ALESSANDRA VANESSA LOPES QUIDIM

**Avaliação de marcadores relacionados à nitração da placa
aterosclerótica e seu papel como preditores de prognóstico na
síndrome coronariana aguda em curto e longo prazo no estudo
Estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana (ERICO)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de Concentração: Educação e Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Carvalho Goulart

**São Paulo
2018**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Quidim, Alessandra Vanessa Lopes

Avaliação de marcadores relacionados à nitração da placa aterosclerótica e seu papel como preditores de prognóstico na síndrome coronariana aguda em curto e longo prazo no estudo Estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana (ERICO) — São Paulo, 2018.

Dissertação (mestrado) — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Educação e Saúde.
Orientadora: Alessandra Carvalho Goulart.

Descritores: 1. Atividade da mieloperoxidase 2. Nitrotirosina 3. Estresse oxidativo 4. Síndrome coronariana aguda 5. Angina instável 6. Infarto do miocárdio 7. Mortalidade 8. Sobrevivência

USP/FM/DBD-379/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla – CRB-8/4901

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Cleusa e Lúcio Quidim,
pelo amor, exemplo, dedicação, desde os meus primeiros passos
até a conquista das minhas mais difíceis caminhadas.*

*Ao meu irmão, Eduardo Quidim,
pelo amor, apoio, generosidade, companheirismo,
presente em todos os momentos da minha trajetória.*

Estaremos sempre unidos.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que mesmo na doença aceitaram participar da pesquisa, sem eles não seria possível essa realização.

A minha orientadora, Dra. Alessandra, pesquisadora ímpar, por me acolher como aluna e acreditar em mim em momentos que nem eu acreditava mais. Minha eterna gratidão.

Aos professores Dr. Itamar, Dra. Airlane e Dr. Fabiano, pela disponibilidade e valiosa contribuição na minha banca de qualificação.

Aos professores Dra. Isabela, Dr. Paulo e Dr. Itamar, pela indispensável contribuição intelectual na confecção dos artigos.

À equipe do Centro de Pesquisa, Tatinha, Roberta, Angelita, Karla, pelo suporte, paciência, ajuda e conversas animadas.

A Laura, Vinicius, Michael, Fabio, Eduardo (meu irmão), pelo profissionalismo, atenção e disponibilidade na confecção dos artigos e dissertação, tais como configuração de imagens, produção de gráficos, revisão ortográfica e formatação final, em curtíssimo espaço de tempo.

Aos meus amigos, Larissa, Tatiana, Mayson, Gisele, colegas de pós-graduação, por tornar menos árduo o processo de expertise em formação científica, cumprindo os créditos comigo, discutindo bioestatística, por me ouvirem e incentivarem em momentos tensos.

Aos meus amigos, Van, Fer, Ale, Paula, Fanny, Polly, Inga, Tiemi, Santana, Mari, Marcos, Sebastião, Fernanda, Pri, Jacqui, Emerson, agentes de alegria, pelos momentos de bom humor e descontração, me animando no entardecer com muito café, pão de queijo, croassinho etc.

Aos meus colegas do plantão noturno da UTI Cirúrgica do InCor, onde tive (e tenho) a oportunidade singular de crescer e aprender muito nesses 10 anos que se completaram.

À liderança de Enfermagem, Cida, Adriano, Alaíde, Ângela, Ticiane e Cecília, por me ajudarem sempre que possível, trocando os meus plantões, folgas e período de férias.

A todos os professores, da alfabetização a pós-graduação, que muito contribuíram para minha formação pessoal e profissional.

Por fim, a cada um em particular, que torceram por mim e me incentivaram até a linha de chegada!

EPÍGRAFE

*Dream on,
And dream until your dream comes true*

Steven Tyler

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de “International Committee of Medical Journals Editors” (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com “*List of Journals Indexed in Index Medicus*”.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	X
LISTA DE QUADROS	XIII
LISTA DE FIGURAS	XIV
LISTA DE TABELAS	XVII
RESUMO	XVIII
ABSTRACT	XX
1. INTRODUÇÃO	21
1.1 Identificação da proposta	21
1.2 Epidemiologia da doença cardiovascular no contexto mundial e brasileiro	22
1.3 Marcadores inflamatórios envolvidos na nitração das placas: mieloperoxidase e nitrotirosina	23
1.3.1 Mieloperoxidase	23
1.3.2 Nitrotirosina	24
2. OBJETIVO	27
3. MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1 População e área de estudo	28
3.2 Definição de Síndrome Coronariana Aguda (SCA) no estudo ERICO	29
3.3 Instrumentos para Avaliação dos Participantes	30
3.3.1 Questionário ERICO – Inicial (Anexo 01)	30
3.3.2 Questionário ERICO – 30 dias (Anexos 02)	30
3.3.3 Questionário ERICO – 6 meses e anual (Anexos 03)	30
3.3.4 Exames Laboratoriais	30
3.3.5 Dosagem da atividade da mieloperoxidase	31
3.3.6 Dosagem da nitrotirosina	31
3.3.7 Mortalidade	32
3.3.8 Análise estatística	33
4. RESULTADOS	35
4.1 Características sócio-demográficas e clínicas	35
4.1.1 Atividade da Mieloperoxidase	35
4.1.2 Nitrotirosina	37

4.2	Lipídios, inflamação e atividade de atividade da MPO e nitrotirosina	39
4.2.1	Atividade da mieloperoxidase	39
4.2.2	Nitrotirosina	44
4.3	Letalidade e níveis de atividade da MPO e nitrotirosina na fase aguda e subaguda pós-SCA	50
4.4	Mortalidade e sobrevida segundo níveis de atividade da MPO e nitrotirosina na fase aguda e subaguda pós-SCA	50
4.4.1	Atividade da MPO	51
4.4.2	Nitrotirosina	54
5.	DISCUSSÃO	57
5.1	Mieloperoxidase	57
5.2	Nitrotirosina	61
5.3	Forças do Estudo	64
5.4	Limitações do Estudo	64
6.	Conclusão	66
7.	Perspectivas	67
8.	Anexos	68
8.1	Questionário ERICO – Inicial (Anexo 01)	69
8.2	Questionário ERICO – 30 dias (Anexos 02)	77
8.3	Questionário ERICO – 6 meses e anual (Anexos 03)	89
8.4	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 04)	109
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
10.	APÊNDICE	119
10.1	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-HU/USP)	120

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AI	Angina Instável
Apo B-100	apolipoproteína B-100
CEP HU-USP	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
Cl-	cloro
CO₂	Dióxido de carbono
CT	colesterol total
DAC	doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DIC	doenças isquêmicas do coração
DLP	dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
ECG	Eletrocardiograma
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
EMI	espessura média intimal
eNOS	enzima óxido nítrico sintetase
ERICO	estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana
<i>et al.</i>	e outros
FAVs	fístulas arteriovenosas
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
GMPc	monofostato de guanosina cíclico
h	hora
HR	Razão de Riscos, do inglês “ <i>hazard ratio</i> ”
H₂O₂	peróxido de hidrogênio
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HClO	ácido hipocloroso
HDL-C	HDL colesterol
HR	Hazard Ratio
HU-USP	Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
IAM	infarto agudo do miocárdio

IAMCSST	IAM com supra-desnívelamento do segmento ST
IAMSSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem supra-desnívelamento do segmento ST
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ICP	intervenção coronária percutânea
IAM	infarto agudo do miocárdio
InCor	Instituto do Coração
iNOS	forma induzida da NOS
IPAQ	<i>“International Physical Activity”</i>
IIQ	Intervalo Interquartil
Kruskal-Wallis	teste estatístico
LABiN	Laboratório de Aterosclerose e Bioquímica Nutricional
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LDL-C	LDL colesterol
MPO	mieloperoxidase
NO	óxido nítrico
NO2-	nitrito
NT	nitrotirosina
O2-	ânion superóxido
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONOO-	peroxinitrito
P	probabilidade de significância
Qui-quadrado	teste estatístico
RMSP	Região Metropolitana de São Paulo
SCA	síndrome coronariana aguda
SST	Supradesnível do segmento ST
TTE	teste de tolerância ao exercício
TG	triglicérides
TMB	tetrametilbenzidina
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
VOP	velocidade de onda de pulso
vs.	<i>versus</i>
ATV	angina torácica vasoespástica
%	Porcentagem

=	Igual
±	Desvio padrão
<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual
≥	Maior igual
μg / L	micrograma/ Litro
μg / ml	micrograma/ ml
μmol / mol	micromol/ mol
mU / ml	miliunidades/ mililitro
ng / ml	nanograma por mililitro
nmol / L	nanomol/ Litro
Pm	picometro
U \ L	Unidades/ Litro

