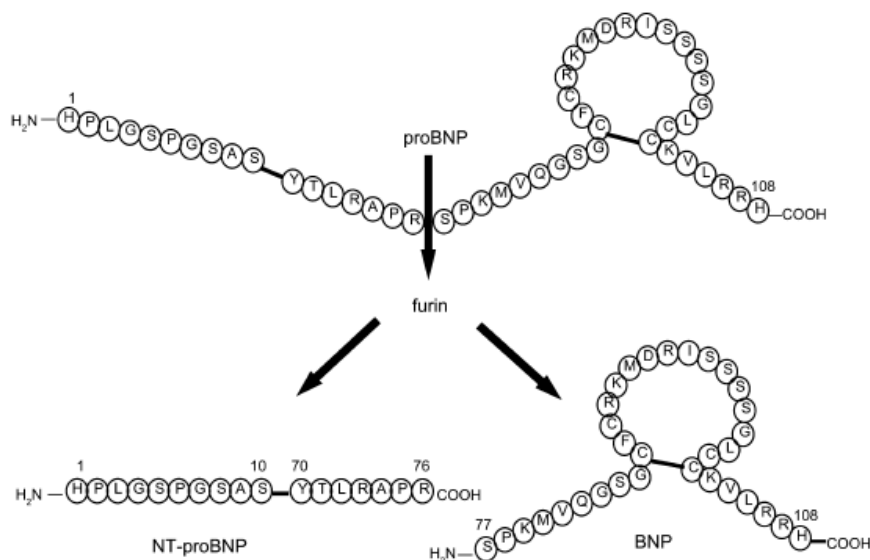


Figura 10: Desenho esquemático da clivagem enzimática do proBNP em BNP biologicamente ativo e NT-proBNP (Hall, 2004).

O BNP, após secreção na corrente sanguínea e ligação aos recetores NP, ativa as cascatas de sinalização intracelulares do cGMP, produzindo efeitos biológicos que incluem, diurese, vasodilatação, inibição da produção de renina e aldosterona e crescimento de miócitos cardíacos e vasculares, para reduzir o volume e sobrecarga da pressão arterial. Os NP são eliminados do plasma ligando-se aos recetores de NP, mas também por meio de proteólise por peptidases, nomeadamente a endopeptidase neutra, sendo depois excretados pela urina (Hall, 2004; Potter, 2011).

Vários estudos relatam que, níveis plasmáticos elevados de BNP e NT-proBNP, são fatores de mau prognóstico, predizendo um maior risco de mortalidade a curto e longo prazo. Num estudo com 2525 pacientes que tiveram EAMSESST, EAMCESST e AI, De Lemos et al (2001), mostraram que níveis crescentes de BNP foram preditivos de risco aumentado de morte, de ocorrência de novo enfarte e de IC. Em pacientes com AE, após teste de esforço, o nível de BNP aumenta rápida e transitoriamente e o grau de elevação está correlacionado com o tamanho do território isquémico (DE LEMOS et al., 2001). Num estudo com 1034 pacientes com sinais e sintomas de DC e encaminhados para angiografia, o nível de NT-proBNP era significativamente menor em pacientes que sobreviveram, mostrando assim ser um marcador de mortalidade a longo prazo em pacientes com AE e fornecendo melhores informações prognósticas, além das fornecidas pelos FR de DCV convencionais (Kragelund et al., 2005). Em ensaios com pacientes com

SCA, valores de admissão de BNP de 80 ng/L e de 1170 ng/L para homens e 2150 ng/L para mulheres de NT-proBNP, identificaram pacientes de alto risco (Thygesen, Mair, Mueller, et al., 2012).

Assim, BNP e a sua porção N-terminal (NT-proBNP), para além da utilidade no diagnóstico, fornece sobretudo informações prognósticas sobre o risco de morte, IC e pode ajudar na estratificação de risco no contexto de DC (Collet et al., 2020; Corcoran et al., 2015).

1.4.4 Proteína C-Reativa

A PCR é uma proteína da família de proteínas pentraxina, de fase aguda produzida pelo fígado. A molécula é composta por 5 subunidades polipeptídicas idênticas não glicosiladas, cada uma contendo 206 resíduos de aa. Os protómeros são associados de forma não covalente numa configuração anular com simetria pentamérica cíclica. Dois íons de cálcio são ligados 4Å separados por cadeias laterais de proteínas provenientes de *loops* na face côncava, a face B, o local de ligação. A face A carrega uma única hélice (Fig. 11).

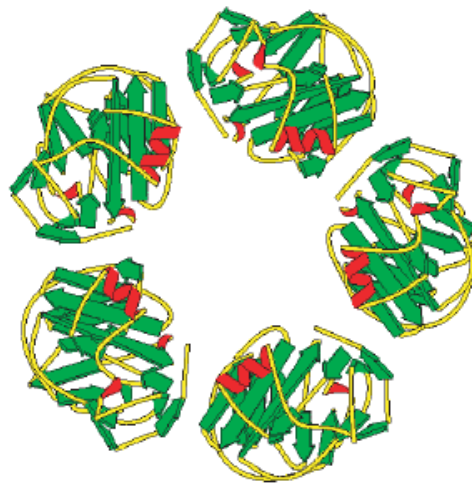


Figura 11: Estrutura molecular da Proteína C-Reativa PCR, vista de frente, mostrando a face A (Hirschfield & Pepys, 2003).

O controlo da expressão de PCR ocorre principalmente ao nível da transcrição e a sua secreção ocorre durante uma resposta de fase aguda, surgindo no plasma em muitas condições infecciosas ou inflamatórias, entre as quais se inclui o EAM. Em indivíduos com doença aguda, as citocinas, principalmente a interleucina-6 (IL-6), mas também a IL-1 e TNF- α , estimulam a produção hepática de PCR e os níveis plasmáticos começam

a aumentar em cerca de 6 horas, atingindo o pico em 48 horas e a sua meia-vida plasmática é cerca de 19 horas (Collet et al., 2020; Hirschfield & Pepys, 2003; McPherson, 2011).

A PCR liga-se seletivamente ao LDLox e modificado por enzimas, encontrado em placas de ateroma e deposita-se nestas, tendo uma gama de propriedades pró-inflamatórias que podem contribuir para a patogénese, progressão e complicações da aterogénese. A resposta inflamatória associada a lesões ateromatosas pode desencadear a produção de citocinas o suficiente para estar associada a um aumento da PCR plasmática (Collet et al., 2020; Hirschfield & Pepys, 2003; McPherson, 2011). A PCR pode, por sua vez, por meio dos seus efeitos pró-inflamatórios, induzir a remodelação vascular e aumentar a vulnerabilidade da placa, provocando a sua rutura (Collet et al., 2020; P. Libby, 2001; McPherson, 2011; Varnava et al., 2002).

Também está associada ao desequilíbrio da adipocitocina que resulta na acumulação de gordura visceral, que consequentemente aumenta o risco de SCA (R. Li et al., 2016) e diminui a depuração dos stressores oxidativos e mediadores inflamatórios, aumentando a incidência de eventos cardiovasculares (Goicoechea et al., 2006).

A necrose tecidual é um potente estímulo de fase aguda e após um EAM, há uma resposta da PCR, cuja magnitude reflete a extensão da necrose miocárdica, sendo que os valores máximos obtidos após 48 horas, permitem prever o resultado após o EAM. A produção de PCR após necrose miocárdica é a típica resposta de fase aguda à morte e inflamação celular, mediada pela ação no fígado da cascata de citocinas (Hirschfield & Pepys, 2003). Níveis elevados de PCR de elevada sensibilidade (hs-PCR), aumentaram o risco de desfechos cardiovasculares adversos (Karadeniz et al., 2013), seja em DCE (Gach et al., 2007) ou DCI, e um risco aumentado de morte por doença cardíaca a longo prazo (Lindahl et al., 2000).

No entanto, o uso de hs-PCR como biomarcador de prognóstico de eventos cardíacos adversos e morte em pacientes com SCA, sozinho, considera-se ainda limitado (W. Wang et al., 2019).

1.5 Novos Biomarcadores para Doença Coronária

Existem muitos outros marcadores cardíacos em estudo, como por exemplo a copeptina, o fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15) e a proteína de ligação aos ácidos gordos do tipo cardíaco (H-FABP), mas a sua utilidade clínica ainda não está bem estabelecida e por isso ainda não são considerados como métodos de diagnóstico, prognóstico ou estratificação de risco.

1.5.1 Copeptina

A arginina vasopressina (AVP), ou a hormona antidiurética, foi reconhecida como um mediador neuro-hormonal potencialmente importante no desenvolvimento de IC, devido ao importante papel na manutenção do equilíbrio hídrico do corpo, na osmolaridade do fluido corporal, vasoconstrição e função contrátil do miocárdio, bem como na proliferação celular (Savic-Radojevic et al., 2017). A copeptina é o segmento C-terminal de 39 aminoácidos da pré-pro-AVP e é principalmente sintetizada nos neurónios paraventriculares do hipotálamo e no núcleo supra-ótico. Durante o transporte axonal, a pré-pro-AVP é clivada proteoliticamente em vários produtos proteicos, a hormona neuropéptida AVP, neurofisina 2 e copeptina (Savic-Radojevic et al., 2017).

A copeptina é libertada como parte da resposta do eixo de *stress* endócrino ao SCA, é por isso, um marcador de *stress* agudo. Os níveis de copeptina aumentam rapidamente em 0-4 horas e voltam a valores normais em 2-5 dias, após um episódio isquémico (Corcoran et al., 2015). Nos últimos anos, a copeptina emergiu como um promissor biomarcador de diagnóstico de SCA. Um estudo mostrou que os níveis desta hormona foram significativamente aumentados em pacientes diagnosticados com EAM, e os níveis desta em pacientes com AI foram tão baixos como em pacientes com dor torácica não isquémica, sugerindo que a necrose pode ser responsável pela libertação de copeptina (Reichlin et al., 2009). Esta, em conjunto com a cTn, parece aumentar o valor diagnóstico, aumentando a sensibilidade para exclusão precoce de EAM (Keller et al., 2010; Raskovalova et al., 2014).

A copeptina pode também auxiliar na estratificação de risco para pacientes que apresentem sintomas agudos da DC (Waldsperger et al., 2020), que em níveis baixos, juntamente com as troponinas baixas também, mostram pacientes de baixo risco (Möckel et al., 2015), e estas quando combinadas, superam o valor de prognóstico das troponinas sozinhas (Balmelli et al., 2013).

A copeptina parece ser um preditor de mortalidade a longo prazo em pacientes com suspeita de SCA e pode ser considerada um marcador precoce para identificação de pacientes com maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca (IC) a longo prazo (Lu et al., 2020; Morawiec et al., 2018). De momento, o uso rotineiro destes biomarcadores para fins de prognóstico ainda não é recomendado (Collet et al., 2020).

1.5.2 Fator de crescimento/diferenciação – 15

O fator de crescimento/diferenciação – 15 (GDF-15) é um membro da superfamília do fator de crescimento transformador β , atuando como uma citocina na resposta ao *stress* e frequentemente associado ao risco cardiometabólico (Savic-Radojevic et al., 2017; Wollert et al., 2007). Em condições fisiológicas, GDF-15 é fracamente expresso, mas pode estar aumentado nos cardiomiócitos, adipócitos, macrófagos, células endoteliais e células do músculo liso vascular, como resultado de inflamação, *stress* oxidativo e lesão tecidual (Peiró et al., 2019; Savic-Radojevic et al., 2017). O mecanismo molecular não está totalmente esclarecido, mas acredita-se que o GDF-15 tem um papel protetor ao inibir moléculas pré-apoptóticas, como JNK, promotor de morte celular, associado a BCL-2 e recetor de fator de crescimento epidérmico, e ativação das vias de sinalização de sobrevivência, como Smad, eNOS, PI3K e AKT (Xu et al., 2006).

A expressão de GDF-15 é altamente induzida em cardiomiócitos após isquemia e EAM e permanece elevado no miocárdio após reperfusão, especialmente nos cardiomiócitos da zona da fronteira do EAM (Wollert, 2007; Wollert et al., 2007). Parece que esta expressão aumentada tem papel cardioprotetor, mediado pela ativação da sinalização a jusante dos recetores Smad 1/5 e ALK 4/5/7, bem como regulação positiva de Bcl – XL e β -catenina. É também sugerido que p53, que responde a vários sinais de *stress* celular, como hipoxia, isquemia, *stress* oxidativo, inflamação ou lesões agudas do tecido, está envolvido na expressão do GDF-15 (J. Li et al., 2013). Vários estudos indicam que os bloqueadores de recetor da angiotensina também regulam a expressão de GDF-15 (Frank et al., 2008).

O GDF-15 pode ter valor de prognóstico, pois valores elevados deste biomarcador foram descritos como preditores de um aumento do risco de morte em pacientes com SCA, adicionando informações prognósticas substanciais e independentes, além das fornecidas por marcadores clínicos e bioquímicos já estabelecidos, como troponinas, NT-proBNP, PCR e função renal (Peiró et al., 2019; Wollert et al., 2007).

1.5.3 Proteína de ligação a ácidos gordos (isoforma cardíaca)

A proteína de ligação a ácidos gordos (FABP) é uma pequena proteína citoplasmática, composta por 126-137 aminoácidos e com peso molecular 15-20 KDa, que funciona como principal transportador de ácidos gordos de cadeia longa

(O'Donoghue et al., 2006; Savic-Radojevic et al., 2017). Encontra-se em quase todos os tecidos, especialmente naqueles com intenso metabolismo de ácidos gordos (intestino, fígado e coração) (Pelsers et al., 2005).

A FABP participa no transporte intracelular de ácidos gordos de cadeia longa, regulação do transporte génico e proteção dos miócitos cardíacos isquémicos (Teratani et al., 2007). A isoforma cardíaca (H-FABP) codificada pelo gene FABP3, é altamente expressa nos cardiomiócitos e é libertada rapidamente na circulação em resposta à lesão miocárdica (O'Donoghue et al., 2006; Savic-Radojevic et al., 2017), após 20 minutos, atingindo o pico 3-4 horas após e retorna ao intervalo de referência em 18-20 horas (Savic-Radojevic et al., 2017).

Valores de H-FABP elevados mostraram ser um preditor forte e independente para um maior risco de mortalidade e eventos cardíacos adversos em todo o espectro de SCA, e também forneceu informações incrementadas significativas e independentes dos preditores clínicos tradicionais e biomarcadores cardíacos já estabelecidos para estratificação de risco (O'Donoghue et al., 2006). Para além disso, a medição combinada de H-FABP com NT-proBNP fornece um meio altamente confiável de previsão de mortalidade a curto prazo em pacientes com SCA (Jeong et al., 2016).

1.6 Scores de Risco Clínico

Foram desenvolvidos vários modelos de prognóstico, que visam estimar e estratificar o risco futuro de eventos cardiovasculares adversos e de mortalidade, formulados em *Scores* de risco clínico. São exemplos destes *Scores* de risco, o *Score* de TIMI, desenvolvido a partir de um estudo de controlo randomizado de 1957 pacientes com SCA, com o objetivo de desenvolver um *Score* de risco simples, com ampla aplicabilidade, facilmente calculado na apresentação do paciente e que identifica pacientes com diferentes respostas aos tratamentos para AI / EAMSEST. Este previu o risco de mortalidade, EAM e isquemia recorrente grave, exigindo revascularização em 14 dias, com base em 7 características: idade > 65 anos, biomarcadores cardíacos positivos, ECG com elevação do segmento ST, angina grave, uso de Aspirina nos últimos 7 dias, DAC e presença de 3 FR desta (Alderwish et al., 2019; Antman et al., 2000). Um estudo de 2010, avaliou a precisão prognóstica deste *Score* de risco em pacientes no serviço de urgência com possíveis SCA. Hess et al. (2010), verificaram que existe uma forte relação linear entre o *Score* de TIMI e a incidência a curto prazo de eventos cardíacos, apresentando uma sensibilidade de 97,2% e especificidade de 25%, concluindo que todos

os limites de decisão eram insuficientemente sensíveis e precisos para recomendar o *Score* de TIMI como único meio de determinar a disposição do doente (Hess et al., 2010).

Em 2003 foi desenvolvido um sistema de estimativa de risco para a prática clínica na Europa, apresentando gráficos de risco para regiões de alto e baixo risco na Europa, com base na idade, colesterol, tabagismo e pressão arterial sistólica, o projeto *Systematic COronary Risk Evaluation* (SCORE). Os gráficos de risco SCORE são destinados à estratificação de risco na prevenção primária de DCV, não fornecendo estimativas de risco para pessoas com DC estabelecida, pois todas as pessoas com DC clinicamente estabelecida ou outra doença aterosclerótica devem ser tratadas como casos de alto risco (Conroy et al., 2003). Recentemente foram desenvolvidos os gráficos SCOR2 que mostram o risco de 10 anos de um evento cardiovascular fatal com combinações de fatores de risco, em regiões de alto e baixo risco. Nestes, o risco é lido arredondando-se a idade da pessoa para a idade mais próxima mostrada no gráfico, seu colesterol não-HDL para a unidade inteira mais próxima, a pressão arterial para o múltiplo mais próximo de 20 mmHg, tendo também em conta o tabagismo (Cardiovascular, 2021).

Além de muitos outros sistemas de pontuação de risco, o *Score* de risco de GRACE, foi o que mostrou maior desempenho (Collet et al., 2020). Este modelo de prognóstico multivariável para mortalidade hospitalar, difere de outros *Scores* de mortalidade pois cobre todos os espectros de SCA, é baseado numa população de pacientes relativamente não selecionada e modestamente mais velha, e incorpora novas variáveis. Este usa como variáveis no cálculo da previsão de risco, 4 variáveis contínuas, idade, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e creatinina sérica; 3 variáveis binárias, paragem cardíaca na admissão, biomarcadores cardíacos elevados e desvio do segmento ST no ECG; e uma variável categórica, a classificação de Killip na apresentação (Alderwish et al., 2019; Collet et al., 2020; Granger et al., 2003).

2. Problemática e Objetivos

As DCV têm sido a principal causa de morte a nível mundial, sendo a DC a principal causa entre estas. Em Portugal isto também se verifica e para além de ser a principal causa de morte, é uma das principais causas da elevada morbilidade e mortalidade prematura. A DC é uma doença crónica, com períodos de estabilidade, mas pode tornar-se instável, causando eventos agudos, que muitas vezes podem resultar em morte, em indivíduos suscetíveis á aterogénese provocada pela acumulação de fatores de risco. A utilidade diagnóstica, prognóstica e de estratificação de risco dos biomarcadores anteriormente abordados, está estudada; porém, a importância destes e outros biomarcadores e dos fatores de risco de DC, na identificação de doentes estáveis, instáveis e que estejam no limiar da instabilidade, é algo ainda não estabelecido. Para além disso, a vigilância e monitorização de doentes que apresentem fatores de risco para DC, bem como os que estão diagnosticados com AE e que podem vir a sofrer eventos agudos, através da avaliação regular de “biomarcadores de instabilidade” poderá ser um passo fundamental na redução da mortalidade causada por esta patologia, pois permitirá um diagnóstico e tratamento precoce.

Foram desenvolvidos vários modelos de prognóstico, que visam estimar e estratificar o risco futuro de eventos cardiovasculares adversos e de mortalidade, formulados em Scores de risco clínico, tendo por base, fatores clínicos e fatores bioquímicos (Alderwish et al., 2019; Antman et al., 2000; Collet et al., 2020; Conroy et al., 2003; Granger et al., 2003). No entanto, até ao momento nenhum modelo para estratificação de risco de surgimento de episódios agudos foi desenvolvido.

A presente dissertação teve como objetivo principal, estudar que marcadores bioquímicos e os fatores de risco podem estar relacionados com a estabilidade e instabilidade da doença coronária. Outros objetivos passam por identificar os FR e biomarcadores que mais contribuíram para a instabilidade da doença coronária. Neste estudo, procurou-se ainda construir modelos de regressão logística, com o objetivo de desenvolver modelos que permitam detetar o risco precoce de um doente coronário desenvolver episódios agudos.

Este estudo foi proposto pelo Serviço de Patologia Clínica do HESE em colaboração com o Serviço de Cardiologia do HESE, recorrendo aos dados clínicos de pacientes diagnosticados com DC, com vista á identificação de biomarcadores que possam estar associados e prever alteração na estabilidade da DC.

3. Metodologia

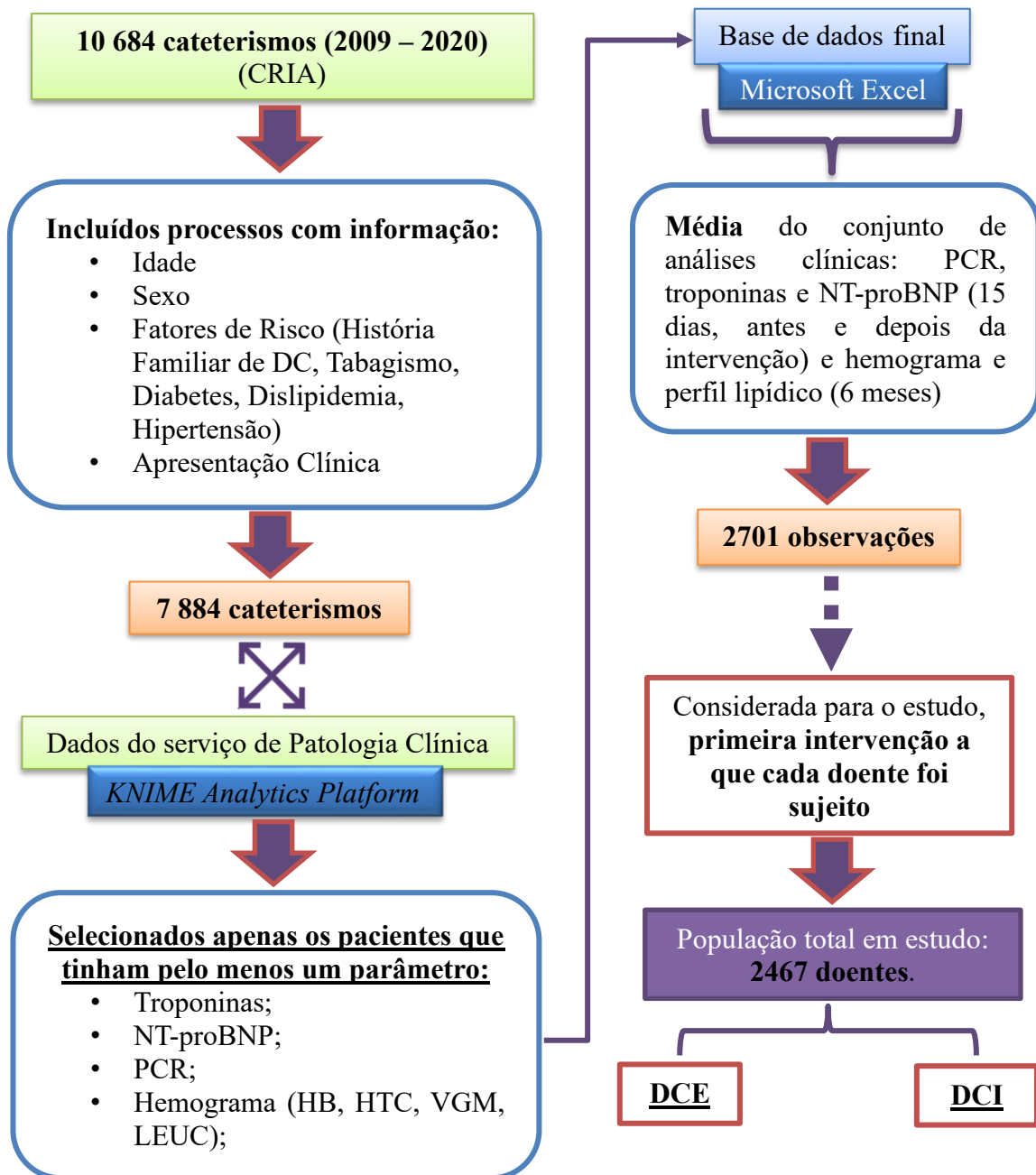
3.1 Procedimento para obtenção da base de dados final

Este é um estudo retrospectivo que partirá de uma base de dados do Centro de Responsabilidade Integrada Cérebro-Cardiovascular do Alentejo (CRIA), com 10.684 cateterismos realizados, entre 2009 e 2020, na qual estão relatados dados obtidos durante o internamento dos pacientes, no Hospital do Espírito Santo de Évora (HESE). Estes encontravam-se divididos em 3 ficheiros diferentes, cuja distinção se baseou no critério clínico, segundo o tipo de sintomas (dor torácica repetida, associada ao esforço – AE, ou um episódio de dor torácica crescente que não melhora com repouso – AI e SCA) e no critério angiográfico (consoante o resultado do cateterismo, se foram identificadas ou não lesões nas artérias coronárias compatíveis com DC), assim estes 3 ficheiros, relatavam Doentes estáveis com DC (n=2917), Doentes instáveis (AI e SCA) com DC (n=4063) e Doentes estáveis e instáveis sem lesões (n=3704), e todos tinham como variáveis em estudo, o tipo de intervenção feita ao paciente (angiografia, coronariografia ou ambos), idade, sexo, fatores de risco para doença coronária (DM, Dislipidemia, Hipertensão Arterial, Tabagismo e História Familiar de DC) e a apresentação clínica.

