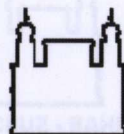




Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moni



**Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública**

**COMPARAÇÃO DE MARCADORES DE ATIVIDADE
INFLAMATÓRIA ENTRE PACIENTES DIABÉTICOS E
NÃO DIABÉTICOS COM ANGINA INSTÁVEL**

Comissão Examinadora

**COMPARAÇÃO DE MARCADORES DE ATIVIDADE
INFLAMATÓRIA ENTRE PACIENTES DIABÉTICOS E
NÃO DIABÉTICOS COM ANGINA INSTÁVEL**

Doutorado em Medicina – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1991

Professora de Semiologia Médica – Escola Brasileira de Medicina e
Higiene, Marçal de Oliveira

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Autor:
Marçal de Oliveira Huoaya

Professor orientador:
Profa. Dra. Ana Marice Ladeira

Salvador - Bahia
2006

CPqGM
Biblioteca
2444

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Central da EBMSP/FBDC

H957 Huoya, Marçal de Oliveira

Comparação de marcadores de atividade inflamatória entre pacientes diabéticos e não diabéticos com angina instável. [manuscrito] / por Marçal de Oliveira Huoya. Salvador. 2006

viii, 87 p. il.

Orientador: Profa. Dra. Ana Marice Ladeia

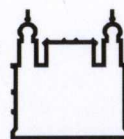
Dissertação (Mestrado) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, Fiocruz. 2006.

1. Angina instável 2. Síndromes Coronárias Aguda
3. Inflamação I. Título

CDU.: 616.12-009.72



Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

COMPARAÇÃO DE MARCADORES DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA ENTRE PACIENTES DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS COM ANGINA INSTÁVEL

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Rosalita Nolasco de Macedo Gusmão

Doutorado em Medicina – Universitat Hannover, 1986.

Professora de Semiologia Médica – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. Dr. Luis Cláudio Lemos Correia

Doutor em Medicina - Universidade Federal da Bahia, 2003

Professor Titular da Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Prof. Dr. Júlio Braga

Doutorado em Medicina – Universidade Federal da Bahia, 2006

Médico do Hospital Universitário prof. Edgard Santos

Salvador - Bahia
2006

Aos meus pais: meu pai (in memoriam) que me ensinou a ser um homem íntegro e honesto e minha mãe que me infundiu coragem e determinação.

À minha tia Wanda que me proporcionou a experiência e o privilégio vivido por poucos de possuir duas mães.

Às minhas filhas que me deram o entusiasmo e a motivação de crescer e tentar ser um Homem melhor.

À minha esposa que me deu o futuro.

*Mas Nego Leléu se entrega? Entrega não!
Sabe como é a baleia que se apelida toadeira? É o mais valente ser vivente
existente, que recebe pelo flanco as arpoadas, que se vê cercado dos inimigos
mais mortais que qualquer bicho pode ter, que vê o mar virado num
espinheiro fatal e então, levantando o dorso como um cavalo de
nobreza, sacudindo a cabeça como um combatente que não se rende, não
dá ousadia de bufar, não dá ousadia de gemer, mas segura o ardor de
tantos dardos lhe mordendo as costas, manda que seu sangue lhe seja fiel
naquela hora e, com um arranco a que nada na Terra pode
resistir, estraçalha o que lhe estiver à frente e leva barco, leva gente, leva
corda, leva tudo, num carreirão de espuma e água pelos sete
mares, vencendo assim quem quer que pensa que é vencido aquele que
vencido não vai ser, pela força do orgulho e da resistência.
(Viva o Povo Brasileiro - João Ubaldo Ribeiro)*

*O sucesso não é definitivo, nem o fracasso, final:
o que conta é a coragem de perseverar. (Winston Churchill).*

AGRADECIMENTOS

- A Dra. **Ana Marice Ladeia** pela competência, gentileza e coleguismo, orientando-me na realização desta pesquisa. Uma página inteira de agradecimentos não expressaria minha gratidão e principalmente minha admiração.
- Ao Prof. Dr. **Gílson Feitosa** pelo incentivo e pelo exemplo de Mestre. Sua ajuda e seu apoio foram fundamentais para meu desenvolvimento como pesquisador e médico.
- Ao Prof. Dr. **Bernardo Galvão**, pela eficiente Coordenação da Pós-graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública assim como pelo auxílio na realização da interleucina-6 no Laboratório Avançado de Saúde Pública da Fundação Osvaldo Cruz (LASP).
- A Dra. **Lícia Maria Cavalcanti**, Diretora Médica do Hospital Santa Izabel, que sempre me desafiou e incentivou a oferecer o melhor de mim.
- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) pelo suporte financeiro que possibilitou a realização deste estudo.
- Aos funcionários e colegas da Unidade de Dor Torácica do Hospital Santa Izabel cuja ajuda na triagem dos pacientes admitidos no estudo foi fundamental.
- Ao Laboratório de Patologia Clínica (LPC) pela realização dos exames laboratoriais de marcadores de atividade inflamatória, em especial ao Dr. **José Carlos Lima** e à bioquímica, Dra. **Agnaluce Moreira**.

- Aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Santa Izabel, liderados de forma competente por Dra. **Ângela de Oliveira** e pela bioquímica Dra. **Floripes Herbas** que me ajudaram na coleta e armazenamento inicial das amostras sanguíneas.
- Ao Professor **Nélson Oliveira** que transformou a Bioestatística para mim em um grande desafio a ser superado.
- Aos Drs. **Paulo Barbosa** e **Antonio Nery** que permitiram o acesso aos dados dos pacientes na Unidade Coronariana do Hospital Santa Izabel.
- A Dra. **Sandra Gadelha** do LASP (Laboratório Avançado e Saúde Pública) da Fundação Osvaldo Cruz, que com sua beleza, simpatia e competência me ajudaram a desvendar os mistérios da interleucina.
- Aos funcionários do Curso de Pós-graduação em Medicina Interna e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública pela gentileza e disponibilidade na realização de suas atividades.
- Aos colegas de curso, tanto do Mestrado como de Doutorado, que propiciaram momentos extremamente agradáveis de companheirismo e camaradagem, fazendo-me reviver os tempos de estudante.
- Aos estudantes Acda. **Rafaela Penalva** e Acd. **Sílber Alves** cuja ajuda na coleta de dados foi fundamental na realização deste trabalho.
- A todos os mestres da Pós-graduação de Medicina Interna e Saúde Humana da Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública por desvendarem para mim todos os conhecimentos que possibilitaram a realização deste trabalho e em especial o Prof.Dr. **Carlos Marcílio** e o Prof. Dr. **Armênio Guimarães** pelos ensinamentos transmitidos desde os

meus tempos de Residência Médica que me ajudaram a construir o profissional que sou.

- A todos os pacientes que aceitaram a participar deste estudo, sem os quais nada seria possível.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	3
LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	5
RESUMO.....	7
1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1 Aterosclerose e Inflamação.....	12
2.2 Marcadores de Resposta Inflamatória.....	15
2.2.1 Proteína C-reativa.....	15
2.2.2 Interleucina-6.....	18
2.3 Angina Instável.....	20
2.4 Diabetes Mellitus e Doença Coronária	24
3. OBJETIVOS	27
3.1 Principal	27
3.2 Secundários.....	27
4. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 Desenho do Estudo.....	28
4.2 População	28
4.3 Protocolo de Admissão	28
4.4 Critérios de Inclusão.....	29
4.5 Critérios de Exclusão.....	30
4.6 Variáveis Clínicas.....	31
4.7 Variáveis Laboratoriais	33
4.8 Avaliação de Variáveis de Desfechos	35
4.9 Cálculo Amostral.....	36
4.10 Análise Estatística.....	36

4.11 Aspectos Éticos	37
5. RESULTADOS	38
5.1 Características Clínicas da População.....	38
5.2 Perfil Laboratorial.....	43
5.3 Marcadores de Resposta Inflamatória.....	44
5.4 Desfechos Hospitalares.....	48
6. DISCUSSÃO.....	52
7. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	64
8. CONCLUSÕES.....	68
<i>SUMMARY</i>	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ANEXOS	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características Clínicas da População	40
Tabela 2.	Número de Coronárias Envolvidas	41
Tabela 3	Exame Clínico em Pacientes Diabéticos e Não Diabéticos.....	41
Tabela 4.	Características da Dor em Pacientes Diabéticos e Não Diabéticos.....	42
Tabela 5.	Medicações em uso regular.	43
Tabela 6.	Perfil Laboratorial em Pacientes Diabéticos e Não Diabéticos.....	44
Tabela 7.	Comparação de Marcadores de Atividade Inflamatória.....	47
Tabela 8.	Correlações Positivas entre Proteína C Reativa e Variáveis Laboratoriais.	48
Tabela 9.	Desfechos Hospitalares em Pacientes Diabéticos e Não Diabéticos.....	49

LISTA DE E FIGURAS

Figura 1. Níveis de Proteína C Reativa em Pacientes Diabéticos e Não Diabéticos	45
--	----

Lista de Siglas e Abreviaturas

AAS	Ácido Acetil Salicílico
ATC	Angioplastia transluminal coronária
CK-MB	Creatinoquinase fração MB
DAC	Doença Arterial Coronária
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
FC	Frequência Cardíaca
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Colesterol HDL, colesterol de alta densidade
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdio com supra do segmento ST
IAMSSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem supra do segmento ST
ICAM-1	<i>Intercellular adhesion molecule-1</i>
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA	Inibidor da enzima de conversão
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Colesterol LDL, colesterol de baixa densidade
LDL-ox	Colesterol LDL oxidado
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
M-CSF	<i>Mononuclear phagocyte colony-stimulating factor</i>

mmHg	Milímetros de mercúrio
NIBSC	<i>National Institute for Biological Standards and Control</i>
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C reativa
PCR-as	Proteína C reativa de alta sensibilidade
RM	Revascularização miocárdica
RNA-m	Ácido ribonucleico mensageiro
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial</i>
UDT	Unidade de Dor Torácica
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion molecule-1</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUMO

Fundamento: Níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as) são mais elevados em pacientes diabéticos do que em indivíduos saudáveis. Trabalhos comparando a atividade inflamatória entre pacientes diabéticos e não diabéticos com síndrome coronária aguda são escassos, especialmente em pacientes diabéticos e não diabéticos exclusivamente com angina instável. **Objetivos:** Comparar os níveis plasmáticos de marcadores de atividade inflamatória (PCR-as, IL-6 e leucograma) em pacientes diabéticos e não diabéticos com angina instável. Avaliar a correlação entre marcadores inflamatórios e perfil metabólico em pacientes diabéticos e a associação entre a resposta inflamatória e os seguintes desfechos intra-hospitalares: morte, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva (Classificação de Killip) e tempo de hospitalização. **Metódos:** Admitidos em uma Unidade de Dor Torácica de Fevereiro a Outubro de 2005, 90 indivíduos com angina instável e divididos em dois grupos: pacientes diabéticos e não diabéticos. Amostras sanguíneas foram colhidas logo após a chegada à emergência (até 15 minutos) para medir os níveis de marcadores de atividade inflamatória (PCR-as por método nefelométrico, IL-6 e leucograma) e avaliar o perfil metabólico (glicemia e lípidas). Pacientes com doenças crônicas ou agudas de natureza inflamatória ou infecciosa foram excluídos do estudo. **Resultados:** Dos 90 pacientes, 42 (47%) eram diabéticos, idade de 62 ± 9 anos e 48 (53%) não diabéticos, idade de 63 ± 12 anos. O tempo médio desde o início da dor até a admissão ($4,3 \pm 0,6$ vs $4 \pm 0,5$ h, $p= 0,83$) e da duração da dor ($1,5 \pm 2,7$ vs $1 \pm 1,2$ h, $p= 0,90$) foram semelhantes bem como outras características clínicas (gênero, fatores de risco coronariano e dados de exame físico) entre os grupos. Doença arterial coronariana obstrutiva foi confirmada em 92% de todos os pacientes. Os dois grupos foram semelhantes (pacientes diabéticos e não diabéticos) nas medianas dos níveis de PCR-as em mg/L ($1,78$ vs $2,23$, $p=0,74$), de IL-6 em pg/mL (0 vs 0 , $p=0,31$ com média de $1,95 \pm 6,7$ e $0,81 \pm 3,3$) e na média do leucograma em leucócitos/mm³ (8352 ± 2554 vs 8174 ± 2405 , $p=0,74$). No total da população estudada, observou-se correlação positiva entre PCR-as e

colesterol total ($r_s=0,21$, $p=0,05$), PCR-as e LDL-colesterol ($r_s=0,22$, $p=0,04$) e entre PCR-as e leucograma ($r_s=0,32$, $p=0,02$) . Não foi encontrada correlação entre marcadores de atividade inflamatória e outras variáveis metabólicas, bem como associação entre os marcadores de atividade inflamatória e os desfechos hospitalares **Conclusão:** Em pacientes com angina instável a atividade inflamatória entre pacientes diabéticos e não diabéticos foi semelhante. Níveis elevados de PCR-as se correlacionaram com colesterol total, colesterol-LDL e leucograma em todos os pacientes não havendo associação entre os níveis de marcadores de atividade inflamatória e os desfechos estudados.

PALAVRAS-CHAVE: 1. Síndrome coronária aguda, 2. angina instável, marcadores inflamatórios, 3. diabetes, 4. proteína C reativa

INTRODUÇÃO

Atualmente, um dos grandes desafios da Medicina é entender o mecanismo que torna os pacientes diabéticos mais vulneráveis à síndrome coronariana aguda, e a razão de apresentarem pior prognóstico que os pacientes não diabéticos.

Desde que a aterosclerose passou a ser relacionada com atividade inflamatória (Ross, 1999), alguns estudos têm sugerido que mecanismos relacionados à inflamação poderiam se correlacionar com uma evolução desfavorável em pacientes diabéticos.

A atividade inflamatória está aumentada no diabetes tipo 1 e 2 (Schalkwijk *et al.*, 1999), sendo que no diabetes tipo 1, a associação entre HbA1c (Hemoglobina glicada) e atividade inflamatória diminuiu após o ajuste para marcadores de disfunção endotelial (selectina-E e VCAM-1), o que sugere que o controle inadequado da glicemia no diabetes tipo 1 induz

atividade inflamatória em parte pela alteração da função endotelial (Schram *et al.*, 2003). Foi demonstrada recentemente uma estreita relação entre um inadequado controle glicêmico, inflamação e disfunção endotelial também no diabetes tipo 2 (Weyer *et al.*, 2002).

A enorme variedade de trabalhos publicados correlacionando inflamação, doença isquêmica do coração e diabetes demonstra que a pesquisa nesta área encontra-se no limiar de grandes descobertas tanto no diagnóstico precoce de pacientes com risco de eventos cardíacos isquêmicos, como aqueles com síndrome de dor torácica e níveis de troponina negativos (Morrow *et al.*, 1998; Mueller *et al.*, 2002), assim como no tratamento, onde o uso de alguns fármacos alcança maior benefício em pacientes com maior atividade inflamatória (Lindmark *et al.*, 2001), e em alguns casos reduzem esta atividade (Ridker *et al.*, Rifai *et al.*, 2001).

Aggarwal *et al.* (2003) analisando 75 pacientes consecutivos com síndrome coronária aguda encontraram níveis duas vezes maiores de marcadores de atividade inflamatória entre os diabéticos que nos não diabéticos, levantando a suposição que os pacientes diabéticos com síndrome coronária aguda apresentariam uma maior atividade inflamatória.