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios de inclusão no Estudo ERICO	19
-----------------	---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição do colesterol total durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)	39
Figura 2	Distribuição do triglicérides durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)	40
Figura 3	Distribuição do HDL-Colesterol durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)	40
Figura 4	Distribuição do LDL-Colesterol durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)	41
Figura 5	Distribuição do colesterol total durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)	42
Figura 6	Distribuição do triglicérides durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)	42
Figura 7	Distribuição do HDL-Colesterol durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)	43

Figura 8	Distribuição do LDL-Colesterol durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)	44
Figura 9	Distribuição do colesterol total durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)	45
Figura 10	Distribuição do triglicérides durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)	45
Figura 11	Distribuição do HDL-Colesterol durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)	46
Figura 12	Distribuição do LDL-Colesterol durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)	47
Figura 13	Distribuição do colesterol total durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)	47
Figura 14	Distribuição do triglicérides durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)	48
Figura 15	Distribuição do HDL-Colesterol durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)	49

Figura 16	Distribuição do LDL-Colesterol durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)	49
Figura 17	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade geral, segundo a atividade da mieloperoxidase, em até quatro anos de seguimento entre os participantes do estudo ERICO	51
Figura 18	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade cardiovascular, segundo a atividade da mieloperoxidase, em até quatro anos de seguimento entre os participantes do estudo ERICO	51
Figura 19	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por infarto do miocárdio fatal, segundo a atividade da mieloperoxidase, em até quatro anos de seguimento entre os participantes do estudo ERICO	52
Figura 20	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade geral, segundo níveis de nitrotirosina, em até quatro anos de seguimento entre os participantes do estudo ERICO	54
Figura 21	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade cardiovascular, segundo níveis de nitrotirosina, em até quatro anos de seguimento entre os participantes do estudo ERICO	54
Figura 22	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por infarto do miocárdio fatal, segundo níveis de nitrotirosina, em até quatro anos de seguimento entre os participantes do estudo ERICO	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características da admissão hospitalar pelo evento índice dos 342 participantes da coorte ERICO, de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase	36
Tabela 2	Características da admissão hospitalar pelo evento índice dos 342 participantes da coorte ERICO, de acordo com os tercís de nitrotirosina	38
Tabela 3	Evento fatal em 180 dias, 1 ano, 2 anos e 4 anos na coorte ERICO, de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO) e nitrotirosina (NT)	50
Tabela 4	Razão de risco cumulativa (RR) [Intervalo de Confiança 95% (IC 95%)] para mortalidade geral, cardiovascular e por IAM fatal nos 342 participantes da coorte ERICO, de acordo com a distribuição dos tercís de atividade da mieloperoxidase	53
Tabela 5	Razão de risco cumulativa (RR) [Intervalo de Confiança 95% (IC 95%)] para mortalidade geral, cardiovascular e por IAM fatal nos 342 participantes da coorte ERICO, de acordo com a distribuição dos tercís de nitrotirosina	56

RESUMO

Quidim AVL. *Avaliação de marcadores relacionados à nitração da placa aterosclerótica e seu papel como preditores de prognóstico na síndrome coronariana aguda em curto e longo prazo no estudo Estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana (ERICO)* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: Poucos estudos avaliaram marcadores inflamatórios associados à nitração da placa aterosclerótica no prognóstico da doença arterial coronariana (DAC). Assim, o objetivo deste estudo é analisar a influência dos níveis de atividade da mieloperoxidase (MPO) e nitrotirosina (NT) na sobrevida em curto e longo prazo, em uma coorte prospectiva de síndrome coronariana aguda (SCA), Estratégia de Registro de Síndrome Coronariana Aguda (estudo ERICO). **Métodos:** Avaliou-se a influência da atividade da MPO e dos níveis de NT, ambos dosados até 10 dias após a síndrome coronariana aguda (SCA), em relação à mortalidade em até 4 anos de seguimento. A atividade da MPO e os níveis de NT, coletados durante a fase aguda e subaguda do início dos sintomas da síndrome coronariana aguda (SCA) (infarto do miocárdio (IAM) com supra e sem supra do segmento ST e angina instável), foram avaliados em 342 pacientes. Em 180 dias, 1 ano, 2 anos e 4 anos foram calculadas as taxas de letalidade geral, assim como as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier e os modelos de regressão logística de Cox com respectivas razões de risco (RR) cumulativas (intervalo de confiança de 95%; IC 95%), de acordo os tercis de atividade da MPO e de NT para mortalidade (geral, cardiovascular e por IAM fatal). As RR cumulativas para atividade da MPO e NT foram calculadas sem ajuste, ajustadas por idade e sexo e com ajuste adicional para tabagismo, diabetes, hipertensão e níveis de colesterol LDL e HDL. **Resultados:** No geral, o valor mediano para a atividade da MPO foi de 29,6 mU / ml (variação: 1,8 a 282,1 mU / ml) e NT foi de 208,33 nmol / L (variação: 3,09 a 1.500,00 nmol / L), independentemente do subtipo de SCA. Durante o seguimento de 4 anos, observamos 55 (16,1%) óbitos. A taxa de sobrevida global foi de 287 (83,9%) (tempo mediano de sobrevida foi 2.319, IIQ: 2.235-2.402 dias). A atividade de MPO e os níveis de NT não se associaram com as taxas de letalidade e nem de sobrevivência (mortalidade geral, cardiovascular e por IAM fatal) pelas RR de 180 dias até 4 anos de seguimento. **Conclusões:** A atividade da MPO, assim

como, os níveis de NT não foram preditores de morte após SCA em curto e longo prazo no estudo ERICO.

Descritores: atividade da mieloperoxidase; nitrotirosina; estresse oxidativo; síndrome coronariana aguda; angina instável; infarto do miocárdio; mortalidade; sobrevivência.

ABSTRACT

Quidim AVL. *The prognostic value of markers related to atherosclerotic plaque nitration in coronary heart disease: long-term evaluation in the Acute Coronary Syndrome Registry Strategy (ERICO study)* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: Few studies have evaluated inflammatory markers associated with atherosclerotic plaque nitration in the prognosis of coronary artery disease (CAD). Thus, the objective of this study is to analyze the influence of levels of myeloperoxidase (MPO) activity and nitrotyrosine (NT) on short- and long-term survival in a prospective cohort of acute coronary syndrome (ACS), Coronary Syndrome Registry Strategy Acute (ERICO study). **Methods:** The influence of MPO activity and NT levels, both dosed up to 10 days after acute coronary syndrome (ACS), was evaluated in relation to mortality up to 4 years of follow-up. The MPO activity and NT levels, collected during the acute and subacute phase of the onset of ACS symptoms (myocardial infarction (MI) with supra and non-ST-segment elevation and unstable angina), were evaluated in 342 patients. Overall, case-fatality rates, as well as, Kaplan-Meier survival curves and Cox logistic regression models with cumulative hazard ratios (HR) were calculated for 180 days, 1 year, 2 years and 4 years (range (95% confidence interval, 95% CI), according to tertiles of MPO and NT activity for mortality (overall, cardiovascular and fatal MI). Cumulative RRs for MPO and NT activity were calculated as crude, age and sex-adjusted, and with additional adjustment for smoking, diabetes, hypertension, and LDL and HDL-cholesterol levels. **Results:** Overall, the median value for MPO activity was 29.6 mU / ml (range: 1.8 to 282.1 mU / ml) and NT of 208.33 nmol / L (range: 3, 09 to 1,500.00 nmol / L), regardless of the subtype of ACS. During the 4-year follow-up, we observed 55 (16.1%) deaths. The overall survival rate was 287 (83.9%) (median survival time was 2,319, IIQ: 2,235-2,402 days). MPO activity and NT levels were nor associated with case-fatality neither survival rates (overall, cardiovascular and fatal MI mortality) by HRs from 180 days to 4 years of follow-up. **Conclusions:** MPO activity, as well as, NT levels were not predictors of short- and long-term mortality after ACS in the ERICO study.

Descriptors: myeloperoxidase activity; nitrotyrosine; oxidative stress; acute coronary syndrome; angina, unstable; myocardial infarction; mortality; survivorship.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Identificação da proposta

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo e constituem-se em um grave problema de saúde pública, principalmente em países de renda média baixa (Vedanthan *et al.*, 2014, Moran *et al.*, 2014). Figura-se entre os fatores de risco cardiovasculares (FRCV) clássicos a dislipidemia, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), inatividade física, obesidade, diabetes, dietas não saudáveis e estresse psicossocial.