Destas bases de dados foram excluídas todas as observações que não tinham preenchidos, número de processo do doente, idade, sexo e algum fator de risco, bem como os números de processo que surgiam repetidos com as mesmas informações, ficando com um total de 7884 cateterismos realizados no período acima referido.

De seguida foi feito um cruzamento destes dados, com os dados do serviço de Patologia Clínica do mesmo hospital, com base no número de processo dos doentes e recorrendo ao programa *KNIME Analytics Platform*. Para o estudo foram selecionados apenas os pacientes que tinham pelo menos um dos biomarcadores da base de dados da patologia analisados e que incluía: troponinas, Nt-proBNP, proteína C - reativa (PCR), lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol total (CT), triglicéridos (TRI) e hemoglobina (HB), hematócrito (HTC), Volume Globular Médio (VGM) e Leucócitos (LEUC), obtidos nos procedimentos de rotina do Serviço de Patologia Clínica do HESE e ainda LDL e Índice Aterogénico (IA) calculados pela Fórmula de Friedewald ($LDL = CT - HDL - \left(\frac{TG}{5}\right)$) (Friedewald et al., 1972) e $IA = \frac{LDL}{HDL}$, respetivamente. Por fim, concluiu-se a base de dados final, no programa Microsoft Excel, obtendo-se os valores médios do conjunto de análises clínicas feitas por cada doente, num intervalo de tempo

de 15 dias, antes e depois da intervenção para os biomarcadores PCR, troponinas e NT-proBNP e 6 meses para o hemograma e perfil lipídico, ficando com um total de 2701 observações. Do total de observações, foram consideradas para o estudo, apenas a primeira intervenção a que cada doente foi sujeito, ficando com uma população total em estudo, de 2467 doentes. Por fim, a população foi dividida em dois grupos, doentes com DCE e doentes com DCI. O Esquema 1 ilustra o procedimento para a obtenção da base de dados final.



Esquema 1: Obtenção da base de dados final

Por ser um estudo retrospectivo, todos os dados dos pacientes foram recolhidos ao longo dos anos e foram registados por outros motivos que não para pesquisa. Neste projeto será garantida a anonimização dos dados, conforme a legislação em vigor e cumprir-se-ão todos os princípios éticos aplicáveis ao longo desta investigação.

3.2 População e Variáveis em estudo

A população total em estudo é composta por 2467 doentes diferentes, que realizaram cateterismos, entre 2009 e 2020, no HESE, aos quais foi diagnosticado DC.

O estudo recairá sobre 7 variáveis categóricas e uma variável quantitativa discreta, que representam alguns fatores de risco estabelecidos para DC (idade, género, DM, Dislipidemia, Hipertensão arterial, Tabagismo e História familiar de DC) e 10 variáveis contínuas, que são os biomarcadores selecionados (biomarcadores cardíacos – Troponinas, nt-proBNP e PCR – Perfil lipídico – CT, HDL, TRIG, LDL e IA – e hemograma – HB, HTC, VGM e valor de LEUC).

Os valores de referências dos marcadores cardíacos utilizados pelo Laboratório do Serviço de Patologia Clínica do HESE estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Valores de normais de referência e níveis de risco cardiovascular dos marcadores em estudo

		Valores de Referência	Níveis de Risco	Unidade
Troponinas		< 0,034 0,034 – 0,12 >0,12		ng/mL
NT-proBNP	< 49 anos	♂: < 95,3 ♀: < 95,3		pg/mL
	49 – 74 anos	♂: < 299 ♀: < 221		
	> 74 anos	♂: < 325 ♀: < 296		
PCR		< 1,0 1,0 – 3,0 >3,0	Risco Baixo Risco Intermédio Risco Elevado	mg/L
CT		< 200 200 – 239 >240	Desejável Risco Moderado Risco Elevado	mg/dL
HDL	♂	>= 60 < 40	Risco Baixo Risco Elevado	
	♀	>65 < 45	Risco Baixo Risco Elevado	

LDL		< 130 130-160 > 160		
IA		< 2,5 2,5 – 3,3 >3,3	Normal Risco Moderado Risco Elevado	
TRIG		< 150 151 – 199 200 – 499 >500	Normal Boderline Elevado Elevado Muito elevado	mg/dL
HB	♂	13,3 – 16,7		g/dL
	♀	11,8 – 14,8		
HCT	♂	38 – 52		%
	♀	37 – 47		
VGM		82 - 98		fL
LEUC	♂	3,7 – 9,5		x10 ³ /uL
	♀	3,7 – 11,1		

3.3 Análise de dados

Para o tratamento e análise dos dados, recorreu-se ao IBM SPSS Statistics (versão 24) e ao Microsoft Excel.

Foram tidos em conta todos os pressupostos exigidos pelos testes escolhidos e foi testado o pressuposto da normalidade da distribuição dos dados, que permitiu tomar a decisão entre testes não-paramétricos, ao invés de testes paramétricos. Todos os testes foram utilizados com um nível de confiança de 90% e por isso, consideraram-se valores estatisticamente significativos, aqueles cuja probabilidade de ocorrência foi superior a 90%, isto é, $p < 0,10$.

Inicialmente realizou-se um estudo descritivo da população, que permitiu verificar a distribuição dos indivíduos por idade e sexo e por grupo DCE ou DCI, bem como o cálculo médio das idades. De seguida estudou-se a relação dos fatores de risco e biomarcadores com a DCI e ainda a construção de modelos preditores de instabilidade de DC, recorrendo aos testes estatísticos apresentados de seguida.

3.3.1 Teste de Independência do Qui-Quadrado

Para verificar se existe uma relação estatisticamente significativa entre fatores de risco vs instabilidade da doença e níveis de risco dos biomarcadores vs instabilidade da doença, variáveis qualitativas, recorreu-se ao **teste não-paramétrico de independência do Qui-Quadrado**, que usa tabulação cruzada, apresentando as

distribuições das 2 variáveis simultaneamente com as interseções das categorias destas, e respetivas percentagens. A partir destas tabelas cruzadas, foi possível realizar-se um estudo descritivo, que permitiu verificar a distribuição dos fatores de risco em estudo e biomarcadores, tendo em conta os valores de referência para os níveis de risco, para os doentes de cada grupo (N=2467).

Assim, as hipóteses formuladas para este teste são:

H₀: O FR_X/biomarcador não está relacionado com a estabilidade da DC

V_s

H₁: O FR_X/biomarcador está relacionado com a estabilidade da DC

3.3.2 Teste U de Mann-Whitney

Foram elaborados gráficos boxplot para observar a distribuição dos valores dos biomarcadores, enquanto variáveis contínuas, pelos grupos DCE e DCI e ainda por sexos. Para verificar se existe diferenças estatisticamente significativas, entre os dois grupos de doentes (estáveis e instáveis), nos valores da mediana dos biomarcadores realizou-se o teste não-paramétrico para comparação de medianas, o **teste U de Mann – Whitney**.

As hipóteses formuladas para este teste são:

H₀: μ Biomarcador X = μ Biomarcador Y

V_s

H₁: μ Biomarcador X \neq μ Biomarcador Y

3.3.3 Regressão Logística Binária

Com o objetivo de explicar a relação entre a variável dependente, categórica dicotómica, “estabilidade” (Instável = 0, Estável = 1), com os FR e os biomarcadores criaram-se modelos preditores, através de uma **Regressão Logística Binária**. Este é um método estatístico já amplamente usado na investigação médica, como forma de prever risco que desenvolver certas doenças ou prever um prognóstico, entre outros (Cornfield & Kannel, 1967; Liu et al., 2019).

Para cumprir o objetivo proposto nesta parte do estudo, foi usado o método *Stepwise Brackward*, que permite simplificar o modelo e aumentar a precisão das variáveis preditoras, sendo o critério para este método a significância estatística das variáveis preditoras. O método começa por incluir todas as variáveis preditoras que eram candidatas ao modelo e, em seguida, remove sistematicamente a variável com o valor de

p mais alto, ou aquela cuja eliminação causa menor descida no R^2 ou causa menor aumento na soma dos quadrados dos resíduos, uma a uma, até ficarem apenas as variáveis significativas, permitindo encontrar um modelo reduzido que melhor explica a variável dependente (Smith, 2018). Foram consideradas variáveis preditoras, para a construção dos modelos de regressão, todas as variáveis que na primeira parte do estudo mostraram associação com a variável dependente.

Para o sexo masculino foram, as variáveis candidatas eram a idade, DM, dislipidemia, Hipertensão arterial e hábitos tabágicos, e os biomarcadores troponina, NT-proBNP e PCR. Por ter um elevado número de variáveis preditoras, optou-se por fazer um modelo para os fatores de risco e outro para os biomarcadores, selecionando em cada um as variáveis estatisticamente significativas em cada modelo e de seguida construiu-se o modelo final, como será demonstrado nos resultados.

Para o sexo feminino, as variáveis que foram colocadas no modelo de regressão, foram a idade, os hábitos tabágicos, Dislipidemia, Hipertensão Arterial e o biomarcador PCR.

De ressaltar que a HB, o HCT e os LEUC, foram biomarcadores que mostraram associação positiva com a instabilidade da DC em ambos os sexos e o HDL no sexo feminino, no entanto não foram tidos em conta para construir os modelos de regressão. Nos primeiros havia uma grande discrepância entre o número de dados dos doentes com DCE e dos doentes com DCI, tornando a população em estudo desequilibrada e provocando perda de informação, quando posto num modelo conjunto com outras variáveis. Relativamente ao HDL, optou-se por usar a dislipidemia, por ser um termo mais geral e englobar todos os tipos desta patologia, pois usando ambos, podia causar problemas de multicolinearidade.

É importante também esclarecer que, o ponto de corte c para segregação dos grupos, isto é, valor de probabilidade (entre 0 e 1) a partir do qual um indivíduo pode ser classificado como 1 (ter DCI) ou classificado como 0 (ter DCE), usado foi o valor de 0,5 usualmente usado na literatura. Isto acontece, pois para o desenvolvimento de uma regressão logística, o ideal é utilizar uma amostra equilibrada, na qual, 50% da amostra seja representada pela ocorrência do evento de interesse (1 – DCI) e 50% não (0 – DCE) (Fávero et al., 2009).

4. Resultados e Discussão

4.1 Estudo da população por idade e sexo e por grupos DCE e DCI

Na população, 1231 pacientes no momento da intervenção apresentaram uma condição estável da doença (49,9%) e 1236 pacientes com DCI (50,1%), dos quais, 4,1% do total apresentavam AI (n=100), 718 pacientes sofreram EAMCEST (29,1%) e 418 sofreram EAMSEST (17,0%) (Tabela 2). A média de idades para a população geral em estudo era, aproximadamente 66 anos, com um desvio padrão de 12,802 (Gráfico 1A). A maioria dos doentes desta população eram do sexo masculino (67,7%, n=1669) (Tabela 2) e a média de idade destes era, aproximadamente 65 anos, com um desvio padrão de 12,924 e para o sexo feminino era aproximadamente 69 anos, com um desvio padrão de 11,95 (Gráfico 1B).

Tabela 2: Caracterização da População em estudo por Género e estabilidade da DC (% - Percentagem; N – número total de pacientes)

	Género		DCE	DCI		
	Masculino	Feminino		EAMCEST	EAMSEST	AI
Frequência	1669	798	1231	718	418	100
%	67,7	32,3	49,9	29,1	16,9	4,1
N	2467					

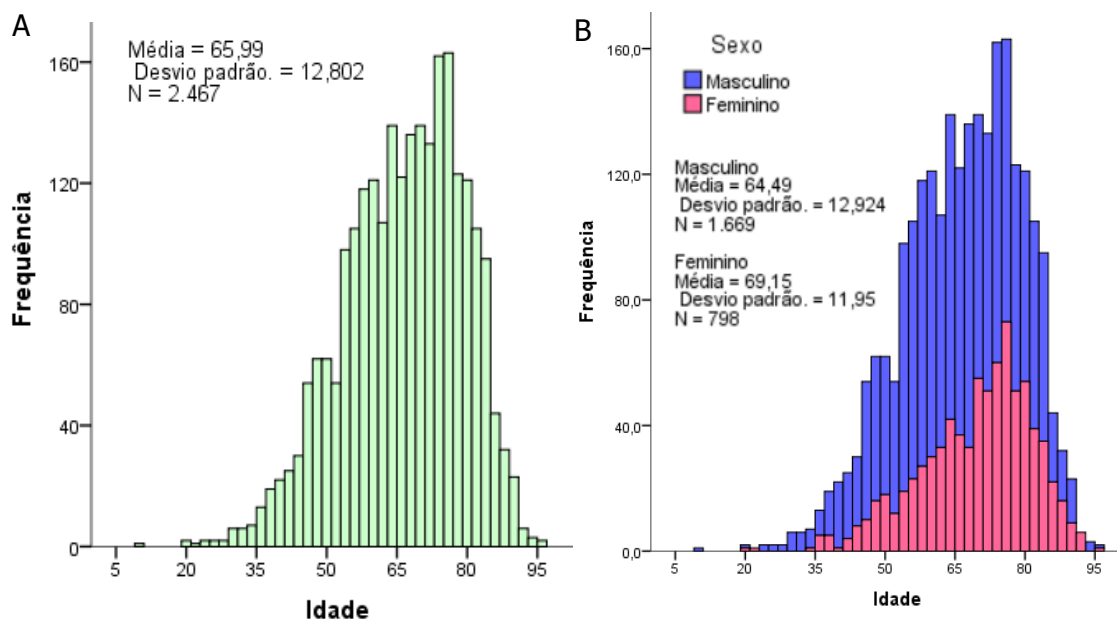


Gráfico 1: Histograma da Idade da população geral em estudo (A) e do sexo masculino e feminino (B)

4.2 Estudo da relação entre fatores de risco e biomarcadores e estabilidade da Doença Coronária

Neste capítulo apresentar-se-á uma análise estatística descritiva da distribuição dos fatores de risco na população em estudo, dividida em dois grupos, grupo com DCE e grupo com DCI. Apresentam-se também os resultados obtidos relativamente à associação dos diferentes fatores de risco modificáveis e não modificáveis disponíveis na base de dados com a DCE.

4.2.1 Influência do Sexo e Idade

Verificou-se que entre os indivíduos do sexo masculino, 65,5% apresentaram DCE e 69,8% apresentaram DCI, enquanto os indivíduos do sexo feminino, 34,5% apresentaram DCE e 30,2 apresentaram DCI (Tabela 3). Há assim diferenças estatisticamente significativas na distribuição dos indivíduos de ambos os sexos, pelos grupos DCE e DCI (Sig = 0,023), mostrando que existe uma associação positiva entre o sexo masculino e a DCI.

Tabela 3: Distribuição do número de pacientes dos grupos DCE e DCI e por sexo

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, estratificados por sexo; % - percentagem)

		Sexo		Qui-Quadrado	
		Masculino	Feminino	Valor	Sig.
DCE (N = 1231)	n	806	425	5,33	0,023
	%	65,5	34,5		
DCI (N = 1236)	n	863	373		
	%	69,8	30,2		

No que respeita à influência da idade na DC, a tabela 4 mostra que em ambos os grupos o pico da distribuição é nas faixas etárias entre os 60 e 79 anos. Existe uma maior tendência para os doentes com DCE terem maior representatividade nas faixas etárias superiores, com uma associação significativa e positiva para as faixas etárias entre os 60 e 79 anos. Por outro lado, os doentes com DCI tendem a ser mais novos, apresentando distribuição significativamente superior aos doentes com DCE para idades inferiores a 49 anos.

Tabela 4: Distribuição do número de pacientes dos grupos DCE e DCI por idade

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, estratificados por idade; % - percentagem)

		Idade (anos)						Qui-Quadrado	
		<39	40-49	50-59	60-69	70-79	>80	Valor	Sig.
DCE (N = 1231)	n	17	59	235	348	397	175	78,67	0,000
	%	1,4	4,8	19,1	28,3	32,3	14,2		
DCI (N = 1236)	n	53	154	231	280	318	200		
	%	4,3	12,5	18,7	22,7	25,7	16,2		

Na análise por faixa etária e por sexos, verifica-se que os homens apresentam uma distribuição idêntica à população geral em estudo. Por outro lado, as mulheres na faixa etária entre os 70 e 79 anos não apresentam uma diferença significativa na distribuição entre DCE e DCI, mas com uma tendência para os doentes com DCE estarem mais associados a estas idades. Ainda para idades superiores a 80 anos, verificou-se que os indivíduos do sexo feminino têm uma associação positiva com a DCI (Gráfico 2). Assim, tanto na população geral, como para ambos os sexos, existe uma dependência entre a variável “estabilidade” e a idade dos indivíduos.

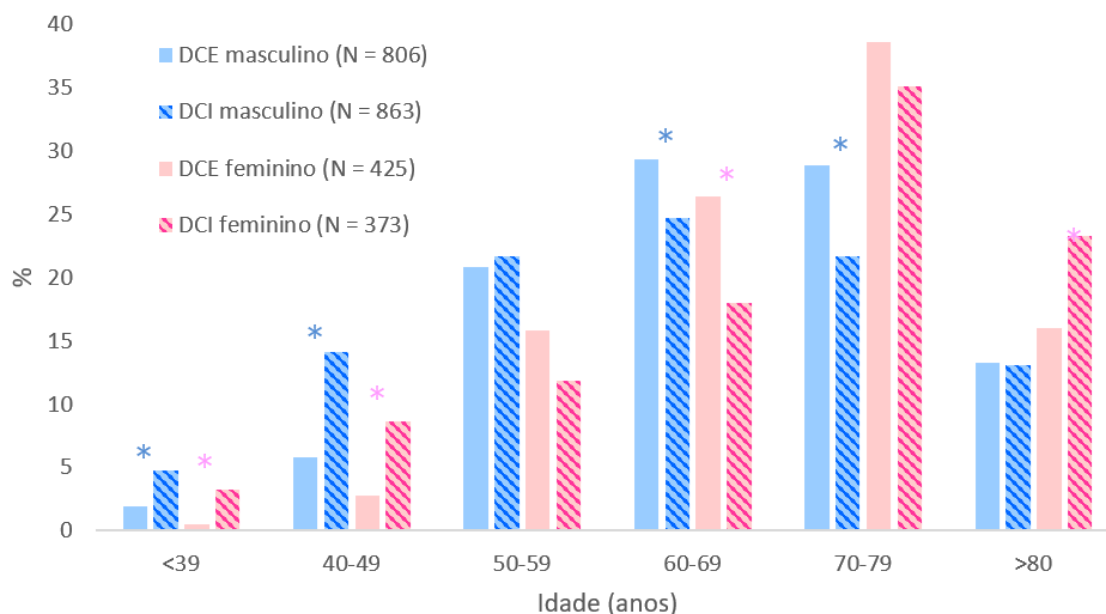


Gráfico 2: Distribuição da população pelos grupos DCE e DCI e por sexo, de acordo com a faixa etária.

(% - percentagem; */* - associação estatisticamente significativa, a um nível de confiança de 10%)

4.2.2 Influência da história familiar de DC

Observou-se que mais de 90% dos doentes de ambos os grupos, independentemente do sexo, não relataram ou não há registos de terem antecedentes familiares de DC, não havendo diferenças significativas no padrão de resposta observado para os doentes estáveis e instáveis (Sig = 0,580) (Tabela 5 e gráfico 3).

Tabela 5: Distribuição do número de pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com a História familiar de DC.

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, de acordo com a história familiar de DC; % - percentagem)

		História Familiar de DC		Qui-Quadrado	
		Sim	Não	Valor	Sig.
DCE (N = 1231)	n	82	1149	0,37	0,580
	%	6,7	93,3		
DCI (N = 1236)	n	90	1146		
	%	7,3	92,7		

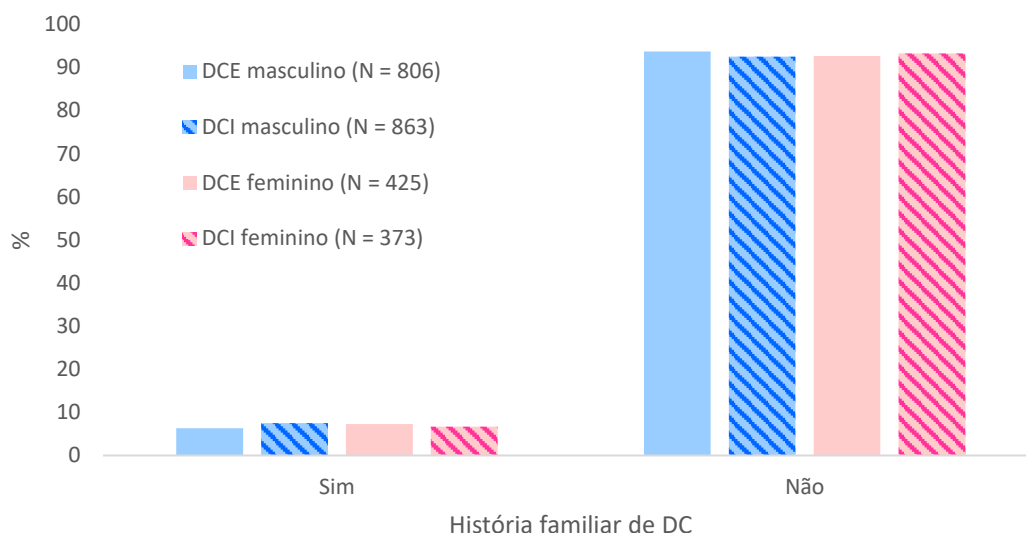


Gráfico 3: Distribuição da população pelos dois grupos DCE e DCI e por sexo, de acordo com a História familiar de DC.