Considerando a possibilidade de maior atividade inflamatória em pacientes diabéticos que não diabéticos, o que justificaria piores resultados na evolução de doença aterosclerótica coronariana em pacientes diabéticos, este trabalho visa acrescentar dados sobre a resposta inflamatória desses

pacientes, com o objetivo de colaborar na construção deste conhecimento. Além disso, na perspectiva de beneficiar pacientes diabéticos, população de alto risco cardiovascular, na qual o avanço da cardiologia tem pouco modificado o curso natural desta doença e suas complicações cardíacas isquêmicas, este conhecimento também poderá ajudar na elaboração de novas estratégias terapêuticas.

Revisando a literatura, foram encontradas poucas referências comparando a atividade inflamatória entre diabéticos e não diabéticos com síndrome coronária aguda com definição prévia do evento a ser analisado e não foi encontrado nenhum estudo envolvendo exclusivamente pacientes com angina instável. Assim estudos que visem avaliar a atividade inflamatória em pacientes diabéticos com angina instável poderão contribuir para melhorar o entendimento da síndrome coronariana aguda nessa população.

REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aterosclerose e Inflamação

A aterosclerose é uma doença inflamatória (Ross, 1999). A hipótese da resposta à injúria derivada da observação de numerosos modelos, humanos e animais, propôs que a denudação endotelial seria a primeira etapa da aterosclerose (Ross *et al.*, 1973). No entanto, mais recentemente esta versão foi substituída pela idéia de disfunção endotelial.

As possíveis causas de disfunção endotelial que levam à aterosclerose incluem dislipidemia (LDL-colesterol elevado e modificado), agressão do endotélio por radicais livres (tabagismo, hipertensão arterial e diabetes mellitus), alterações genéticas, concentrações séricas elevadas de homocisteína, infecções bacterianas ou virais (*Chlamydia pneumoniae* e herpesvirus) e uma combinação destes ou outros fatores.

A disfunção endotelial resultante destes agressores resulta em uma resposta compensatória que altera as propriedades naturais do endotélio. O endotélio normal não permite a agregação de leucócitos, tem propriedades anticoagulantes, antiinflamatórias e vasodilatadoras. Todavia, precocemente após a injúria, fragmentos do endotélio começam a expressar na sua superfície moléculas de adesão seletiva que atraem várias classes de leucócitos. Especificamente a VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) atrai tipos de leucócitos encontrados precocemente em ateromas humanos e experimentais (monócitos e linfócitos T). Ratos modificados por engenharia genética para expressar defeitos nestas moléculas de adesão mostram interrupção do processo de desenvolvimento da lesão aterosclerótica (Cybulsky *et al.*, 2001).

Fortes evidências sugerem que distúrbios nos mecanismos endógenos protetores do desenvolvimento da aterosclerose ocorrem nos pontos de bifurcações das artérias, onde as células endoteliais experimentam um fluxo não laminar (Topper *et al.*, 1996). A ausência de um fluxo normal laminar pode reduzir a produção local de óxido nítrico derivado do endotélio, um vasodilatador endógeno que possui propriedades antiinflamatórias e pode limitar a expressão da VCAM-1 (De Caterina *et al.*, 1995). Assim como inibe os mecanismos naturais de proteção do endotélio, o fluxo não laminar pode aumentar a produção de certas moléculas de adesão de leucócitos (ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1), promover a produção pelas células musculares lisas arteriais de proteoglicanos que agregam e retém

partículas lipoprotéicas, facilitando a modificação oxidativa das mesmas, promovendo uma resposta inflamatória no local da formação da lesão (Lee *et al.*, 2001). Além disso, se a resposta inflamatória não for efetiva, ou melhor, não neutralizar ou remover o agressor, ela continua indefinidamente.

Aderidos ao endotélio, os leucócitos penetram na íntima para os sítios de formação da lesão aterosclerótica, atraídos por moléculas responsáveis pela transmigração, como a MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) (Gu *et al.*, 1998; Boring *et al.*, 1998). Localizadas então na parede arterial, as células inflamatórias derivadas do sangue participam e perpetuam a resposta inflamatória local, provocando um aumento constante de macrófagos e linfócitos que emigram do sangue e se multiplicam dentro da lesão. A ativação destas células leva a liberação de enzimas hidrolíticas, citocinas e fatores de crescimento o que pode induzir mais dano e eventualmente necrose focal (Falk *et al.*, 1996).

Além disso, os macrófagos expressam receptores "scavengers" para lipoproteínas, permitindo-lhes fagocitar os lipídios e iniciar a formação de células esponjosas. Caso o processo inflamatório continue, os leucócitos ativados e as células arteriais intrínsecas podem liberar mediadores fibrogênicos, incluindo uma variedade de fatores de crescimento que podem promover a replicação de células arteriais de musculatura lisa e contribuir para elaboração por estas células de uma densa matriz extracelular, característica da mais avançada lesão de aterosclerose (Ross, 1999).

Quando a resposta inflamatória continua sem diminuir sua intensidade, ela pode espessar a parede da artéria, a qual compensa por uma dilatação gradual até um determinado ponto onde o *lumen* permanece inalterado, um fenômeno denominado de remodelação. Desta forma, ciclos de acumulação de células mononucleares, migração e proliferação de células musculares lisas, e formação de tecido fibroso leva a mais dilatação e reestruturação da lesão que começa então a ser recoberta por uma capa fibrosa sobre um núcleo de gordura e tecido necrótico (lesão avançada e complicada). Se a artéria não compensar por dilatação, a lesão pode irromper dentro do lúmen e alterar o fluxo de sangue.

2.2 Marcadores de Resposta Inflamatória

2.2.1 Proteína C-reativa

A proteína C reativa é uma proteína pentraxina da fase aguda da inflamação. Os leucócitos ativados por lesão tecidual, pela presença de LDL-colesterol oxidado ou pela presença de agente infeccioso na parede vascular ou em qualquer sítio orgânico (Ross, 1993; Berliner, 1995) iniciam a produção de diferentes citocinas, interleucinas, fator de necrose tumoral, interferon gama (Ross, 1993; Libby, 1995), especialmente a interleucina-6 (IL-6) que estimula os hepatócitos a produzir RNA-m para produção de proteínas de fase aguda (fibrinogênio, PCR e amilóide sérico A). Possivelmente células musculares lisas e macrófagos também ativam a produção de proteína C reativa em resposta a citocinas inflamatórias, incluindo a interleucina-1 e interleucina-6 (Calabro *et al.*, 2003). A PCR é um

robusto marcador clínico devido a sua estabilidade, resultados reproduzíveis e facilidade do método para sua mensuração. Devido ao fato de ter sua produção hepática modulada pela interleucina-6 (IL-6), a proteína C-reativa é um indicador direto dos níveis de IL-6 *in vivo* (Bataille *et al.*, 1992; Harris *et al.*, 1999).

Muito embora tenha sido originalmente proposto como um marcador inflamatório não específico, várias publicações sugerem que a PCR pode do ponto de vista fisiopatológico contribuir diretamente para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose. Os mecanismos propostos incluem indução de disfunção endotelial (Pasceri *et al.*, 2000), promoção da formação células espumosas (Zwaka *et al.*, 2001) e ativação do complemento na íntima da placa aterosclerótica (Torzewsky *et al.*, 1998) e miocárdio isquêmico (Lagrand *et al.*, 1997). Por outro lado, a PCR também apresenta ação antiinflamatória ao inibir a adesão de neutrófilos e células endoteliais através da inibição da expressão da L-selectina e ao inibir a produção de superóxido, pelos neutrófilos e estimular a síntese de antagonista do receptor de interleucina-1 pelos monócitos (Gabay *et al.*, 1999).

A determinação quantitativa da concentração sérica da proteína C-reativa é feita através da imunoturbidimetria e imunonefelometria expressando-se os resultados em mg/dL ou mg/L (Lima *et al.*, 2000), sendo que em síndromes coronarianas agudas, medidas de proteína C-reativa obtidas pelo método turbidimétrico possuem forte associação linear com o

método nefelométrico e perfeita concordância na detecção de proteína C-reativa elevada (Correia *et al.*, 2003). Níveis de proteína C-reativa menor que 1 mg/L, entre 1 e 3 mg/L e acima de 3 mg/L correspondem a grupos de baixo, moderado e alto risco respectivamente para eventos cardiovasculares futuros (Ridker, 2003).

Em indivíduos estáveis, valores de proteína C-reativa maiores que 3 mg/L estão associados a maior risco de eventos cardiovasculares futuros (Pearson *et al.*, 2003).

Tem sido demonstrada em estudos prospectivos uma forte associação entre níveis séricos elevados de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as) e eventos cardiovasculares em pacientes com angina instável e estável (Liuzzo *et al.*, 1994; Biasucci *et al.*, 1999) bem como em pacientes assintomáticos (Ridker *et al.*, 1998; Koenig *et al.*, 1999). Níveis elevados de PCR-as em pacientes com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST na admissão foram associados com uma maior mortalidade em 14 dias, mesmo naqueles com níveis de Troponina T negativa (Morrow *et al.*, 1998).

Níveis elevados da proteína C-reativa têm sido associados com um risco aumentado de infarto agudo do miocárdio (Ridker *et al.*, 1997; Mendall *et al.*, 2000), acidente vascular cerebral (Ridker *et al.*, 1997; Ridker *et al.*, 2000; Rost *et al.*, 2001; Ford *et al.*, 2000), morte súbita de causa cardíaca (Albert *et al.*, 2002) e doença arterial periférica (Ridker *et al.*, 2001). Em

procedimentos cardíacos como angioplastia, a elevação dos níveis de PCR foi um preditor independente de morte e infarto agudo do miocárdio (Chew *et al.*, 2001) e de reestenose (Liuzzo *et al.*, 1998) em pacientes submetidos à colocação de stent.

No que se refere ao diabetes mellitus, níveis elevados de PCR predizem o desenvolvimento de diabetes tipo 2, o que apoiaria a possível contribuição da inflamação para diabetogênese (Pradhan *et al.*, 2001; Freeman *et al.*, 2002). Tanto nos pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2 os níveis de PCR estão aumentados (Schalkwijk *et al.*, 1999; Jager *et al.*, 1999). Ladeia *et al.* (2006) demonstraram que os níveis de PCR-as estão aumentados em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 mesmo com pouco tempo de duração da doença.

Em uma coorte envolvendo 1059 pacientes portadores de diabetes tipo 2, ao final de um seguimento de 7 anos, níveis elevados de proteína C-reativa foram considerados um fator de risco independente para morte em consequência de doença coronária (Soinio *et al.*, 2006).

2.2.2 Interleucina-6

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina multifuncional produzida por células linfóides e não linfóides e por células normais ou transformadas, incluindo células T, monócitos / macrófagos, fibroblastos, hepatócitos e células endoteliais vasculares. Sua presença é crucial para a ativação das células endoteliais e leucócitos.

Geralmente na sua forma estável, a IL-6 não é produzida pelas células normais. No entanto infecções, injúrias, tumores malignos e uma variedade de distúrbios imunológicos constituem um gatilho para uma reação complexa do organismo conhecida como resposta de fase aguda. A IL-6 é de fato a maior determinante para produção hepática de proteínas de fase aguda via estimulação direta dos hepatócitos tais como fibrinogênio e proteína C-reativa entre outros (Baumann *et al.*, 1990; Morrone *et al.*, 1988). O clearance plasmático da IL-6 é bifásico com um declínio inicial correspondendo à meia-vida de 3 minutos, seguido de um desaparecimento lento de 55 minutos (Castell *et al.*, 1988). Os métodos para avaliação de IL-6 levam em consideração uma faixa absoluta de valores normais em pacientes saudáveis (abaixo do valor detectável mínimo do método em uso) aos valores anormais (acima do valor mínimo detectável do método em uso) (Gaines Das *et al.*, 1993).

Níveis elevados de IL-6 foram correlacionados com proteína C-reativa e associados com o prognóstico em pacientes com angina instável (Biasucci *et al.*, 1996), tendo sido considerado um forte marcador independente de aumento da mortalidade em pacientes com síndrome coronariana aguda indicando os pacientes que se beneficiariam com uma estratégia invasiva precoce (Lindmark *et al.*, 2001). Níveis elevados de IL-6 também foram preditivos de desenvolvimento de diabetes melitus tipo 2 em uma coorte de aproximadamente 30.000 pacientes sem a doença (Pradhan *et al.*, 2001).

2.3 Angina Instável

A angina do peito, a mais comum forma de manifestação da insuficiência coronária foi descrita inicialmente por William Heberden em 1768. Neste trabalho o autor pormenorizava praticamente todas as características da dor anginosa clássica, também denominada típica.

A angina instável, de forma diversa do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST (IAMCSST), onde ocorre uma oclusão coronária total e aguda, é associada usualmente com obstrução severa, mas não com oclusão total da artéria coronária culpada. Se a isquemia miocárdica resultante desta obstrução for de longa duração ou extensa na sua severidade, ocorre necrose miocárdica (infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST-IAMSST).

A cada ano cerca de 1,3 milhões de pacientes são admitidos com angina instável ou infarto sem supradesnivelamento de ST comparados com aproximadamente 350.000 pacientes com IAMCSST (*American Heart Association, 1999*).

Angina instável é descrita com ao menos uma das três características a seguir: a) ocorre em repouso ou aos mínimos esforços, durando mais do que 20 minutos se não aliviada pela nitroglicerina; b) é severa e descrita como uma dor intensa e de início recente (um mês); c) ocorre em um padrão crescente (mais severa,prolongada ou mais freqüente que antes).

Diversas classificações têm sido propostas, porém a mais utilizada é a de Braunwald (Braunwald, 1989) que leva em consideração a severidade, circunstâncias clínicas e tratamento (**Anexo 1**). Os pacientes são divididos em três grupos de acordo com as circunstâncias clínicas do episódio isquêmico: angina primária, angina secundária (fatores não coronários tais como anemia, infecção, choque, arritmia, etc.) e angina pós-infarto. No que se refere a severidade leva-se em consideração dor aguda em repouso, dor sub aguda em repouso ou angina de recente começo. Esta classificação tem se mostrado preditiva de placas com trombos na angiografia e na estratificação de risco.

A maioria dos pacientes com angina instável tem aterosclerose coronária obstrutiva significativa. Os episódios de isquemia são provocados por um aumento na demanda de oxigênio pelo miocárdio e por uma redução no fluxo sanguíneo, seja por obstrução ou redução do *lumen*.

Os fatores precipitantes dos episódios de angina instável são: a) ruptura, fissura ou erosão da placa com trombo não oclusivo sobreposto; b) obstrução dinâmica (vasoespasma); c) obstrução mecânica progressiva; d) inflamação e/ou infecção; e) angina instável secundária precipitada pelo aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio ou diminuição do suprimento sanguíneo (tireotoxicose, anemia, choque, etc).

A ruptura ou erosão da placa aterosclerótica com um trombo sobreposto é de longe a causa mais comum da angina instável. Este tipo de

placa também chamada de placa vulnerável é usualmente uma lesão com menos de 50% de estenose (Ambrose *et al.*, 1986; Mann JM *et al.*, 1996). A ruptura da placa pode ser desencadeada por diversos fatores como grande quantidade de lípides no interior da placa, inflamação local, forças locais de cisalhamento, ativação das plaquetas e um estado protrombótico do sistema de coagulação, tudo culminando na formação de um trombo rico em plaquetas no sítio da ruptura da placa ou erosão resultando em uma síndrome coronária aguda.