Inúmeros estudos epidemiológicos, entretanto, têm avaliado os marcadores inflamatórios (proteína C reativa, citocinas, moléculas de adesão, contagem de leucócitos totais) e sua aplicabilidade clínica como preditores de risco para doença cardiovascular (DCV) por estarem aumentados em estágios precoces e tardios de lesões ateroscleróticas (Ross, 1999; Libby *et al.*, 2002; Hansson, 2005). Considerando que a doença isquêmica cardíaca (DIC) é a principal causa de mortalidade no mundo, inclusive no Brasil, e que a sua prevalência está aumentando, é importante aprofundar o estudo acerca dos biomarcadores laboratoriais, tais como mieloperoxidase e nitrotirosina, úteis na avaliação diagnóstica e na estratificação de risco da SCA (Silva e Moresco, 2011; Ribeiro *et al.*, 2016). Pacientes sob alto risco de eventos cardiovasculares ainda não são precocemente identificados e as manifestações súbitas frequentemente demandam procura a emergências por dor torácica. Sendo assim, há uma real necessidade de identificar marcadores séricos adicionais para avaliação de risco de eventos cardiovasculares principalmente relacionados à vulnerabilidade de placa (Buffon *et al.*, 2002; Naruko *et al.*, 2002).

Assim, a mieloperoxidase (MPO) e a nitrotirosina (NT), potenciais biomarcadores de estresse oxidativo associados à nitração da placa aterosclerótica e dano tecidual, emergiram como mediadores inflamatórios na doença arterial coronariana (DAC) através de mecanismos relacionados inflamação, oxidação das lipoproteínas de baixa densidade e consumo de óxido nítrico derivado do endotélio (Podrez *et al.*, 1999; Zhang *et al.*, 2001; Shishehbor *et al.*, 2003) tornando-se, além de marcadores de inflamação (por ativação dos neutrófilos e macrófagos), também marcadores de instabilidade da placa (que precede

a SCA) e promotores de estresse oxidativo (Baldus *et al.*, 2003; Thomson, 2015; Zhang *et al.*, 2001; Tanabe *et al.*, 2014;).

Apesar da importância da oxidação e do processo inflamatório envolvendo a atividade da MPO e NT após SCA, somente um estudo investigou a influência dos níveis de NT na mortalidade por SCA (Heslop *et al.*, 2010) e nenhum estudo investigou a atividade da MPO e mortalidade por SCA.

Portanto o objetivo do presente estudo é avaliar o valor prognóstico de biomarcadores inflamatórios ligados à nitração da placa aterosclerótica pelos níveis de atividade da MPO e NT em indivíduos com síndrome coronariana aguda participantes do estudo ERICO em curto e longo prazo.

1.2 Epidemiologia da doença cardiovascular no contexto mundial e brasileiro

Dados recentes ainda pontuam as doenças cardiovasculares como uma das principais responsáveis pela grande carga de morbimortalidade mundial (17,6 milhões mortes) (GBD, 2017).

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de mortalidade e morbidade no Brasil. Em 2011, a DCV foi responsável por 31% da mortalidade verificada no país e a doença arterial coronariana (DAC), foi responsável por 31% desse montante. No total, a doenças isquêmica do coração (DIC) e a insuficiência cardíaca (IC) foram responsáveis por 39,1% das mortes por DAC (Ministério da Saúde, 2013). Nas últimas décadas, em especial nas Regiões Sul e Sudeste, tem-se observado queda da mortalidade por DAC no Brasil (Mansur e Favarato, 2012). As taxas de mortalidade por DAC no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo (RMSP), em período mais recente (de 1990 a 2009), revelaram manutenção da tendência da queda progressiva observada antes, em todas as faixas etárias estudadas e em ambos os sexos (Mansur e Favarato, 2012; Souza *et al.*, 2006, Ribeiro *et al.*, 2016).

1.3 Marcadores inflamatórios envolvidos na nitração das placas: mieloperoxidase e nitrotirosina

1.3.1 Mieloperoxidase

A Mieloperoxidase (MPO) é uma hemoproteína secretada na circulação pelos granulócitos neutrófilos ativados, que possui potente propriedade pró-oxidativa e pró-inflamatória, além de desempenhar um papel importante na patogênese da desestabilização da doença arterial coronariana (Loria *et al.*, 2008; Raquel *et al.*, 2007).

Estudos sugerem que a mieloperoxidase pode ser utilizada tanto como marcador de doença cardiovascular, proporcionando informações independentes no diagnóstico e prognóstico de pacientes, assim como pode ser um potencial causador da progressão e desestabilização de lesões ateroscleróticas no momento da isquemia aguda. A mieloperoxidase relaciona-se com o desenvolvimento da placa rica em lipídios por oxidação do LDL, disfunção endotelial pelo consumo de óxido nítrico e ativação da cascata de proteases sensibilizando a estabilidade e trombogenicidade da placa aterosclerótica e a resposta tissular a injúria oxidativa e inflamatória e desenvolvimento de manifestações agudas e crônicas da doença cardiovascular (Vita *et al.*, 2004).

Brennan e cols avaliaram os níveis plasmáticos de proteína de MPO como preditor de risco para eventos cardiovasculares em pacientes com dor torácica de origem cardíaca (Brennan *et al.*, 2003). Observou-se que os níveis de mieloperoxidase eram menores no sexo feminino, mas em ambos os sexos foram preditores significativos de risco. Mesmo em pacientes onde se excluiu infarto baseado na medida de troponina T, a elevação dos níveis de mieloperoxidase foi preditora de eventos cardíacos como IAM ou morte no prazo entre 30 dias e seis meses após o evento agudo, mesmo para pacientes com resultados normais de troponina. Outra vantagem é que enquanto os níveis de troponina aumentam em 3-6 horas após injúria miocárdica, os níveis de mieloperoxidase foram significativamente elevados no início dos sintomas, em duas horas, mesmo pacientes com troponina T inicialmente negativa. Esse estudo sugeriu ainda a mieloperoxidase como um marcador de SCA precedendo a necrose e sendo um preditor de risco cardiovascular em curto e longo prazo (Brennan *et al.*, 2003).

A maioria dos estudos investigaram a influência dos níveis de proteína da MPO na mortalidade associada à doença coronariana, mas não investigaram a atividade da MPO. Em geral, avaliaram a proteína da MPO coletada na fase aguda da DAC, inclusive com angina, e mortalidade com resultados satisfatórios (Baldus *et al.*, 2003; Brennan *et al.*, 2003; Mocatta *et al.*, 2007; Heslop *et al.*, 2010).

Recentemente, a atividade da MPO e sua função na doença inflamatória têm sido associada a várias doenças, como trombose de fístulas arteriovenosas (Stolic *et al.*, 2014), oxidação de lipoproteínas (Boudjeltia *et al.*, 2013), fluorose (Zhang *et al.*, 2013), otite média crônica (Garça *et al.*, 2013) e brucelose aguda (Karahocagil *et al.*, 2012).

No entanto, apenas um estudo avaliou a atividade da MPO na aterogênese (Boudjeltia *et al.*, 2013) e ninguém investigou a atividade da MPO na mortalidade pós-SCA. Assim, a compreensão da atividade da MPO e seu efeito inflamatório na DAC necessita ser elucidada.

1.3.2 Nitrotirosina

Muitos estudos têm reportado que o óxido nítrico (NO) modula o tônus dos vasos através de mecanismos dependentes e independentes da formação de monofostato de guanosina cíclico (GMPc), no interior das células lisas vasculares (Szilvassy *et al.*, 2001; Niu *et al.*, 2001; Cayatte *et al.*, 1994). De uma forma geral, no processo de formação das placas ateroscleróticas, a inibição crônica da produção de NO acelera o processo de formação de ateromas, enquanto que o aumento de sua concentração nos vasos pode suprimir o desenvolvimento da aterosclerose ou, ao menos, reduzir o índice de lesões (Naruse *et al.*, 1994; Boulanger *et al.*, 1998). Várias pesquisas têm demonstrado que uma dieta rica em colesterol pode comprometer a sinalização NO-GMPc, devido à formação de espécies reativas de oxigênio, como o peroxinitrito (ONOO-), formado a partir da reação entre o NO e o ânion superóxido (O₂-) (Niu *et al.*, 2001; Cayatte *et al.*, 1994).

Em um experimento utilizando ratos tratados com uma dieta hipercolesterolêmica, verificou-se que ocorre uma diminuição nos níveis de NO e GMPc, e um simultâneo aumento de O₂- e ONOO-, levando a um quadro de hipertensão arterial (Niu *et al.*, 2001). Em outro estudo realizado com coelhos para determinar se níveis de óxido nítrico (NO)

influenciam na aterogênese, pesquisadores demonstraram que a enzima óxido nítrico sintetase (eNOS-/-) parece desempenhar um importante papel antiaterogênico. Por outro lado, durante um processo inflamatório, o alto fluxo de NO liberado a partir da ativação de uma forma induzida da eNOS produz também altas concentrações de ONOO-, gerando nitrotirosina (NT) (Cayatte *et al.*, 1994). A NT é um composto biomarcador de ONOO-, sendo formado a partir da nitração de resíduos de tirosina de determinadas proteínas, como por exemplo, a apolipoproteína B-100 (apo B-100), encontrada nas LDLs. A exposição da LDL ao ONOO- resulta na nitração dos resíduos de tirosina da apo B-100, promovendo subsequente a peroxidação lipídica da lipoproteína, além da depleção de antioxidantes lipossolúveis, como a vitamina E (Hazen *et al.*, 1999; Cayatte *et al.*, 1994).