(% - percentagem; */* - associação estatisticamente significativa, a um nível de confiança de 10%)

4.2.3 Influência dos hábitos tabágicos

A tabela 6 mostra que existe de forma significativa mais doentes com DCI fumadores (30,9%), em comparação com os doentes com DCE (15,0%). Pelo contrário, existem mais doentes não fumadores do grupo de DCE (70,7%) quando comparados com os doentes com DCI (58,1%). Existe ainda uma tendência significativa para haver mais doentes com DCE que já tiveram hábito de fumar.

Tabela 6: Distribuição dos pacientes dos dois grupos DCE e DCI, de acordo com os hábitos tabágicos

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, de acordo com os hábitos tabágicos; % - percentagem)

		Hábitos Tabágicos			Qui-Quadrado	
		Fumador	Ex-Fumador	Não Fumador	Valor	Sig.
DCE (N = 1231)	n	185	176	870	88,11	0,000
	%	15,0	14,3	70,7		
DCI (N = 1236)	n	382	136	718		
	%	30,9	11,0	58,1		

Verificou-se também que existe uma percentagem muito superior de mulheres não fumadoras, em comparação com os homens. Em ambos os grupos do estudo e ambos os sexos, existe maior percentagem de não fumadores, quando comparados com as outras classes (fumadores e ex-fumadores). Existe uma percentagem superior e estatisticamente significativa de doentes com DCE que não têm o hábito de fumar (♂: 59,3%; ♀: 92,2%), quando comparados com os doentes com DCI (♂: 46,1%; ♀: 85,8%); e mais doentes ex-fumadores com DCE (♂: 19,9%; ♀: 3,8%), relativamente aos doentes com DCI (♂: 14,7%; ♀: 2,4%). No sentido oposto, existem de forma significativa, mais doentes fumadores que tinham DCI em ambos os sexos (♂: 39,2%; ♀: 11,8%) em comparação com os doentes com DCE (♂: 20,8%; ♀: 4,0%) (Gráfico 4).

Assim, observou-se uma associação positiva entre indivíduos não fumadores e ex-fumadores com a DCE e entre o hábito de fumar e a instabilidade da DC (Sig = 0,000), na população em geral (Tabela 6) e em ambos os sexos (Gráfico 4).

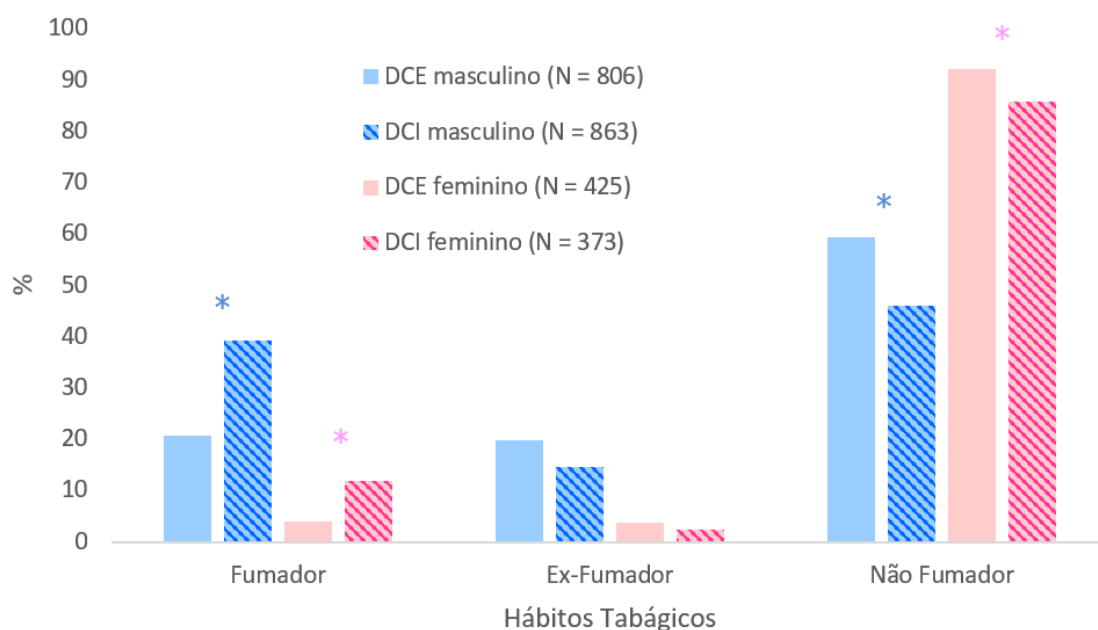


Gráfico 4: Distribuição da população pelos dois grupos DCE e DCI e por sexo, de acordo com os Hábitos Tabágicos.

*(% - percentagem; */* - associação estatisticamente significativa, a um nível de confiança de 10%)*

4.2.4 Influência de outras condições crônicas na estabilidade da DC

4.2.4.1 Diabetes Mellitus

Relativamente á influência da DM na estabilidade ou instabilidade da DC, verificou-se que cerca de 30% dos doentes têm DM conhecidos e diagnosticados, e que esta patologia tem significativamente maior prevalência nos doentes com DCE (35,1%), comparativamente com o grupo de DCI (26,7%). Houve uma associação positiva entre a DM e a DCE (Sig = 0,000), na população geral (Tabela 7).

Tabela 7: Distribuição dos pacientes dos dois grupos DCE e DCI, de acordo com a Diabetes Mellitus.

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, de acordo com o diagnóstico de diabetes mellitus; % - percentagem)

		Diabetes Mellitus		Qui-Quadrado	
		Sim	Não	Valor	Sig.
DCE (N = 1231)	n	432	799	20,36	0,000
	%	35,1	64,9		
DCI (N = 1236)	n	330	906		
	%	26,7	73,3		

No gráfico é possível verificar que existe uma percentagem maior e significativa de doentes com DCE do sexo masculino, quando comparados com os doentes com DCI do mesmo sexo. Nos doentes do sexo feminino verifica-se uma distribuição dos dados idêntica para doentes estáveis e instáveis, com 35,1% das doentes com DCE e 34,0% das doentes com DCI a apresentarem DM. Observou-se assim, que, em doentes do sexo masculino, existe uma associação entre a DM e a estabilidade da DC (Sig = 0,000), mas o mesmo não se verifica para doentes do sexo feminino (Sig = 0,823) (Gráfico 5).

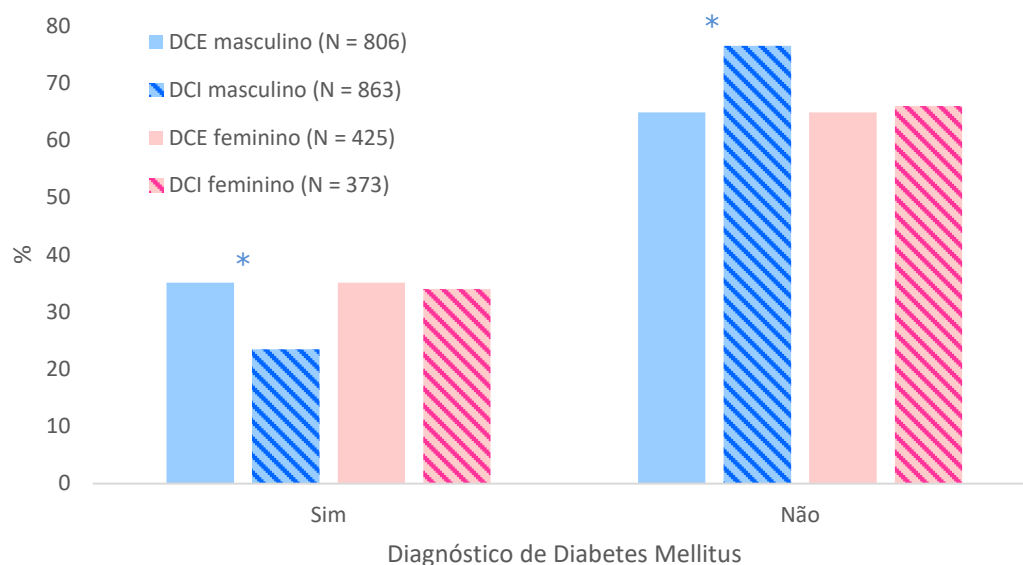


Gráfico 5: Distribuição da população pelos dois grupos DCE e DCI e por sexo, de acordo com a Diabetes Mellitus.

(% - percentagem; */* - associação estatisticamente significativa, a um nível de confiança de 10%)

4.2.4.2 Dislipidemia e biomarcadores associados

A tabela 8 mostra que no grupo de DCE, há mais doentes que estão diagnosticados com uma qualquer dislipidemia (62,8%) quando comparado com o grupo de DCI (44,5%).

Tabela 8: Distribuição dos pacientes dos dois grupos DCE e DCI, de acordo com a Dislipidemia

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, de acordo com o diagnóstico de dislipidemia; % - percentagem)

		Dislipidemia		Qui-Quadrado	
		Sim	Não	Valor	Sig.
DCE (N = 1231)	ni	773	458	83,02	0,000
	%	62,8	37,2		
DCI (N = 1236)	ni	550	686		
	%	44,5	55,5		

Verificou-se ainda que esta patologia era significativamente mais prevalente em doentes com DCE tanto no sexo masculino (60,5%), como no sexo feminino (67,1%), quando comparados com os doentes com DCI, onde 42,2% e 49,9%, respetivamente tinham dislipidemia conhecida.

Houve uma associação positiva entre a presença de dislipidemia e a estabilidade da DC (Sig = 000), na população em geral (Tabela 8) e em ambos os sexos (Gráfico 6).

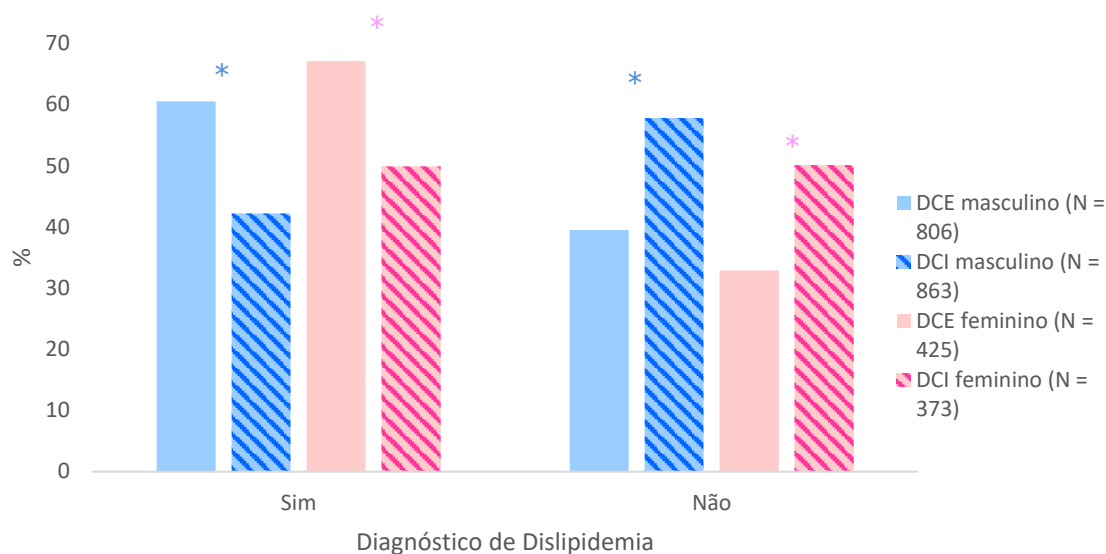


Gráfico 6: Distribuição da população pelos dois grupos DCE e DCI e por sexo, de acordo com a Dislipidemia.

(% - percentagem; */* - associação estatisticamente significativa, a um nível de confiança de 10%)

A dislipidemia resulta em alterações nos níveis de lípidos no sangue, para valores prejudiciais á saúde.

O gráfico 7A mostra não haver grandes diferenças na distribuição dos valores de CT entre os doentes com DCE e DCI no sexo feminino, mas parece existir uma tendência para os doentes com DCI no sexo masculino apresentarem valores máximos de CT, mais elevados que os doentes com DCE. A comparação de medianas confirmou que as diferenças nos valores de CT entre os doentes com DCE e DCI, no sexo feminino, não são estatisticamente significativas (Sig = 0,515). No entanto, no sexo masculino, os doentes com DCE, apresentaram valores significativamente mais baixos de CT (163,00 mg/dL), que os doentes com DCI (167,00 mg/dL; Sig =0,049).

Curiosamente, o gráfico 7B mostra que os doentes com DCI, em ambos os sexos, têm tendência para apresentar valores máximos de HDL mais elevados que os doentes com DCE e um maior número de *outliers* (que clinicamente não são considerados *outliers*). Esta diferença é mais clara no sexo feminino, onde as doentes com DCI apresentaram valores de HDL significativamente mais elevados (Med = 45,00 mg/dL) que os doentes com DC estável (Med = 39,50 mg/dL) (Sig = 0,015). Nos pacientes do

sexo masculino os valores medianos de HDL foram de 38,00 mg/dL no grupo de doentes com DCE e de 40,00 mg/dL no grupo de doentes com DCI, não mostrando diferenças significativas (Sig = 0,311).

Apesar de se observar uma tendência para os doentes com DCI em ambos os sexos apresentarem valores máximos de LDL superiores aos doentes com DCE, as medianas dos valores de LD, são idênticas, não havendo diferenças significativas nestes valores (♂: Sig = 0,110; ♀: Sig = 0,299) (Gráfico 7C).

Por fim, o gráfico 7D que existe uma tendência para os doentes com DCI do sexo masculino apresentarem valores máximos de IA mais elevados que os doentes com DCE, mas os valores medianos foram 2,46 e 2,36, respetivamente, valores que não mostraram ser significativamente diferentes (Sig = 0,344). Para os doentes do sexo feminino, os valores máximos de IA foram mais elevados em doentes com DCE, com valores medianos de IA significativamente mais elevados (2,36) que os doentes com DCI (2,07) (Sig = 0,028).

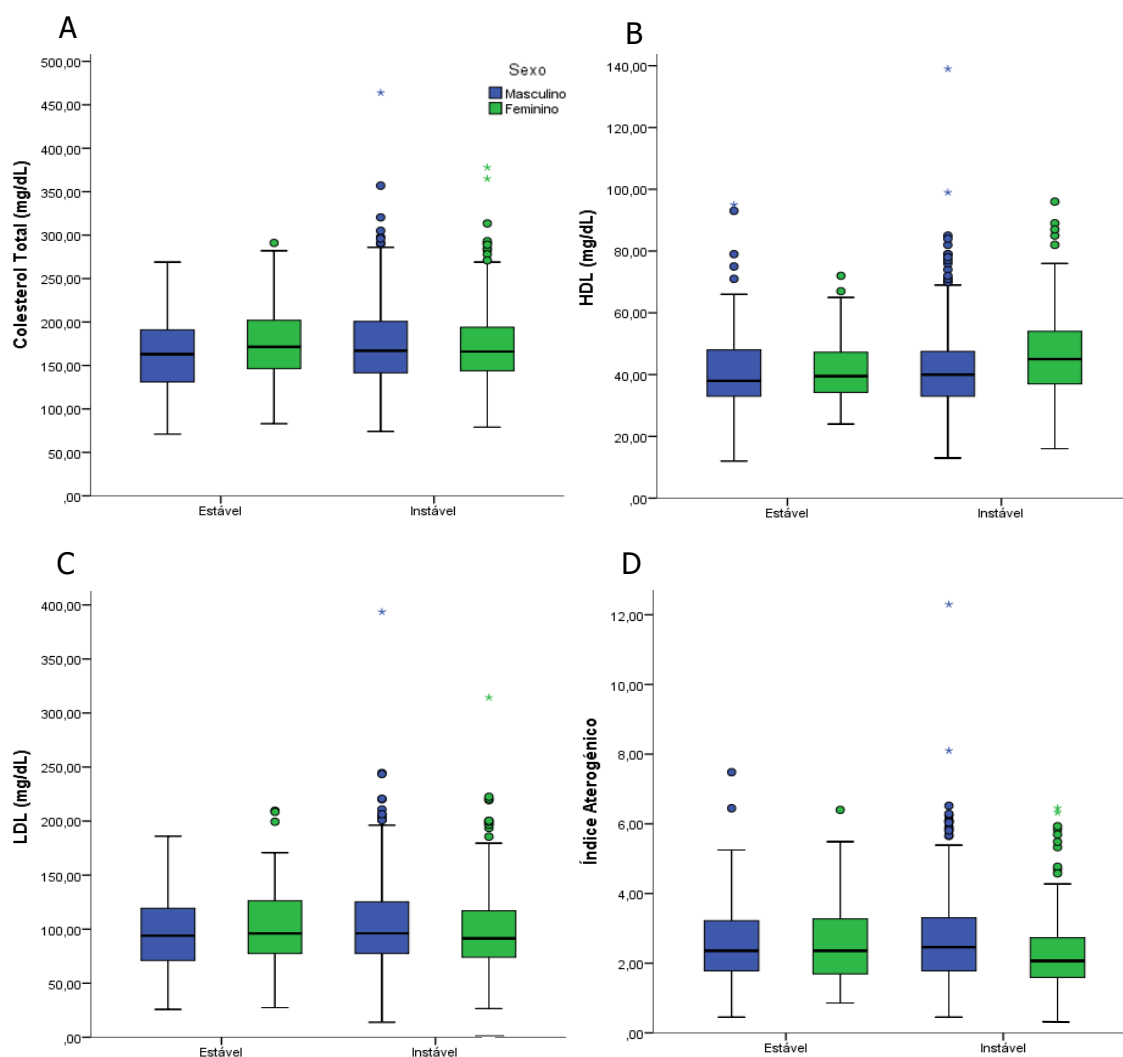


Gráfico 7: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de colesterol total (A), HDL (B), LDL (C) e IA (D), na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.

Quando os valores foram categorizados por valores de referência e se realizou o estudo de associação entre variáveis, observou-se que o CT não se relaciona com a estabilidade ou instabilidade da DC (Sig = 0,394), independentemente do sexo (♂: Sig = 0,170; ♀: Sig = 0,464), com a distribuição dos pacientes pelos valores de referência a ser idêntica, nos grupos DCE e DCI. A grande parte dos doentes tinha valores de CT abaixo de 200 mg/dL, isto é, tinham valores dentro do desejável (Tabela 9 e gráfico 8A).

Nos doentes do sexo masculino, 72,0% dos doentes com DCE e 70,9% dos doentes com DCI, apresentam valores de HDL abaixo de 45 mg/dL, com risco cardiovascular elevado, e apenas 3,7% e 4,9% respetivamente, têm valores acima de 65 mg/dL, cujo risco cardiovascular é baixo. Os pacientes do sexo feminino que apresentavam DCE, 54,2% tinham valores de HDL abaixo de 40 mg/dL, enquanto do

grupo de doentes com DCI, 35,5% apresentavam estes valores que indicam um risco cardiovascular elevado. Para valores de HDL abaixo de 65 mg/dL, havia 9,7% de doentes com DCE e 13,6% de doentes com DCI. Há evidências estatísticas (Sig = 0,018), que provam que, em indivíduos do sexo feminino, a estabilidade de DC pode depender dos valores de HDL, mas o mesmo não se verifica no sexo masculino (Sig = 0,790) (Tabela 9).

A tabela 9 e o gráfico 8B mostram que a grande maioria dos doentes dos dois grupos em estudo e em ambos os sexos, apresentam valores de LDL abaixo de 130 mg/dL, ou seja, valores de LDL dentro do desejável. Não mostrando relação significativa com a estabilidade ou instabilidade da DC (Sig = 0,546), independentemente do sexo (♂: Sig = 0,126; ♀: Sig = 0,449).

Observou-se que 56,5% (n = 147) dos doentes com DCE e 55,5% (n = 473) dos doentes com DCI apresentavam valores de IA abaixo de 2,5%, o que representa um risco cardiovascular baixo. Para um risco cardiovascular elevado, com valores de IA acima de 3,3, havia 24,2% dos doentes com DCE e 22,3% dos doentes com DCI. (Tabela 9). Em doentes do sexo masculino que apresentam DCE, 57,1% tinham valores abaixo de 2,5, sendo que no grupo de doentes com DCI, 51,0% apresentavam estes valores. Apresentavam IA acima de 3,3, 23,8% dos doentes com DCE e 25,1% doentes com DCI. Para doentes do sexo feminino, a distribuição dos dados mostrou ser idêntica aos doentes do sexo masculino. Nestas, 54,9% das doentes com DCE e 66,9% das doentes com DCI apresentavam valores de IA que representam baixo risco cardiovascular e 25,4% e 15,3%, respetivamente, tinham valores de AA acima de 3,3 (Gráfico 7C). Não há dependência entre a estabilidade ou instabilidade da DC e o IA (Sig = 0,557) na população geral em estudo, e em ambos os sexos (♂: Sig = 0,266; ♀: Sig = 0,105) (Tabela 9 e gráfico 8C).