As evidências recentes apontam para uma participação chave da inflamação no desenvolvimento da aterosclerose e na instabilidade da placa aterosclerótica. Contudo, a relação etiológica entre agentes infecciosos (*Chlamydia pneumoniae*, Herpes vírus, etc) e o desenvolvimento de angina instável não está definitivamente estabelecido (Cannon *et al.*, 2005; Grayston *et al.*, 2005).

Seis evidências corroboram a idéia do papel central da trombose da artéria coronária na patogênese da angina instável: a) presença de trombos no sítio da ruptura da placa em autópsias; b) espécimes derivados de aterectomias de pacientes com angina instável demonstrando alta incidência de lesões trombóticas quando comparados aos pacientes com angina estável; c) observações em coronarioscopias; d) ulcerações ou irregularidades sugerindo rupturas de placas e/ou trombos em coronariografias; e) elevação de diversos marcadores de atividade

plaquetária e formação de fibrina; f) resultados clínicos de melhora com o uso de terapia antitrombótica e antiplaquetária.

As plaquetas têm uma participação fundamental na transformação da placa aterosclerótica estável em uma lesão instável. Com a ruptura ou ulceração da placa aterosclerótica, a matriz sub-endotelial é exposta ao sangue circulante. A primeira etapa é da adesão plaquetária por meio do receptor Ib da glicoproteína plaquetária através de sua interação com o fator von Willebrand endotelial. Segue-se a ativação plaquetária que primeiro leva à transformação plaquetária da sua forma discóide suave para forma espiculada, que aumenta sua superfície sobre a qual a formação de trombina pode ocorrer. Em seguida a degranulação com liberação de tromboxane A₂, serotonina e outros agentes plaquetários agregantes e quimioatraentes e por último a expressão na superfície das plaquetas dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa com ativação do receptor de modo a ligar o fibrinogênio. O passo final da agregação plaquetária é a formação do coágulo plaquetário.

Simultaneamente com a formação do coágulo plaquetário, o sistema plasmático de coagulação é ativado. A liberação de fatores teciduais parece ser o mecanismo predominante de início da hemóstase durante a ruptura da placa e trombose coronária. Ao final o fator X é ativado (para fator Xa), levando a geração da trombina, a qual tem um papel central na trombose arterial, de modo que a efetiva inibição da trombina e do fator Xa tem papel importante no tratamento da angina instável.

Em relação à obstrução dinâmica das coronárias (vasoespasmo) ela pode ocorrer de três formas: a) angina variante de Prinzmetal que ocorre em pacientes sem aterosclerose coronária ou em pacientes com uma placa aterosclerótica não obstrutiva; b) vasoconstrição coronária da microcirculação, onde embora não se demonstre presença de estenose em artérias coronárias epicárdicas, neste caso o fluxo é lentificado; c) provavelmente o mais comum, a vasoconstrição na presença de placas ateroscleróticas coronarianas.

A vasoconstrição pode ocorrer como resultado da liberação pelas plaquetas de vasoconstrictores locais como serotonina e tromboxane A₂, assim como a trombina liberada pelo trombo coronariano. A disfunção do endotélio coronariano que leva a redução da produção de óxido nítrico e aumento na liberação de endotelina, também pode levar a vasoconstrição.

Quanto à participação da obstrução mecânica progressiva como etiologia da angina instável, isto é mais visto comumente no cenário da reestenose após intervenção coronária percutânea. No entanto este fenômeno é visto também em pacientes sem história prévia de procedimento intracoronário o que é relacionado à rápida proliferação celular no vaso responsável no período anterior ao primeiro episódio de angina instável.

2.4 Diabetes Mellitus e Doença Coronária

O diabetes mellitus tipo 2 tem rapidamente aumentado de incidência nos países industrializados. Mais que 300 milhões de pessoas ao

redor do mundo são portadoras deste tipo de patologia, sendo que aproximadamente 20 milhões nos Estados Unidos (Mokdad *et al.*, 2000), condição que pode encurtar a expectativa de vida em cerca de 15 anos (*National Center for Health Statistics US*, 1998. Washington DC: Government Printing Office, 1998).

Aterosclerose é responsável por 80% de todos os óbitos destes pacientes, dos quais três quartos são atribuídos à doença arterial coronária e o restante a doença cérebro-vascular e doença arterial periférica (Roffi *et al.*, 2004). Como se estima que a prevalência do diabetes mellitus dobrará até 2025, a carga da doença cardiovascular associada com esta condição aumentará dramaticamente (King *et al.*, 1998), uma vez que a doença coronária nos diabéticos tem um curso mais agressivo, levando a uma incidência de óbito de 45% em 7 anos e de 75% em 10 anos após o início dos sintomas (Haffner *et al.*, 1998).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (Guia de Vigilância Epidemiológica, 1998), a prevalência do diabetes mellitus na população urbana de 30 a 69 anos, era de 7,6%, magnitude semelhante aos países desenvolvidos. Considerando-se todas as faixas etárias estima-se que no Brasil existam 5 milhões de diabéticos, dos quais metade desconhece o diagnóstico. Do total de casos de diabetes, 90% são do tipo 2 e 5 a 10% do tipo 1 e 2% do tipo secundário ou associado a outras síndromes (Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica, 1998).

Mesmo com o surgimento de novos recursos tecnológicos e novas estratégias de tratamento, nos últimos 30 anos o tratamento da doença isquêmica do coração não melhorou a mortalidade nos diabéticos e por esta causa em alguns grupos específicos, como em mulheres diabéticas, houve piora deste evento (Gu *et al.*, 1999). Sabe-se que o paciente diabético com doença isquêmica do coração tem 2 a 4 vezes maior risco que os pacientes não diabéticos (Wilson *et al.*, 1992), além de piores resultados quando submetidos a angioplastia com maior risco de re-estenose das artérias alvo (West *et al.*, 2004), mesmo após a introdução das próteses coronárias (*stents*) revestidas com drogas imunossupressoras onde a despeito de uma dramática redução de reestenose conferida pelos *stents* farmacológicos, os pacientes diabéticos permanecem com um risco aumentado para revascularizações repetidas (Roffi *et al.*, 2004). Assim, o melhor conhecimento da fisiopatologia da doença isquêmica coronariana em pacientes diabéticos poderá contribuir para diminuição da sua morbimortalidade.

OBJETIVOS

3.1 Principal

- 3.1.1. Avaliar se existe diferença entre os níveis séricos de marcadores de atividade inflamatória (PCR-as, IL-6 e leucograma) em pacientes diabéticos e não diabéticos com angina instável.

3.2 Secundários

- 3.2.1. Avaliar se existe correlação dos marcadores de atividade inflamatória com o perfil metabólico em pacientes diabéticos.
- 3.2.2. Avaliar se existe associação entre a resposta inflamatória com os seguintes desfechos clínicos: morte de origem cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca (Classificação de Killip) e tempo de internação.

CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Estudo observacional, transversal (em relação aos objetivos 3.1.1 e 3.2.1) e longitudinal (em relação ao objetivo 3.2.2), com grupo de comparação.

4.2 População

Estudo realizado na Unidade de Dor Torácica do Hospital Santa Izabel de Fevereiro a Outubro de 2005 envolvendo 90 pacientes consecutivos com diagnóstico de angina instável, independente do sexo e idade, divididos em dois grupos: pacientes diabéticos e não diabéticos que preencheram os critérios de inclusão.

4.3 Protocolo de Admissão

Os pacientes imediatamente ao serem admitidos na Unidade de Dor Torácica foram submetidos ao exame clínico (anamnese e exame físico) por

um médico plantonista cardiologista priorizando os sinais vitais como frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e oximetria de pulso.

Em seguida os pacientes fizeram uso de 200mg de ácido acetil salicílico e foram submetidos a um eletrocardiograma inicial de 12 derivações, segundo recomendações da I Diretriz de Dor Torácica na Sala de Emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia publicada em Agosto de 2002. Logo em seguida (em até 15 minutos após a admissão na sala de emergência) foram coletadas amostras de sangue para os exames laboratoriais.

Em até 12 horas após sua admissão na sala de emergência, os pacientes foram submetidos a uma nova anamnese e exame físico de acordo com a ficha clínica do estudo (Anexo II) pelos estudantes de iniciação científica previamente treinados.

4.4 Critérios de Inclusão

Foram definidos como critérios de inclusão pacientes com idade superior a 30 anos, de ambos os sexos, admitidos com angina instável, com intervalo máximo de 24 horas desde o início do quadro de dor torácica até sua admissão.

Angina instável foi definida nas seguintes situações:

- Dor torácica com: duração maior que 5 minutos e menor que 30 minutos, de localização precordial, de natureza

constritiva, com irradiação para o membro superior esquerdo ou mandíbula ou ombro direito ou simultaneamente membro superior direito e esquerdo associada à sudorese fria, náuseas e vômitos ou que tenha obtido alívio com nitrato.

- Dor precordial típica (Braunwald, 1989; Weiner *et al*, 1979) e alterações dinâmicas do eletrocardiograma inicial como infradesnivelamento do segmento ST ≥ 1 mm ou inversão da onda T ≥ 1 mm.
- Dor precordial típica (Braunwald, 1989; Weiner *et al*, 1979) e níveis de troponina T $\geq 0,01$ ng/ml e $\leq 0,1$ ng/ml com CK-MB (creatinoquinase fração MB) massa normal (0,1 a 4,94 ng/ml).

4.5 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo:

- Pacientes com histórico de cardiopatias como miocardiopatia dilatada ou chagásica, doença cardíaca valvular, infarto agudo do miocárdio recente (quatro semanas), fibrilação atrial e elevação dos marcadores de necrose miocárdica até 12 horas após a admissão (troponina T $> 0,1$ ng/ml e CK-MB massa $> 4,94$ mg/ml, desde que com curva de ascensão e queda características destes dois exames);

- Pacientes com distúrbios tromboembólicos (trombose venosa ou arterial nas quatro semanas anteriores);
- Cirurgias ou traumas incluindo angioplastia percutânea (nas quatro semanas anteriores);
- Diagnóstico conhecido de doenças malignas ou inflamatórias;
- Diagnóstico conhecido de insuficiência renal crônica;
- Febre na semana anterior a admissão.

4.6 Variáveis Clínicas

Os dados clínicos foram obtidos através da ficha de admissão da Unidade de Dor Torácica preenchida pelo médico de plantão na admissão e ficha clínica do próprio estudo (**Anexo 2**), preenchida posteriormente em entrevistas e exames realizados por acadêmicos de medicina, bolsistas de iniciação científica.

Foram definidas para estudo as seguintes variáveis: idade, gênero, presença de dor á admissão, classificação do escore de risco TIMI (**Anexo 3**), tempo de diagnóstico inicial de diabetes, presença de fatores de risco cardiovasculares:diabetes, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, ex-tabagismo, doença arterial coronária prévia, angioplastia percutânea, revascularização miocárdica, infarto agudo do miocárdio prévio, dislipidemia, alcoolismo e antecedentes familiares de DAC precoce, duração da dor (em minutos), tempo desde o início da dor até a admissão (delta T em minutos),

dados vitais na admissão (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pulso radial), peso e altura referidos pelo paciente ou familiares com respectivos índices de massa corpórea calculados pela fórmula: $IMC = \text{peso (Kg)}/\text{altura(m)}^2$.

Foram registrados todos medicamentos em uso antes da inclusão no estudo, bem como o tratamento instituído segundo protocolo da Unidade de Dor Torácica já estabelecido pelo Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Izabel.

Foram definidos como diabéticos os pacientes cujo resultado da glicemia sérica randômica fosse ≥ 200 mg/dL ou que estivessem em uso de hipoglicemiante oral ou insulina ou ainda que tivessem histórico pessoal de diabetes mellitus (Bush TL *et al*, 1989; Kehoe R *et al*, 1994; Gu *et al.*, 1999).

Hipertensão arterial sistêmica foi definida nos pacientes com diagnóstico prévio à internação ou que viessem em uso de medicações antihipertensivas ou que apresentassem pressão arterial sistólica ≥ 140 mm/Hg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mm/Hg na admissão.

Tabagistas foram definidos os pacientes que tinham o hábito de fumar em qualquer período no último ano e ex-tabagistas aqueles que deixaram de fumar em um período superior a um ano.

Pacientes com níveis elevados do perfil lipídico classificados de acordo com as III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias (2001) ou em uso de hipolipemiantes foram definidos como dislipidêmicos.

Antecedentes familiares de DAC precoce foram definidas como presença de doença coronariana em parentes de primeiro grau, quando ocorrido em homens antes de 55 anos e em mulheres antes de 65 anos.

4.7 Variáveis Laboratoriais

Todos os exames laboratoriais foram coletados na admissão em uma única amostra, em um período não superior à quinze minutos após a chegada na sala de emergência. Amostras de plasma de cada paciente foram separadas e armazenadas em freezer a -85° C sendo posteriormente enviadas para realização externa de proteína C reativa quantitativa de alta sensibilidade por nefelometria no aparelho Behringer Nephelometer-100 Analyzer (BN-100 Dadebehring) no Laboratório de Patologia Clínica (LPC) e a interleucina-6 pelo método Elisa com o kit Quantikine[®] da R&D Systems no Laboratório Avançado de Saúde Pública (LASP) da Fundação Osvaldo Cruz (FioCruz).

No caso da PCR (método com sensibilidade de 0,1 mg/L, coeficiente de variação intra e interensaios respectivamente de 2,9% e 2,2%) foram considerados os valores padronizados por Ridker *et al* (2003) dentro das faixas: menor que 1 mg/L, entre 1 e 3 mg/L e acima de 3 mg/L correspondendo aos grupos de baixo, moderado e alto risco respectivamente para eventos cardiovasculares futuros (Ridker,2003).

No que se refere a IL-6, uma curva padrão foi gerada usando concentrações conhecidas de IL-6 humana recombinante. A concentração de

IL-6 dos pacientes foi então determinada da curva padrão (Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN). Todos os valores para IL-6 foram convertidos para os padrões internacionais (NIBSC/WHO) usando um fator de correção de acordo com as instruções do produto. Este método possui uma sensibilidade abaixo de 0.9 pg/mL, corrigido pelo padrão WHO (Gaines *et al.*,1993) e um coeficiente de variação intra e inter-ensaios de 4,2% e 6,4% respectivamente.

Além dos marcadores de atividade inflamatória foram realizados os seguintes exames: hemograma, glicemia (admissão) e em jejum, hemoglobina glicada, perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, VLDL e triglicérides), uréia e creatinina, marcadores de necrose miocárdica (troponina T e CK-MB-massa) e sumário de urina.

O leucograma foi realizado pelo método de citometria de fluxo, com o equipamento *Cell-Dyn 3.200*. A troponina T por eletroquimiolumescência e a CK-MB massa pelo método imunoensaio *Elecsys*. A uréia e creatinina pela metodologia de química seca no aparelho *Vitros Chemistry System 250* (Johnson & Johnson Comp.). Utilizou-se o método enzimático para avaliação da glicemia, triglicérides, colesterol total e frações. A fração LDL do colesterol foi calculada pela fórmula de Friedwald em mg/dL para níveis de triglicérides inferiores a 400mg/dL (Friedwald *et al.*,1972), e analisado pelo método enzimático no aparelho Hitachi 912 quando esses níveis de triglicérides foram superiores ou iguais a 400mg/dL.