Neste contexto, estudos de imunohistoquímica e espectrometria de massa têm demonstrado que a NT encontra-se significativamente aumentada em vasos ateroscleróticos humanos, bem como na LDL. De acordo com Hazen e colaboradores (Hazen *et al.*, 1999), em LDLs obtidas a partir de aortas ateroscleróticas humanas, a concentração de NT é aproximadamente cem vezes maior do que em LDLs circulantes, obtidas de voluntários saudáveis.

Estudos determinando a localização da óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) em vasos humanos normais e ateroscleróticos confirmaram a presença de iNOS em vasos ateroscleróticos, nos quais foi especificamente localizada em macrófagos, células espumosas, e na musculatura lisa vascular (Buttery *et al.*, 1996). A distribuição da imunocoloração para a NT, que significa formação de peroxinitrito, foi virtualmente idêntica àquela observada para a iNOS e, também, estava presente em macrófagos, células espumosas e musculatura lisa vascular. Em conclusão, estes estudos têm demonstrado que a expressão estimulada de iNOS associa-se com aterosclerose e que a atividade desta enzima, sob certas condições, promove a formação e a atividade do peroxinitrito. Isto pode ser importante na patologia da aterosclerose, a qual contribui para a peroxidação e lesão vascular (Buttery *et al.*, 1996).

Portanto, como o peroxinitrito reage com grupamento tirosina das proteínas, sua produção pode ser detectada por marcação imunohistoquímica de nitrotirosina nos tecidos (Ye *et al.*, 1996). A importância clínica é reforçada pela marcação de nitrotirosina

encontrada em placas ateroscleróticas, e doenças crônicas degenerativas (Ceriello *et al.*, 2002).

Linfócitos T são capazes de reconhecer a conversão de uma tirosina em uma nitrotirosina, por meio da formação de um novo epítipo resultante da nitração de um resíduo de tirosina em um sítio de contato com o receptor de células T (Hardy *et al.*, 2008; Upmacis, 2008). Portanto, a presença de oxidantes derivados de NO e a consequente nitração das tirosinas podem estar envolvidos na patogênese da doença aterosclerótica (Hardy *et al.*, 2008).

Shishehbor e cols demonstram que níveis sistêmicos de nitrotirosina se correlacionam com a prevalência de doença arterial coronariana (DAC). Os resultados desse estudo sugerem que a nitrotirosina pode servir como um marcador inflamatório para doença arterial coronariana. Foi relatado também que a terapia com estatina promoveu reduções significativas nos níveis de nitrotirosina, os quais foram semelhantes em magnitude a reduções nos níveis de colesterol total e do número de partículas LDL (Shishehbor *et al.*, 2003).

Há evidências crescentes de que a presença de níveis elevados de nitrotirosina (NT) pode desempenhar um papel crucial na determinação da lesão tecidual na aterosclerose (Beckmann *et al.*, 1994; Chisolm e Steinberg, 2000; Tanabe *et al.*, 2014; Thomson, 2015).

2. OBJETIVO

Avaliar o valor prognóstico em curto e longo prazo de marcadores inflamatórios associados à nitração da placa aterosclerótica, especificamente, atividade da mieloperoxidase e nitrotirosina, mensurados entre o momento da admissão hospitalar até 10 dias após o evento agudo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 População e área de estudo

Trata-se de um estudo subsidiário realizado em uma subamostra de participantes do projeto principal ERICO, coorte prospectiva de SCA iniciada em fevereiro de 2009 que incluiu seu último participante em dezembro de 2013 e que, continua em seguimento quanto aos desfechos clínicos (fatais e não fatais) no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP) (Goulart *et al.*, 2013). A saber, o HU-USP caracteriza-se por ser unidade de ensino e pesquisa, com características de média complexidade e com atendimento circunscrito ao Distrito Escola do Butantã cuja população estimada em 2010 é de 428 000 habitantes; com 280 leitos, é o único hospital público com atendimento universal da área (Prefeitura do Município de São Paulo, 2012; Prefeitura do Município de São Paulo, 2015). Ao seu redor encontra-se um pronto-socorro municipal, uma maternidade, 14 unidades básicas de saúde e 4 programas de saúde da família. O Butantã, localizado na zona Oeste da cidade de São Paulo, é um bairro com ampla desigualdade socioeconômica, no qual inclui famílias com renda mensal superior à renda média do município e áreas povoadas por favelas correspondentes a 13,1% de seus habitantes (média de 11,1% da cidade de São Paulo) (Prefeitura do Município de São Paulo, 2015). Por ser um hospital secundário de base comunitária, o HU-USP não realiza procedimentos cardiológicos mais especializados, como cateterismo cardíaco, angioplastia percutânea ou revascularização do miocárdio. Portanto, todos os casos de SCA que necessitam de procedimentos invasivos e tratamento mais especializado são encaminhados para o Instituto do Coração (InCor), hospital público terciário cardiológico vinculado à Universidade de São Paulo.

Todos os pacientes com suspeita de SCA admitidos consecutivamente no serviço de emergência do HU-USP foram convidados para participar do estudo ERICO. De um total de 1.085 casos confirmados de SCA incluídos no estudo ERICO que estão em seguimento em relação ao seu status vital e informações complementares de saúde com foco cardiovascular, participaram deste subestudo 342 participantes que tiveram coleta dos níveis dos biomarcadores nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar a 10 dias do início dos sintomas da SCA (evento índice).

3.2 Definição de Síndrome Coronariana Aguda (SCA) no estudo ERICO

A definição de caso de SCA foi baseada nos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) como segue:

A síndrome coronariana aguda (SCA) engloba um grupo de entidades que incluem infarto agudo do miocárdio com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSSST), infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) ou angina instável (AI) (Thygesen *et al.*, 2007, Mendis *et al.*, 2011).

Segue abaixo critérios de inclusão para o estudo principal (Quadro 1).

Quadro 1 – Critérios de inclusão no Estudo ERICO

1. Ter 18 anos de idade ou mais
2. Diagnóstico de um dos subtipos de SCA de acordo com os critérios abaixo definidos:
 - i. Infarto agudo do miocárdio (IAM): sintomas consistentes com isquemia miocárdica dentro das 24 horas da admissão hospitalar e troponina I acima do valor do percentil 99 e coeficiente de variação abaixo de 10%, conforme o kit utilizado.
 - ii. Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSSST): Presença dos três critérios a seguir: (a) Critério clínico-laboratorial para IAM; (b) Elevação persistente do segmento ST ≥ 1 mm em duas derivações eletrocardiográficas contíguas ou (c) presença de BRE novo ou supostamente novo.
 - iii. Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST): (a) Critério clínico-laboratorial para IAM; (b) Ausência de elevação persistente do segmento ST
 - iv. ≥ 1 mm em duas derivações eletrocardiográficas contíguas bem como ausência de BRE novo ou supostamente novo.
 - v. Angina Instável (AI): Presença dos seguintes critérios: (a) Sintomas compatíveis com isquemia miocárdica nas últimas 24 horas e (b) Ausência de diagnóstico de IAM, associados a pelo menos um dos cinco critérios a seguir:
 - a. história de DAC prévia;
 - b. estratificação de DIC não-invasiva positiva;
 - c. alterações dinâmicas ou evolutivas no ECG;
 - d. troponina I > 0.4 ng/ml (valor acima do percentil 99 para todos os kits utilizados) ou;
 - e. concordância diagnóstica entre dois médicos independentes.
3. Concordar em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.3 Instrumentos para Avaliação dos Participantes

3.3.1 *Questionário ERICO – Inicial (Anexo 01)*

Aborda informações sociodemográficas, antecedentes pessoais e familiares de fatores de risco e doenças cardiovasculares, informações sobre eletrocardiograma e dados laboratoriais de entrada, medicação, história do quadro clínico atual, exame físico da admissão hospitalar, diagnóstico para SCA (IAMCSST, IAMSSST e AI de baixo a alto risco) e outros diagnósticos não relacionados à SCA.

3.3.2 *Questionário ERICO – 30 dias (Anexos 02)*

Aborda informações sobre o status vital, informações sobre recorrência de desfechos cardiovasculares tais como SCA, AVC, procedimentos hemodinâmicos e de revascularização miocárdica, informações sobre o evento agudo, estratificação de risco do evento agudo, medicamento durante o evento agudo, medicações da alta hospitalar, medicamento em uso, exame físico de 30 dias. Além disso, informações sobre nutrição (questionário de frequência alimentar), atividade física (IPAQ- “International Physical Activity”), apneia obstrutiva do sono (Questionário de Berlin) e depressão (“PHQ-9 Prime Health Questionnaire”) também são coletadas.