Tabela 9: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com os valores de referência de Colesterol Total, HDL, LDL e Índice Aterogénico

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, estratificados por valores de referência; % - percentagem)

CT (mg/dL)							
		Valores de Referência			Qui-Quadrado		
		<200	200-240	>240	Valor	Sig	
DCE (N=260)	n	207	40	13	1,86	0,394	
	%	79,6	15,4	5,0			
DCI (N=855)	n	649	147	59			
	%	75,9	17,2	6,9			
HDL (mg/dL)							
		<45	45-65	>65	Valor	Sig	
♂ DCE (N = 189)	n	136	46	7	0,47	0,790	
	%	72,0	24,3	3,7			
DCI (N = 612)	n	434	148	30			
	%	70,9	24,2	4,9			
♀ DCE (N = 72)	n	39	29	7	8,04	0,018	
	%	54,2	36,1	9,7			
DCI (N = 242)	n	86	123	33			
	%	35,5	50,8	13,6			
LDL (mg/dL)							
		< 130	130 – 160	>160	Valor	Sig	
DCE (N=260)	n	217	27	16	1,21	0,546	
	%	83,5	10,4	6,2			
DCI (N=853)	n	686	106	61			
	%	80,4	12,4	7,2			
IA							
		<2,5	2,5-3,3	>3,3	Valor	Sig	
DCE (N=260)	n	147	50	63	1,17	0,557	
	%	56,5	19,2	24,2			
DCI (N=852)	n	473	189	190			
	%	55,5	22,2	22,3			

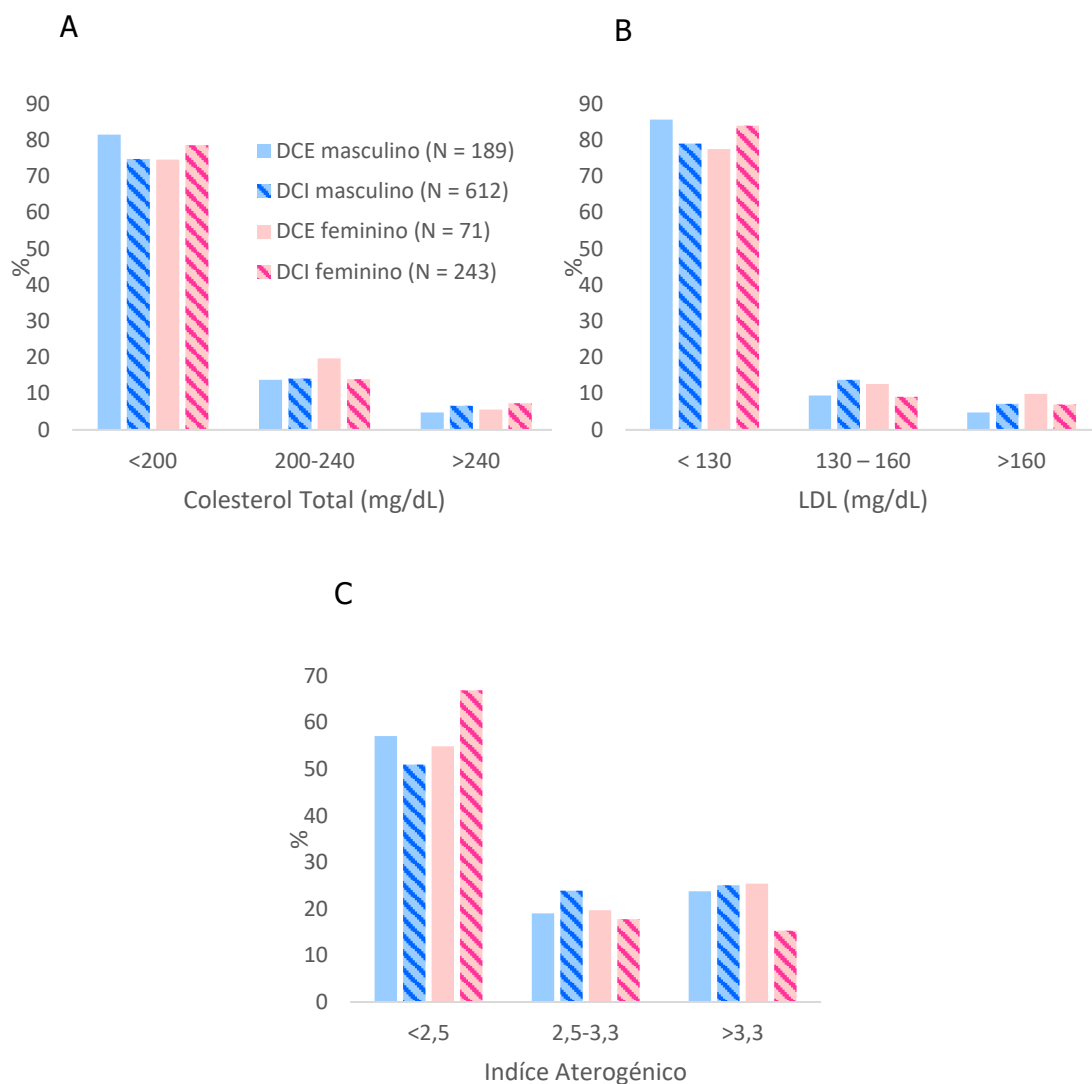


Gráfico 8: Distribuição da população pelos dois grupos, DCE e DCI e por sexo, de acordo com os valores de referência de colesterol total (A), LDL (B) e Índice Aterogénico (C). (% - percentagem; */* - associação estatisticamente significativa, a um nível de confiança de 10%)

O gráfico 9 mostra a distribuição dos valores de TRIG pelos dois grupos em estudo e em ambos os sexos. Verificou-se que a mediana para os doentes estáveis e instáveis do sexo masculino, foi de 122,15 mg/dL e 127,00 mg/dl, respetivamente, enquanto para os doentes do sexo feminino foi de 130,80 mg/dL para os doentes estáveis e 127,00 mg/dL para o grupo de doentes instáveis, não se verificando diferenças significativas nas medianas dos dois grupos (♂: Sig = 0,155; ♀: Sig = 0,232).

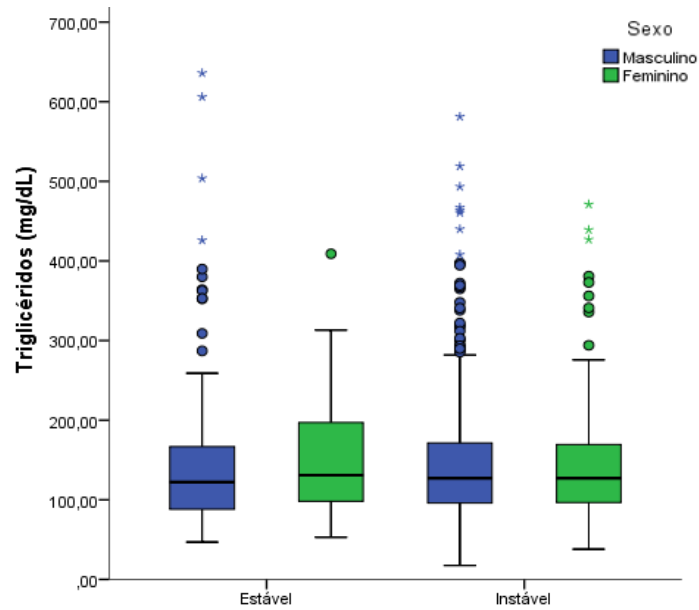


Gráfico 9: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de Triglicéridos, na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.

Relativamente ao estudo de associação entre os triglicéridos e a estabilidade ou instabilidade da DC, observou-se que a maior parte dos doentes dos 2 grupos, DCE e DCI, apresentavam valores normais de TRIG, com 64,7% dos doentes com DCE e 65,7% dos doentes com DCI (tabela 10).

Tabela 10 Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, pelos valores de referência de Triglicéridos

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, estratificados por valores de referência; % - percentagem)

	TRIG (mg/dL)	Valores de Referência				Qui-Quadrado	
		<150	150-200	200-500	>500	Valor	Sig
DCE (N=258)	n	167	49	39	3	3,95	0,267
	%	64,7	19,0	15,1	1,2		
DCI (N=854)	n	561	156	135	2		
	%	65,7	18,3	15,8	0,2		

No grupo de doentes com DCE do sexo masculino, 68,1% apresentavam valores de TRIG normais (< 150 mg/dL) e 66,3% dos doentes com DCI tinham os mesmos valores. Já no sexo feminino, 55,7% das doentes com DCE e 64,2% das doentes com DCI tinham valores de TRIG abaixo de 150 mg/dL). No sexo masculino, 17,0%, 13,3% e 1,6% dos doentes com DCE, apresentavam boderline elevado (150 – 200 mg/dl), valores elevados (200 – 500 mg/dL) e valores muito elevados (>500 mg/dL) de TRIG,

respetivamente. Para o sexo feminino não houve nenhum indivíduo com valores muito elevados de TRIG. Houve ainda, 24,3% das doentes com DCE e 21,4% das doentes com DCI apresentaram com valores de *boderline* elevado e por fim, 20,0% dos doentes com DCE e 14,4% dos doentes com DCI, tinham valores de TRIG entre 200 e 500 mg/dL Não se verificou nenhuma associação entre os valores de TRIG e a estabilidade ou instabilidade da DC na população (Sig = 0,267), nem em nenhum dos sexos (♂: Sig = 0,201; ♀: Sig =0,383) (Tabela 10 e gráfico 10).

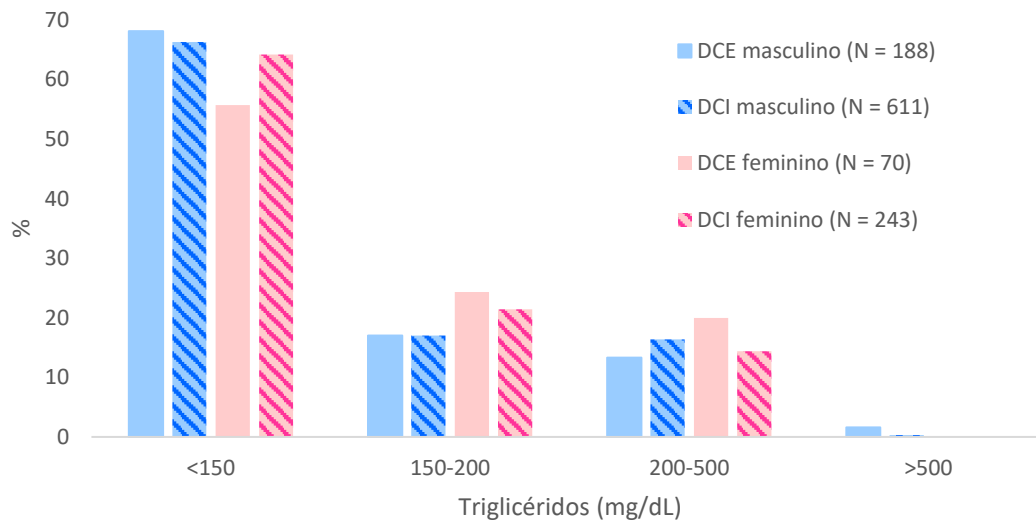


Gráfico 10: Distribuição da população pelos dois grupos, DCE e DCI e por sexo, de acordo com os valores de referência dos triglicéridos.

(% - percentagem; */* - associação estatisticamente significativa, a um nível de confiança de 10%)

4.2.4.3 Hipertensão Arterial

Relativamente á hipertensão arterial, observou-se que uma grande parte dos doentes intervencionados e diagnosticados com DC, apresentava esta condição, no entanto esta foi mais prevalente em doentes com DCE, com 81,6% dos doentes deste grupo a apresentarem esta condição, em comparação com os 70,1% dos doentes diagnosticados com DCI, mostrando haver uma associação (Sig = 0,000) positiva entre a presença de Hipertensão arterial e a estabilidade da DC na população em geral (Tabela 11).

Tabela 11: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com a hipertensão arterial

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, de acordo com o diagnóstico de hipertensão arterial; % - percentagem)

		Hipertensão Arterial		Qui-Quadrado	
		Sim	Não	Valor	Sig.
DCE (N = 1231)	ni	1005	226	44,3	0,000
	%	81,6	18,4		
DCI (N = 1236)	ni	867	369		
	%	70,1	29,9		

Para doentes do sexo masculino e feminino, no grupo de doentes com DCE, 79,8% e 85,2%, respetivamente, tinham hipertensão arterial e em doentes com DCI, 66,2% do sexo masculino e 79,4% do sexo feminino, apresentavam esta condição. Esta análise mostrou que a hipertensão arterial se associa com a estabilidade da DC, independentemente do sexo do paciente (Sig = 0,000) (Gráfico 11).

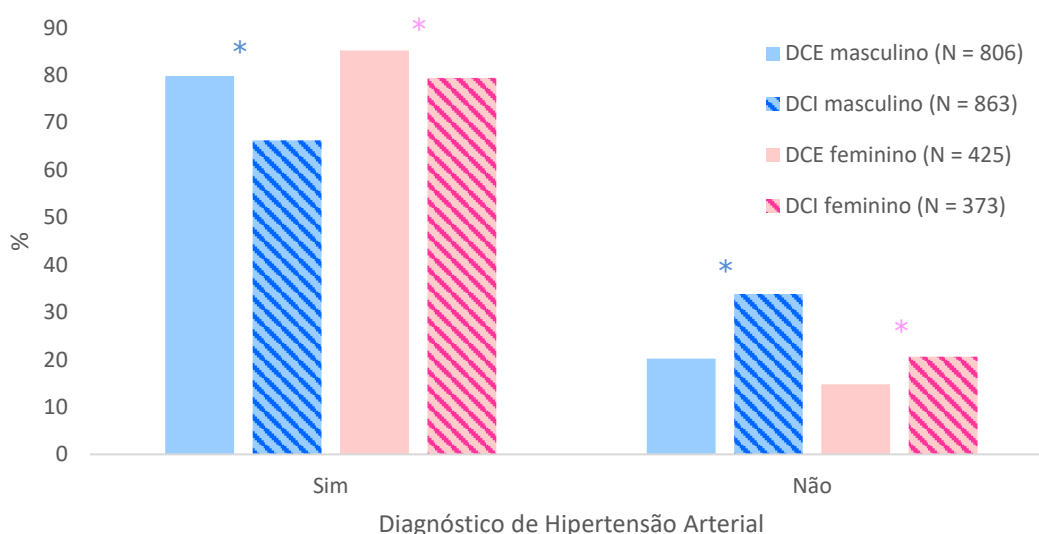


Gráfico 11 Distribuição da população pelos dois grupos, DCE e DCI e por sexo, de acordo com a hipertensão arterial.

*(% - percentagem; */* - associação estatisticamente significativa, a um nível de confiança de 10%)*

4.2.5 Influência dos parâmetros sanguíneos

4.2.5.1 Indicadores de anemia

Os gráficos 12A e 12B, mostram que os doentes com DCI, em ambos os sexos, têm valores de HB e HTC mais baixos que os doentes com DCE. O teste de comparação de medianas permite confirmar que as diferenças destes valores são estatisticamente significativas, com os doentes com DCI a apresentarem valores de mediana de 13,20 g/dL para doentes do sexo masculino e 11,00 g/dL para doentes do sexo feminino e os doentes com DCE de 14,30 g/dL e 13,10 g/dL no sexo masculino e feminino, respetivamente (♂: Sig = 0,002; ♀: Sig = 0,000) (Gráfico 12A). Também existem evidências estatísticas que confirmam que os doentes com DCI têm valores de HCT significativamente mais baixos que os doentes com DCE, em ambos os sexos (♂: Sig = 0,000; ♀: Sig = 0,002). (Gráfico 12B). Em doentes com DCE do sexo masculino a mediana dos valores de HTC foi 42,10% e para os doentes com DCI do mesmo sexo foi de 38,95%. Já em doentes do sexo feminino, os valores de mediana de HTC foram de 39,00% e 33,60%, em doentes com DCE e DCI, respetivamente.

Parece existir uma tendência para os valores máximos de VGM serem mais elevados em doentes com DCE, em ambos os sexos, no entanto, não se observaram diferenças estatisticamente significativas nos valores de VGM nos dois grupos, DCE e DCI e em ambos os sexos (♂: Sig = 0,747; ♀: Sig = 0,464) (Gráfico 12C).

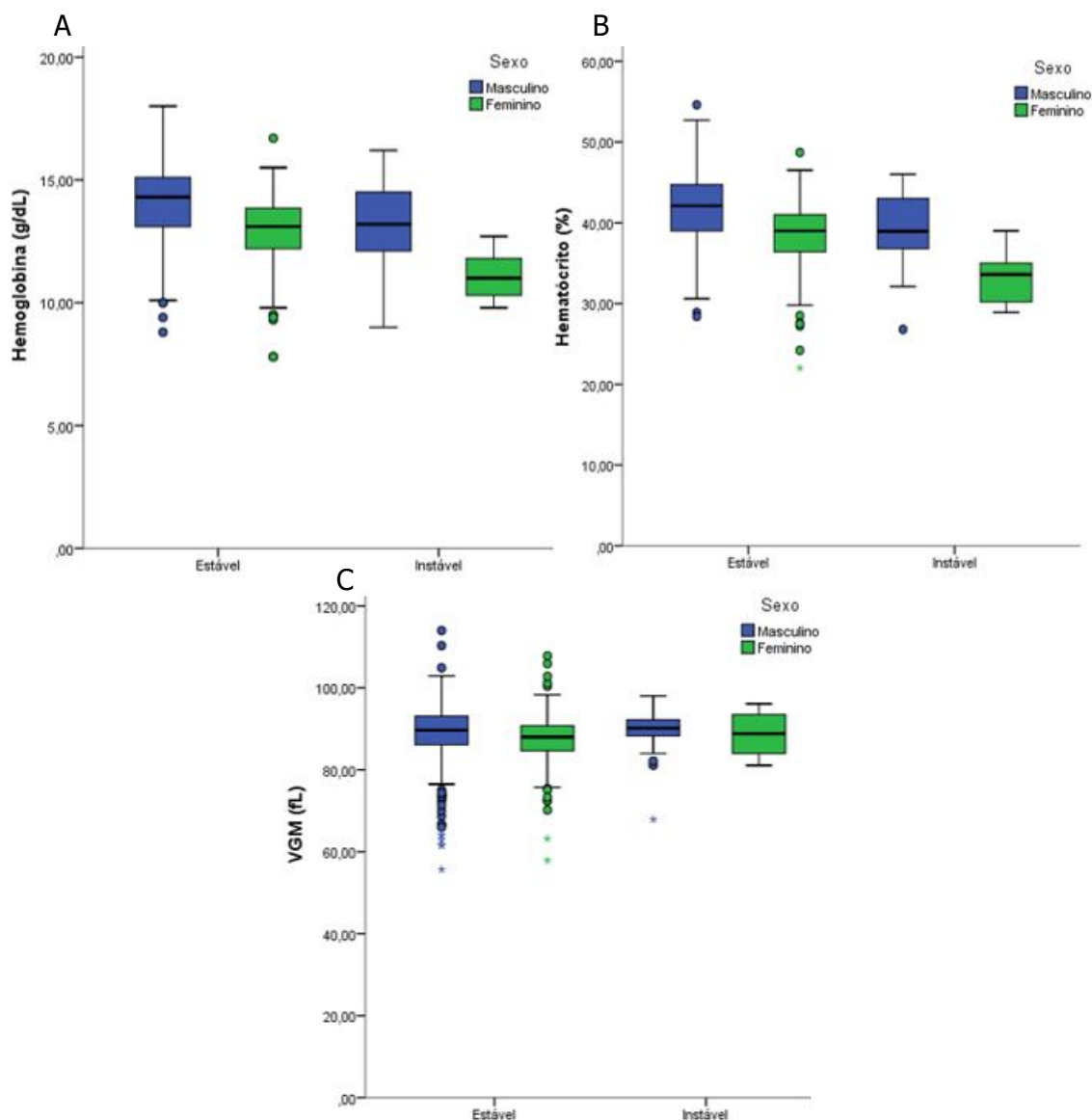


Gráfico 12: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de Hemoglobina (A), Hematócrito (B) e Volume Globular Médio (VGM) (C), na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.

O estudo da distribuição dos valores de HB, estratificados por valores de referência e da associação entre estes valores e a estabilidade ou instabilidade de DC, mostra que existe uma maior percentagem de doentes com DCE que apresentam valores de HB normais (♂: 13,3 – 16,7 g/dL; ♀: 11,8 – 14,8 g/dL), com 69,8% dos doentes do sexo masculino e 80,8% das doentes do sexo feminino a apresentarem estes valores, quando comparados com os doentes com DCI. Já estes últimos, têm uma clara tendência para apresentar níveis baixos de HB (♂: <13,3 g/dL; ♀: <11,8 g/dL), em ambos os sexos, com 28,1% de doentes com DCE e 55,2% de doentes com DCI do sexo masculino, a

apresentarem valores de hemoglobina abaixo de 13,3 g/dL; e 16,1% dos doentes com DCE e 77,8% dos doentes com DCI do sexo feminino, tinham valores abaixo de 11,8 g/dL. Observou-se assim que os valores baixos de HB influenciam a instabilidade da DC (♂: Sig = 0,006; ♀: Sig = 0,000) (Tabela 12).

Relativamente ao HTC observou-se que existe uma percentagem significativamente maior de doentes com DCE (♂: 80,1%; ♀: 70,0%) que apresentam valores dentro dos valores normais (♂: 38 – 52 %; ♀: 37 – 47 %), tanto no sexo masculino como no sexo feminino, quando comparados com os doentes com DCI (♂: 58,6%; ♀: 22,2%). Já para valores abaixo dos valores normais (♂: <38%; ♀: <37%), existe uma percentagem maior e significativa de doentes com DCI (♂: 41,4%; ♀: 77,8%), quando comparados com os doentes diagnosticados com DCE (♂: 18,8%; ♀: 29,7%), mostrando assim haver uma dependência entre os valores do HTC e a instabilidade da DC (♂: Sig = 0,007; ♀: Sig = 0,005) (Tabela 12).

A tabela 12 mostra ainda que 84,5% dos doentes com DCE e 92,1% dos doentes com DCI, apresentaram valores normais de VGM¹ (82 – 98 fL). Tinham valores abaixo de 82 fL, 11,8% dos doentes com DCE e 7,9% dos doentes com DCI, respetivamente. Nenhum doente instável apresentou valores acima de 98 fL e entre os doentes com DCE, 3,7% apresentavam estes valores. Como é possível ver no gráfico 13, tanto os indivíduos do sexo masculino, como do sexo feminino, apresentaram uma distribuição idêntica á população geral. Não se verificou dependência entre os valores de VGM e a variável “estabilidade de DC” (♂: Sig = 0,379; ♀: Sig = 0,877).

1 Não foi possível validar o teste de independência do Qui-Quadrado para o VGM, pois os pressupostos para a realização do mesmo não se cumpriram, pois mais de 25% das células da tabela cruzada resultante, tiveram menos de 5 observações). Ainda assim, optou-se por analisar e discutir os resultados do mesmo.

Tabela 12: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com os valores de referência de Hemoglobina (HB), Hematócrito (HTC) e Volume Globular Médio (VGM)

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, estratificados por valores de referência; % - percentagem)

		HB (g/dL)						
		Valores de Referência			Qui-Quadrado			
			<13,3	13,3-16,7		Valor	Sig	
♂	DCE (N = 477)	n	137	340		9,07	0,006	
		%	28,7	71,3				
	DCI (N = 29)	n	16	13				
		%	55,2	44,8				
			<11,8	11,8-14,8		Valor	Sig	
♀	DCE (N = 283)	n	47	236		21,65	0,000	
		%	16,6	83,4				
	DCI (N =9)	n	7	2				
		%	77,8	22,2				
			<38	38-52		Valor	Sig	
♂	DCE (N = 478)	n	91	387		8,43	0,007	
		%	19,0	81,0				
	DCI (N = 29)	n	12	17				
		%	41,4	58,6				
			<37	37-47		Valor	Sig	
♀	DCE (N = 292)	n	87	205		9,36	0,005	
		%	29,8	70,2				
	DCI (N = 9)	n	7	2				
		%	77,8	22,2				
			<82	82-98	>98	Valor	Sig	
	DCE (N=779)	n	92	658	29	2,14	0,343	
		%	11,8	84,5	3,7			
	DCI (N=38)	n	3	35	0			
		%	7,9	92,1	0,0			

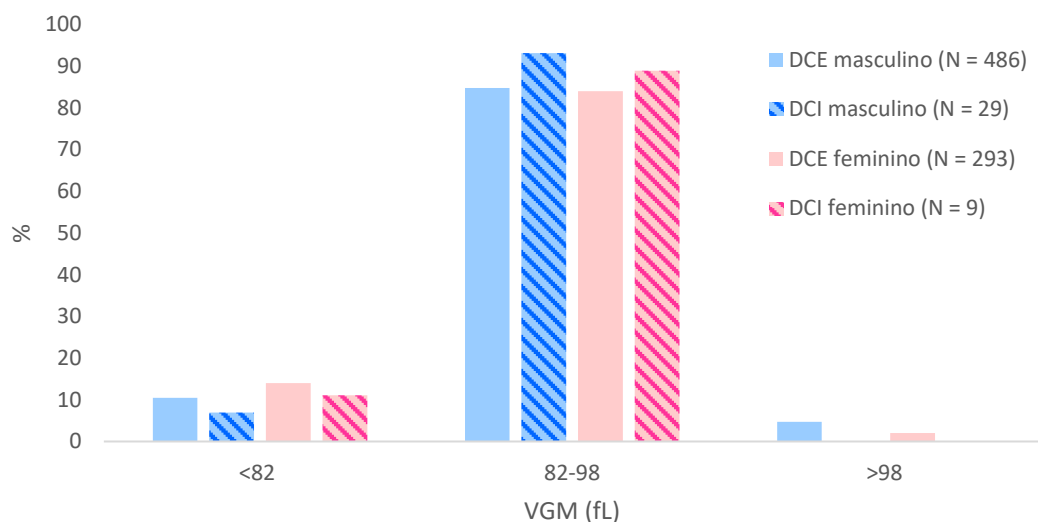


Gráfico 13: Distribuição da população pelos dois grupos, DCE e DCI e por sexo, de acordo com os valores de referência de PCR.