A hemoglobina glicada foi avaliada pelo uso da técnica de colorimetria no aparelho Hitachi-912 (valor de referência: 4,0-7,0%, coeficiente de variação intra-ensaios e interensaios de 2,1% e 3,1% respectivamente). Para o sumário de urina foi utilizado o método automático no aparelho Clinitek 500-Bayer.

4.8 Avaliação de Variáveis de Desfechos

Os pacientes foram avaliados e acompanhados durante a internação hospitalar sendo avaliados os seguintes desfechos:

- Morte cardiovascular segundo “causa mortis” descrita no prontuário pelo código internacional de doenças;
- Infarto agudo do miocárdio definido por níveis de troponina T $\geq 0,1$ ng/ml e CK-MB massa $\geq 5,0$ ng/ml apresentando curva característica;
- Desenvolvimento de insuficiência cardíaca definida pela presença de dispnéia em repouso, terceira bulha, creptos à ausculta pulmonar ou sinais radiológicos de congestão pulmonar segundo a classificação de Killip (Killip *et al*, 1967) **(Anexo 4)**.
- Duração da internação hospitalar computada em dias;

4.9 Cálculo Amostral

Foi utilizado para cálculo amostral a fórmula de Halperin considerando um valor de α de 0,05% e um poder de 80% com direção bicaudal, prevendo níveis médios de proteína C reativa em dobro no grupo de diabéticos em relação aos não diabéticos. Para obter esta diferença utilizou-se no cálculo uma média igual a 2,8 mg/L e um desvio padrão de 4,48 mg/L (Schulze *et al.* 2004) obtendo-se um total de 40 indivíduos em cada grupo, porém para adicionar maior poder aumentamos a amostra para 90 pacientes, pois a maioria dos trabalhos em pacientes com angina instável e proteína C reativa na literatura envolveu no máximo 75 a 80 pacientes.

O cálculo amostral realizado "*a posteriori*" tendo como base na média (3,3 mg/L) e do dp (3,6 mg/L) da população deste estudo, confirma um poder satisfatório. Neste trabalho o poder estatístico foi de 98% para encontrar uma diferença em dobro, 80% para uma diferença de 2,2 mg/L, 72% para 2 mg/L e 24% para 1 mg/L.

4.10 Análise Estatística

Para análise estatística foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 10.0. As variáveis contínuas são descritas sob a forma de médias e respectivos desvios-padrão, ou medianas e intervalos interquartis. As variáveis categóricas são descritas sob a forma de proporções. O teste Qui-quadrado foi utilizado para comparação entre variáveis categóricas. O teste *t* de Student foi utilizado para comparação entre a variáveis contínuas com distribuição normal e o de Wilcoxon-Mann-

Whitney quando a distribuição não foi gaussiana. Associações foram estabelecidas através do teste de correlação de Spearman (r_s). Significância estatística foi definida como valor de $p < 0,05$.

4.11 Aspectos Éticos

Este estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Santa Izabel em 21 de Setembro de 2004. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo 5**), que foi previamente analisado e aprovado pelo mesmo Comitê de Ética da referida instituição que o considerou não ferir os princípios da não maleficência por não incluir nenhum procedimento que causasse dano à integridade física ou psicológica dos pacientes nem tampouco interferisse no tratamento dos mesmos. O estudo também não causou diretamente benefício algum aos pacientes envolvidos.

RESULTADOS

5.1 Características Clínicas da População

Foram avaliados 90 pacientes com angina instável, sendo 42% (38) do sexo feminino e 58% (52) do sexo masculino. A média de idade dos pacientes foi de 62 ± 11 anos.

Em relação aos fatores de risco cardiovascular, 92% (83) eram hipertensos, 20% (18) tabagistas, 34% (31) ex-tabagistas, 81% (73) dislipidêmicos, 38% (34) tinham histórico familiar de doença coronária precoce.

Quanto ao diagnóstico de doença coronária, 74% (61) foram admitidos com histórico de doença arterial coronária documentada por cineangiocoronariografia, sendo que ao fim do estudo 93% (84) tiveram doença arterial coronária confirmada por este exame. Infarto agudo do

miocárdio prévio foi referido por 38% (34) dos pacientes, passado de angioplastia percutânea por 32% (29) e revascularização miocárdica cirúrgica por 16% (14) deles. Em relação ao número de artérias coronárias envolvidas, 33% (30) foram uni-arteriais, 21% (19) bi-arteriais, 34% (31) triarteriais e 8% (7) pacientes possuíam coronárias normais (definidas como presença de obstrução menor que 25%).

Em relação as características da angina, 70% (63) dos pacientes apresentaram dor à admissão, a duração média do episódio de dor foi de $1,6 \pm 2$ horas e o intervalo de tempo médio (ΔT) desde o início do episódio de dor precordial até a admissão na Unidade de Dor Torácica foi de $4,2 \pm 3,4$ horas.

Com relação à presença de diabetes mellitus, 47% (42) foram classificados como diabéticos e 53% (48) como não diabéticos. O tempo médio de doença (diabetes mellitus) foi de $10 \pm 7,8$ anos com variação entre 1 ano (mínimo) e 30 anos (máximo). Todos os pacientes caracterizados como diabéticos ao serem admitidos no estudo já sabiam ser diabéticos e referiram fazer uso regular de medicações para controle desta patologia.

Quando comparadas as características clínicas entre pacientes diabéticos (DM) e não diabéticos (NDM), não foram observadas diferenças para idade, sexo, histórico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, ex-tabagismo, escala de risco do TIMI, níveis intermediários de troponina, infradesnivelamento do segmento ST revascularização miocárdica

cirúrgica (RM), angioplastia (ATC), infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, doença arterial coronariana prévia ou confirmada após a admissão, dislipidemia e antecedentes familiares de doença arterial coronariana precoce (**Tabela 1**).

Tabela 1. Características Clínicas da População

	Pacientes Diabéticos n=42	Pacientes Não Diabéticos n=48	Valor de p
Idade (anos)	62 ± 9	63 ± 12	0,65
Sexo Masculino	16 (38)	24 (49)	0,28
HAS	40 (95)	42 (88)	0,23
Ex-tabagismo	18 (43)	12 (24)	0,07
Tabagismo	5 (13)	13 (26)	0,1
RM	8 (18)	8 (16)	0,88
ATC	14 (33)	15 (31)	0,85
DAC prévia	31 (73)	34 (71)	0,91
DAC confirmada	40 (95)	45 (94)	0,65
IAM prévio	20 (48)	16 (33)	0,17
Dislipidemia	35 (83)	38 (80)	0,73
Antec.Familiares	16 (38)	18 (37)	0,94
Infradesnível de ST	7 (17)	8 (17)	0,96
Troponina intermediária	7 (17)	8 (17)	0,96
TIMI risco	3 (0-6)	2 (0-4)	0,21

média ± desvio-padrão; n (%); mediana (máximo-mínimo); HAS: hipertensão arterial sistêmica; RM: revascularização miocárdica; ATC: angioplastia transcutânea; DAC: doença arterial coronária; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Quanto ao número de artérias coronárias envolvidas documentadas por cineangiocoronariografia, os resultados foram semelhantes entre os grupos. (**Tabela 2**).

Tabela 2. Número de Coronárias Envolvidas

	Pacientes Diabéticos n=42	Pacientes Não Diabéticos n=48	Valor de p
Uni-arterial	14 (34)	16 (33)	0,94
Bi-arterial	8 (20)	11 (23)	0,70
Tri-arterial	15 (37)	16 (33)	0,75
Normais	3 (7)	4 (8)	0,86

n (%)

Em relação às características do exame físico não houve diferença em relação à pressão arterial diastólica, peso, altura e índice de massa corpórea (IMC), observando-se, contudo entre os pacientes diabéticos, níveis mais elevados de pressão arterial sistólica (158 ± 31 vs 141 ± 31 , $p=0,02$) e de frequência cardíaca (75 ± 15 vs 67 ± 12 , $p=0,01$) (**Tabela 3**).

Tabela 3 Exame Clínico em Pacientes Diabéticos e Não Diabéticos.

	Pacientes Diabéticos n=42	Pacientes Não Diabéticos n=48	Valor de p
PAS (mm/Hg)	158 ± 31	143 ± 31	0,02
PAD (mm/Hg)	88 ± 18	85 ± 16	0,3
FC (bpm)	75 ± 15	67 ± 12	0,01
Peso (kg)	71 ± 11	70 ± 13	0,63
Altura (m)	$1,62 \pm 0,09$	$1,62 \pm 0,08$	0,95
IMC (kg/m^2)	27 ± 3	26 ± 4	0,48

media \pm desvio-padrão; PAS:pressão arterial sistólica; PAD:pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; bpm=batimentos por minuto; IMC: índice de massa corpórea

Não foram encontradas diferenças também em relação à presença de dor a admissão, no tempo médio de duração da dor nem tampouco no intervalo entre o início da dor e a admissão na UDT (**Tabela 4**).

Tabela 4. Características da Dor em Pacientes Diabéticos e Não Diabéticos.

	Pacientes Diabéticos n=42	Pacientes Não Diabéticos n=48	Valor de p
Dor a admissão	32 (77)	29 (61)	0,10
Duração da dor (minutos)	30 (3-360)	30 (1-240)	0,95
ΔT (minutos)	180 (30-720)	180 (30-900)	0,83

n (%); mediana (máximo-mínimo);

ΔT : intervalo do início da dor até a admissão

Em relação ao uso prévio regular de medicações 78% (70) dos pacientes relataram uso regular de ácido acetil salicílico, 19% (17) clopidogrel, 57% (51) estatinas, 59% (53) betabloqueadores, 38% (34) inibidores de enzima de conversão e 20% (18) antagonistas de cálcio. Nenhum paciente descreveu o uso de fibratos em domicílio.

Dos pacientes com o diagnóstico de diabetes mellitus, 69%(29) utilizavam hipoglicemiantes orais (38% em uso de metformina e 57% sulfoniluréias) e 31%(13) insulina. Cerca de 12% (5) dos pacientes relataram estar em uso tanto de insulina como de algum hipoglicemiante oral ao mesmo tempo e 26%(11) utilizavam a associação de metformina com uma sulfoniluréia.

Os resultados foram semelhantes em relação ao uso das medicações descritas entre os dois grupos, diabéticos e não diabéticos, exceto para insulina e hipoglicemiantes orais (**Tabela 5**).

Tabela 5. Medicções em uso regular em Pacientes Diabéticos e Não Diabéticos.

	Pacientes Diabéticos n=42	Pacientes Não Diabéticos n=48	Valor de p
AAS	31(74)	39 (81)	0,45
Clopidogrel	7 (17)	10 (21)	0,79
Estatina	23 (55)	29 (60)	0,7
Beta-Bloqueador	26 (62)	27 (56)	0,67
IECA	19 (45)	15 (31)	0,20
Antagonistas do Cálcio	9 (21)	9 (19)	0,80
n (%)			

5.2 Perfil Laboratorial

O tempo de jejum médio para colheita dos exames laboratoriais foi de $5 \pm 3,3$ horas variando entre 1 hora (mínimo) e 16 horas (máximo). Comparando-se os dois grupos, (diabéticos *vs* não diabéticos) não houve diferença significativa no tempo de jejum médio ($4,9$ *vs* $5,0$, $p=0,95$).

Não foi observada diferença com significância estatística entre os pacientes diabéticos e não diabéticos em relação ao colesterol total, frações HDL e LDL do colesterol e triglicérides. No entanto quando comparado os níveis glicêmicos houve significância estatística com relação à glicemia de admissão (178 ± 78 mg/dL *vs* 105 ± 27 mg/dL, $p < 0,001$), glicemia de jejum (130 ± 40 mg/dL *vs* 96 ± 12 mg/dL, $p < 0,001$) e hemoglobina glicada ($6,3 \pm 4,2$ % *vs* $3,4$ % $\pm 1,2$ %, $p < 0,001$) (Tabela 4).

Também não foram encontradas diferenças em relação ao leucograma, níveis de uréia e creatinina, CK-MB massa e troponina T (Tabela 6).

Tabela 6. Perfil Laboratorial em Pacientes Diabéticos e Não Diabéticos.

	Pacientes Diabéticos n=42	Pacientes Não Diabéticos n=48	Valor de p
Glicemia na admissão*	178 ± 78	105 ± 27	< 0,001
Glicemia em jejum*	130 ± 40	96 ± 12	< 0,001
Hemoglobina glicada (%)	6,3 ± 4,2	3,4 ± 1,2	< 0,001
Colesterol total*	182 ± 48	190 ± 58	0,48
Colesterol HDL*	41 ± 14	41 ± 10	0,97
Colesterol LDL*	98 ± 41	112 ± 54	0,18
Triglicérides*	208 ± 128	180 ± 103	0,26
Uréia*	37 ± 12	35 ± 10	0,64
Creatinina*	0,95 ± 0,26	0,99 ± 0,27	0,52
CK-MB massa (ng/ml)	2,37 ± 1,0	2,4 ± 1,5	0,86
Troponina T(ng/ml)	0,01 (0,01-0,09)	0,01 (0,01-0,14)	0,58

* (mg/dL); media ± desvio-padrão; mediana (mínimo-máximo)

5.3 Marcadores de Resposta Inflamatória

A média de proteína C reativa encontrada em toda a amostra foi de 3,3±3,6 mg/L (mediana igual a 2,04 mg/L; percentiles de 25 e 75% iguais a 0,8 mg/L e 4,7 mg/L respectivamente). Os valores de proteína C reativa variaram de 0,16 (mínimo) a 20,6 mg/L (máximo).

A média de interleucina-6 encontrada em toda a amostra foi de 1,4±5,2 pg/mL (mediana igual a 0 pg/mL; percentiles de 25 e 75% iguais a 0 pg/mL e 0 pg/mL respectivamente) com uma variação de 0 (mínimo) a 39,8 pg/mL (máximo). Quanto ao leucograma em toda a amostra foi encontrada uma média de 8257±2463 leucócitos/mm³ (mediana igual a 7900 leucócitos/mm³; percentiles de 25% e 75% iguais a 6327

leucócitos/mm³ e 9895 leucócitos/mm³ respectivamente) com uma variação de 3350 leucócitos/mm³ (mínimo) a 16900 leucócitos/mm³ (máximo).

Quando foram comparados os níveis de proteína C reativa (PCR) não se observou diferença com significância estatística entre pacientes diabéticos e não diabéticos com valores médios de $3,17 \pm 3,16$ mg/L vs $3,42 \pm 4,04$ mg/L e mediana de 1,78 mg/L (mínimo de 0,16 mg/L e máximo de 15 mg/L) vs 2,23 mg/L (mínimo de 0,22 mg/L e máximo de 21 mg/L) ($p=0,74$) respectivamente (**Figura 1**).