3.3.3 *Questionário ERICO – 6 meses e anual (Anexos 03)*

Aborda informações sobre status vital, informações sobre recorrência de desfechos cardiovasculares, atualização sobre medicações em uso, atividade física, hábitos de vida, apneia do sono em 180 dias e anualmente.

3.3.4 *Exames Laboratoriais*

Os participantes do projeto ERICO coletaram amostras de sangue na admissão e em 30 dias, entretanto no presente estudo foram analisados dados de biomarcadores

(atividade da MPO e NT) apenas coletados na fase aguda- subaguda pós-SCA (dentro das 24 horas da admissão hospitalar a 10 dias pós-SCA). Além dos marcadores inflamatórios relacionados à nitração da placa aterosclerótica (atividade da MPO e NT) foram coletados pós-jejum noturno de 12 horas os seguintes exames: colesterol total e frações (LDL e HDL), triglicérides, hemograma, creatinina, ureia, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e microalbuminúria em amostra de urina isolada.

3.3.5 Dosagem da atividade da mieloperoxidase

Para analisar a atividade da MPO foram coletadas amostras de sangue em tubos a vácuo de 5 mL com separador em gel para obter o soro, o qual foi dividido em alíquotas e congelado a -80 ° C, com um único ciclo de descongelação antes da análise. O volume do soro foi de 40 µl (20 microlitros por poço para cada paciente devido à análise ser realizada em duplicidade). As amostras foram coletadas na admissão no período de 24 horas a 10 dias do início dos sintomas da SCA. A atividade da MPO foi avaliada utilizando o Kit de Ensaio Colorimétrico de Mieloperoxidase (ab 105156; Abcam, Cambridge, Reino Unido). Este kit detecta a MPO a partir de 0,05 mU / ml. A MPO catalisa a produção de ácido hipocloroso (HClO) a partir do peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e do ânion cloreto (Cl⁻). A MPO também oxida tirosina em um radical tirosil usando peróxido de hidrogênio como agente oxidante. O comprimento de onda utilizado para monitorar a atividade no espectrofotômetro UV foi de 412 nm. Uma unidade de MPO foi definida como a quantidade de MPO que hidrolisa o substrato e gera cloridrato de taurina para consumir 1,0 µmol de TNB por minuto a 25 ° C. Por fim, não há valor de normalidade definido para a atividade da MPO de acordo com a literatura prévia (Stolic *et al.*, 2014; Boudjeltia *et al.*, 2013; Karahocagil *et al.*, 2012).

3.3.6 Dosagem da nitrotirosina

A coleta da amostra de sangue para analisar a nitrotirosina foi realizada em tubos a vácuo com separador em gel, cujo volume foi de 5 ml para obter o soro. Dividiu-se a amostra em alíquotas e congelou-se a -80 ° C, com um único ciclo de descongelação antes da análise. O volume do soro utilizado foi de 200 µl (100 microlitros por poço para cada

paciente, feito em duplicata). Utilizou-se o teste ELISA colorimétrico (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática) e seguimos as instruções do kit (HK501; Hycult Biotech Inc., Plymouth Meeting, PA, EUA). Este kit detecta a NT de 2 nmol / L a 1500 nmol / L. A NT foi determinada pela curva padrão. O comprimento de onda utilizado para monitorar a atividade no espectrofotômetro UV foi de 450 nm. Segundo estudos anteriores, não há valor de referência definido para NT (Shishehbor *et al.*, 2003; Tanabe *et al.*, 2014; Heslop *et al.*, 2010; Kamisaki *et al.*, 1996; Yi *et al.*, 2000).

Ambos biomarcadores descritos acima foram analisados pelo Laboratório de Aterosclerose e Bioquímica Nutricional (LABiN) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). A saber, todas as amostras coletadas pelo laboratório do HU-USP foram acondicionadas segundo técnicas padronizadas e mantidas congeladas até a análise.

3.3.7 Mortalidade

Foram analisados três desfechos fatais em até quatro anos de seguimento: mortalidade geral, cardiovascular e por IAM fatal.

No estudo ERICO, o status vital é investigado periodicamente por uma estratégia de pesquisa, que envolve registros médicos, internações durante o acompanhamento do estudo e atestados de óbito. Os dados de mortalidade e as perdas de informações do participante são verificados anualmente durante o acompanhamento, com a colaboração do sistema de estatísticas de saúde do município de São Paulo (“Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade no Município de São Paulo, PRO-AIM”) e dos órgãos estaduais de saúde (“Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados-SEADE”) e o Ministério da Saúde. Após, todos os dados de mortalidade são revisados e classificados pelos médicos responsáveis pelo estudo, de acordo com a causa da morte. A mortalidade cardiovascular é classificada de acordo com a 10ª versão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): capítulo IX “Doenças do sistema circulatório” ou pelo código ICD-10 R57.0 “Choque cardiogênico”. Além disso, usamos critérios internacionais predefinidos para identificar cada evento (Luepker *et al.*, 2003; Thygesen *et al.*, 2007).

O Comitê de Ética em Pesquisa do HU-USP aprovou o protocolo dessa pesquisa sob o registro CEP-HU/USP: 1634/17 (Goulart *et al.*, 2013).

3.3.8 *Análise estatística*

A análise estatística incluiu a descrição das características dos pacientes de acordo com os tercís dos marcadores inflamatórios (atividade da MPO e NT) coletados na admissão hospitalar até 10 dias pós-SCA. As variáveis categóricas, as quais foram apresentadas em valores absolutos e frequências, foram analisadas pelo teste do Qui-Quadrado. Realizamos o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov para verificar a distribuição das variáveis contínuas, as quais não apresentaram distribuição paramétrica (incluindo atividade da MPO e NT) e, portanto, foram apresentadas em mediana com respectivos intervalos interquartis (IIQ) e analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis. Salienta-se que a variância das variáveis contínuas entre os subgrupos (tercís da atividade da MPO e tercís da NT) foi semelhante.

O papel da atividade da MPO e seu efeito inflamatório na ruptura da placa, lesão tecidual e oxidação lipídica na mortalidade em SCA é pouco compreendido e não está bem definido (Stolic *et al.*, 2014; Boudjeltia *et al.*, 2013; Karahocagil *et al.*, 2012), bem como da nitrotirosina (Shishehbor *et al.*, 2003; Chisolm e Steinberg, 2000; Tanabe *et al.*, 2014; Heslop *et al.*, 2010). Portanto, realizamos uma análise comparativa do perfil lipídico (colesterol total (CT) LDL-colesterol (LDL-C), HDL-colesterol (HDL-C), triglicérides (TG)) na fase aguda (24h-10 dias após a SCA) e subaguda (30 dias após a SCA) através dos tercís da atividade da MPO e NT coletados na fase subaguda pós-SCA.

As taxas de eventos fatais (letalidade) foram avaliadas de acordo os tercís dos marcadores inflamatórios (atividade da MPO e NT) aos 180 dias, um, dois e quatro anos de seguimento pós-SCA. Mortalidade geral, cardiovascular e por IAM fatal foram avaliadas por curvas de sobrevida de Kaplan Meyer e modelos de regressão de Cox; sendo calculadas as estimativas de risco (razão de risco-RR, em inglês: *hazard ratio-HR*) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) em 180 dias, 1, 2 e 4 anos de seguimento. Os HR são apresentados sem ajuste (modelo 1), ajustado para idade-sexo (modelo 2), ajustado para idade, sexo, tabagismo, diabetes, hipertensão, LDL-colesterol e HDL-colesterol (modelo 3). Ajustes adicionais para outras variáveis de confusão tais como uso

de estatinas, índice de massa corporal, obstrução coronariana (nenhuma, uma, duas ou ≥ 3 artérias) e tempo de coleta da atividade da MPO e dos níveis de NT (≤ 24 vs. > 24 horas) também foram realizados.

Todos os testes foram bicaudais com significância $< 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo programa estatístico SPSS versão 24.0.

4. RESULTADOS

4.1 Características sociodemográficas e clínicas

4.1.1 Atividade da mieloperoxidase

Dentre a amostra avaliada foi observado um valor mediano para a atividade da MPO de 29,6 mU / ml (variação: 1,8 a 282,1 mU / ml). Para o 1º tercil, o valor mediano para a atividade da MPO foi de 14,2 mU / ml (1,8 a 21,4 mU / ml), para o 2º tercil foi de 29,6 mU / ml (21,5 a 37,9 mU / ml) e para o 3º foi de 47,73 mU / ml (38,0 a 282,1 mU / ml). A mediana do tempo de coleta dos níveis de atividade da MPO foram 2 dias (24 horas-10 dias). Analisando os níveis de atividade da MPO coletados ≤ 24 vs. > 24 horas, não encontramos diferença estatística em relação aos níveis de atividade da MPO (mediana: 31,34 mU / ml (6,28-282,10 mU / ml) vs. mediana: 29,31 mU / ml (1,80-119,61 mU / ml), $p = 0,44$, respectivamente).