(% - percentagem; */* - associação estatisticamente significativa, a um nível de confiança de 10%)

4.2.5.2 Níveis de Leucócitos

O gráfico 14 mostra que os doentes com DCI têm valores de LEUC significativamente mais elevados que os doentes estáveis, tanto no sexo masculino como no sexo feminino (♂: Sig = 0,000; ♀: Sig = 0,002). A mediana dos valores de LEUC nos doentes com DCE foi $7,40 \times 10^3/\text{uL}$ e $6,95 \times 10^3/\text{uL}$ no sexo masculino e feminino, respetivamente, enquanto a mediana dos valores de LEUC para os doentes com DCI foi $9,00 \times 10^3/\text{uL}$ no sexo masculino e $9,50 \times 10^3/\text{uL}$ no sexo feminino.

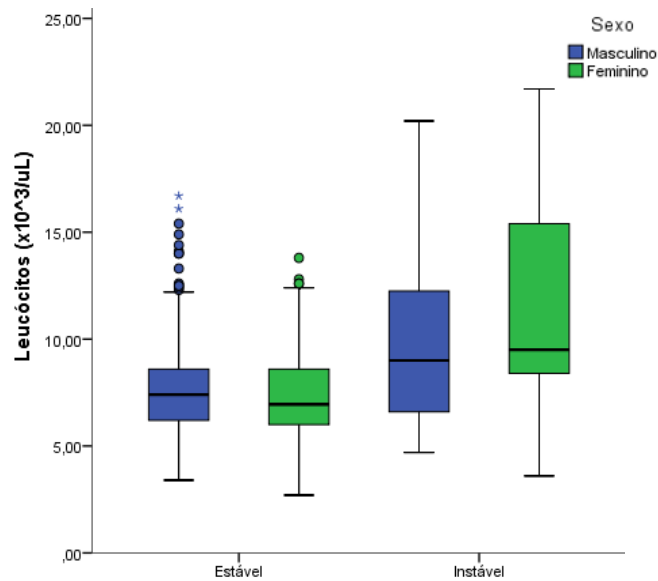


Gráfico 14: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de Leucócitos, na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.

Observou-se que 86,3% dos doentes do sexo masculino e 94,1% do sexo feminino, com DCE, apresentavam valores de LEUC normais (σ : 3,7 - 9,5 x10³/uL; ρ : 3,7 - 11,1 x10³/uL). Por outro lado, verificou-se uma tendência maior e significativa para os doentes com DCI apresentarem valores de leucócitos elevados, comparativamente com os doentes com DCE (σ : >9,5 x10³/uL; ρ : >11,1 x10³/uL), com 48,3% dos pacientes com DCI do sexo masculino e 33,3% dos doentes com DCI do sexo feminino apresentavam valores elevados de LEUC, enquanto apenas 13,5% e 5,2% dos doentes com DCE do sexo masculino e feminino, respetivamente, tinham estes valores. Verificando-se assim que a instabilidade da DC é influenciada pelos valores elevados de LEUC, em ambos os sexos (σ : Sig = 0,000; ρ : Sig = 0,009). (Tabela 13).

Tabela 13: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com os valores de referência de Leucócitos

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, estratificados por valores de referência; % - percentagem)

		LEUC (x10 ³ /uL)	Valores de Referência		Qui-Quadrado	
			3,7-9,5	>9,5	Valor	Sig
♂	DCE (N = 480)	n	415	65	25,16	0,000
		%	86,5	13,5		
	DCI (N = 29)	n	15	14		
		%	51,7	48,3		
♀	DCE (N = 288)	LEUC (x10 ³ /uL)	3,7-11,1	>11,1	14,21	0,009
		n	273	15		
	%	94,8	5,2			
	DCI (N = 8)	n	5	3		
		%	62,5	37,5		

4.2.6 Marcadores Bioquímicos

4.2.6.1 Troponinas

Através do gráfico 15 é possível aferir que os doentes com DCI têm valores de troponinas significativamente mais elevados que os doentes com DCE, em ambos os sexos (♂: Sig = 0,000; ♀: Sig = 0,025). Nos doentes do sexo masculino, a mediana das troponinas nos doentes com DCE é de 0,377 ng/mL e nos doentes instáveis é de 7,620 ng/mL. Enquanto nos doentes do sexo feminino, os doentes estáveis apresentam um valor mediano das troponinas de 0,969 ng/mL e a mediana para os doentes instáveis é de 2,354 ng/mL.

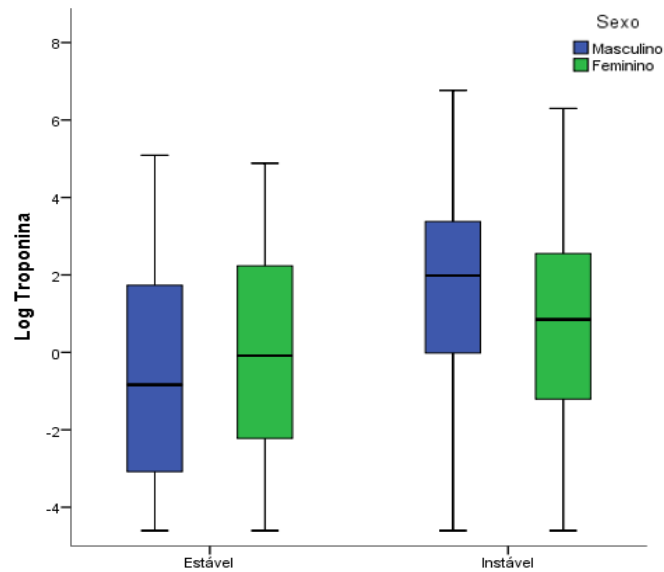


Gráfico 15: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de Troponinas, numa escala logarítmica, na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.

A tabela 14 mostra que grande parte dos indivíduos dos grupos DCE e DCI, apresentavam valores de troponina acima de 0,12 ng/mL, valor estabelecido para diagnóstico de SCA, no entanto, a percentagem dos doentes com DCI e com níveis de troponina elevados (87,1%), foi significativamente superior aos doentes com DCE (65,0%). Verifica-se que esses últimos têm uma tendência maior que os doentes com DCI, para ter valores de troponina mais baixos. 20,2% dos doentes com DCE e 6,9% dos doentes com DCI apresentavam valores de troponina abaixo de 0,034 ng/mL, que corresponde ao percentil 95, o valor de corte numa população saudável. Para valores entre 0,034 e 0,12 ng/mL, isto é, valores pelos quais se deveria realizar uma segunda determinação, caso não se verifiquem alterações no ECG, 14,9 % apresentavam DCE e 6,0 % tinham DCI. Assim, na população geral em estudo, a instabilidade da DC mostrou estar dependente dos valores elevados de troponina (Sig = 0,000), como era previsível.

Tabela 14: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com os valores de referência das troponinas

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, estratificados por valores de referência; % - percentagem)

	Troponina (ng/mL)	Valores de Referência			Qui-Quadrado	
		<0,034	0,034-0,12	>0,12	Valor	Sig
DCE (N = 397)	n	80	59	258	94,93	0,000
	%	20,2	14,9	65,0		
DCI (N = 1129)	n	78	68	1129		
	%	6,9	6,0	87,1		

Observou-se que a percentagem dos doentes com DCI e com níveis de troponina elevados (♂: 89,1%; ♀: 82,4%), foi superior aos doentes com DCE (♂: 61,2%; ♀ 74,8%). Estes últimos mostraram maioritariamente valores de troponinas mais baixos que os doentes instáveis, com 23,8% dos doentes com DCE do sexo masculino e 10,8% dos doentes do mesmo grupo, mas do sexo feminino, a apresentarem valores de troponina abaixo de 0,034 ng/mL, enquanto, apenas 6,0 % dos doentes com DCI do sexo masculino e 9,0% dos doentes com DCI do sexo feminino apresentavam estes valores (Gráfico 12).

Verificou-se assim que para os pacientes do sexo masculino há uma relação positiva e significativa (sig = 0,000) entre os valores elevados de troponina e a instabilidade da doença neste subgrupo. No entanto, não se verificou para o sexo feminino (sig = 0,160) (Gráfico 12).

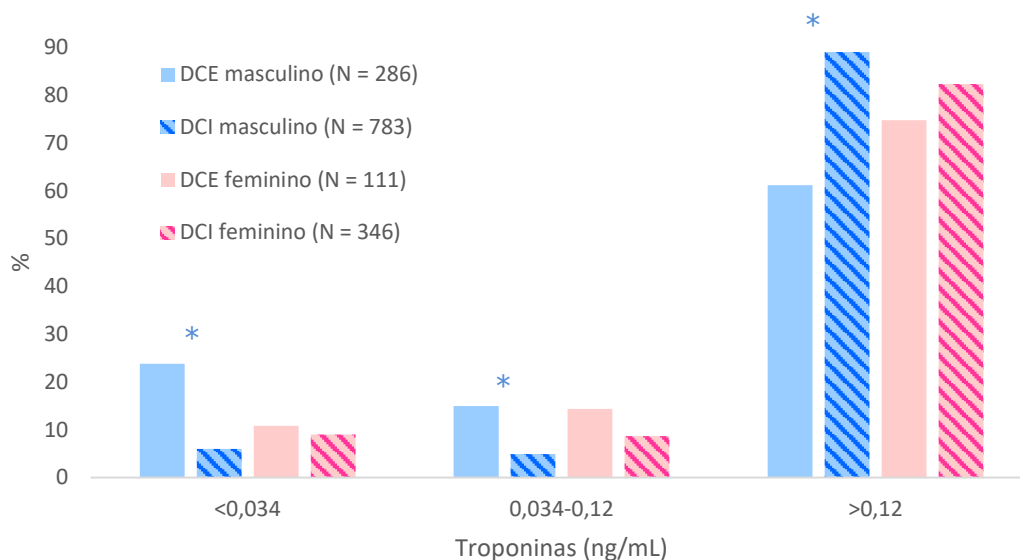


Gráfico 16: Distribuição da população pelos dois grupos, DCE e DCI e por sexo, de acordo com os valores de referência das troponinas.

(% - percentagem; */* - associação estatisticamente significativa, a um nível de confiança de 10%)

4.2.6.2 NT-proBNP²

O gráfico 17 mostra que os valores máximos de NT-proBNP são indênticos em doentes com DCE e DCI, no sexo masculino, no entanto quando se comparam os valores medianos, verifica-se que os doentes com DCE, apresentam valores de NT-proBNP significativamente mais elevados que os doentes com DCI, apresentando valores de mediana de 1619,75 ng/mL e 1150,00 ng/mL respetivamente (Sig = 0,003). Já em doentes

2 Os valores normais do biomarcador NT-proBNP foram definidos e categorizados segundo o sexo e idade do paciente. Para o estudo descritivo desta variável, foi feita uma tabela que está em anexo e que mostra a distribuição dos doentes que constituem os dois grupos em estudo pelos diferentes valores de NT-proBNP, consoante o sexo e a sua idade. No entanto, devido ao facto do número de dados nesta tabela ser insuficiente para a realização do teste de Independência do Qui-Quadrado (o teste não é válido quando mais de 25% das células da tabela cruzada resultante, tiverem menos de 5 observações), determinou-se a realização deste teste para o NT-proBNP não considerar a idade dos pacientes, mas manter o estudo separando por sexos.

do sexo feminino, parece existir uma tendência para os valores máximos de NT-proBNP em doentes com DCI serem mais elevados quando comparados com os valores das doentes com DCE, no entanto, não há diferenças estatisticamente significativas nos valores das medianas (Sig = 0,389).

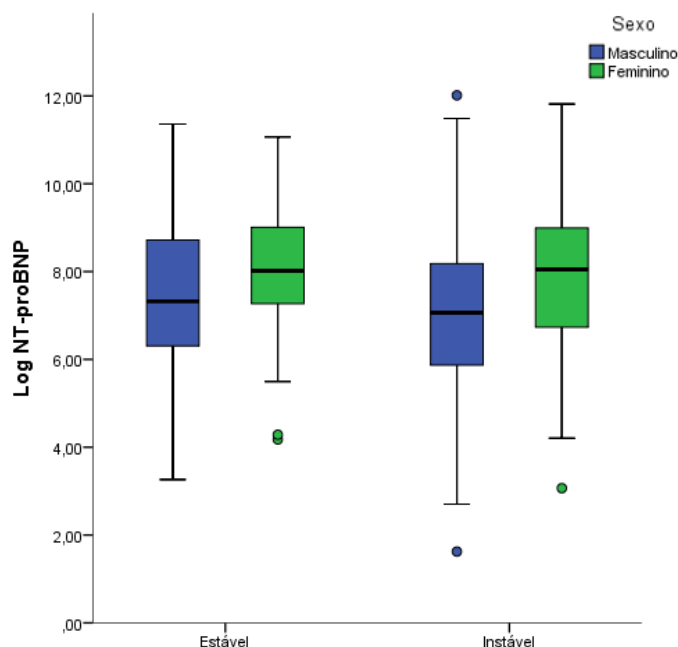


Gráfico 17: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de NT-proBNP, numa escala logarítmica, na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.

O estudo descritivo do NT-proBNP, representado no anexo 1, mostrou que para doentes com idades inferiores a 49 anos, apenas 11,1% e 16,7% dos doentes com DCE do sexo masculino e feminino, respetivamente, e 16,9% dos doentes com DCI do sexo masculino e nenhum do sexo feminino com DCI, apresentaram valores normais de NT-proBNP (<95,3 ng/mL). Para doentes com menos de 74 anos, 10,00% dos doentes com DCE e 27,3% dos doentes com DCI do sexo masculino, apresentaram valores normais de NT-proBNP (<299 ng/mL) e 2,7% dos doentes com DCE e 12,00% dos doentes com DCI femininos, apresentaram também valores normais (<221 ng/mL). Por fim, para doentes com idade superior a 74 anos, 12,7% dos doentes diagnosticados com DCE e 6,1% dos doentes com DCI do sexo masculinos tinham valores abaixo de 326 ng/mL, isto é, valores normais de NT-proBNP. Em doentes do sexo feminino, 6,4% dos doentes com DCI e nenhum doente com DCE, apresentaram também valores normais (<296 ng/mL). Isto mostra que a grande parte dos doentes de ambos os grupos em estudo apresentam valores de NT-proBNP elevados, nomeadamente valores acima de 326 ng/mL e 296 ng/mL, no sexo masculino e feminino, respetivamente, como mostra a tabela 15.

Estas diferenças nos padrões de resposta observados mostraram que há uma relação significativa entre os valores elevados de NT-proBNP e a estabilidade de DC nos indivíduos do sexo masculino (Sig = 0,020), mas o mesmo não se verifica para as mulheres (0,0285) (tabela 13).

Tabela 15: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com os valores de referência do NT-proBNP

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, estratificados por valores de referência; % - percentagem)

		Valores de Referência					Qui-Quadrado	
		NT-proBNP (pg/mL)	<95,3	95,3 - 299	299 - 326	>326	Valor	Sig
♂	DCE (N = 162)	N	6	13	4	139	9,85	0,020
		%	3,7	8,0	2,5	85,8		
	DCI (N = 395)	N	41	48	6	300		
		%	10,4	12,2	1,5	75,9		
♀	DCE (N = 62)	NT-proBNP (pg/mL)	<95,3	95,3 - 221	221 - 296	>296	3,79	0,285
		N	2	0	3	57		
	%	3,2	0,0	4,8	91,9			
	DCI (N = 182)	N	6	10	6	160		
		%	3,3	5,5	3,3	87,9		

4.2.6.3 Proteína C-Reativa

Como mostra o gráfico 16, os doentes com DCI atingem valores mais elevados de PCR, em ambos os sexos. Também a mediana dos valores de PCR era significativamente mais elevada nos doentes com DCI, tanto no sexo masculino como no sexo feminino, comparativamente com os doentes com DCE (Sig = 0,000). A mediana dos valores de PCR nos doentes instáveis do sexo masculino era de 2,31 mg/L e dos indivíduos do sexo feminino era 2,40 mg/L, enquanto a mediana para os doentes estáveis do sexo masculino era 0,80 mg/L e do sexo feminino era 0,70 mg/L.

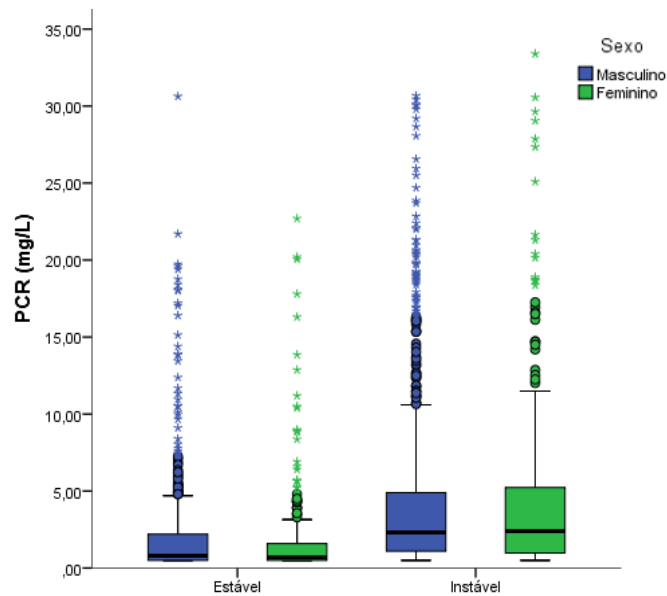


Gráfico 18: Gráfico Boxplot que mostra a distribuição dos valores de PCR, na população de doentes com DCE e DCI, em ambos os sexos.

A análise da influência da PCR na instabilidade da DC, mostrou que o grupo de doentes com DCI, tanto na população geral em estudo, como em ambos os sexos, apresenta uma percentagem significativamente maior para valores de PCR acima de 3,0 mg/L, comparativamente com o grupo de doentes com DCE. Pelo contrário, os doentes com DCE, mostraram tendência para apresentar risco cardiovascular baixo, com 60,3% dos doentes deste grupo na população geral e 58,1% dos doentes masculinos e 64,6% dos doentes femininos, a apresentarem valores de PCR abaixo de 1,0 mg/L, percentagens significativamente mais elevadas que os doentes instáveis. Os valores elevados de PCR mostraram assim, estar associados á instabilidade da DC (Sig = 0,000) (Tabela 14 e gráfico 15).

Tabela 16: Distribuição dos pacientes dos dois grupos, DCE e DCI, de acordo com os valores de referência de PCR

(N – número total de pacientes nos grupos DCE e DCI; n – número de pacientes nos grupos DCE e DCI, estratificados por valores de referência; % - percentagem)

	PCR (mg/L)	Valores de Referência			Qui-Quadrado	
		<1,0	1,0-3,0	>3,0	Valor	Sig
DCE (N = 858)	n	517	201	140	272,69	0,000
	%	60,3	23,4	16,3		
DCI (N = 1021)	n	241	363	417		
	%	23,6	35,6	40,8		

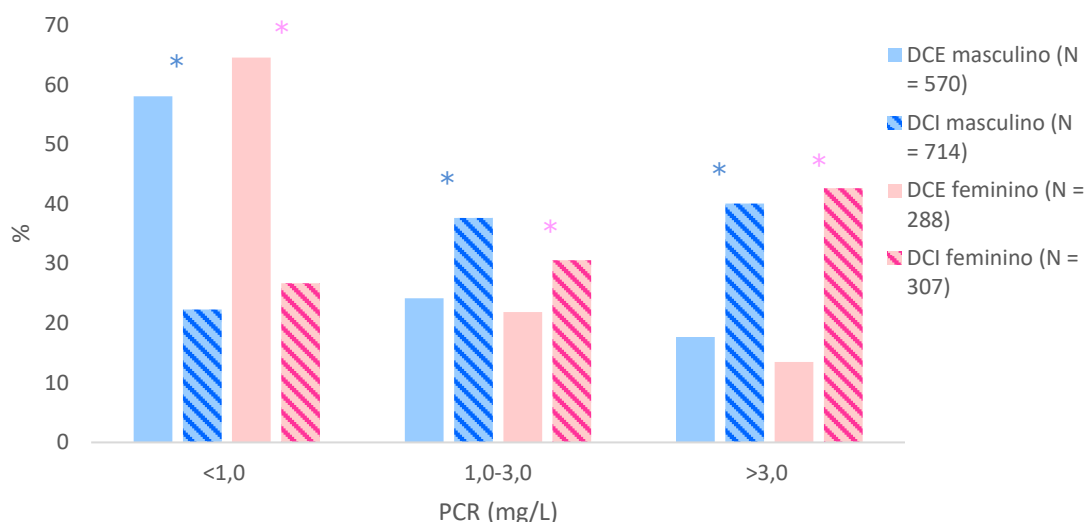


Gráfico 19: Distribuição da população pelos dois grupos, DCE e DCI e por sexo, de acordo com os valores de referência de PCR.

*(% - percentagem; */* - associação estatisticamente significativa, a um nível de confiança de 10%)*

4.3 Construção de modelos preditores de instabilidade da DC

Após o estudo de associação entre os fatores de risco e biomarcadores e a estabilidade ou instabilidade da DC, tentou-se encontrar as variáveis predictoras, que em conjunto formassem o melhor modelo para prever a probabilidade de ocorrer um evento instável de DC, e para isso foi usada a regressão logística binária.

No estudo de associação, verificou-se que o sexo é um fator que tem associação com a variável dependente e que os fatores influenciam a variável dependente, diferem entre sexos, como mostra na tabela 19, por isso, decidiu-se construir modelos em separado para ambos.

Tabela 17: Tabela resumo do estudo de associação entre os fatores de risco e biomarcadores e a variável dependente “estabilidade da DC”

	Associação	
	Masculino	Feminino
Idade	✓	✓
História Familiar de DC	x	x
Hábitos tabágicos	x	x
Diabetes Mellitus	✓	x
Dislipidemia	✓	✓
Colesterol Total	x	x
HDL	x	x
LDL	x	x
Índice aterogénico	x	x
Triglicéridos	x	x
Hipertensão arterial	✓	✓
Troponinas	✓	x
NT-proBNP	✓	x
PCR	✓	✓
Hemoglobina	✓	✓
Hematócrito	✓	✓
VGM	x	x
Leucócitos	✓	✓

4.3.1 Modelo preditor para o sexo masculino

Como referido anteriormente, para o sexo masculino, foram feitos 2 modelos prévios ao modelo final, um que continha os fatores de risco e o segundo com os biomarcadores.