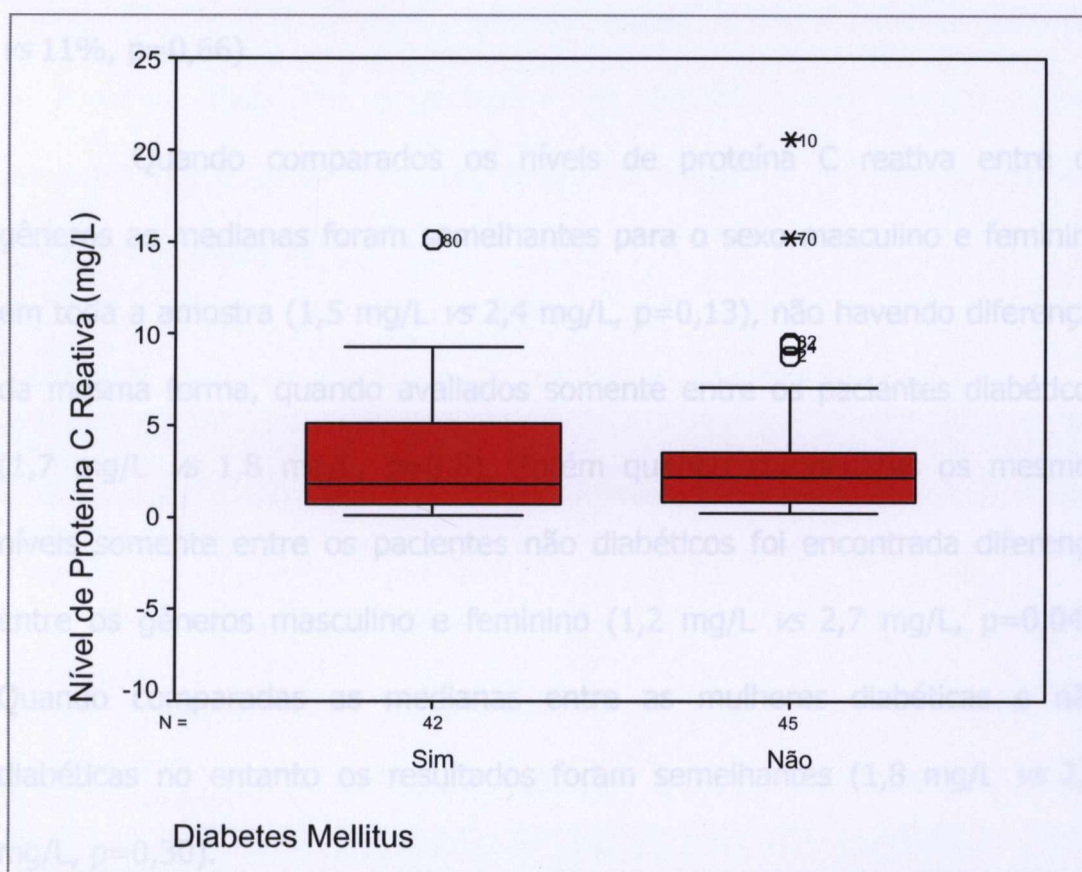


Figura 1. Níveis de Proteína C Reativa em Pacientes Diabéticos e Não Diabéticos

Quando foram comparadas as distribuições percentuais de indivíduos diabéticos e não diabéticos da análise dos níveis de proteína C reativa (PCR) por tercís os resultados foram semelhantes nas três faixas: menor que 1 mg/L (16% *vs* 14%, $p=0,50$), entre 1 e 3 mg/L (12% *vs* 19%, $p= 0,32$) e maior que 3 mg/L (19% *vs* 17%, $p=0,70$). Da mesma forma quando comparadas por quartis também não foram encontradas diferenças entre pacientes diabéticos e não diabéticos para valores menores que 0,8 mg/L (14% *vs* 11%, $p=0,36$), entre 0,81 e 2,04 mg/L (11% *vs* 12%, $p=0,95$), entre 2,05 e 4,6 mg/L (8% *vs* 16%, $p=0,12$) e acima de 4,6 (13% *vs* 11%, $p=0,66$).

Quando comparados os níveis de proteína C reativa entre os gêneros as medianas foram semelhantes para o sexo masculino e feminino em toda a amostra (1,5 mg/L *vs* 2,4 mg/L, $p=0,13$), não havendo diferença, da mesma forma, quando avaliados somente entre os pacientes diabéticos (1,7 mg/L *vs* 1,8 mg/L, $p=0,8$). Porém quando comparados os mesmos níveis somente entre os pacientes não diabéticos foi encontrada diferença entre os gêneros masculino e feminino (1,2 mg/L *vs* 2,7 mg/L, $p=0,04$). Quando comparadas as medianas entre as mulheres diabéticas e não diabéticas no entanto os resultados foram semelhantes (1,8 mg/L *vs* 2,7 mg/L, $p=0,30$).

Quando se analisou o nível de interleucina-6, não foi observada diferença entre pacientes diabéticos e não diabéticos com valores médios respectivamente de $1,95 \pm 6,7$ pg/mL *vs* $0,81 \pm 3,3$ pg/mL e mediana de 0

(zero) pg/mL em ambos os grupos ($p= 0,31$) variando de 0 (zero) a 40 pg/mL entre os pacientes diabéticos e de 0 a 17 pg/mL entre os pacientes não diabéticos.

Quando o nível de interleucina-6 foi considerado como uma variável categórica, onde níveis diferentes de 0 (zero) foram considerados como resultado positivo, 17% (7) dos pacientes diabéticos e 8% (4) dos não diabéticos apresentaram um resultado do teste considerado positivo, porém esta diferença não teve significância estatística ($p=0,12$).

Em relação ao leucograma os resultados foram semelhantes entre os pacientes diabéticos e pacientes não diabéticos com valores médios respectivos de 8352 ± 2554 leucócitos/mm³ vs 8174 ± 2405 leucócitos/mm³ ($p= 0,74$) (**Tabela 7**).

Tabela 7. Comparação de Marcadores de Atividade Inflamatória.

	Pacientes Diabéticos (n=42)	Pacientes Não Diabéticos (n=48)	Valor de p
Proteína C reativa (mg/L)	3,17 ± 3,16 (1,78)	3,42 ± 4,04 (2,23)	0,74
Interleucina (pg/mL)	1,95 ± 6,7 (0)	0,81 ± 3,3 (0)	0,31
Interleucina categorizada (%)	7 (17)	4 (8)	0,12
Leucograma (leucócitos /mm ³)	8352 ± 2554 (8245)	8174 ± 2405 (7520)	0,74

media ± desvio-padrão (mediana); n (%);

Quando se analisou a correlação entre níveis de PCR e perfil metabólico, foram observadas correlações positivas entre PCR e colesterol

total e PCR e colesterol-LDL em toda a amostra (Tabela 8). Não foram observadas correlações com o colesterol-HDL, triglicérides, glicemia em jejum, glicemia da admissão e hemoglobina glicada.

No que se refere ao leucograma foi observada correlação positiva entre PCR e o número de leucócitos/mm em toda a amostra (**Tabela 8**).

Tabela 8. Correlações Positivas entre Proteína C Reativa e Variáveis Laboratoriais.

	r_s	Valor de p
Colesterol Total (mg/dL)	0,21	0,05
LDL-Colesterol (mg/dL)	0,22	0,04
Leucograma (leucócitos /mm ³)	0,32	0,02

r_s : r de Spearman

Não foram encontradas correlações entre o perfil metabólico e marcadores de atividade inflamatória quando avaliados separadamente os grupos, pacientes diabéticos ou pacientes não diabéticos.

5.4 Desfechos Hospitalares

No total, dois pacientes preencheram os critérios de insuficiência cardíaca durante a internação, todos os dois do grupo de diabéticos (5% dos diabéticos). Ocorreu um óbito no grupo dos diabéticos (2%) contra nenhum óbito no grupo dos não diabéticos.

Três pacientes evoluíram com infarto agudo do miocárdio durante a internação, dois diabéticos (4,8%) e um não diabético (2,1%), não havendo diferença entre os dois grupos (**Tabela 9**).

A média do tempo de permanência em dias na população geral foi de 12 dias com uma mediana de 7 dias, variando entre 2 e 125 dias. Não houve diferença no tempo de permanência dos dois grupos (**Tabela 9**).

Tabela 9. Desfechos Hospitalares em Pacientes Diabéticos e Não Diabéticos.

	Pacientes Diabéticos	Pacientes Não Diabéticos	Valor de p
ICC	2 (5)	0 (0)	0,21
IAM	2 (5)	1 (2)	0,60
Óbito	1 (2)	0 (0)	0,47
Desfechos Combinados	5 (12)	1 (2)	0,06
Dias de Internação	8 (3-125)	7 (2-44)	0,44

n(%); mediana (mínimo-máximo); ICC: insuficiência cardíaca congestiva;
IAM: infarto agudo do miocárdio

Comparando-se o nível de proteína C reativa entre pacientes que apresentaram e os que não apresentaram desfechos estudados os resultados das medianas não apresentaram diferenças com significância estatística nos dois grupos: para óbito (5,66 mg/L *vs* 2,04 mg/L, $p=0,41$), insuficiência cardíaca congestiva (8,1 mg/L *vs* 2,4 mg/L, $p=0,47$) e infarto agudo do miocárdio (7,8 mg/L *vs* 1,7 mg/L, $p=0,81$). Da mesma forma para interleucina-6 e leucograma as medianas não apresentaram diferenças com significância estatística para insuficiência cardíaca congestiva (respectivamente 0,0 pg/mL *vs* 0,0 pg/mL, $p=0,58$ e 9590 leucócitos/mm³ *vs* 7460 leucócitos/mm³, $p=0,53$), infarto agudo do miocárdio (respectivamente 0,0 pg/mL *vs* 0,0 pg/mL, $p=0,28$ e 7925 leucócitos/mm³ *vs* 7860

leucócitos/mm³, p=0,50) e óbitos (respectivamente 0,0 pg/mL vs 0,0 pg/mL, p=0,70 e 11500 leucócitos/mm³ vs 7900 leucócitos/mm³, p=0,22).

Não houve correlação entre os dias de internação e proteína C reativa (p=0,86, r_s=0,02), bem como com interleucina-6 (p=0,44, r_s=-0,09) e leucograma (p=0,85, r_s=-0,21). Quando estratificados os desfechos somente para os pacientes diabéticos os resultados não apresentaram diferença com significância estatística em relação aos níveis de proteína c-reativa, interleucina-6 e leucograma para ocorrência ou não de infarto agudo do miocárdio (respectivamente medianas de 7,8 mg/L vs 1,8 mg/L, p=0,81, 0,0 pg/mL vs 0,0 pg/mL, p=0,31 e 7925 leucócitos/mm³ vs 7880 leucócitos/mm³, p=0,50), insuficiência cardíaca congestiva (respectivamente medianas de 8,1 mg/L vs 1,8 mg/L, p=0,47, 0,0 pg/mL vs 0,0 pg/mL, p=0,56 e 9590 leucócitos/mm³ vs 7880 leucócitos/mm³, p=0,53) e óbitos (respectivamente medianas de 5,7 mg/L vs 1,7 mg/L, p=0,30, 0,0 pg/mL vs 0,0 pg/mL, p=0,70 e 11500 leucócitos/mm³ vs 7860 leucócitos/mm³, p=0,17).

Em relação exclusivamente aos pacientes não diabéticos ocorreu como desfecho apenas 1 (um) infarto agudo do miocárdio durante a internação não sendo encontrada diferença entre os que tiveram e não tiveram este desfecho para PCR (medianas de 3,1 mg/L vs 1,8 mg/L, p=0,65), IL-6 (medianas de 0,0 pg/mL vs 0,0 pg/mL, p=0,91) e leucograma (medianas de 11400 leucócitos/mm³ vs 7370 leucócitos/mm³, p=0,17).

Analisando-se os desfechos combinados encontrou-se uma tendência para maior número de desfechos entre os pacientes diabéticos (12% *vs* 2%, $p=0,06$, $RR=5,7$, 95% IC= 0,7-56).

DISCUSSÃO

Diversos trabalhos têm demonstrado que os indivíduos diabéticos apresentam uma maior atividade inflamatória que indivíduos saudáveis e que os níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade e ou interleucina-6 por outro lado podem predizer quais pacientes terão maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 (Freeman *et al.*, 2002; Pradhan *et al.*, 2001).

Em pacientes com síndrome coronariana aguda também existem fortes evidências que níveis elevados de marcadores de atividade inflamatória podem predizer eventos desfavoráveis como infarto agudo do miocárdio, reinfarto e óbito de causa cardiovascular (Lindmark *et al.*, 2001; Koenig *et al.*, 1999; Ridker *et al.*, 2002; Mueller *et al.*, 2002). No entanto, no que se refere à comparação de marcadores de atividade inflamatória entre pacientes diabéticos e não diabéticos com síndrome coronariana aguda os

dados são escassos e a metodologia utilizada foi bastante heterogênea nos estudos existentes.

No nosso estudo não foi observada diferença entre os níveis de PCR-as ou IL-6 em pacientes diabéticos e não diabéticos com angina instável. Embora esses resultados não estejam de acordo com dados da literatura para populações semelhantes, vale ressaltar que as diferenças de metodologia e de seleção das populações podem justificar a diversidade dos resultados.

No estudo de Aggarwal *et al* (2003), foram avaliados os níveis de atividade inflamatória através da proteína C reativa de alta sensibilidade em 75 pacientes (88% com síndrome coronariana aguda) que foram submetidos à colocação de um stent coronariano. A PCR foi avaliada, antes, durante e depois do procedimento e estes níveis foram comparados entre os pacientes diabéticos e não diabéticos, tendo sido concluído que os indivíduos diabéticos com síndrome coronariana aguda possuíam maior atividade inflamatória antes do procedimento e que 24 horas após o fim do procedimento esta atividade inflamatória era semelhante nos 2 grupos.

No entanto, vale ressaltar, que nesse trabalho não foram definidos na metodologia informações importantes para podermos concluir que de fato se tratava de uma população com síndrome coronariana aguda, ou seja, não há dados específicos sobre o tempo de duração da dor, intervalo de tempo desde o início da dor até o primeiro atendimento e tratamento inicial ou

mesmo até o início do procedimento, além de não terem sido comparados se existiram diferenças nestes tempos entre os dois grupos, dados fundamentais para o diagnóstico. Além do mais, o autor incluiu na sua população pacientes com angina estável e infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST, situação clínica na qual existe um componente de necrose que funcionará como variável de confusão na pesquisa de atividade inflamatória. Segundo dados de literatura, a proteína C reativa se encontra elevada em 65% dos pacientes com angina instável e em 90% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio precedido por angina instável, porém somente em 50% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio não anunciado (Biasucci *et al.*, 2001; Cianflone *et al.*, 1995). Além disso, em recente revisão sobre o assunto, De Servi *et al.* (2005) sugeriram que a mionecrose, detectada pelo aumento da troponina, representaria o mais forte estímulo para o aumento da proteína C reativa na síndrome coronária aguda resultando em alguns pacientes em um aumento desproporcional deste marcador. Outra fragilidade metodológica no trabalho de Aggarwal *et al.* (2003) é a falta de descrição de valores dos níveis glicêmicos na admissão ou no momento do procedimento.