A Tabela 1 mostra as características sociodemográficas e clínicas dos 342 participantes de acordo com os tercis de MPO. Em geral, nossa amostra foi composta por quase 60% de homens (idade mediana de 60 anos), a maioria dos participantes era branca (63,5%), casada (68%) e tinha no máximo o ensino fundamental (77,5%). As características sociodemográficas não diferiram entre os tercis de MPO.

Em relação aos FRCV da admissão hospitalar pelo evento índice, observamos uma maior frequência de fumantes ativos ($p = 0,047$) e uso de aspirina ($p = 0,03$) no terceiro tercil de atividade MPO. Além disso, a frequência de diabetes foi maior no 2º e 3º tercis da MPO. O subtipo de SCA, bem como outros FRCV não foram significativamente associados aos níveis de atividade da MPO.

Tabela 1. Características da admissão hospitalar pelo evento índice dos 342 participantes da coorte ERICO, de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase

Características	Tercis de atividade da MPO			Valor de <i>p</i>
Sociodemográfico	1º (n=114)	2º (n=115)	3º (n=113)	
Idade Mediana, anos (IIQ)*	60 (53-74)	62 (53-68)	59 (51-69)	0,30
Homens (%)	68 (59,6)	59 (51,3)	76 (67,3)	0,049
Raça (cor da pele) (%)				
Branco	73 (64,0)	65 (57,0)	79 (70,5)	0,11
Pardo	36 (31,6)	43 (37,7)	24 (21,4)	
Negro	5(4,4)	5 (4,4)	6 (5,4)	
Asiático	–	1 (0,9)	3 (2,7)	
Estado civil (%)				
Solteiro	20 (17,5)	16 (14,0)	21 (18,8)	0,53
Casado	68 (59,6)	74 (64,9)	66 (58,9)	
Divorciado	5 (4,4)	7 (6,1)	11 (9,8)	
Viúvo	21 (18,4)	17 (14,9)	14 (12,5)	
Escolaridade (%)				
Analfabeto	17 (14,9)	13 (11,3)	16 (14,2)	0,90
Ensino Fundamental	70 (61,4)	72 (62,6)	63 (55,8)	
Ensino Médio	18 (15,8)	21 (18,3)	22 (19,5)	
Ensino Superior	9 (7,9)	9 (7,8)	12 (10,6)	
Fatores de risco cardiovascular				
Tabagismo (%)				
Atual	36 (32,4)	22 (19,5)	43 (38,7)	0,005
Passado	45 (40,5)	40 (35,4)	36 (32,4)	
Nunca	30 (27,0)	51 (45,1)	32 (28,8)	
Índice de massa corpórea, kg/m² (IIQ)	26 (23-29)	27 (24-30)	27 (24-30)	0,43
Obesidade (%)	24 (21,4)	31 (27,2)	28 (25,0)	0,60
Hipertensão (%)	86 (76,8)	94 (83,2)	79 (71,8)	0,13
Diabetes (%)	31 (28,4)	49 (44,1)	36 (34,0)	0,047
Dislipidemia (%)	58 (54,7)	49 (46,2)	53 (55,2)	0,35
Sedentarismo (%)	74 (67,3)	72 (64,9)	86 (78,2)	0,07
Doença coronariana prévia (%)	20 (19,2)	31 (27,9)	28 (26,4)	0,29
Uso prévio de medicação (%)				
Aspirina	25 (23,1)	37 (34,9)	42 (39,6)	0,03
Hipolipemiantes	26 (24,1)	22 (20,8)	27 (25,5)	0,71
Fibrato	2 (1,9)	1 (0,9)	3 (2,8)	0,60
Antiinflamatório	3 (2,8)	1 (1,0)	-	0,18
Corticóide	9 (8,3)	4 (3,8)	7 (6,6)	0,39
Imunossupressores	1 (0,9)	1 (1,0)	1 (0,9)	1,00
Laboratório*				
Contagem de neutrófilos, mm³	6.868 (4.918-9.965)	4.992 (5.230-8.874)	5.168 (5.656-9.804)	0,39
Subtipo de SCA (%)				
Angina	41 (36,0)	27 (23,5)	31 (27,4)	0,18
IAMSSST	41 (36,0)	58 (50,4)	48 (42,5)	
IAMCSST	32 (28,1)	30 (26,1)	34 (30,1)	
Obstrução arterial coronariana (%)				
Nenhuma	18 (20,2)	13 (14,1)	14 (14,6)	0,89
1 artéria	35 (39,3)	39 (42,4)	45 (46,9)	
2 artérias	19 (21,3)	22 (23,9)	19 (19,8)	
> 3 artérias	17 (19,1)	18 (19,6)	18 (18,8)	

Valores de *p* foram obtidos do teste Qui-quadrado para variáveis categóricas e do teste Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

*Variáveis contínuas são representadas em mediana e intervalo interquartil (IIQ).

IAMSSST: Infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST; IAMCSST: Infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST.

Obstrução arterial coronariana: obstrução maior que 50% diagnosticado pela angiografia.

4.1.2 Nitrotirosina

Nesse estudo, o valor mediano dos níveis de NT foi de 208,33 nmol / L (variação: 3,09 a 1500,00 nmol / L). Referente ao 1º tercil, o valor mediano para os níveis de NT foi de 51,73 nmol / L (variação: 3,09 a 124,91 nmol / L), para o 2º tercil foi de 208,33 nmol / L (variação: 125,36 a 346,67 nmol / L) e para o 3º tercil foi de 581,75 nmol / L (variação: 346,73 a 1500,00 nmol / L). Embora os níveis de NT coletados em 24 horas após o evento agudo tenham sido menores do que aqueles coletados mais de 24 horas, não encontramos diferença estatística em relação aos níveis de NT (164,90 *vs.* 218,35 nmol / L, $p = 0,36$, respectivamente).

As características de base da admissão hospitalar da amostra de acordo com os tercis de NT estão descritas na Tabela 4. Dentre os 342 participantes (idade mediana: 60 anos) quase 60% eram do sexo masculino, a maioria dos participantes era branca (63,8%), casada (61,2%) e o ensino fundamental (59,9%) foi o ápice de formação educacional. Em relação às características sociodemográficas, encontramos maior frequência de homens que mulheres, particularmente no 2º tercil de NT (67,5% *vs.* 32,5%, $p = 0,03$). Outras características, bem como frequências de FRCV, uso de medicação prévia e subtipo de SCA não diferiram entre os tercis de NT.

Tabela 2. Características da admissão hospitalar pelo evento índice dos 342 participantes da coorte ERICO, de acordo com os tercís de nitrotirosina				
Características	Tercís de nitrotirosina			Valor de <i>p</i>
Sociodemográfico	1° (n=113)	2° (n=111)	3° (n=114)	
Idade Mediana, anos (IIQ)*	62 (54-70)	59 (51-70)	61 (53-69)	0,35
Homens (%)	69 (60,5)	77 (67,5)	57 (50,0)	0,03
Raça (cor da pele) (%)				
Branco	74 (64,9)	74 (66,1)	69 (60,5)	0,11
Pardo	36 (31,6)	29 (25,9)	38 (33,3)	
Negro	4 (3,5)	5 (4,5)	7 (6,1)	
Asiático	—	4 (3,6)	—	
Estado civil (%)				
Solteiro	20 (17,5)	15 (13,3)	22 (19,5)	0,79
Casado	69 (60,5)	74 (65,5)	65 (57,5)	
Divorciado	9 (7,9)	8 (7,1)	6 (5,3)	
Viúvo	16 (14,0)	16 (14,2)	20 (17,7)	
Escolaridade (%)				
Analfabeto	14 (12,3)	18 (15,8)	14 (12,3)	0,22
Ensino Fundamental	71 (62,3)	57 (50,0)	77 (67,5)	
Ensino Médio	19 (16,7)	27 (23,7)	15 (13,2)	
Ensino Superior	10 (8,8)	12 (10,5)	8 (7,0)	
Fatores de risco cardiovascular				
Tabagismo (%)				
Atual	30 (27,0)	39 (35,1)	32 (28,3)	0,13
Passado	38 (34,2)	33 (29,7)	50 (44,2)	
Nunca	43 (38,7)	39 (35,1)	31 (27,4)	
Índice de massa corpórea, kg/m² (IIQ)	27 (24-30)	26 (23-29)	27 (24-30)	0,39
Obesidade (%)	31 (27,7)	25 (22,1)	27 (23,9)	0,61
Hipertensão (%)	88 (79,3)	86 (77,5)	85 (75,2)	0,77
Diabetes (%)	46 (43,0)	31 (29,0)	39 (34,8)	0,10
Dislipidemia (%)	58 (56,3)	49 (49,0)	53 (50,5)	0,54
Sedentarismo (%)	83 (74,8)	70 (64,2)	79 (71,2)	0,22
Doença coronariana prévia (%)	31 (29,2)	21 (19,4)	27 (25,2)	0,25
Uso prévio de medicação (%)				
Aspirina	40 (38,1)	31 (29,8)	33 (29,7)	0,33
Hipolipemiantes	26 (24,8)	23 (22,1)	26 (23,4)	0,90
Fibrato	—	4 (3,8)	2 (1,8)	0,12
Antiinflamatório	2 (1,9)	1 (1,0)	1 (0,9)	0,77
Corticóide	6 (5,7)	7 (6,7)	7 (6,4)	0,95
Imunossupressores	—	1 (1,0)	2 (1,8)	0,39
Laboratório*				
Contagem de neutrófilos, mm³	6.566 (4.666-9.675)	6.742 (4.751-9.974)	6.643 (4.350-9.500)	0,81
Subtipo de SCA (%)				
Angina	35 (30,7)	29 (25,4)	35 (30,7)	0,20
IAMSSST	54 (47,4)	44 (38,6)	49 (43,0)	
IAMCSST	25 (21,9)	41 (36,0)	30 (26,3)	
Obstrução arterial coronariana (%)				
Nenhuma	14 (15,7)	15 (16,3)	16 (16,7)	0,93
1 artéria	38 (42,7)	42 (45,7)	39 (40,6)	
2 artérias	17(19,1)	19 (20,7)	24 (25,0)	
≥ 3 artérias	20 (22,5)	16 (17,4)	17 (17,7)	