O primeiro modelo mostrou que, quando todos os fatores de risco são considerados para prever o desfecho da variável dependente, essencialmente a dislipidemia, a hipertensão arterial e os hábitos tabágicos, parecem ser bons preditores (Tabela 20).

Tabela 18: Seleção dos fatores de risco que mostraram ser bons preditores para a instabilidade da DC, através da construção de um modelo de regressão logística e utilizando o método Backward Stepwise

		B	Erro Padrão	Estatística de Wald	gl	Sig	Exp (B)
Passo 1	Idade	-,001	,004	,023	1	,879	,999
	Diabetes Mellitus	-,076	,087	,751	1	,386	,927
	Dislipidemia	-,598	,083	52,231	1	,000	,550
	Hipertensão	-,248	,103	5,816	1	,016	,781
	Fumador	,668	,112	35,736	1	,000	1,950
	Ex-fumador	-,078	,122	,405	1	,525	,925
	Constante	,380	,253	2,248	1	,134	1,462
Passo 2	Diabetes Mellitus	-,077	,087	,770	1	,380	,926
	Dislipidemia	-,598	,083	52,298	1	,000	,550
	Hipertensão	-,251	,101	6,177	1	,013	,778
	Fumador	,674	,102	43,342	1	,000	1,963
	Ex-fumador	-,075	,121	,385	1	,535	,928
	Constante	,344	,101	11,722	1	,001	1,411
Passo 3	Dislipidemia	-,604	,082	53,727	1	,000	,547
	Hipertensão	-,260	,100	6,750	1	,009	,771
	Fumador	,687	,101	46,013	1	,000	1,989
	Ex-fumador	-,072	,121	,352	1	,553	,931
	Constante	,327	,099	11,007	1	,001	1,387

No segundo modelo, como mostra a tabela, apenas as troponinas mostraram ser boas preditoras, quando em conjunto com o NT-proBNP e a PCR (Tabela 21).

Tabela 19: Seleção dos biomarcadores que mostraram ser bons preditores para a instabilidade da DC, através da construção de um modelo de regressão logística e utilizando o método Backward Stepwise

		B	Erro Padrão	Estatística de Wald	gl	Sig	Exp (B)
Passo 1	PCR	-,003	,016	,027	1	,869	,997
	NT-proBNP	,000	,000	,295	1	,587	1,000
	Troponina	,022	,005	21,420	1	,000	1,023
	Constante	,660	,112	34,445	1	,000	1,935
Passo 2	NT-proBNP	,000	,000	,390	1	,532	1,000
	Troponina	,022	,005	21,831	1	,000	1,022
	Constante	,651	,099	42,960	1	,000	1,918
Passo 3	Troponina	,022	,005	21,650	1	,000	1,022
	Constante	,630	,093	45,889	1	,000	1,877

De seguida, as variáveis que mostraram ser boas predictoras, foram postas em conjunto num modelo final.

A tabela 22 mostra que num modelo conjunto, só a hipertensão arterial não foi um bom preditor para a instabilidade da DC, no sexo masculino, com a dislipidemia, os hábitos tabágicos e os valores de troponinas a serem significativos para prever um evento instável (Sig < 0,10). Verifica-se que o facto de um doente ter dislipidemia, diminui a chance de ter um evento instável de DC (B = -0,245; Exp (B) = 0,782). Por outro lado, as troponinas, mostraram que o aumento de uma unidade deste biomarcador, aumenta a chance de o doente ter DCI em 1,028 vezes (B = 0,027; Exp (B) = 1,028). Relativamente aos hábitos tabágicos, o modelo mostra que os fumadores estão cerca de 1,5 vezes mais propensos a ter DCI (B = 0,380, Exp (B) = 1,480), enquanto os ex-fumadores não mostraram ter influência na previsão da instabilidade (Sig =0,550).

Tabela 20: Seleção das variáveis predictoras, com seleção do melhor modelo predictor de instabilidade de DC, em indivíduos do sexo masculino, recorrendo á regressão logística e ao método Backward Setpwise

		B	Erro Padrão	Estatística de Wald	gl	Sig	Exp (B)
Passo 1	Hipertensão Arterial	-,057	,172	,111	1	,739	,944
	Dislipidemia	-,231	,151	2,351	1	,125	,793
	Fumador	,380	,169	5,071	1	,024	1,462
	Ex-fumador	-,119	,196	,372	1	,542	,887
	Troponina	,027	,005	34,948	1	,000	1,028
	Constante	,693	,179	15,081	1	,000	2,000
Passo 2	Dislipidemia	-,245	,145	2,862	1	,091	,782
	Fumador	,392	,164	5,678	1	,017	1,480
	Ex-fumador	-,117	,196	,357	1	,550	,890
	Troponina	,027	,005	35,359	1	,000	1,028
	Constante	,654	,134	23,973	1	,000	1,923

4.3.2 Modelo predictor para o sexo feminino

A tabela 23 mostra que do modelo inicial (modelo 1), foi desde logo retirada a hipertensão arterial e no modelo 2, a idade não mostrou ser um bom predictor. Assim o modelo final (modelo 3) é constituído por dislipidemia, hábitos tabágicos e o biomarcador PCR. Tal como se tinha verificado no sexo masculino, também no sexo feminino, a dislipidemia, diminui a chance de ter um evento instável de DC ($B = -0,414$, $EXP(B) = 0,661$) e o aumento nos valores de PCR, aumentam cerca de 1,2 vezes o risco de ter DCI ($B = 0,178$, $Exp(B) = 1,195$). Relativamente aos hábitos tabágicos, o modelo mostra que os fumadores estão cerca de 2,5 vez mais propensos a ter DCI ($B = 0,908$, $Exp(B) = 2,480$), enquanto os ex-fumadores não mostraram ter influência na previsão da instabilidade ($Sig = 0,524$).

Tabela 21: Seleção das variáveis predictoras, com seleção do melhor modelo predictor de instabilidade de DC, em indivíduos do sexo masculino, recorrendo á regressão logística e ao método Backward Setpwise

		B	Erro Padrão	Estatística de Wald	gl	Sig	Exp (B)
Passo 1	Idade	,012	,008	2,024	1	,155	1,012
	Dislipidemia	-,441	,183	5,828	1	,016	,643
	Hipertensão	-,103	,244	,180	1	,671	,902
	Fumador	1,111	,379	8,574	1	,003	3,037
	Ex-fumador	-,189	,469	,163	1	,687	,827
	PCR	,173	,032	29,882	1	,000	1,189
	Constante	-,973	,591	2,715	1	,099	,378
Passo 2	Idade	,011	,008	1,867	1	,172	1,011
	Dislipidemia	-,454	,181	6,322	1	,012	,635
	Fumador	1,132	,376	9,051	1	,003	3,103
	Ex-fumador	-,182	,469	,151	1	,698	,833
	PCR	,173	,032	30,011	1	,000	1,189
	Constante	-1,003	,586	2,928	1	,087	,367
Passo 3	Dislipidemia	-,414	,178	5,432	1	,020	,661
	Fumador	,908	,338	7,236	1	,007	2,480
	Ex-fumador	-,293	,460	,406	1	,524	,746
	PCR	,178	,032	31,525	1	,000	1,195
	Constante	-,235	,163	2,078	1	,149	,791

4.4 Discussão

Os homens geralmente desenvolvem DCV numa idade mais jovem e têm uma maior propensão de desenvolver DC do que as mulheres, sendo que a DC se desenvolve 7 a 10 anos mais tarde nas mulheres do que nos homens (Cheema et al., 2020; Kawamoto et al., 2016; Mehilli & Presbitero, 2020). A principal razão para isto parece prender-se no facto de as mulheres em período fértil estarem expostas aos estrogénios endógenos, que têm um efeito protetor no endotélio vascular, retardando assim a doença aterosclerótica (Kawamoto et al., 2016).

A DC é o resultado de processos que se entrelaçam com os mecanismos gerais de envelhecimento, nomeadamente a aquisição incremental de vários fatores de risco e a aquisição de um estilo de vida sedentário. Hipertensão, dislipidemia, diabetes, disfunção renal e história de tabagismo são fatores de risco estabelecidos para DAC frequentes em pacientes na idade avançada. Outros mecanismos têm sido associados ao desenvolvimento de DC com o aumento da idade (Madhavan et al., 2018). O sexo e a idade são fatores de risco bem estabelecidos para DC, com aumento da prevalência em pacientes idosos e homens e neste estudo mostraram também ser possíveis fatores associados á instabilidade da DC, com tendência clara para haver doentes mais jovens com eventos agudos, em ambos os sexos (tabelas 3 e 4 e gráfico 2).

Os antecedentes familiares de DCV têm mostrado uma forte associação com o surgimento de eventos cardiovasculares futuros. A prevalência estimada pelo estudo do INSA, para antecedentes familiares de DCV foi de 11,8% na população adulta portuguesa, sendo maior e estatisticamente significativa no sexo feminino (Bourbon et al., 2019). Na população do presente estudo, cerca de 7% referiram ter antecedentes familiares de DC, valor próximo da prevalência da população geral portuguesa, não havendo diferenças significativas tanto na população geral como entre sexos. Apesar de ser um fator de risco, não parece ter influência na estabilidade ou instabilidade da DC (Tabela 5 e gráfico 3). A história familiar de DC será sempre uma informação difícil de obter, pois haverá muitos doentes que não têm informação, podendo influenciar negativamente os valores e resultados obtidos.

O tabagismo é um conhecido fator e estilo de vida fortemente associado ao risco de DC (Ambrose & Barua, 2004; Falk & Fuster, 2017; Pan et al., 2016; Salahuddin et al., 2012) (Trigo & Rocha, 2002) e para além disso, este estudo, mostrou que também pode estar associado significativamente ao desenvolvimento de DCI, registando-se uma maior percentagem de fumadores com DCI, enquanto os ex-fumadores e não fumadores predominam no grupo com DCE, em ambos os sexos (Tabela 6 e gráfico 4). Os hábitos tabágicos, quando colocados num modelo de previsão, confirmou que o tabagismo é um importante preditor de instabilidade em ambos os sexos (Tabela 20 e tabela 21). O mesmo não se verificou para o hábito de não fumar e para quem cessou este hábito, algo que vai de encontro à literatura, pois o ato de fumar provoca um processo contínuo que causa o desenvolvimento de vários mecanismos associados ao desenvolvimento de aterogénese e com o passar dos anos, o contacto contínuo com o fumo do tabaco, tende a aumentar a gravidade destes processos (Ambrose & Barua, 2004; Falk & Fuster, 2017; Salahuddin et

al., 2012), por outro lado, a cessação do hábito de fumar, no presente estudo, parece travar a gravidade dos mesmos.

A DM é uma patologia cuja prevalência tem crescido exponencialmente nas últimas décadas, na população mundial, sendo considerada um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de DC. Em Portugal, segundo dados do Observatório Nacional da Diabetes da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, em 2018 a prevalência estimada da DM na população adulta entre os 20 e 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) foi de 13,6% e 1/3 dos internamentos por EAM foram de pessoas com DM, valores que se têm vindo a verificar ao longo da última década (Observatório Nacional da Diabetes, 2019). Estes dados corroboram, os resultados obtidos neste estudo, onde cerca de 30% destes apresentavam DM, em ambos os grupos DCE e DCI (Tabela 7 e gráfico 5). Porém, no presente estudo, a prevalência da diabetes foi maior em doentes diagnosticados com DCE, sendo esta diferença significativa apenas em doentes do sexo masculino, contrariamente a vários estudos mostrando diferentes níveis de risco de DC entre homens e mulheres (Huxley et al., 2006; Y. Wang et al., 2019; Yusuf et al., 2004).

A dislipidemia é um fator de risco relevante para DCV, pois o colesterol é um elemento essencial na composição da placa de ateroma e está evidenciado a relação entre os níveis de colesterol no sangue e o risco de desenvolver DC (Navarese et al., 2018; Zalawadiya et al., 2015; Zdravkovic et al., 2013; Zhang et al., 2019). Neste estudo, o facto de o doente cardíaco ter ou não um qualquer tipo de dislipidemia, mostrou poder ser um fator importante para a estabilidade da DC. Contrariamente ao esperado, observou-se uma associação significativa entre a dislipidemia e a DCE (Tabela 8 e gráfico 6). A construção destes modelos de regressão, confirmou uma associação positiva com a DCE, verificando-se que em ambos os sexos, as dislipidemias são um fator de proteção para a instabilidade da DC (Tabela 20 e tabela 21).

De facto, a percentagem de doentes coronários, com valores de CT <200 mg/dL, foi de cerca de 80% nos 2 grupos. Já para valores de CT >200 mg/dL, também não houve diferenças estatisticamente significativas entre doentes estáveis e instáveis (Tabela 9 e gráfico 7A). Porém, os valores da mediana de CT, foram superiores para os doentes do sexo masculino com DCI, em comparação com os doentes estáveis, mas no sexo feminino verificou-se o contrário. Ainda assim, estes valores estavam dentro dos valores normais de CT e as diferenças entre os dois grupos DCE e DCI não foram estatisticamente significativas (Gráfico 8A). O CT não mostrou assim, estar associado à estabilidade ou instabilidade da DC.

Verificou-se, neste estudo, que menos de 10% apresentam valores normais de HDL e a percentagem de doentes com DCE com valores baixos de HDL foi superior aos doentes DCI, sendo esta diferença significativa no sexo feminino, mas não no sexo masculino. Concentrações crescentes de HDL estão associadas à diminuição do processo aterosclerótico e conseqüentemente, redução do risco de DC (März et al., 2017) no entanto, neste estudo, os valores baixos de HDL mostraram ter influência na estabilidade da DC em doentes do sexo feminino (Tabela 9). Os doentes DCI mostraram ainda ter valores de mediana de HDL superiores aos doentes com DC estável, no entanto esta diferença apenas se mostrou significativa em doentes do sexo feminino (Gráfico 8B).

Relativamente ao colesterol LDL, verificou-se que houve maior percentagem de doentes com DCE com valores elevados de LDL, no sexo masculino, mas no sexo feminino verificou-se o contrário. Estas diferenças não foram significativas e por isso a estabilidade ou instabilidade da DC não parecem estar dependentes dos valores do colesterol LDL (Tabela 9 e gráfico 7B).

Mais de 40% dos doentes, na população em estudo, tinham valores de IA, acima do valor normal, tanto nos doentes com DCE, como em doentes com DCI. Verificou-se ainda que nos doentes do sexo masculino, existia uma percentagem maior de doentes instáveis com valores de IA elevados, enquanto no sexo feminino, a percentagem maior foi nos doentes com DCE. Esta diferença foi significativa apenas no sexo feminino. (Tabela 9 e gráfico 7C). O aumento dos valores de IA, aumenta o risco de desenvolver DCV, sendo por isso considerado um biomarcador de risco cardiovascular e pode ser usado como um índice de monitorização regular de DCV na prática diária (Niroumand et al., 2015). Neste estudo, parece os valores elevados de IA influenciam a estabilidade da DC, no sexo feminino, mas no sexo masculino, não se verifica nenhuma associação.

No que respeita á trigliceridemia, a percentagem de doentes coronários com valores acima de 150 mg/dL foi entre 30 a 40%, similar entre grupos, não tendo sido encontrada nenhuma relação entre os valores de triglicéridos e a estabilidade de DC (Tabela 10 e gráfico 9). Embora as medianas da trigliceridemia terem mostrado tendência para ser superiores para doentes com DCI do sexo masculino, em concordância com a literatura (Bourbon et al., 2019), esta diferença não foi significativa (Gráfico 10).

Relativamente à hipertensão arterial, houve uma percentagem significativamente maior de doentes estáveis com esta condição, quando comparados com os doentes com DCI, para ambos os sexos, evidenciando uma associação entre a hipertensão arterial e a estabilidade da DC (Tabela 11 e gráfico 11). Existe associação entre a presença de

Hipertensão arterial e o risco de desenvolver DC (Agostino et al., 1991; Dumaine et al., 2006; Franklin et al., 2014; Konstantinou et al., 2019), mas não para o risco de desenvolver DCI.

Tanto a Hipertensão arterial, como a DM e as dislipidemias, mostraram ser mais prevalentes em doentes com DCE, com uma associação entre estas condições e a estabilidade da DC, uma possível justificação para esta aparente contradição com a literatura, pode ser o facto de se desconhecer a data do diagnóstico e gravidade dos FR e até se existe ou não controlo medicamentoso ou por alteração do estilo de vida. O estudo do perfil lipídico, mostrou que os valores destes biomarcadores não contribuem para alterações na estabilidade da DC, com grande parte dos doentes a apresentarem valores normais e sem diferenças significativas para valores acima do normal. Isto levanta mais uma vez a questão do desconhecimento, mas provável, se os indivíduos com dislipidemias têm a doença controlada com Estatinas e/ou por alteração do estilo de vida, apresentando valores lipídicos dentro do desejável e sem diferenças consideráveis entre os doentes com DCE e DCI. Isto pode levar-nos a questionar se não é o facto de um doente ser diagnosticado com dislipidemia, mas sim o facto de esta patologia estar descontrolada, que pode aumentar o risco de eventos agudos.

A hemoglobina e hematócrito são dois importantes biomarcadores a ter em conta no diagnóstico da anemia. A anemia pode ser definida como um número reduzido de hemácias circulantes, concentração de hemoglobina reduzida ou hematócrito reduzido (Broadway-Duren & Klaassen, 2013).

Vários estudos abordaram a prevalência de anemia na admissão no contexto de SCA, com estimativas variando entre 10% e 43% (Rymer & Rao, 2018). No presente estudo, cerca de 40 a 50% dos doentes com DCI do sexo masculino e mais de 70% no sexo feminino, apresentaram valores de hemoglobina e/ou hematócrito inferiores ao normal (Tabela 15 e 16). Sendo a anemia, um preditor de um mau desfecho cardiovascular e também pode ser uma das causas de um evento agudo (Antman et al., 2000; Kunadian et al., 2014; Rymer & Rao, 2018; Salisbury et al., 2011; Stucchi et al., 2018), seria de esperar que os doentes com DCI apresentassem valores de hemoglobina e hematócrito mais baixos que os doentes com DCE, como se verificou (tabela e figura). Assim, os dados sugerem que seria desejável monitorizar este parâmetro nos doentes, o que nem sempre é solicitado a avaliar, pela ausência de dados nos registos.

O Volume Globular Médio é um valor laboratorial que mede o tamanho e o volume médio de um glóbulo vermelho, sendo um biomarcador útil para determinar a

etiologia de uma anemia, juntamente com a hemoglobina e o hematócrito (Maner; & Moosavi., n.d.; Rymer & Rao, 2018). No presente estudo, cerca de 90% dos doentes apresentava valores normais de VGM, com valores medianos a não diferirem entre doentes com DCE e DCI (Tabela 17 e gráfico 19). Neste estudo, tal como na literatura, o VGM por si só não foi associado a DC, no entanto, quando em conjunto com a largura da distribuição dos glóbulos vermelhos, mostrou que valores elevados destes, estavam significativamente associados a estenose arterial coronária mais grave (H. Wang et al., 2020) e outros, mostraram que este indicador está associado à presença de SCA e foi um preditor significativo de DC e EAM (Danese et al., 2015). No presente estudo, o desconhecimento existente, relativo à gravidade e tipo de anemias, pode influenciar as conclusões a retirar para os resultados deste biomarcador.

Os resultados deste estudo mostraram que uma contagem elevada de leucócitos está associada de forma positiva aos doentes com DCI., tal como era esperado, pois é conhecida a importância que os leucócitos têm no início e progressão da aterosclerose (Linton & Fazio, 2003), bem como na resposta inflamatória que se gera em EAM (Susan D. Kent, 2013). Em estudos anteriores, níveis elevados de leucócitos tinham mostrado estar associados à presença de aterosclerose coronária e consequentemente ser um biomarcador de risco e de mau prognóstico de DC (Bekler et al., 2015; Grimm et al., 1985; Madjid & Fatemi, 2013).

Relativamente aos biomarcadores cardíacos, seria expectável que os doentes diagnosticados com DCI, apresentassem valores de troponinas mais elevados em comparação com os doentes estáveis. De facto, verificou-se que existiu uma percentagem significativamente superior de doentes instáveis com valores de troponina acima dos valores normais ($>0,034$ ng/mL), no sexo masculino. No sexo feminino, a percentagem de doentes com DCI com valores de troponinas elevados também foi superior, quando comparados com os doentes estáveis, no entanto estas diferenças não foram significativas (Tabela 12 e gráfico 12). Os doentes instáveis mostraram ter valores de troponinas significativamente mais elevados que os doentes diagnosticados com DCE, em ambos os sexos (Gráfico 13). Ainda assim, verificou-se uma percentagem considerável de doentes estáveis com valores elevados de troponinas. Inicialmente foi estabelecido que a troponina é libertada exclusivamente na necrose dos cardiomiócitos com rutura da membrana, no entanto, estudos recentes mostraram que a isquemia miocárdica, sem necrose, pode resultar também na libertação de troponina e por isso a DCE tem sido associada também a elevação de cTn. Vários mecanismos subjacentes têm sido

considerados, nomeadamente que episódios repetidos de isquemia de curta duração podem fazer parte da etiologia, também o fluxo reduzido na artéria descendente anterior esquerda e a degradação proteolítica aumentada da troponina miofibrilar (Park et al., 2017). Em concordância, este estudo mostrou que os valores de cTn estão associados a uma possível mudança no estado da DC, sobretudo no sexo masculino, sendo por isso importante a sua monitorização. No sexo feminino isso não se verificou. Está estudado que em situações de SCA, as mulheres estão mais propensas a elevações menores e menos frequentes deste biomarcador, havendo algumas possíveis explicações para isso, nomeadamente, o facto de estas pertencerem a uma população de baixo risco, como já foi referido anteriormente e também devido às diferenças fisiopatológicas no SCA, entre os sexos. As erosões da placa coronária são mais frequentemente encontradas em mulheres com SCA, enquanto nos homens ocorre maioritariamente ruturas completas das placas, geralmente responsáveis pela embolização repetitiva do trombo e pela subsequente elevação das troponinas (Sbarouni et al., 2011). Outra possível justificação, não científica, passa pelo desconhecimento se se existiu uma requalificação da apresentação clínica feita inicialmente após a entrada no hospital e a realização do cateterismo e a posteriormente após os resultados das análises clínicas, com doentes que inicialmente foram indicados tendo DCE, na realidade poderiam ter DCI, o que pode ter resultado, nesta base de dados, num elevado número de doentes com DCE e valores de troponinas elevados, deturpando os resultados obtidos, nomeadamente no sexo feminino.

O péptido natriurético tipo B (BNP) e a sua porção N-terminal (NT-proBNP), fornece importantes informações prognósticas sobre o risco de morte, IC e pode ajudar na estratificação de risco no contexto de DC (Collet et al., 2020; Corcoran et al., 2015; DE LEMOS et al., 2001; Kragelund et al., 2005; Thygesen, Mair, Mueller, et al., 2012). No presente estudo verificou-se que mais de 90% dos doentes intervencionados apresentavam valores de NT-proBNP elevados, mostrando claramente que este é um biomarcador importante na DC (Tabela em anexo).