Ainda sobre o estudo de Aggarwal *et al.* (2003), olhando-se no artigo o gráfico comparativo dos níveis de atividade inflamatória entre os 2 grupos (**Anexo 6**) percebe-se que antes do procedimento os pacientes diabéticos possuíam numericamente mais que o dobro da atividade inflamatória dos pacientes não diabéticos corroborando a idéia que

indivíduos diabéticos possuem maior atividade inflamatória do que os indivíduos de uma população geral, não diabética, independente da presença de uma síndrome coronariana aguda. No entanto após o procedimento da colocação do stent, isto é, após a agressão do endotélio, situação onde se espera a liberação de substâncias pró-inflamatórias tais como moléculas de adesão (VCAM-1, MCP-1 e M-CSF) e citocinas (fator de necrose tumoral, interleucina-1, interferon gama), a atividade inflamatória foi semelhante nos dois grupos. Esse aspecto da agressão endotelial aguda como estímulo para uma resposta inflamatória intensa também poderia estar presente na angina instável, o que justificaria do ponto de vista fisiopatológico os dados de nosso estudo.

No presente estudo, foi selecionada uma população de pacientes classificados rigorosamente por critérios validados como angina instável (Braunwald, 1989) visando evitar que a variável necrose interferisse nos resultados. Os pacientes foram admitidos em uma unidade de referência para atendimento de emergências cardiológicas cuja probabilidade pós-teste para pacientes admitidos com dor anginosa típica em pacientes com idade igual ou superior a 60 anos (mesma faixa etária da idade média dos pacientes do estudo) é superior a 80%. Se considerarmos que mais de 70% da população dos pacientes incluídos no nosso estudo eram portadores previamente de doença coronária crônica, podemos considerar que esta probabilidade pós-teste supera 90%. Além disso, aumentando mais ainda a probabilidade de que de fato a dor referida por estes pacientes era de fato

decorrente de um processo isquêmico, ao final do estudo 94% apresentaram confirmação da doença coronária por cineangiocoronariografia.

Além disso, demonstrando a homogeneidade dos grupos, não foram encontradas diferenças com significância estatística em nenhuma das variáveis clínicas pesquisadas, seja sexo, idade, fatores de risco cardiovasculares, índice de massa corpórea ou mesmo medicações de uso regular usadas previamente. Dados relativos à duração da dor, intervalo de tempo desde o início da dor até a admissão na emergência, tempo de jejum até a colheita das amostras sanguíneas, foram adequadamente registrados e descritos nos nossos resultados, não havendo diferença com significância estatística entre os dois grupos.

As diferenças com significância estatística encontradas foram níveis mais elevados de pressão arterial sistólica ($p=0,02$) e frequência cardíaca ($p=0,01$) entre os pacientes diabéticos que podem decorrer de uma tendência a uma maior proporção de pacientes diabéticos com dor a admissão ($p=0,10$) em relação aos pacientes não diabéticos, contrariando o conceito original de Bradley *et al.* (1962) de que infarto agudo do miocárdio silencioso era uma característica mais prevalente entre os pacientes diabéticos. No entanto nos últimos tempos este conceito tem sido colocado em discussão. Airaksinem (2001) realizou uma revisão sobre o assunto e considerou que os pacientes diabéticos são mais regularmente controlados que os pacientes não diabéticos e são admitidos prontamente por sintomas relacionados à sua doença (náusea, fraqueza e desconforto), sendo, portanto

mais precocemente investigados, criando um viés de seleção. Lopez-Jimenez *et al.* (1998) e Hansen *et al.* (1996) não encontraram diferença na frequência de infarto agudo do miocárdio sem dor entre pacientes diabéticos e não diabéticos.

Ao contrário do estudo anterior, em nosso trabalho, a população de pacientes diabéticos foi muito bem definida dentro dos critérios validados (Bush TL *et al.*, 1989; Kelice R *et al.*, 1994), incluindo dados como tempo de doença e níveis glicêmicos da admissão e em jejum, com significativa diferença nas variáveis testadas entre os dois grupos ($p < 0,001$), refletindo o rigor na seleção dos pacientes.

Também Sanchez *et al.* (2004), em estudo prospectivo caso-controle aninhado, estudaram 166 pacientes com um quadro de síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST, sendo que 83 pacientes diabéticos e 83 pacientes não diabéticos pareados para sexo e idade, retirados de um grupo de 361 pacientes não diabéticos. Nesse estudo, observou-se que os pacientes diabéticos com síndrome coronária aguda apresentaram maior atividade inflamatória que os pacientes não diabéticos (respectivamente mediana de 7 vs 5, $p = 0,02$) e que a concentração sérica de proteína C reativa, fibrinogênio e contagem de leucócitos constituíram preditores independentes de morte cardiovascular em pacientes diabéticos com o mesmo quadro, o mesmo não ocorrendo entre os pacientes não diabéticos. Apesar de uma metodologia mais detalhada, identificamos nesse estudo algumas limitações. Primeiro, o autor encontrou uma contagem mais

elevada no leucograma dos pacientes diabéticos do que dos não diabéticos, e não incluiu na sua metodologia nenhum instrumento além do leucograma para afastar processos infecciosos silenciosos em curso, principalmente infecções no trato urinário nos pacientes diabéticos do sexo feminino, que podem cursar assintomáticos (Stapleton *et al.*, 2002; Geerlings *et al.*, 2000). Neste estudo a pesquisa de possíveis afecções inflamatórias agudas ou crônicas foi extremamente rigorosa, realizando sumário de urina em todos os pacientes na admissão e investigando condutos auditivos, nasais e orofaringe. Além disso, a análise do leucograma foi semelhante entre os grupos, sugerindo não haver diferença prévia de estado inflamatório entre eles que pudessem decorrer de infecções sistêmicas.

Da mesma forma que Aggarwal *et al.* (2003), Sanchez *et al.* (2004) incluíram na amostra pacientes em vigência de infarto agudo do miocárdio, sendo que mais de um terço deles apresentavam na admissão níveis séricos de troponina I muito elevados. Do mesmo modo, os níveis de troponina I foram categorizados, não havendo descrição dos valores centrais ou da dispersão destes valores em relação às medidas centrais (média, mediana, desvio padrão, valores mínimos e máximos), com uma perda muito grande de informação sobre a diferença da intensidade da necrose tecidual entre os dois grupos.

De modo semelhante a Aggarwal *et al.* (2003), Sanchez *et al.* (2004) não descrevem níveis glicêmicos e perfil lipídico da população de diabéticos de sua amostra, nem da admissão nem tampouco em jejum. É

importante ressaltar que o estado metabólico do diabetes, caracterizado por hiperglicemia e dislipidemia está associado a lesão endotelial e conseqüentemente a aumento de marcadores de atividade inflamatória (Schram *et al.*, 2003; Weyer *et al.*, 2002).

No que se refere à correlação positiva encontrada entre os níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade e o leucograma ($r=0,32$, $p=0,02$), Danesh *et al.* (1998) em estudo de metanálise encontraram forte associação entre o valor do leucograma e o desenvolvimento de doença arterial coronária. Mais recentemente, um extenso ensaio clínico randomizado, incluindo pacientes com histórico de infarto agudo do miocárdio ou hospitalização para angina instável (Stewart *et al.*, 2005), a redução da mortalidade relacionada com doença arterial coronária observada com o uso de pravastatina foi maior entre aqueles pacientes que apresentavam à admissão valores mais elevados do leucograma, reforçando a hipótese que a pravastatina poderia reduzir o risco de morte cardiovascular por alguma ação no processo inflamatório.

No nosso trabalho, quando se analisou toda a população estudada, foi observada uma fraca correlação entre os níveis de proteína C reativa e os níveis séricos de colesterol total e fração LDL do colesterol, porém superior aos estudos anteriores (Ridker *et al.*, 2001; Ridker *et al.*, 2002). No entanto é importante considerar que estes estudos não envolveram pacientes com síndrome coronária aguda. Sabemos que a fração LDL do colesterol aumentada é uma possível causa de disfunção endotelial levando a

aterosclerose (Ross, 1999). Quando as partículas de LDL atravessam o endotélio arterial, elas são modificadas (oxidadas) e fagocitadas pelos macrófagos que acumulam os lípidos e são envoltos por células espumosas ricas em lípidos. A síndrome coronariana aguda (por exemplo, angina instável) se caracteriza pela ruptura da placa aterosclerótica com exposição do material presente na placa aterosclerótica e conseqüente trombose local.

Os níveis de LDL oxidado (presente na placa aterosclerótica) mostraram uma correlação significativa e positiva com a severidade da síndrome coronária aguda e que as lesões mais severas contém uma percentagem significativamente maior de macrófagos LDL-ox positivos (Ehara *et al.*, 2001) e são correlacionados positivamente com a proteína C-reativa e moléculas de adesão (Doo *et al.*, 2004). No entanto não foi encontrada importante correlação entre o LDL colesterol sérico e o LDL colesterol oxidado (Ehara *et al.*, 2001). Desta forma a instabilidade e ruptura da placa presente na angina instável, de acordo com a literatura atual, não explicaria a correlação encontrada em nosso estudo entre o perfil lipídico (colesterol total e colesterol LDL) e os níveis séricos de proteína C-reativa. Contudo, é importante chamar atenção que o processo de aterotrombose é multifatorial e bastante complexo e que a fraca, mas significativa correlação encontrada entre colesterol total e sua fração LDL e proteína c reativa, mais uma vez ressalta a participação, mas não a independência dessas variáveis lipídicas como fatores de risco para aterosclerose, inclusive em situações clínicas agudas.

No que se refere aos desfechos clínicos, já foi descrito que os pacientes diabéticos têm um maior risco de mortalidade que os não diabéticos (Wilson PWF *et al.*, 1992; Brogan *et al.*, 2006), no entanto no nosso trabalho isto não foi observado, nem em relação a óbito, insuficiência cardíaca congestiva ou tempo de internação. Uma possível justificativa para essa divergência de resultados, pode decorrer do fato de que os pacientes deste estudo foram acompanhados por um período inferior aos trabalhos já publicados na literatura (média de 12 dias) e com um pequeno número de pacientes não havendo tamanho amostral suficiente para identificar desfechos em uma população com angina instável.

No trabalho de Morrow *et al.* (1998), um sub-estudo do TIMI 11 A, pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST que foram admitidos com níveis elevados de proteína C reativa tiveram uma maior mortalidade em 14 dias, mesmo os pacientes com troponina negativa. No entanto esse estudo retrospectivo que foi realizado praticamente na fase inicial do uso da proteína C reativa como marcador de risco cardiovascular e da troponina como de mionecrose, não avaliou perfil lipídico, níveis glicêmicos ou leucograma, e nunca foi reproduzido, provavelmente por questões metodológicas. Vale também considerar o fato de que os grupos não eram homogêneos, pois existiam mais diabéticos entre aqueles que apresentaram níveis de proteína C mais elevados.

Os resultados deste estudo permitem considerar que os eventos envolvidos em um quadro coronariano agudo como a angina instável favorecem uma atividade inflamatória importante, porém com uma intensidade semelhante entre os pacientes diabéticos e não diabéticos. Isto leva a crer que a atividade inflamatória resultante do evento coronariano isquêmico é mais intensa e aguda e diferente da atividade inflamatória que compõe o quadro de diabetes mellitus que se manifesta de forma mais contínua, uma vez que a agressão endotelial é permanente. Outra possibilidade que pode ser aventada é que o uso de estatinas (semelhante nos dois grupos) poderia possuir um efeito antiinflamatório mais potente nos pacientes diabéticos, uma vez que já foi descrita maior atividade inflamatória neste grupo de indivíduos. Esse possível mecanismo de causa-efeito poderia justificar a semelhança dos marcadores de inflamação entre os dois grupos.

O efeito antiinflamatório das estatinas em face da intensidade da atividade inflamatória tem sido evidenciada na literatura atual. Recentemente no trabalho de Stewart *et al.*, (2005), os pacientes com passado recente de uma síndrome coronária aguda que apresentavam valores mais elevados do leucograma (marcador de atividade inflamatória) foram os mais beneficiados com o uso de estatina, com significativa redução de mortalidade de causa cardiovascular em relação aos que possuíam um nível de leucograma mais baixo, demonstrando que mesmo em grupos que possuem reconhecida atividade inflamatória a estatina é mais efetiva na sua redução naqueles que possuem esta atividade de forma mais intensa. Evidentemente que outras

investigações devem ser realizadas para explicar esse aspecto do mecanismo antiinflamatório das estatinas.

Outra possível explicação para semelhança da atividade inflamatória entre pacientes diabéticos e não diabéticos, seria considerar que a resposta inflamatória aguda possui um limite superior, o que explicaria porque mesmo em grupos com atividade inflamatória reconhecidamente diferente (pacientes diabéticos e não diabéticos), um estímulo mais agudo, como um evento coronariano isquêmico tornaria esta resposta máxima e equivalente entre os dois grupos.

Assim parece evidente que muitos estudos ainda serão necessários para que se possa entender melhor o real mecanismo da inflamação e sua participação no processo de agudização da aterosclerose.

Limitações e Perspectivas

Este estudo possui algumas limitações. Apesar de ter sido realizado o cálculo amostral, as variáveis envolvidas eram não paramétricas, portanto difíceis de estimar, desta forma utilizamos um cálculo amostral para diferença de médias. Deste modo não poderíamos afirmar com certeza que este estudo possui um poder de 80% (erro β). Contudo, o cálculo realizado a *posteriori* tendo como base a média e o desvio-padrão da população deste estudo apresentou um poder de 98% para identificar uma diferença em dobro, e de 80% para encontrar uma diferença de 2,2 mg/L nos níveis de PCR.

Também, diga-se a favor, a não ser o trabalho de Sanchez *et al.* (2004) que envolveu 166 pacientes com síndrome coronariana aguda, seja angina instável seja infarto agudo do miocárdio sem supra de ST, na atual

literatura os trabalhos envolvendo angina instável exclusivamente possuem um número de pacientes muito próximos ao presente estudo.

Outra limitação em relação a este estudo foi a dificuldade no delineamento de raças, já que a amostra de pacientes foi selecionada em um meio de alto índice de miscigenação racial. Muito embora Khera *et al.* (2005) tenha encontrado diferenças significantes entre as raças branca e negra na distribuição de proteína C-reativa, vale ressaltar que os indivíduos relacionados nesse trabalho não apresentavam um quadro de síndrome coronariana aguda. Além do mais, esse estudo foi realizado em uma cidade no sul dos Estados Unidos onde existe um delineamento claro entre as raças branca e negra.

Outra limitação metodológica foi o uso do peso e altura auto-referidos para cálculo do IMC. Contudo vale ressaltar que no momento da admissão no estudo estes pacientes eram portadores de um quadro de síndrome coronária aguda com recomendação de repouso restrito ao leito. Mesmo considerando que Spencer *et al.* (2002) tenham validado a auto-referência de peso e altura para estudos epidemiológicos em uma coorte de 4000 participantes, temos que considerar que exceto nesse trabalho, a grande maioria dos trabalhos da literatura não conseguiu o mesmo resultado.

O presente estudo também apresentou limitações em relação à avaliação dos desfechos, pois o número de pacientes foi muito pequeno para

desfechos como óbito, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca em pacientes admitidos com angina instável.

Além do mais, quando avaliamos tempo de internação, temos que considerar que muitos pacientes podem ter permanecido além do tempo estabelecido pela doença seja por decisão médica não controlada (corpo clínico do Hospital Santa Izabel) ou por fatores burocráticos (liberação de procedimentos), mas neste caso, as duas populações (pacientes diabéticos e não diabéticos) pelo acaso, teriam a mesma possibilidade de estarem envolvidas com estas variáveis.