Valores de *p* foram obtidos do teste Qui-quadrado para variáveis categóricas e do teste Kruskal-Wallis para variáveis contínuas.

*Variáveis contínuas são representadas em mediana e intervalo interquartil (IIQ).

IAMSSST: Infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST; IAMCSST: Infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST.

Obstrução arterial coronariana: obstrução maior que 50% diagnosticada pela angiografia.

4.2 Lipídios, inflamação e atividade de atividade da MPO e nitrotirosina

4.2.1 Atividade da mieloperoxidase

As Figuras 1 a 8 mostram a distribuição dos lipídios nas fases aguda e tardia (30 dias após a SCA) e a relação com os tercís de atividade da MPO coletados dentro das primeiras 24 horas da admissão hospitalar até 10 dias do evento índice.

Na fase aguda, níveis progressivos mais altos de CT ($p = 0,001$), TG ($p < 0,001$) e LDL-C ($p = 0,004$) foram verificados pelos tercís de atividade da MPO (Figuras 1, 2 e 4 respectivamente). Não se observou diferença significativa na análise do HDL-C (Figura 3).

Figura 1. Distribuição do colesterol total durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)

Em relação ao 1º tercil da atividade da MPO, a distribuição do CT apresentou um valor mediano de 172 mg/dl (IIQ: 135 a 202 mg/dl), para o 2º tercil foi de 165 mg/dl (IIQ: 136 a 199 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 194 mg/dl (IIQ: 162 a 218 mg/dl), $p = 0,001$ (Figura 1).

Figura 2. Distribuição do triglicérides durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)

Na Figura 2, referente ao 1º tercil da atividade da MPO, a distribuição de TG apresentou um valor mediano de 114 mg/dl (IIQ: 83 a 161 mg/dl), para o 2º tercil foi de 120 mg/dl (IIQ: 98 a 161 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 161 mg/dl (IIQ: 114 a 241 mg/dl), $p < 0,0001$.

Figura 3. Distribuição do HDL-Colesterol durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)

Relativo ao 1º tercil da atividade da MPO, a distribuição do HDL-C apresentou um valor mediano de 38 mg/dl (IIQ: 31 a 48 mg/dl), para o 2º tercil foi de 37 mg/dl (IIQ: 31 a 46 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 36 mg/dl (IIQ: 30 a 42 mg/dl), $p = 0,07$ (Figura 3).

Figura 4. Distribuição do LDL-Colesterol durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)

Para o 1º tercil da atividade da MPO, a distribuição do LDL-C apresentou um valor mediano de 106 mg/dl (IIQ: 79 a 136 mg/dl), para o 2º tercil foi de 97 mg/dl (IIQ: 72 a 124 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 117 mg/dl (IIQ: 93 a 143 mg/dl), $p = 0,004$ (Figura 4).

Na fase tardia pós-SCA, notamos, em geral, uma diminuição nos níveis de lipídios (Figuras 5-8). No entanto, ainda foi observado níveis mais altos de níveis de TG ($p = 0,003$) nos maiores tercís de atividade da MPO (Figura 6). Não houve diferença significativa para o CT, HDL-C e LDL-C (Figuras 5, 7, 8).

Figura 5. Distribuição do colesterol total durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)

Com relação ao 1º tercil da atividade da MPO, a distribuição do CT apresentou um valor mediano de 129 mg/dl (IIQ: 146 a 170 mg/dl), para o 2º tercil foi de 120 mg/dl (IIQ: 137 a 173 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 129 mg/dl (IIQ: 149 a 169 mg/dl), $p = 0,35$ (Figura 5).

Figura 6. Distribuição dos triglicérides durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)

Alusivo ao 1º tercil da atividade da MPO, a distribuição do TG apresentou um valor mediano de 87 mg/dl (IIQ: 112 a 146 mg/dl), para o 2º tercil foi de 90 mg/dl (IIQ: 119 a 151 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 98 mg/dl (IIQ: 139 a 197 mg/dl), $p = 0,003$ (Figura 6).

Figura 7. Distribuição do HDL-Colesterol durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)

Referente ao 1º tercil da atividade da MPO, a distribuição do HDL-C apresentou um valor mediano de 39 mg/dl (IIQ: 34 a 48mg/dl), para o 2º tercil foi de 38 mg/dl (IIQ: 34 a 46 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 37 mg/dl (IIQ: 30 a 45 mg/dl), $p = 0,09$ (Figura 7).

Figura 8. Distribuição do LDL-Colesterol durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO)

Em relação ao 1º tercil da atividade da MPO, a distribuição do LDL-C apresentou um valor mediano de 66 mg/dl (IIQ: 83 a 99 mg/dl), para o 2º tercil foi de 58 mg/dl (IIQ: 75 a 96 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 62 mg/dl (IIQ: 77 a 98 mg/dl), $p = 0,34$ (Figura 8).

No que concerne à inflamação, não encontramos associação significativa com a contagem de neutrófilos nos tercís de atividade da atividade da MPO (vide Tabela 1).

4.2.2 Nitrotirosina

A distribuição de lipídios nas fases aguda e tardia (30 dias após a SCA), de acordo com os tercís de NT (coletado dentro das 24 horas da admissão até 10 dias do evento índice), está representada nas figuras 09-16. Na fase aguda, notamos níveis mais altos de CT no segundo tercil da NT, $p = 0,03$ (Figura 12). Outros lipídios não foram associados à distribuição de NT (Figura 09-12).

Figura 9. Distribuição do colesterol total durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)

A distribuição de CT no 1º tercil de NT apresentou um valor mediano de 172 mg/dl (IIQ: 145 a 203 mg/dl), para o 2º tercil de 189 mg/dl (IIQ: 150 a 221 mg/dl) e para o 3º tercil de 164 mg/dl (IIQ: 136 a 201 mg/dl), $p = 0,03$ (Figura 09).

Figura 10. Distribuição do triglicérides durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)

Referente ao 1º tercil, a distribuição do TG apresentou um valor mediano de 132 mg/dl (IIQ: 102 a 176 mg/dl), para o 2º tercil foi de 140 mg/dl (IIQ: 99 a 204 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 120 mg/dl (IIQ: 95 a 182 mg/dl), $p = 0.38$ (Figura 10).

Figura 11. Distribuição do HDL-Colesterol durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)

Com relação ao 1º tercil, a distribuição do HDL-C apresentou um valor mediano de 37 mg/dl (IIQ: 30 a 44 mg/dl), para o 2º tercil foi de 37 mg/dl (IIQ: 30 a 47 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 36 mg/dl (IIQ: 30 a 45 mg/dl), $p = 0,81$ (Figura 11).

Figura 12. Distribuição do LDL-Colesterol durante a fase aguda após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)

Para o 1º tercil, a distribuição do LDL-C apresentou um valor mediano de 107 mg/dl (IIQ: 81 a 131 mg/dl), para o 2º tercil foi de 117 mg/dl (IIQ: 85 a 143 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 99 mg/dl (IIQ: 80 a 131 mg/dl), $p = 0,08$ (Figura 12).

Na fase tardia (30 dias após a SCA), não houve nenhuma significância na associação entre NT e os lipídios (Figuras 13-16).