Este estudo revelou associação entre os valores de NT-proBNP e a estabilidade da DC, verificando-se que existem uma tendência para os doentes com DCE apresentarem valores deste biomarcador mais elevados comparativamente com os doentes com DCI, mostrando uma relação significativa e positiva com a estabilidade de DC em homens, mas não em mulheres (Tabela 13). Resultados que contradizem a literatura, pois é conhecido que o nível elevado de NT-proBNP está positivamente correlacionado com a gravidade da DC (Guo et al., 2020).

A PCR, é uma proteína de fase aguda associada a DC. Por estar associada a uma resposta inflamatória, os doentes podem apresentar níveis séricos aumentados, desta proteína (Collet et al., 2020; Hirschfield & Pepys, 2003; McPherson, 2011). No presente estudo, verificou-se uma percentagem considerável de doentes com DCE que apresentavam valores de PCR acima do normal. Mas ainda assim, a percentagem de pacientes com DCI que apresentaram valores de PCR aumentados, foi significativamente superior aos doentes com DCE (Tabela 14 e gráfico 15). Os valores de PCR nesta base de dados, foram obtidos através do valor médio das várias medições feitas durante o internamento, isto é, próximos do evento agudo. Estes resultados são assim justificados, com o facto de o SCA estar associado a uma resposta inflamatória aguda e conseqüentemente à elevação da PCR plasmática e cuja magnitude reflete a extensão da necrose miocárdica (Hirschfield & Pepys, 2003). A PCR, para além de ser um biomarcador importante no diagnóstico e prognóstico, mostrou neste estudo, poder ser um indicador de instabilidade da DC.

Na construção dos modelos preditores, as troponinas, como era expectável e a PCR, mostraram ser bons preditores de instabilidade de DC, em doentes do sexo masculino e feminino, respetivamente (Tabela 20 e tabela 21).

Assim, em conjunto, os resultados apontam para que um doente coronário, do sexo masculino, que apresente dislipidemia descontrolada, seja fumador e tenha valores elevados de troponinas, apresenta um risco de desenvolver um evento agudo superior a qualquer outro paciente do mesmo sexo, com outras condições. Já no caso de doentes do sexo feminino, que apresentem dislipidemia descontrolada, sejam fumadoras e apresentem valores de PCR elevados, são aquelas que apresentam maior risco de instabilidade.

4.4.1 Limitações do Estudo

As principais limitações que se verificaram no presente estudo prendem-se no facto da análise de fatores de risco como a DM, a Dislipidemia e a Hipertensão arterial, serem variáveis dicotómicas, isto é, apenas haver informação do diagnóstico destas patologias, sem haver conhecimento da gravidade e duração do diagnóstico, que não permitiu um estudo mais aprofundado destas variáveis. As limitações ao nível da regressão estatística, já descritas no capítulo da metodologia, impossibilitaram incluir os biomarcadores do hemograma num modelo preditor conjunto. Nas mulheres o desconhecimento se houve requalificação da apresentação clínica, após a realização das

análises realizadas, com é conhecido da literatura, pode ter sido a causa da não concordância entre instabilidade e subida das troponinas nesse grupo.

5. Considerações finais e Perspetivas futuras

Foram analisados 2467 doentes coronários que realizaram cateterismos no HESE entre 2009 e 2021, dos quais 49,9% foram diagnosticados com DCE e 50,1% com DCI, destes, 29,1% tinham EAMCST, 16,9% EAMSST e 4,1% AI. O sexo masculino teve uma prevalência de 67,7% e a média de idades da população em estudo foi de aproximadamente 66 anos.

O sexo masculino e a idade mostraram uma associação positiva com a instabilidade da DC. As faixas etárias até aos 50 anos em ambos os sexos e nos maiores de 80 anos no sexo masculino, bem como o tabagismo associaram-se também com a DCI. A presença do diagnóstico de Dislipidemia, DM e Hipertensão arterial mostrou associação com DCE. Os resultados mostraram que apenas os valores de HDL nas mulheres, se associaram positivamente com DCE. A estabilidade e instabilidade da DC não mostraram ser dependentes da história familiar de DC. O estudo dos modelos de regressão mostrou que em ambos os sexos a dislipidemia é um fator protetor de DC, o que está em desacordo com a literatura. A análise efetuada considerou a dislipidemia como uma variável discreta (ter ou não dislipidemia) e não sobre os valores contínuos dessa variável ou no facto de os doentes estarem sob medicação. O tabagismo mostrou ser um importante fator preditor de instabilidade nos modelos em ambos os sexos, curiosamente associando-se a um maior risco de DCI nas mulheres

Na população geral em estudo, a DCI mostrou estar associada aos valores elevados de troponina, como era previsível. No entanto, quando a população foi dividida por sexos, os valores elevados de troponinas mostraram influenciar a instabilidade da DC, apenas nos homens. O NT-proBNP associou-se com a estabilidade da DC, nos homens. Também os valores elevados da PCR mostraram associação positiva com DCI, independentemente dos sexos. O estudo dos modelos de regressão logística, mostrou que as troponinas e a PCR, são bons preditores de instabilidade de DC, em doentes do sexo masculino e do feminino, respetivamente.

Relativamente aos biomarcadores do hemograma, verificou-se que os valores baixos de hemoglobina e hematócrito, bem como os valores elevados de leucócitos, associam-se positivamente a instabilidade da DC. Por outro lado, a estabilidade ou instabilidade da DC não se mostrou dependente dos valores de VGM.

O presente estudo foi transversal quanto aos fatores de risco e biomarcadores, o que é uma limitação. Futuramente um estudo longitudinal sobre a evolução clínica dos

fatores de risco e biomarcadores poderá trazer novos resultados, bem como o estudo de novos marcadores de interesse, como parâmetros da DM (Glicose e/ou hemoglobina glicada) e associações, bem como a realização de análises de *bigdata* e inteligência artificial. O presente estudo foi relevante para a formação pessoal e deixa algumas perguntas e pistas sobre a relevância dos FR e biomarcadores na instabilidade da DC.

Referências Bibliográficas

- Achar, S. A., Kundu, S., & Norcross, W. A. (2005). Diagnosis of acute coronary syndrome. *American Family Physician*, 72(1), 119–126. <https://doi.org/10.4037/15597768-2008-1013>
- Agostino, R. B. D., Jbelanger, A., Bjkannel, W., John, M., & Agostino, R. B. D. (1991). *Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction : the Framingham study*. 303, 385–389.
- Alderwish, E., Schultz, E., Kassam, Z., Poon, M., & Coplan, N. (2019). Evaluation of acute chest pain: Evolving paradigm of coronary risk scores and imaging. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 20(4), 231–244. <https://doi.org/10.31083/J.RCM.2019.04.589>
- Ambrose, J. A., & Barua, R. S. (2004). The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(10), 1731–1737. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.047>
- Angelantonio, E. Di, Sarwar, N., Perry, P., Kaptoge, S., Ray, K. K., Thompson, A., Wood, A. M., Lewington, S., Sattar, N., Packard, C. J., Collins, R., Thompson, S. G., & Danesh, J. (2009). *Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease*. 302(18), 1993–2000.
- Antman, E. M., Cohen, M., Bernink, P. J. L. M., McCabe, C. H., Horacek, T., Papuchis, G., Mautner, B., Corbalan, R., Radley, D., & Braunwald, E. (2000). The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MI. *Jama*, 284(7), 835. <https://doi.org/10.1001/jama.284.7.835>
- Austin, R. C., Lentz, S. R., & Werstuck, G. H. (2004). Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death and Differentiation*, 11, 56–64. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401451>
- Badimon, L., Padró, T., & Vilahur, G. (2012). Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 1(1), 60–74. <https://doi.org/10.1177/2048872612441582>
- Balmelli, C., Meune, C., Twerenbold, R., Reichlin, T., Rieder, S., Drexler, B., Rubini, M. G., Mosimann, T., Reiter, M., Haaf, P., Mueller, M., Ernst, S., Ballarino, P., Alafify, A. A., Zellweger, C., Wildi, K., Moehring, B., Vilaplana, C., Bernhard, D., ... Mueller, C. (2013). Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *American Heart Journal*, 166(1), 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.03.014>
- Bekler, A., Erbag, G., Sen, H., Gazi, E., & Ozcan, S. (2015). Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 31(1), 159–163. <https://doi.org/10.12669/pjms.311.5967>
- Bellotto, F., Fagioli, S., Pavei, A., Gregory, S. A., Cati, A., Silverj, E., Plebani, M., Zaninotto, M., Mancuso, T., & Iliceto, S. (2005). Anemia and ischemia: Myocardial injury in patients with gastrointestinal bleeding. *American Journal of Medicine*, 118(5), 548–551. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.026>

- Bourbon, M., Alves, A. C., & Rato, Q. (2019). Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa. In *Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP*.
- Braga, F., Pasqualetti, S., Ferraro, S., & Panteghini, M. (2016). Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 54(1), 7–15. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0523>
- Broadway-Duren, J. B., & Klaassen, H. (2013). Anemias. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 25(4), 411–426. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2013.09.004>
- Cardiovascular, E. S. C. (2021). SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*, 42(25), 2439–2454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
- Carson, A. P., Steffes, M. W., Carr, J. J., Kim, Y., Gross, M. D., Carnethon, M. R., Reis, J. P., Loria, C. M., Jacobs, D. R., & Lewis, C. E. (2015). Hemoglobin a1c and the progression of coronary artery calcification among adults without diabetes. *Diabetes Care*, 38(1), 66–71. <https://doi.org/10.2337/dc14-0360>
- Cheema, F. M., Cheema, H. M., & Akram, Z. (2020). Identification of risk factors of acute coronary syndrome in young patients between 18-40 years of age at a teaching hospital. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 36(4), 821–824. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.4.2302>
- Chow, C. K., Islam, S., Bautista, L., Rumboldt, Z., Yusufali, A., Xie, C., Anand, S. S., Engert, J. C., Rangarajan, S., & Yusuf, S. (2011). Parental history and myocardial infarction risk across the world: The INTERHEART study. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(5), 619–627. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.054>
- Christina George, & Minter, D. A. (2020). *Hyperuricemia*.
- Collet, J.-P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliguet, T., Gale, C. P., Gilard, M., Jobs, A., Jüni, P., Lambrinou, E., Lewis, B. S., Mehilli, J., Meliga, E., Merkely, B., ... Siontis, G. C. M. (2020). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 1–79. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
- Conroy, R. M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., De Bacquer, D., Ducimetière, P., Jousilahti, P., Keil, U., Njølstad, I., Oganov, R. G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Witheimsen, L., & Graham, I. M. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *European Heart Journal*, 24(11), 987–1003. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)
- Corcoran, D., Grant, P., & Berry, C. (2015). Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Risk scores, biomarkers and clinical judgment. *IJC Heart and Vasculature*, 8, 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2015.06.009>
- Cornfield, J., & Kannel, W. (1967). *a Multivariate Analysis of the Risk of*. 20(2), 511–

- Creager, M. A., & Libby, P. (2002). *Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management*. 287(19), 2570–2581.
- Danese, E., Lippi, G., & Montagnana, M. (2015). Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *Journal of Thoracic Disease*, 7(10), E402–E411. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.04>
- DE LEMOS, J. A., MORROW, D. A. A., BENTLEY, J. H., OMLAND, T., SABATINE, M. S., McCABE, A. H., HALL, C., CANNON, C. P., & RAUNWALD, E. (2001). *THE PROGNOSTIC VALUE OF B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES J*. 345(14), 1014–1021.
- Dhingra, R., & Vasan, R. S. (2012). Age As a Risk Factor. *Medical Clinics of North America*, 96(1), 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.11.003>
- Direção-Geral de Saúde. (2017). *PROGRAMA NACIONAL PARA AS DOENÇAS CÉREBRO-CARDIOVASCULARES 2017*.
- Dumaine, R., Gibson, C. M., Murphy, S. A., Southard, M., Ly, H. Q., McCabe, C. H., Giugliano, R. P., Cannon, C. P., Antman, E. M., & Braunwald, E. (2006). Association of a History of Systemic Hypertension With Mortality , Thrombotic , and Bleeding Complications Following Non – ST- Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *THE JOURNAL OF CLINICAL HYPERTENSION*, 8(5), 315–322.
- Escobar, E. (2002). Hypertension and coronary heart disease. *Journal of Human Hypertension*, 16, S61–S63. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001345>
- Esse, R., Barroso, M., Almeida, I. T. De, & Castro, R. (2019). The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: State-of-the-art. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 1–24. <https://doi.org/10.3390/ijms20040867>
- Falk, E., & Fuster, V. (2017). The heart. In V. Fuster, J. Narula, R. A. Harrington, & Z. J. Eapen (Eds.), *Pathology Secrets* (14th ed.). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-05594-9.00008-8>
- Farhana, A., & Lappin, S. L. (n.d.). *Biochemistry, Lactate Dehydrogenase*. Retrieved October 7, 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536/>
- Fávero, L. P., Belfiores, P., Silva, F. S., & Chan, L. B. (2009). Regressão logística e regressão logística multinominal. In *Análise de dados: modelagem multivariada para tomada de decisões* (pp. 440–464).
- Ford, T. J., Corcoran, D., & Berry, C. (2018). Stable coronary syndromes: Pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart*, 104(4), 284–292. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311446>
- Fowler, B. (2005). Homocysteine: Overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Seminars in Vascular Medicine*, 5(2), 77–86. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872394>

- Frank, D., Kuhn, C., Brors, B., Hanselmann, C., Lüdde, M., Katus, H. A., & Frey, N. (2008). Gene expression pattern in biomechanically stretched cardiomyocytes: Evidence for a stretch-specific gene program. *Hypertension*, *51*(2), 309–318. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.098046>
- Franklin, S. S., Gokhale, S. S., Chow, V. H., Larson, M. G., Levy, D., Vasan, R. S., Mitchell, G. F., & Wong, N. D. (2014). Does Low Diastolic Blood Pressure Contribute to the Risk of Recurrent Hypertensive Cardiovascular Disease Events? The Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*, 1–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04581>
- Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, *18*, 499–502.
- Gach, O., Legrand, V., Biessaux, Y., Chapelle, J. P., Vanbelle, S., & Pierard, L. A. (2007). Long-Term Prognostic Significance of High-Sensitivity C-Reactive Protein Before and After Coronary Angioplasty in Patients With Stable Angina Pectoris. *American Journal of Cardiology*, *99*(1), 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.07.059>
- Gale, C. P., Cattle, B. A., Woolston, A., Baxter, P. D., West, T. H., Simms, A. D., Blaxill, J., Greenwood, D. C., Fox, K. A. A., & West, R. M. (2012). Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. the Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003-2010. *European Heart Journal*, *33*(5), 630–639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr381>
- Garg, P., Morris, P., Fazlanie, A. L., Vijayan, S., Dancso, B., Dastidar, A. G., Plein, S., Mueller, C., & Haaf, P. (2017). Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Internal and Emergency Medicine*, *12*(2), 147–155. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1612-1>
- Glovaci, D., Fan, W., & Wong, N. D. (2019). *Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease*. 1–8.
- Goicoechea, M., De Vinuesa, S. G., Lahera, V., Cachofeiro, V., Gómez-Camperá, F., Vega, A., Abad, S., & Luño, J. (2006). Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, *17*(SUPPL. 3), 231–235. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080938>
- Goraya, T. Y., Leibson, C. L., Palumbo, P. J., Weston, S. A., Killian, J. M., Pfeifer, E. A., Jacobsen, S. J., Frye, R. L., & Roger, V. L. (2002). Coronary Atherosclerosis in Diabetes Mellitus A Population-Based Autopsy Study. *Journal of the American College of Cardiology*, *40*(5), 946–953. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02065-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02065-X)
- Granger, C. B., Goldberg, R. J., Dabbous, O., Pieper, K. S., Eagle, K. A., Cannon, C. P., Van de Werf, F. V., Avezum, Á., Goodman, S. G., Flather, M. D., & Fox, K. A. A. (2003). Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Archives of Internal Medicine*, *163*(19), 2345–2353. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.19.2345>
- Grimm, R. H., Neaton, J. D., & Ludwig, W. (1985). Prognostic Importance of the White

- Blood Cell Count for Coronary, Cancer, and All-Cause Mortality. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 254(14), 1932–1937.
<https://doi.org/10.1001/jama.1985.03360140090031>
- Guedeney, P., Sorrentino, S., Claessen, B., & Mehran, R. (2019). The link between anemia and adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 17(3), 151–159.
<https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1575729>
- Guo, G., Huang, Z., Wang, S., & Chen, X. (2020). Sex differences in uric acid and NT-pro BNP assessments during coronary severity. *Medicine*, 99(15), e19653.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019653>
- Hagström, E., Norlund, F., Stebbins, A., Armstrong, P. W., Chiswell, K., Granger, C. B., López-Sendón, J., Pella, D., Soffer, J., Sy, R., Wallentin, L., White, H. D., Stewart, R. A. H., & Held, C. (2018). Psychosocial stress and major cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Journal of Internal Medicine*, 83–92. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/joim.12692>
- Hall, C. (2004). Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *European Journal of Heart Failure*, 6(3), 257–260.
<https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2003.12.015>
- HANLEY, A. J. G., WILLIAMS, K., STERN, M. P., & HAFFNER, S. M. (2002). *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Relation to the*. 25(7), 1177–1184.
- Hess, E. P., Agarwal, D., Chandra, S., Murad, M. H., Erwin, P. J., Hollander, J. E., Montori, V. M., & Stiell, I. G. (2010). Diagnostic accuracy of the TIMI risk score in patients with chest pain in the emergency department: A meta-analysis. *Cmaj*, 182(10), 1039–1044. <https://doi.org/10.1503/cmaj.092119>
- Hettling, H., & van Beek, J. H. G. M. (2011). Analyzing the functional properties of the creatine kinase system with multiscale “sloppy” modeling. *PLoS Computational Biology*, 7(8), 11–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002130>
- Hirschfield, G. M., & Pepys, M. B. (2003). C-reactive protein and cardiovascular disease: New insights from an old molecule. *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians*, 96(11), 793–807. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg134>
- Hong, Y. J., Jeong, M. H., Choi, Y. H., Song, J. A., Kim, D. H., Lee, K. H., Yamanaka, F., Lee, M. G., Park, K. H., Sim, D. S., Yoon, N. S., Yoon, H. J., Kim, K. H., Park, H. W., Kim, J. H., Ahn, Y., Cho, J. G., Park, J. C., & Kang, J. C. (2012). Relation between anemia and vulnerable coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome: Virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *Journal of Korean Medical Science*, 27(4), 370–376.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.4.370>
- Hsueh, W. A., & Law, R. (2003). *The Central Role of Fat and Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ on Progression of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease*. 9149(03), 3–9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00610-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00610-6)
- Huxley, R., Barzi, F., & Woodward, M. (2006). Excess risk of fatal coronary heart

- disease associated with diabetes in men and women: Meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *British Medical Journal*, 332(7533), 73–76.
<https://doi.org/10.1136/bmj.38678.389583.7C>
- Ibanez, B., Vilahur, G., & Badimon, J. J. (2007). Plaque progression and regression in atherothrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(SUPPL. 1), 292–299. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02483.x>
- Ichida, K., Matsuo, H., Takada, T., Nakayama, A., Murakami, K., Shimizu, T., Yamanashi, Y., Kasuga, H., Nakashima, H., Nakamura, T., Takada, Y., Kawamura, Y., Inoue, H., Okada, C., Utsumi, Y., Ikebuchi, Y., Ito, K., Nakamura, M., Shinohara, Y., ... Suzuki, H. (2012). Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nature Communications*, 3, 4–6.
<https://doi.org/10.1038/ncomms1756>
- Jeong, J. H., Seo, Y. H., Ahn, J. Y., Kim, K. H., Seo, J. Y., Kim, M. J., & Lee, H. T. (2016). The prognostic value of serum levels of heart-type fatty acid binding protein and high sensitivity c-reactive protein in patients with increased levels of amino-terminal pro-b type natriuretic peptide. *Annals of Laboratory Medicine*, 36(5), 420–426. <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.5.420>
- Karadeniz, M., Akyel, A., Çelik, I. E., Cankurt, T., & Baris, V. O. (2013). Relationship of high-sensitive C-reactive protein with cardiovascular risk factors, clinical presentation and angiographic profile in patients with acute coronary syndrome: An Indian perspective. *Indian Heart Journal*, 65(3), 357–367.
<https://doi.org/10.1016/j.ihj.2013.04.035>
- Katta, N., Loethen, T., Lavie, C. J., & Alpert, M. A. (2021). Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Current Problems in Cardiology*, 46(3), 100655.
<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100655>
- Katz, D., & Gavin, M. C. (2019). Stable ischemic heart disease. *Annals of Internal Medicine*, 171(3), ITC17–ITC33. <https://doi.org/10.7326/AITC201908060>
- Kavousi, M., Elias-Smale, S. E., Rutten, J. H. W., & Leening, M. J. G. (2012). Evaluation of Newer Risk Markers for Coronary Heart Disease. *Annals of Internal Medicine*, 156, 438–444.
- Kawamoto, K. R., Davis, M. B., & Duvernoy, C. S. (2016). Acute Coronary Syndromes: Differences in Men and Women. *Current Atherosclerosis Reports*, 18(12). <https://doi.org/10.1007/s11883-016-0629-7>
- Keller, T., Tzikas, S., Zeller, T., Czyz, E., Lillpopp, L., Ojeda, F. M., Roth, A., Bickel, C., Baldus, S., Sinning, C. R., Wild, P. S., Lubos, E., Peetz, D., Kunde, J., Hartmann, O., Bergmann, A., Post, F., Lackner, K. J., Genth-Zotz, S., ... Blankenberg, S. (2010). Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(19), 2096–2106.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.029>
- Khera, A. V., Won, H., Peloso, G. M., Lawson, K. S., Bartz, T. M., Deng, X., Leeuwen, E. M. Van, Natarajan, P., Emdin, C. A., Bick, A. G., Morrison, A. C., Brody, J. A., Gupta, N., Nomura, A., Kessler, T., Duga, S., Bis, J. C., Duijn, C. M. Van, Adrienne, L., ... Campus, G. (2017). *Diagnostic Yield of Sequencing Familial*

Hypercholesterolemia Genes in Severe Hypercholesterolemia. 67(22), 2578–2589.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.520>.Diagnostic