O fato de terem sido utilizados critérios rigorosos na definição de angina instável de modo a aumentar nosso ponto de corte diminui a validade externa do estudo já que foi estudada uma população selecionada em um hospital de referência para doenças cardiovasculares. No entanto, estes mesmos critérios diminuem a possibilidade de terem sido admitidos pacientes sem a doença.

Levando em consideração o que foi descrito na discussão deste estudo, as perguntas que ainda devem ser respondidas são: a) é diferente a qualidade da reação inflamatória encontrada no diabetes mellitus da encontrada na síndrome coronariana aguda e existe algum modo de avaliá-la?; b) é mais intensa a resposta a estatina entre os pacientes diabéticos que entre os pacientes não diabéticos com dislipidemia, o que colocaria ambos os grupos em um mesmo patamar de atividade inflamatória ao terem sido

admitidos no estudo com um quadro de síndrome coronariana aguda?; c) existe um limite superior na atividade inflamatória o que explicaria o fato de que mesmo grupos admitidos com atividade inflamatória diferente tenham o estado inflamatório equilibrado por um quadro agudo?

As respostas a estas perguntas exigem estudos detalhados e difíceis de serem realizados, mas acreditamos que o interesse pelo tema da comunidade científica internacional e o crescente investimento nesta área trará resultados muito úteis para a melhoria da saúde da população geral e em especial dos pacientes diabéticos.

CONCLUSÕES

SUMMARY

Os dados deste estudo permitem concluir para esta população que:

- A atividade inflamatória é semelhante entre pacientes diabéticos e os não diabéticos com angina instável.
- Em pacientes com angina instável a proteína C-reativa de alta sensibilidade apresenta correlação positiva com o colesterol total e colesterol-LDL, bem como com o leucograma, porém não se encontrou a mesma correlação especificamente nos pacientes diabéticos.
- Em pacientes com angina instável, independente da presença de diabetes e, em curto prazo (uma semana), não foi encontrada associação entre os níveis de marcadores de atividade inflamatória e infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, óbito de natureza cardiovascular e tempo de internação.

SUMMARY

Comparison of Inflammatory Biomarkers Between Diabetic and non-Diabetic Patients With Unstable Angina

Background: Diabetic patients with acute coronary syndrome have worse in-hospital outcomes compared to non-diabetic patients and increased inflammatory activity than the general population. We compared the inflammatory activity between the two groups of patients with unstable angina to determine if difference in that activity justifies the worse prognostic in the diabetic patients. Objectives: To compare the plasmatic values of inflammatory markers: high-sensitivity C-reactive protein (hs-PCR) and interleukin-6 (IL-6) in diabetic and non-diabetic patients with unstable angina. To evaluate the correlation between the inflammatory markers and the metabolic control in diabetic patients and evaluate the correlation between the inflammatory response and the in-hospital outcomes: death, acute myocardial infarction, congestive heart failure (Fillip classification) and time of hospitalization. Methods: In this cohort study model, 90 patients with unstable angina divided in two groups, diabetic and non-diabetic patients admitted to the Chest Pain Unit of a cardiology Hospital from February to

October 2005 had been included. Blood samples were taken on admission to measure the levels of inflammatory markers (C-reactive protein and interleukin-6) and metabolic profile (glucose and lipid levels). The chest pain characteristics, the coronary risk factors were recorded and all the patients were submitted a physical examination previously determined. Patients with chronic or acute inflammatory/infectious diseases were excluded from the study. Results: Of the 90 patients, 42 (47%) were diabetic, age 62 ± 9 years and 48 (53%) were non-diabetic, age 63 ± 12 years. There were no significant differences in the time from onset of chest pain to admission (4.3 ± 0.6 vs 4 ± 0.5 h, $p=0.83$) and the mean time of chest pain duration (1.5 ± 2.7 vs 1 ± 1.2 h, $p=0.95$). Coronary artery disease was confirmed in 92% of all the patients. There were no significant differences in the others baseline characteristics between groups (gender, coronary risk factors and physical data). There were no differences between median C-reactive protein (1.78 vs 2.23 mg/l, $p=0.74$) and interleukin-6 (0 vs 0 pg/ml, $p=0.31$) between patients diabetic and non-diabetic. In the whole population studied there were a positive correlation between CRP and total cholesterol ($r_s=0.21$, $p=0.5$), CRP and LDL-cholesterol ($r_s=0.22$, $p=0.04$) and between CRP and leukocyte count ($r_s=0.32$, $p=0.02$) in both groups. No correlations were found between inflammatory markers and the others lipid variables. No associations were also found between inflammatory markers and the intra-hospital outcomes. Conclusions: We found no significant difference in the inflammatory activity between the diabetic and non-diabetic patients with unstable angina, suggesting that this clinical picture may increase acute-phase proteins independently of metabolic state. Moreover, increased C-reactive protein was associated with total cholesterol, LDL-cholesterol and leukocyte count in all patients.

Keywords: Acute coronary syndrome, unstable angina, inflammatory markers, diabetes, C-reactive protein.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aggarwal A, Schneider DJ, Sobel BE, Dauerman HL. Comparison of inflammatory markers with diabetes mellitus versus those without before and after coronary arterial stenting. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 924-929.
2. Airaksinen KEJ. Silent coronary artery disease in diabetes: a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia*, 2001; 44: 259-266.
3. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*, 2002; 105: 2595-2599.
4. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, Fuster V. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 7: 472-478.
5. American Heart association: 1999 Heart and stroke Statistical Update. *In American Heart Association*, 1999.
6. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI Risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. *JAMA*, 2000; 284: 835-842.
7. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part II: Acute-phase reactants and biomarkers of endothelial cell activation. *Circulation*, 2006; 113:e152-e155.

8. Bataille R, Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of Interleukin-6 levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum*, 1992; 35:982-983.
9. Baumann H, Gauldie J. Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol Biol Med*, 1990; 7: 147-159.
10. Berliner AB, Navab M, Fogelman AM. Atherosclerosis: basic mechanisms, oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*, 1995; 91:2488-2496.
11. Biasucci LM, Liuzzo G, Colizzi C, Rizzello V. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease. *Ital Heart Journal*, 2001; 2(3): 164-171.
12. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL *et al*. Elevated levels of C-reactive protein at discharge predict recurrent instability. *Circulation*, 1999; 99: 855-60.
13. Boring L, Gosling J, Cleary M. Decreased lesion formation in CCR2 mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*, 1998; 394: 894-897.
14. Bradley RF, Schonfield A. Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Geriatrics*, 1962; 17:322-326.
15. Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia. Guia de Vigilância Epidemiológica, 1998; Cap.5-5: 1-5.
16. Braunwald E, Unstable Angina, a Classification. *Circulation* 1989; 80:410-414.
17. Brogan GX, Peterson ED, Mulgund J, Bhatt DL, Ohman EM, Gibler WB, Pollack CV, Farkouh ME, Roe MT. Treatment disparities in the care of patients with and without diabetes presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Diabetes Care*, 2006; 29: 9-14.
18. Bufonn A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, Altamura S, Ciliberto G, Rebuzzi AG, Crea F, Pepys MB, Maseri A. Enhanced Inflammatory Response to Coronary Angioplasty in Patients With Severe Unstable Angina. *Circulation*, 1998; 98: 2370-2376.
19. Bush TL, Miller SR, Golden AL, Hale WE. Selfreport and medical record agreement of selected medical conditions in the elderly. *Am J Public Health*, 1989; 79:1554-56.
20. Calabro P, Willerson J, Yeh E. Inflammatory cytokines stimulate C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 2003; 108: 1930-1932.
21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Grayston JT, Muhlestein B, Giugliano RP, Cairns R, Skene AM. Antibiotic treatment of

- Chlamydia pneumoniae* after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2005;352:1646:1654.
22. Castell JV, Geiger T, Gross V, Andus T, Walter E, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Plasma clearance, organ distribution and target cells of interleukin-6/hepatocyte-stimulating factor in the rat. *Eur J Biochem*, 1988; 177: 357-361
 23. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, Topol EJ, Ellis SG. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2001; 104:992-997.
 24. Cianflone D, Ciccirilo F, Buffon A. Comparison of coronary angiographic narrowing in stable angina pectoris, unstable angina pectoris and in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1995; 76:215-219.
 25. Correia LCL, Lima JC, Gerstenblith G, Magalhães LP, Moreira A, Barbosa Jr O, Dumet J, Passos LCS, D'Oliveira Jr A, Esteves JP. Correlação entre medidas de proteína C-reativa pelos métodos de nefelometria e turbidimetria em pacientes com angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*, 2003; 81(2):129-132.
 26. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H. A major role for VCAM-1 but not ICAM-1 in early atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2001; 107: 1255-1262.
 27. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. *JAMA*, 1998; 279: 1477-1482.
 28. De Caterina R, Libby P, Peng HB. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*, 1995; 96: 60-68.
 29. De Servi S, Mariani M, Mariani G, Mazzone A. C-Reactive protein increase in unstable coronary disease: cause or effect? *JACC*, 2005; 46: 1496-1502.
 30. I Diretriz de dor torácica na sala de emergência da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*, 2002;79 (Supl II): 1-22.
 31. III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*, 2001;77 (Supl III):1-48.
 32. Doo YC, Han SJ, Lee JH, Cho GY, Hong KS, Han KR, Lee NH, Oh DJ, Ryu KH, RMI CY, Lee KH, Lee Y. Associations among oxidized low-density lipoprotein antibody, C-reactive protein,

- interleukin-6, and circulating cell adhesion molecules in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2004; 93(5): 554-558.
33. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, Komatsu R, Matsuo T, Itabe H, Takano T, Tsukamoto Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001; 103: 1955-1960.
 34. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2002; 25 (Suppl.1): S5-S20.
 35. Falk E, Shah PK, Fuster V. Pathogenesis of plaque disruption. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 492-510.
 36. Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and self-reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; 20:1052-1056.
 37. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GDO, O'Refllly DSJ, Packard CJ, Sattar N. C-Reactive Protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*, 2002; 51:1596-1600.
 38. Gabay C, Kushner I. Mechanism of disease: acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999;340: 448-454.
 39. Gaines Das RE, Poole S. The international standard for interleukin-6: evaluation in an international collaborative study. *J Immunol Methods*, 1993; 160:147-153.
 40. Geerlings ES, Stolk RP, Camps MJL, Netten PM, Hoekstra JBL, Bouter KP, Bravenboer B, Collet JT, Jansz AR, Hoepelman AIM: Asymptomatic bacteriuria may be considered complication in women with diabetes. *Diabetes Care*, 2000; 23: 744-749.
 41. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, Rogers WJ, Crouse JR, Borrowdale MS, Schron E, Knirsch C. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med*, 2005;352:1637:1645.
 42. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA*, 1999; 281: 1291-1297.

43. Gu L, Okada Y, Clinton S. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein-deficient mice. *Moll Cell*, 1998; 2:275-281.
44. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998; 339:229-34.
45. Hansen H-H, Kjergaard SC, Bulow I, Fog L, Christensen PD. Thrombolytic therapy in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Care*, 1996; 19:1135-1137.
46. Harris TB, Ferruci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger Jr WH, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated Interleukin-6 and C-Reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*, 1999; 106:506-512.
47. Jager A, Van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Von Willebrand factor, C-reactive protein and 5-year mortality in diabetic and non-diabetic subjects: the Horn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999; 19:3071-3078.
48. Kehoe R, Wu S, Leske MC, Chylack LT. Comparing self-reported and physician reported medical history. *Am J Epidemiology*, 1994; 813-18.
49. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, Wians Jr FH, Grundy SM, Lemos JA. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46:464-469.
50. Kilip T, Kimball J. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*, 1967; 20: 457.
51. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998; 21: 1414-1431.
52. Koenig W, Sund M, Frolich M *et al.* C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation*, 1999; 99:237-42.
53. Ladeia AM, Stefanelli E, Ladeia-Frota C, Moreira A, Hiltner A, Adan L. Association between elevated serum C-reactive protein and triglyceride levels in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2006; 29: 424-426.
54. Lagrand W, Niessen H, Wolbink G, Jaspars L, Visser C, Verheugt F, Meijer C, Hack C. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation*, 1997. 95: 97-103.

55. Lechleitner M, Koch T, Herold M, Dzien A, Hoppichler F: Tumors necrosis factor- α plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors. *J Intern Med*, 2000; 248:67-76.
56. Lee RT, Yamamoto C, Feng AY. Mechanical strain induces specific changes in the synthesis and organization of proteoglycans by vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 2001.276: 13847-13851.
57. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 1995; 91:2844-2850.
58. Lima JCC, Correia LCL, Silva AM, Lima DL. Usando a proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-AS) como preditor de doença cardiovascular. *NewsLab*, 2000; 41: 164-166.
59. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin-6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease. *JAMA*, 2001; 286: 2107-113.
60. Liuzzo G, Luigi M, Biasucci L *et al.* The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid. A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, 1994;331:417-24.
61. Lopez-Jimenez F, Goldman L, Johnson PA. Effect of diabetes mellitus on the presentation and triage of patients with acute chest pain without known coronary artery disease. *Am J Med*, 1998; 105:500-505.
62. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation*, 1996; 94: 928-931.
63. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L, Morris J, Sweetnam PM, Elwood PC. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J*, 2000; 21:1584-1590.
64. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care*, 2000; 23:1278-1283
65. Morrone G, Ciliberto G, Oliviero S, Arcore R, Dente L, Content J, Cortese R. Recombinant interleukin-6 regulates the transcriptional activation of a set of human acute phase genes. *J Biol Chem*, 1988; 263: 12554-12558.
66. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-Reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31:1460-65.
67. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, Neumann FJ. Inflammation and long-term

- mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation*, 2002; 105: 1412-15.
68. National Center for Health Statistics US, 1998. Washington DC: Government Printing Office, 1998.
 69. Panju A, Hemmelgarn B, Guyatt G, Simel D. Is this patient having a myocardial infarction? . *JAMA*, 1998; 280:1256-1263.
 70. Pasceri V, Willerson J, Yeh E. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000; 102:2165-2168.
 71. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. *Circulation*, 2003; 107:499-511.
 72. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-Reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2001; 286:327-334.
 73. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Mathias M, Hennekens, CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, 1998; 98: 731-3.
 74. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 1997; 336: 973-979.
 75. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and others markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000; 342: 836-843.
 76. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*, 2001; 344:1959-1965.
 77. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring J, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* ,2002; 347:1557-1565.
 78. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*, 2001; 285: 2481-2485.

79. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003; 107: 363-369.
80. Roffi M; Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart Journal*, 2004; 25(3): 190-8.
81. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*, 1973; 180:1332-1339.
82. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993; 362:801-809.
83. Ross R: Atherosclerosis : an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999; 340: 115-126.
84. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PWF. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke*, 2001; 32: 2575-2579.
85. Sanchez PL, Morinigo JL, Pabon P, Martin F, Piedra I, Palacios IF, Martin-Luengo C: Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*, 2004; 90:264-269.
86. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, Kok A, Emeis JJ, Drager AM, Doni A, Van Hinsbergh VW, Stehouwer CD. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type-1 diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia*, 1999; 42:351-357.
87. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P, Fuller JH, Stehouwer CD: Vascular Risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26: 2165-2173.
88. Schulze MB, Rifai N, Rimm EB, Stampfer MJ, Li T, Hu FB. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 889-894.
89. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Rönnemaa T. *Diabetes Care*, 2006; 29: 329-333.
90. Spencer AE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Validity of self-reported height and weight in 4808 EPIC-Oxford participants. *Public Health Nutrition*, 2002; 5(4), 561-565.
91. Stapleton A: Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med*, 113 (Suppl. 1A): 80S-84S, 2002.

92. Stewart RAH, White HD, Kirby AC, Heritier SR, Simes RJ, Nestel PJ, West MJ, Colquhoun DM, Tonkin AM. White blood cell count predicts reduction in coronary heart disease mortality with pravastatin. *Circulation*, 2005; 111: 1756-1762.
93. Topper JN, Cai J, Falb D. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93: 10417-10422.
94. Torzewsky J, Torzewsky M, Bowyer D, Frolich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998; 18:1386-1392.
95. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Kennedy JW, Schloss M, Tristani F *et al*. Exercise stress testing: correlation among history of angina, ST-segment response and prevalence of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *N Eng J Méd*, 1979; 301(5): 230-5.
96. West Ne, RuyGrok PN, Disco CM, Webster MW, Lindeboom WK, O'Neil WW, Mercado NF, Serruys PW. Clinical and angiographic predictor of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation*, 2004; 109(7): 867-73.
97. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Prateley RE, Tataranni PA: Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis*, 2002; 161: 233-242.
98. Wilson PWF, Kannel WB. Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis. In: Ruderman N, Williamson J, Brownlee M, Eds. *Hyperglycemia, diabetes, and vascular disease*. New York: Oxford University Press, 1992:21-9.
99. Zwaka T, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low-density lipoprotein uptake by macrophages: implication for atherosclerosis. *Circulation*, 2001; 103: 1194-1197.

ANEXO 1

Classificação da Angina Instável de Braunwald

Evento de	Descrição	
I	Início recente da angina severa ou angina acelerada; nenhuma dor em repouso.	
II	Angina de esforço recente, mas não nas 48 horas anteriores à admissão.	
III	Angina de repouso recente, mas não nas 48 horas anteriores à admissão.	
Circunstâncias Clínicas		
A (angina secundária)	Angina na presença de condições extracardíacas que intensificam a isquemia	14,10%
B (angina primária)	Angina na ausência de condições extracardíacas	8,50%
C (angina pós-Infarto)	Angina 2 semanas após IAM*	19,59%
Intensidade do Tratamento		
1	Na ausência de tratamento para angina estável crônica	
2	Na ausência de tratamento para angina estável crônica	
3	A despeito de máximo tratamento farmacológico antiisquêmico	

ANEXOS

* Infarto Agudo do Miocárdio

ANEXO 1.

Classificação de Angina Instável de Braunwald

Classificação	Definição	Morte ou IAM em 1 ano
Severidade		
I	Início recente de angina severa ou angina acelerada; nenhuma dor em repouso.	7,30%
II	Angina de repouso no mês anterior mas não nas 48 horas anteriores a admissão.	10,30%
III	Angina de repouso nas 48 horas anteriores à admissão.	10,80%
Circunstâncias Clínicas		
A (angina secundária)	Angina na presença de condições extracardíacas que intensificam a isquemia	14,10%
B (angina primária)	Angina na ausência de condições extracardíacas	8,50%
C (angina pós-infarto)	Angina 2 semanas após IAM*	18,50%
Intensidade do Tratamento		
1	Na ausência de tratamento para angina estável crônica	
2	Na vigência de tratamento para angina estável crônica	
3	A despeito de máximo tratamento farmacológico antiisquêmico.	

* Infarto Agudo do Miocárdio

Circulation, 1989;80:410-414.

ANEXO 2

Ficha clínica – Tese de Mestrado

NOME _____		SEXO <u>M</u> <u>E</u>		TELEFONES _____		IDADE: _____ anos			
REGISTRO _____		SEXO <u>M</u> <u>E</u>		NÚMERO _____		RAÇA _____			
ENDEREÇO _____		SEXO <u>M</u> <u>E</u>		NÚMERO _____		COMPLMTO _____			
CIDADE _____		SEXO <u>M</u> <u>E</u>		NÚMERO _____		ÚLTIMA REFEIÇÃO: _____			
ADMISSÃO / /		ALTA / /		NOTA DOR / /					
TIMI RISK		AAS	MNM POSIT	IDADE ? 65	DAC +				
2XDOR 24 H			INFRA>1,0	+3 FTR RISCO	TOTAL				
ANGINA		PRECORDIAL	IRR D MMSS	SUDORESE	T>10 E <30				
		IRRAD MSE	IRR D MAND	NÁUSEAS	ALIV.NITRT				
DIABETES		TEMP.(ANOS)	GLICEMIA(ed)	VÔMITOS					
TRATMTO		INSULINA	TIPO	HBA1C(ed)					
		HIP.ORAL	NOME	DOSE/DIA					
		HIP.ORAL	NOME	DOSE/DIA					
FAT.RISCO		DIETA	NÃO TRATA	TRT REGULAR	S	N			
		HAS	OBSIDADE	ANT.FAM		DÇ.VSC PER			
		DISLIPIDEMIA	SEDNTRISM	REP.HORM		OTRS			
		DAC	RM	TEMPO		VZS			
			PTCA	TEMPO		VZS			
			IAM PRÉVIO	TEMPO		VZS			
		TABGSMO	CIGARR/DIA	TEMPO					
		EX-TBG	CIGARR/DIA	DEIXOU		USOU			
INFECÇÕES		FEBRE RCTE	QXS URIN?	QUAIS?					
		CIRGIA RECTE	QXS GINEC?	QUAIS?					
		TRAUMA RCT	QXS OTRRIN	QUAIS?					
D.CRONICA		<u>S</u> <u>N</u>	AUTOIMUNE	INFECIOSA					
			NEOPLSICA	OUTRAS					
TRT.DOMICL.		B-BLOQ	ESTATINA	IECA	DIURETICO				
		ANT.CALCIO	FIBRATO	ARADOIS	AAS				
		CLOPIDGREL	NITRATO	BLQ.ALFA	AMIDRONA				
		OUTROS							
TRT INTERN		B-BLOQ	ESTATINA	IECA	DIURETICO				
		ANT.CALCIO	FIBRATO	ARADOIS	AAS				
		CLOPIDGREL	NITRATO	BLQ.ALFA	AMIDRONA				
		OUTROS							
EXAME FIS.		PA	X mm/Hg	PULSO	bpm	TEMP	oC	FR	inc/min
		PESO	kg	ALTURA	m	IMC			
		GLASGOW	pts	CRPT BSE D		CRPT BSE E		EAP	
		ESTSE JGLAR		CRPT 2/3 D		CRPT 2/3 E		SD FM	
		SS FAO		SD FAO		SS FM			
		B3		B4		KILLIP			
		OUTROS							
DESFECHOS		MORTE CV	ICC NOVA	IAM					
		HOSPTEL/DIAS	UCO/DIAS						
ECG		NORM./INESP	SUPRA ST	INFRA ST	INV T				
		BRE	FA	BAV	ZEI				
		OUTROS							
ECG/LOCAL		D2,D3 E AVF	DI E AVL	V1 A V4	V1 A V6				
		V5 E V6	OUTROS						

ANEXO 3

Classe TIMI Risk score

VARIÁVEL	PONTOS
IDADE > 65 ANOS	1
AO MENOS 3 FATORES DE RISCO (TABAGISMO, ANTECEDENTES FAMILIARES, HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES MELLITUS, DISLIPIDEMIA)	1
DAC PRÉVIA (LESÃO > 50%)	1
INFRADESNIVELAMENTO DE ST > 1 MM	1
2 EPISÓDIOS DE ANGINA NAS ÚLTIMAS 24 HORAS	1
USO DE ASPIRINA NOS 7 DIAS ANTERIORES A ADMISSÃO	1
ELEVAÇÃO DE MARCADORES DE NECROSE MIOCÁRDICA	1

JAMA, 2000; 284: 835-842

Baixo Risco : 0 a 2 pontos

Médio Risco : 3 a 4 pontos.

Alto Risco: 5 a 7 pontos.

ANEXO 4.

Classificação de Killip.

Classe	Definição
I	Ausência de Crépitos e B3*
II	Creptos em menos de 50% dos pulmões
III	Creptos em mais de 50% dos pulmões
IV	Choque

* Terceira bulha

Am J Cardiol, 1967.20:457.

No momento esta investigação visa observar alterações sanguíneas que possam ajudar a entender porque os diabéticos apresentam maior risco do que os não diabéticos, de desenvolver doença nas artérias coronárias.

Para o desenvolvimento deste estudo é necessário que na chegada a Unidade sejam colhidos exames laboratoriais de rotina dos participantes, bem como que outros exames específicos de resposta inflamatória em tecidos humanos, como dosagem de Proteína C Reativa e Interleucina 6, sejam realizados com ajuda deste material coletado (sangue). Serão ainda realizados eletrocardiogramas seriados e exame radiológico de tórax.

Deste modo, é necessário a sua autorização para que os dados clínicos relativos ao seu atendimento, registrados no prontuário possam ser utilizados na elaboração de um banco de dados (conjunto de registros) e para que o sangue colhido na admissão seja utilizado na realização dos exames necessários a esta investigação.

Durante a sua internação alguns médicos e acadêmicos de medicina poderão procurá-lo para entrevistá-lo ou examiná-lo.

Todas informações obtidas do seu atendimento serão tratadas de maneira confidencial, não sendo do nosso interesse dados relacionados à sua identidade, que seguramente será preservada. Todos os resultados dos exames realizados serão fornecidos aos pacientes, senão na alta hospitalar, no final da investigação.

Sua colaboração é muito importante para o desenvolvimento do conhecimento científico.

ANEXO 5

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS COM ANGINA INSTÁVEL.

Muito tem sido estudado sobre as causas e as conseqüências da Síndrome de Dor Torácica (dor no peito) **para que no futuro se possam ajudar outros pacientes, com a melhoria na realização de novos exames diagnósticos evoluindo também no desenvolvimento de um melhor tratamento.**

No momento esta investigação visa observar alterações sanguíneas que possam ajudar a entender porque os diabéticos apresentam maior risco do que os não diabéticos, de desenvolver doença nas artérias coronárias.

Para o desenvolvimento deste estudo é necessário que na chegada a Unidade **sejam colhidos exames laboratoriais de rotina dos participantes**, bem como que outros exames específicos de resposta inflamatória em tecidos humanos, como dosagem de Proteína C Reativa e Interleucina 6, sejam realizados com ajuda **deste material coletado (sangue)**. Serão ainda realizados eletrocardiogramas seriados e exame radiológico de tórax.

Deste modo, é necessário **a sua autorização para que os dados clínicos** relativos ao seu atendimento, registrados no prontuário possam ser utilizados na **elaboração de um banco de dados (conjunto de registros)** e para que o **sangue colhido na admissão seja utilizado na realização dos exames necessários a esta investigação.**

Durante a sua internação alguns **médicos** e acadêmicos **de medicina** poderão procurá-lo para **entrevistá-lo** ou **examiná-lo**.

Todas informações obtidas do seu atendimento **serão tratadas de maneira confidencial**, não sendo do nosso interesse dados relacionados à sua identidade, que seguramente **será preservada**. Todos os resultados dos exames realizados serão fornecidos aos pacientes, senão na alta hospitalar, no final da investigação.

Sua colaboração é muito importante para o desenvolvimento do conhecimento científico.

Eu,....., RGfui procurado por Dr. Marçal de Oliveira Huoya ou Dr. Paulo Adriano Leão, ou Acd. Síber Alves, ou Acda. Rafaela Penalva, que me informaram o objetivo deste estudo e me explicaram também que caso eu não deseje participar deste estudo, o meu tratamento médico será realizado sem qualquer prejuízo a minha saúde.

Entendo que minha participação é voluntária e estou ciente que qualquer dúvida que possa ter sobre este estudo poderei contactar com os Médicos responsáveis pelo estudo

(Dr. Marçal de Oliveira Huoya ou Dr. Paulo Adriano Leão, ou Acd. Síber Alves ou Acda. Rafaela Penalva) na Unidade de Dor Torácica do Hospital Santa Izabel ou pelos seguintes telefones: 2548000 (UDT), 3278520 (Consultório de Dr. Marçal) ou 91237990 (Dr. Marçal).

Desta maneira AUTORIZO:

1. A utilização dos dados clínicos relativos ao meu atendimento registrados no prontuário para realização desta pesquisa.
2. O uso do material sanguíneo colhido durante a minha internação para a realização de exames laboratoriais, necessários a esta pesquisa.
3. A visita de Médicos (Dr. Marçal de Oliveira Huoya, Dr. Paulo Adriano Leão) ou Acadêmicos de Medicina (Acd. Síber Alves e Acda. Rafaela Penalva) para ser entrevistado ou examinado pelos mesmos.

NOME DO PACIENTE

DATA

ASSINATURA DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

DATA

TESTEMUNHA

DATA

TESTEMUNHA

DATA

ANEXO 6

Gráfico a partir do artigo de Aggarwal *et al.* (2003)

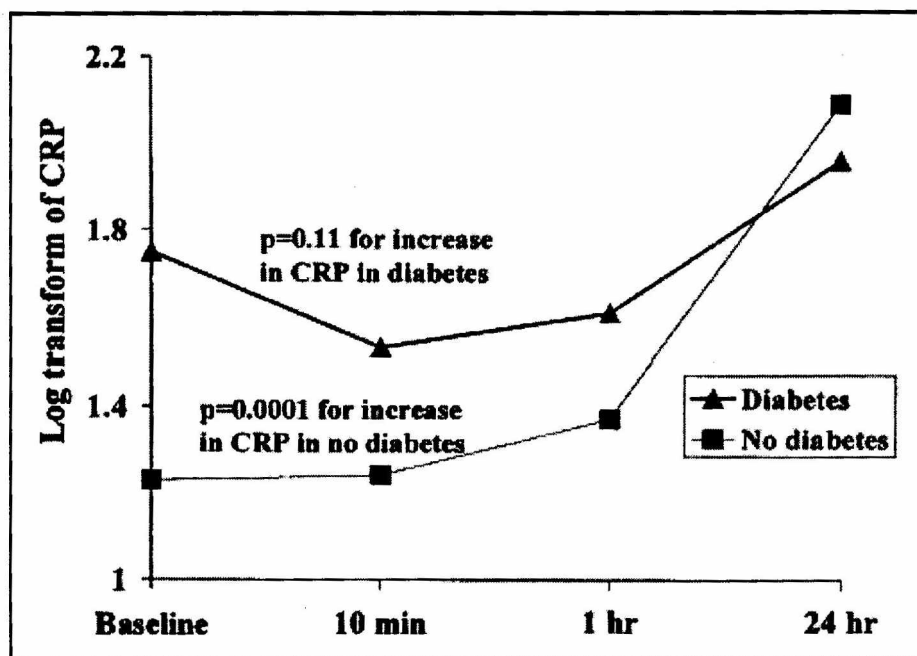


FIGURE 1. Changes in CRP in the first 24 hours after stenting in patients with and without diabetes. A significant difference in the pattern of change of CRP is seen in patients with and without diabetes. Whereas patients with diabetes demonstrate no significant increase in CRP after 24 hours, a highly significant increase in CRP is seen after 24 hours in patients without diabetes.

Am J Cardiol, 2003.;92: 924-929.