- Kilmer, P. D. (2010). Review Article: Review Article. *Journalism*, 11(3), 369–373.
<https://doi.org/10.1177/1461444810365020>
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., ... Bax, J. J. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 41(3), 407–477.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Konstantinou, K., Tsioufis, C., Koumelli, A., Mantzouranis, M., Kasiakogias, A., Doulas, M., & Tousoulis, D. (2019). Hypertension and patients with acute coronary syndrome : Putting blood pressure levels into perspective. *Wiley Periodicals*, April, 1135–1143. <https://doi.org/10.1111/jch.13622>
- Kragelund, C., Grønning, B., Køber, L., Hildebrandt, P., & Steffensen, R. (2005). N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Stable Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine*, 352(7), 666–675.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa042330>
- Kunadian, V., Mehran, R., Lincoff, A. M., Feit, F., Manoukian, S. V., Hamon, M., Cox, D. A., Dangas, G. D., & Stone, G. W. (2014). Effect of anemia on frequency of short-And long-term clinical events in acute coronary syndromes (from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial). *American Journal of Cardiology*, 114(12), 1823–1829. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.09.023>
- Kwiterovich, P. O. (2000). The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *The American Journal of Cardiology*, 86(12 A), 5–10. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01461-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01461-2)
- Li, J., Yang, L., Qin, W., Zhang, G., Yuan, J., & Wang, F. (2013). Adaptive Induction of Growth Differentiation Factor 15 Attenuates Endothelial Cell Apoptosis in Response to High Glucose Stimulus. *PLoS ONE*, 8(6), 1–8.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065549>
- Li, R., Chen, L. Z., Zhao, S. P., & Huang, X. S. (2016). Inflammation activation contributes to adipokine imbalance in patients with acute coronary syndrome. *PLoS ONE*, 11(3), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151916>
- Libby, P. (2001). Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 104(3), 365–372. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.104.3.365>
- Libby, Peter, Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgözoğlu, L., & Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- Lindahl, B., Toss, H., Siegbahn, A., Venge, P., & Wallentin, L. (2000). Markers of Myocardial Damage and Inflammation in Relation to Long-Term Mortality in Unstable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 343(16), 1139–1147. <https://doi.org/10.1056/nejm200010193431602>

- Linton, M. F., & Fazio, S. (2003). Macrophages, inflammation, and atherosclerosis. *International Journal of Obesity*, 27(SUPPL. 3), 35–40. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802498>
- Lippi, G., Cervellin, G., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Prognostic Value of Troponins in Patients With or Without Coronary Heart Disease: Is it Dependent on Structure and Biology? *Heart Lung and Circulation*, 29(3), 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.10.005>
- Liu, S., Gao, Y., Shen, Y., Zhang, M., Li, J., & Sun, P. (2019). Application of three statistical models for predicting the risk of diabetes. *BMC Endocrine Disorders*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0456-2>
- Lu, J., Wang, S., He, G., & Wang, Y. (2020). Prognostic value of copeptin in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 15(8 august), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238288>
- Maas, A. H. E. M., & Appelman, Y. E. A. (2010). Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Heart Journal*, 18(12), 598–603. <https://doi.org/10.1007/s12471-010-0841-y>
- Madhavan, M. V., Gersh, B. J., Alexander, K. P., Granger, C. B., & Stone, G. W. (2018). Coronary Artery Disease in Patients ≥ 80 Years of Age. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(18), 2015–2040. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.068>
- Madjid, M., & Fatemi, O. (2013). Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: In-depth review and update. *Texas Heart Institute Journal*, 40(1), 17–29.
- Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., & Mollace, V. (2016a). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*, 213, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
- Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., & Mollace, V. (2016b). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*, 213, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
- Makki, N., Brennan, T. M., & Girotra, S. (2015). Acute coronary syndrome. *Journal of Intensive Care Medicine*, 30(4), 186–200. <https://doi.org/10.1177/0885066613503294>
- Malakar, A. K., Choudhury, D., Halder, B., Paul, P., Uddin, A., & Chakraborty, S. (2019). A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of Cellular Physiology*, 234(10), 16812–16823. <https://doi.org/10.1002/jcp.28350>
- Maner, B. S., & Moosavi, L. (n.d.). *Mean Corpuscular Volume*. Retrieved November 2, 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545275/>
- Manfrini, O., Yoon, J., van der Schaar, M., Kedev, S., Vavlukis, M., Stankovic, G., Scarpone, M., Miličić, D., Vasiljevic, Z., Badimon, L., Cenko, E., & Bugiardini, R. (2020). Sex differences in modifiable risk factors and severity of coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*, 9(19).

<https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017235>

- Marston, S., & Zamora, J. E. (2020). Troponin structure and function: a view of recent progress. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 41(1), 71–89. <https://doi.org/10.1007/s10974-019-09513-1>
- März, W., Kleber, M. E., Scharnagl, H., Speer, T., Zewinger, S., Ritsch, A., Parhofer, K. G., von Eckardstein, A., Landmesser, U., & Laufs, U. (2017). HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clinical Research in Cardiology*, 106(9), 663–675. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1106-1>
- McPherson, M. R. R. A. (2011). HENRY'S: Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. In Elsevier (Ed.), *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* (22^a, Vol. 125, pp. 244–252). <https://doi.org/10.5858/2001-125-1518a-cdaml>
- Mehilli, J., & Presbitero, P. (2020). Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women. *Heart*, 106(7), 487–492. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315555>
- Merz, C. N. B., Johnson, B. D., Delia Sharaf, B. L., Bittner, V., Berga, S. L., Braunstein, G. D., Hodgson, T. K., Matthews, K. A., Pepine, C. J., Reis, S. E., Reichek, N., Rogers, W. J., Pohost, G. M., Kelsey, S. F., & Sopko, G. (2003). Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: A report from the NHLBI-sponsored WISE study. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(3), 413–419. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02763-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02763-8)
- Möckel, M., Searle, J., Hamm, C., Slagman, A., Blankenberg, S., Huber, K., Katus, H., Liebetau, C., Müller, C., Müller, R., Peitsmeyer, P., Von Recum, J., Tajsic, M., Vollert, J. O., & Giannitsis, E. (2015). Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): A randomized, controlled clinical process study. *European Heart Journal*, 36(6), 369–376. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu178>
- Morawiec, B., Kawecki, D., Przywara-Chowaniec, B., Opara, M., Muzyk, P., Ho, L., Tat, L. C., Gabrysiak, A., Müller, O., & Nowalany-Kozielska, E. (2018). Copeptin as a Prognostic Marker in Acute Chest Pain and Suspected Acute Coronary Syndrome. *Disease Markers*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6597387>
- Mueller, C., Neumann, F. J., Perach, W., Perruchoud, A. P., & Buettner, H. J. (2004). Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *American Journal of Medicine*, 117(3), 145–150. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.02.034>
- Navarese, E. P., Robinson, J. G., Kowalewski, M., Kołodziejczak, M., Andreotti, F., Bliden, K., Tantry, U., Kubica, J., Raggi, P., & Gurbel, P. A. (2018). Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering A Systematic Review and Meta-analysis. 52242(1566–1578). <https://doi.org/10.1001/jama.2018.2525>
- Niroumand, S., Khajedaluae, M., Khadem-Rezaiyan, M., Abrishami, M., Juya, M., Khodae, G., & Dadgarmoghaddam, M. (2015). Atherogenic Index of Plasma

(AIP): A marker of cardiovascular disease. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 29(1), 627–635.

- Nordestgaard, B. G., Benn, M., Schnohr, P., & Tybjaerg-Hansen, A. (2007). Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Journal of the American Medical Association*, 298(3), 299–308. <https://doi.org/10.1001/jama.298.3.299>
- O'Donoghue, M., De Lemos, J. A., Morrow, D. A., Murphy, S. A., Buross, J. L., Cannon, C. P., & Sabatine, M. S. (2006). Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 114(6), 550–557. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641936>
- Observatório Nacional da Diabetes. (2019). *Diabetes: FactoDIABETES, Observatório Nacional Da Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2016, 2017 e 2018 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 12/2019. : [s.n.]s e Números – O Ano de 2016, 2017 e 2018 – Relatório Anual do Observ.*
- Of, D., & Mellitus, D. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(SUPPL.1), 81–90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- Otaki, Y., Gransar, H., Berman, D. S., Cheng, V. Y., Dey, D., Lin, F. Y., Achenbach, S., Al-Mallah, M., Budoff, M. J., Cademartiri, F., Callister, T. Q., Chang, H. J., Chinnaiyan, K., Chow, B. J. W., Delago, A., Hadamitzky, M., Hausleiter, J., Kaufmann, P., Maffei, E., ... Min, J. K. (2013). Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *American Journal of Cardiology*, 111(8), 1081–1086. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.042>
- Pan, A., Wang, Y., Talaei, M., & Hu, F. B. (2016). *Relation of Smoking with Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients with Diabetes: A Meta-Analysis and Systematic Review*. 132(19), 1795–1804. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926.Relation>
- Park, K. C., Gaze, D. C., Collinson, P. O., & Marber, M. S. (2017). Cardiac troponins: From myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovascular Research*, 113(14), 1708–1718. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx183>
- Peiró, Ó. M., García-Osuna, Á., Ordóñez-Llanos, J., Cediél, G., Bonet, G., Rojas, S., Quintern, V., & Bardají, A. (2019). Long-term prognostic value of growth differentiation factor-15 in acute coronary syndromes. *Clinical Biochemistry*, 73(July), 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.07.014>
- Pelsters, M. M. A. L., Hermens, W. T., & Glatz, J. F. C. (2005). Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clinica Chimica Acta*, 352(1–2), 15–35. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.09.001>
- Peters, S. A. E., Singhatheh, Y., Mackay, D., Huxley, R. R., & Woodward, M. (2016). Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 248, 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.016>
- Potter, L. R. (2011). Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS Journal*, 278(11), 1808–1817. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08082.x>

- Pouralijan Amiri, M., Khoshkam, M., Salek, R. M., Madadi, R., Faghazadeh Ganji, G., & Ramazani, A. (2019). Metabolomics in early detection and prognosis of acute coronary syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 495(March), 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.03.1632>
- Raskovalova, T., Twerenbold, R., Collinson, P. O., Keller, T., Bouvaist, H., Folli, C., Giavarina, D., Lotze, U., Eggers, K. M., Dupuy, A. M., Chenevier-Gobeaux, C., Meune, C., Maisel, A., Mueller, C., & Labarère, J. (2014). Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 3(1), 18–27. <https://doi.org/10.1177/2048872613514015>
- Reichlin, T., Hochholzer, W., Stelzig, C., Laule, K., Freidank, H., Morgenthaler, N. G., Bergmann, A., Potocki, M., Noveanu, M., Breidthardt, T., Christ, A., Boldanova, T., Merki, R., Schaub, N., Bingisser, R., Christ, M., & Mueller, C. (2009). Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(1), 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.076>
- Rosengren, A., Hawken, S., Ôunpuu, S., Sliwa, P. K., Zubaid, M., Almahmeed, W. A., Ngu Blackett, K., Sitthi-Amorn, C., Sato, H., & Yusuf, P. S. (2004). Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*, 364(9438), 953–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17019-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17019-0)
- Rymer, J. A., & Rao, S. V. (2018). Anemia and coronary artery disease: Pathophysiology, prognosis, and treatment. *Coronary Artery Disease*, 29(2), 161–167. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000598>
- Sabanayagam, C., & Shankar, A. (2010). Sleep Duration and Cardiovascular Disease : Results from the National Health Interview Survey. *SLEEP*, 33(8), 1037–1042.
- Salahuddin, S., Prabhakaran, D., & Roy, A. (2012). Pathophysiological Mechanisms of Tobacco-Related CVD. *Global Heart*, 7(2), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.ghheart.2012.05.003>
- Salisbury, A. C., Amin, A. P., Reid, K. J., Wang, T. Y., Masoudi, F. A., Chan, P. S., Alexander, K. P., Bach, R. G., Spertus, J. A., & Kosiborod, M. (2011). Hospital-acquired anemia and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *American Heart Journal*, 162(2), 300-309.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.05.021>
- Sarko, J., & Pollack, C. V. (2002). Cardiac troponins. *Journal of Emergency Medicine*, 23(1), 57–65. [https://doi.org/10.1016/S0736-4679\(02\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0736-4679(02)00463-8)
- Savic-Radojevic, A., Pljesa-Ercegovac, M., Matic, M., Simic, D., Radovanovic, S., & Simic, T. (2017). Novel Biomarkers of Heart Failure. In *Advances in Clinical Chemistry* (1st ed., Vol. 79). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2016.09.002>
- Sbarouni, E., Georgiadou, P., & Voudris, V. (2011). Gender-specific differences in biomarkers responses to acute coronary syndromes and revascularization

- procedures. *Biomarkers*, 16(6), 457–465.
<https://doi.org/10.3109/1354750X.2011.576431>
- Seeley, R. R., Stephens, T. D., & Tate, P. (2007). Aparelho Circulatório. In *Anatomia & Fisiologia* (6ª, pp. 680–711). Lusociência.
- Shah, H., Jan, M. U., Altaf, A., & Salahudin, M. (2018a). Correlation of hyperhomocysteinemia with coronary artery disease in absence of conventional risk factors among young adults. *Journal of the Saudi Heart Association*, 30(4), 305–310. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2018.04.002>
- Shah, H., Jan, M. U., Altaf, A., & Salahudin, M. (2018b). Correlation of hyperhomocysteinemia with coronary artery disease in absence of conventional risk factors among young adults. *Journal of the Saudi Heart Association*, 30(4), 305–310. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2018.04.002>
- Smith, G. (2018). Step away from stepwise. *Journal of Big Data*, 5(1).
<https://doi.org/10.1186/s40537-018-0143-6>
- Stein, R., Ferrari, F., & Scolari, F. (2019). *Genetics , Dyslipidemia , and Cardiovascular Disease : New Insights*. 1–12.
- Storhaug, H. M., Norvik, J. V., Toft, I., Eriksen, B. O., Løchen, M. L., Zykova, S., Solbu, M., White, S., Chadban, S., & Jenssen, T. (2013). Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: A gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-13-115>
- Stucchi, M., Cantoni, S., Piccinelli, E., Savonitto, S., & Morici, N. (2018). Anemia and acute coronary syndrome: Current perspectives. *Vascular Health and Risk Management*, 14, 109–118. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S140951>
- Sturm, A. C., Knowles, J. W., Gidding, S. S., Ahmad, Z. S., Ahmed, C. D., Ballantyne, C. M., Baum, S. J., Bourbon, M., Carrié, A., Cuchel, M., Ferranti, S. D. De, Defesche, J. C., Freiburger, T., Hershberger, R. E., Hovingh, G. K., Karayan, L., Jacob, J., Kastelein, P., Kindt, I., ... Rader, D. J. (2018). *Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia JACC Scientific Expert Panel*. 72(6), 662–680. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>
- Susan D. Kent, F. G. (2013). Cellular Pathways of Death and Survival in Acute Myocardial Infarction. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*.
<https://doi.org/10.4172/2155-9880.s6-003>
- Teng, L. Y. (2018). *Coronary Artery Disease (CAD)*.
<https://www.mountelizabeth.com.sg/specialties/medical-specialties/heart-vascular/coronary-artery-disease>
- Teratani, T., Domoto, T., Kuriki, K., Kageyama, T., Takayama, T., Ishikawa, A., Ozono, S., & Nozawa, R. (2007). Detection of Transcript for Brain-Type Fatty Acid-Binding Protein in Tumor and Urine of Patients with Renal Cell Carcinoma. *Urology*, 69(2), 236–240. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.09.060>
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D., Corbett, S., Chettibi, M., Hayrapetyan, H., Roithinger, F. X., Aliyev,

- F., Sujayeva, V., Claeys, M. J., Smajić, E., Kala, P., Iversen, K. K., Hefny, E. El, Marandi, T., ... Parkhomenko, A. (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). In *Circulation* (Vol. 138, Issue 20). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617>
- Thygesen, K., Mair, J., Giannitsis, E., Mueller, C., Lindahl, B., Blankenberg, S., Huber, K., Plebani, M., Biasucci, L. M., Tubaro, M., Collinson, P., Venge, P., Hasin, Y., Galvani, M., Koenig, W., Hamm, C., Alpert, J. S., Katus, H., & Jaffe, A. S. (2012). How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *European Heart Journal*, *33*(18), 2252–2257. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs154>
- Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Lindahl, B., Giannitsis, E., Hasin, Y., Galvani, M., Tubaro, M., Alpert, J. S., Biasucci, L. M., Koenig, W., Mueller, C., Huber, K., Hamm, C., & Jaffe, A. S. (2010). Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European Heart Journal*, *31*(18), 2197–2204. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq251>
- Thygesen, K., Mair, J., Mueller, C., Huber, K., Weber, M., Plebani, M., Hasin, Y., Biasucci, L. M., Giannitsis, E., Lindahl, B., Koenig, W., Tubaro, M., Collinson, P., Katus, H., Galvani, M., Venge, P., Alpert, J. S., Hamm, C., & Jaffe, A. S. (2012). Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *European Heart Journal*, *33*(16), 2001–2006. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq509>
- Timmis, A., Townsend, N., Gale, C. P., Torbica, A., Lettino, M., Petersen, S. E., Mossialos, E. A., Maggioni, A. P., Kazakiewicz, D., May, H. T., De Smedt, D., Flather, M., Zuhlke, L., Beltrame, J. F., Huculeci, R., Tavazzi, L., Hindricks, G., Bax, J., Casadei, B., ... Bardinete, I. (2020). European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *European Heart Journal*, *41*(1), 12–85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz859>
- Trigo, M., & Rocha, E. (2002). Cessação de hábitos tabágicos em doentes coronários. *Acta Medica Portuguesa*, *15*(5), 337–344.
- van Leeuwen, E. M., Emri, E., Merle, B. M. J., Colijn, J. M., Kersten, E., Cougnard-Gregoire, A., Dammeier, S., Meester-Smoor, M., Pool, F. M., de Jong, E. K., Delcourt, C., Rodriguez-Bocanegra, E., Biarnés, M., Luthert, P. J., Ueffing, M., Klaver, C. C. W., Nogoceke, E., den Hollander, A. I., & Lengyel, I. (2018). A new perspective on lipid research in age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, *67*(May), 56–86. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.04.006>
- Varnava, A. M., Mills, P. G., & Davies, M. J. (2002). Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*, *105*(8), 939–943. <https://doi.org/10.1161/hc0802.104327>
- Waldsperger, H., Biener, M., Stoyanov, K. M., Vafaie, M., Katus, H. A., Giannitsis, E., & Mueller-Hennessen, M. (2020). Prognostic Value of Elevated Copeptin and High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients with and without Acute Coronary Syndrome: The ConTrACS Study. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(11), 3627. <https://doi.org/10.3390/jcm9113627>

- Wang, H., Yang, G., Zhao, J., & Wang, M. (2020). Association between mean corpuscular volume and severity of coronary artery disease in the Northern Chinese population: a cross-sectional study. *Journal of International Medical Research*, 48(3). <https://doi.org/10.1177/0300060519896713>
- Wang, W., Ren, D., Wang, C. S., Li, T., & Yao, H. C. (2019). High sensitivity C-reactive protein to prealbumin ratio measurement as a marker of the prognosis in acute coronary syndrome. *Scientific Reports*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48189-y>
- Wang, Y., O’Neil, A., Jiao, Y., Wang, L., Huang, J., Lan, Y., Zhu, Y., & Yu, C. (2019). Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1355-0>
- Waring, W. S., Mcknight, J. A., & Webb, D. J. (2007). *Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes*. 2572–2579. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0817-7>
- Waugh, A., & Grant, A. (2014). Section 2 Communication: The Cardiovascular system. In *Anatomy & Physiology in Health and Illness* (12^a, pp. 81–132). Churchill Livingstone Elsevier.
- WHO. (2017). *Cardiovascular diseades (CDVs)*.
- Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K., Bhatnagar, P., Leal, J., Luengo-Fernandez, R., Burns, R., Rayner, M., & Townsend, N. (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017, European Heart Network, Brussels. *European Cardiovascular Disease Statistics*, 34(39), 3028–3034.
- Wollert, K. C. (2007). Growth-differentiation factor-15 in cardiovascular disease. *Basic Research in Cardiology*, 102(5), 412–415. <https://doi.org/10.1007/s00395-007-0662-3>
- Wollert, K. C., Kempf, T., Peter, T., Olofsson, S., James, S., Johnston, N., Lindahl, B., Horn-Wichmann, R., Brabant, G., Simoons, M. L., Armstrong, P. W., Califf, R. M., Drexler, H., & Wallentin, L. (2007). Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*, 115(8), 962–971. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650846>
- Xu, J., Kimball, T. R., Lorenz, J. N., Brown, D. A., Bauskin, A. R., Klevitsky, R., Hewett, T. E., Breit, S. N., & Molkentin, J. D. (2006). GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circulation Research*, 98(3), 342–350. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0>
- Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M. G., Commerford, P., Lang, C. C., & Rumboldt, Z. (2005). Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries : a case-control study. *The Lancet*, 366, 1640–1649.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanus, F., McQueen, M., Andrzej Budaj, P., Pais, R., Varigos, J., & Lisheng, L. (2004). Effect of potentially

modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*, 364(6), 937–952.

Zalawadiya, S. K., Veeranna, V., Mallikethi-Reddy, S., Bavishi, C., Lunagaria, A., Kottam, A., & Afonso, L. (2015). Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: Findings from NHANES III. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(4), 513–518. <https://doi.org/10.1177/2047487313519346>

Zammit, V., Waterman, I., Topping, D., & McKay, G. (2001). Recent Advances in Nutritional Sciences. *Diabetes*, 131, 2074–2077.

Zdravkovic, V., Mladenovic, V., Colic, M., Bankovic, D., Lazic, Z., Petrovic, M., Simic, I., Knezevic, S., Pantovic, S., Djukic, A., & Zdravkovic, N. (2013). NT-proBNP for prognostic and diagnostic evaluation in patients with acute coronary syndromes. *Kardiologia Polska*, 71(5), 472–479. <https://doi.org/10.5603/KP.2013.0093>

Zhang, C., Jiang, L., Xu, L., Tian, J., Liu, J., Zhao, X., Feng, X., Wang, D., Zhang, Y., Sun, K., Xu, B., Zhao, W., Hui, R., Gao, R., Yuan, J., & Song, L. (2019). Implications of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with three-vessel disease. *European Heart Journal*, 40(41), 3397–3405. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz394>

Anexo 1

Anexo 22: Distribuição do número de pacientes dos dois grupos em estudo para o sexo masculino e feminino (N) consoante os valores de LDL (n) e respetiva percentagem relativa (%).

Anos			Valores de Referência				
		NT-proBNP (ng/mL)	<95,3	<299	< 326	>326	
< 49	♂	Estável (N = 18)	n	2	1	1	14
			%	11,1	5,6	5,6	77,8
		Instável (N = 71)	n	12	10	0	49
			%	16,9	14,1	0,0	69,0
	♀			<95,3	<221	<296	>296
		Estável (N = 6)	n	1	0	1	4
%			16,7	0,0	16,7	66,7	
Instável (N = 19)		n	0	2	1	16	
	%	0,0	10,5	5,3	84,2		
< 74	♂			<95,3	<299	< 326	>326
		Estável (N = 100)	n	3	7	3	87
			%	3,0	7,0	3,0	87,0
		Instável (N = 227)	n	28	3	5	160
	%		12,3	15,0	2,2	70,5	
	♀			<95,3	<221	<296	>296
Estável (N = 37)		n	1	0	2	34	
		%	2,7	0,0	5,4	91,9	
Instável (N = 83)		n	5	5	4	69	
	%	6,0	6,0	4,8	83,1		
>74	♂			<95,3	<299	< 326	>326
		Estável (N = 44)	n	1	5	0	32
			%	2,3	11,4	0,0	86,4
		Instável (N = 97)	n	1	4	1	91
	%		1,0	4,1	1,0	93,8	
	♀			<95,3	<221	<296	>296
Estável (N = 19)		n	0	0	0	19	
		%	0,0	0,0	0,0	100,0	
Instável (N = 80)		n	1	3	1	75	
	%	1,3	3,8	1,3	93,8		