Figura 13. Distribuição do colesterol total durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)

Para o 1º tercil, a distribuição do CT apresentou um valor mediano de 146 mg/dl (IIQ: 122 a 176 mg/dl), para o 2º tercil foi de 144 mg/dl (IIQ: 128 a 164 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 145 mg/dl (IIQ: 122 a 172 mg/dl), $p = 0,88$ (Figura 13).

Figura 14. Distribuição do triglicérides durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)

A distribuição do triglicérides no 1º tercil de NT apresentou um valor mediano de 125 mg/dl (IIQ: 92 a 167 mg/dl), para o 2º tercil foi de 118 mg/dl (IIQ: 89 a 163 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 119 mg/dl (IIQ: 92 a 154 mg/dl), $p = 0,77$ (Figura 14).

Figura 15. Distribuição do HDL-Colesterol durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)

Para o 1º tercil, a distribuição do HDL-C apresentou um valor mediano de 39 mg/dl (IIQ: 24 a 47 mg/dl), para o 2º tercil foi de 39 mg/dl (IIQ: 33 a 45 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 36 mg/dl (IIQ: 32 a 47 mg/dl), $p = 0,60$ (Figura 15).

Figura 16. Distribuição do LDL-Colesterol durante a fase tardia 30 dias após a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) dentre os 342 participantes da coorte ERICO de acordo com os tercís de nitrotirosina (NT)

A distribuição do LDL-C no 1º tercil de NT apresentou um valor mediano de 81 mg/dl (IIQ: 60 a 96 mg/dl), para o 2º tercil foi de 81 mg/dl (IIQ: 62 a 97 mg/dl) e para o 3º tercil foi de 77 mg/dl (IIQ: 59 a 101 mg/dl), $p = 0,99$ (Figura 16).

No tocante à inflamação, não encontramos associação significativa com a contagem de neutrófilos nos tercís de NT (vide Tabela 2).

4.3 Letalidade e níveis de atividade da MPO e nitrotirosina na fase aguda e subaguda pós-SCA

A tabela 3 mostra a letalidade conforme os tercís dos níveis de atividade da MPO e de NT aos 180 dias, um, dois e quatro anos após a SCA. Não encontramos diferenças estatísticas para as taxas de letalidade e distribuição de atividade da MPO, assim como também não foram encontrados resultados significantes para a NT.

Tabela 3. Evento fatal em 180 dias, 1 ano, 2 anos e 4 anos na coorte ERICO, de acordo com os tercís de atividade da mieloperoxidase (MPO) e nitrotirosina (NT)				
	180 dias (mortes/total)	1 ano (mortes/total)	2 anos (mortes/total)	4 anos (mortes/total)
Tercís da mieloperoxidase (intervalo)	(7/340)	(12/339)	(25/329)	(44/264)
1º (1,8; 21,4 mU/ml)	2/113 (1,8)	3/113 (2,7)	10/111 (9,0)	16/92 (17,4)
4º (21,5; 37,9 mU/ml)	4/114 (3,5)	7/114 (6,1)	11/111 (9,9)	18/83 (21,7)
3º (38,0; 282,1 mU/ml)	1/113 (0,9)	2/112 (1,8)	4/107 (3,7)	10/89 (11,2)
Tercís de nitrotirosina (intervalo)				
1º (3,09; 124,91 nmol/l)	4/113 (3,5)	6/112 (5,4)	13/108 (12,0)	16/85 (18,8)
2º (125,36; 346,67 nmol/l)	2/113 (1,8)	3/113 (2,7)	5/110 (4,5)	12/94 (12,8)
3º (346,73; 1500,00 nmol/l)	1/114 (0,9)	3/114 (2,6)	7/111 (6,3)	16/85 (18,8)

Valores de p foram obtidos do teste Qui-quadrado.

* P -valor $<0,001$ comparando participantes mortos e vivos.

** P -valor $<0,05$ comparando participantes mortos e vivos.

4.4 Mortalidade e sobrevida segundo níveis de atividade da MPO e nitrotirosina fase aguda e subaguda pós-SCA

Durante seguimento médio de 4 anos de observação, observamos 55 (16,1%) óbitos (6,7% foram devidos a DCV e 2,3% a IAM fatal). A taxa de sobrevida global foi de 287 (83,9%) (mediana de sobrevida foram 2.319 dias, IIQ: 2.235-2.402 dias).

4.4.1 Atividade da MPO

Pelas curvas de sobrevivência de Kaplan, não encontramos diferenças estatisticamente significativas na mortalidade geral, por DCV e por IAM fatal de acordo com os tercís da atividade da MPO (Figuras 17, 18, 19).

Figura 17. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade geral, segundo a atividade da mieloperoxidase, em até quatro anos de seguimento entre os participantes do estudo ERICO

Figura 18. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade cardiovascular, segundo a atividade da mieloperoxidase, em até quatro anos de seguimento entre os participantes do estudo ERICO

Figura 19. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por infarto do miocárdio fatal, segundo a atividade da mieloperoxidase, em até quatro anos de seguimento entre os participantes do estudo ERICO

A Tabela 4 mostra as razões de risco cumulativas (RR) para mortalidade geral, DCV e por IAM fatal de acordo com os tercis de variação de MPO. Não encontramos resultados significativos em nenhum dos períodos avaliados. Inclusive, ajustes adicionais no modelo multivariado para uso de estatinas, índice de massa corporal, obstrução coronariana (nenhuma, uma, duas ou ≥ 3 artérias) e tempo de coleta da atividade da MPO (≤ 24 vs. > 24 horas) não alteraram nossos principais achados.

Tabela 4. Razão de risco cumulativa (RR) [Intervalo de Confiança 95% (IC 95%)] para mortalidade geral, cardiovascular e por IAM fatal nos 342 participantes da coorte ERICO, de acordo com a distribuição dos tercís de atividade da mieloperoxidase

Variação dos tercís de atividade da MPO Razão de risco (IC 95%)				
	180 dias	1 ano	2 anos	4 anos
Mortalidade geral				
Sem ajuste				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	2,02 (0,37-11,03)	2,36 (0,61-9,13)	1,13 (0,48-2,67)	1,20 (0,61-2,35)
3º	0,50 (0,05-5,54)	0,67 (0,11-3,99)	0,40 (0,13-1,27)	0,62 (0,28-1,37)
Ajustado por idade e sexo				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	2,29 (0,42-12,60)	2,65 (0,68-10,33)	1,24 (0,52-2,95)	1,22 (0,62-2,40)
3º	0,55 (0,05-6,12)	0,72 (0,12-4,32)	0,43 (0,14-1,37)	0,65 (0,30-1,44)
Ajuste multivariado				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	2,13 (0,22-20,65)	2,48 (0,50-12,33)	1,23 (0,46-3,25)	1,11 (0,52-2,39)
3º	1,20 (0,07-21,37)	1,05 (0,14-7,72)	0,58 (0,17-2,04)	0,64 (0,27-1,54)
Mortalidade por DCV				
Sem ajuste				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	-*	-*	2,75 (0,73-10,35)	2,11 (0,72-6,16)
3º	-*	-*	0,33 (0,04-3,20)	0,80 (0,21-2,97)
Ajustado por idade e sexo				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	-*	-*	3,02 (0,79-11,51)	2,32 (0,79-6,85)
3º	-*	-*	0,36 (0,04-3,42)	0,82 (0,22-3,05)
Ajuste multivariado				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	-*	-*	2,40 (0,61-9,42)	1,58 (0,51-4,91)
3º	-*	-*	0,36 (0,04-3,53)	0,75 (0,20-2,88)
Mortalidade por IAM fatal				
Sem ajuste				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	-*	-*	4,05 (0,45-36,26)	4,15 (0,46-37,12)
3º	-*	-*	-*	1,00 (0,06-16,05)
Ajustado por idade e sexo				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	-*	-*	4,53 (0,50-41,02)	4,57 (0,51-41,40)
3º	-*	-*	-*	1,08 (0,07-17,30)
Ajuste multivariado				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	-*	-*	4,88 (0,44-54,67)	5,48 (0,48-62,65)
3º	-*	-*	-*	0,77 (0,04-14,32)

Ajuste multivariado por idade, sexo, tabagismo, diabetes, hipertensão, colesterol LDL e colesterol HDL.

Primeiro tercíl (1,8-21,4 mU/ml). Segundo tercíl (21,5- 37,9 mU/ml). Terceiro Tercíl (38,0-282,1 mU/ml). RR: Razão de risco.

DCV: doença cardiovascular; IAM: infarto agudo do miocárdio.

*Modelos realizados pelas análises de regressão logística de Cox não convergiram.

4.4.2 Nitrotirosina

Não encontramos diferenças estatísticas na mortalidade por todas as causas, DCV e IAM fatal de acordo com os tercís dos níveis de NT, demonstradas pelas curvas de sobrevivência de Kaplan (Figura 20-22).

Figura 20. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade geral, segundo níveis de nitrotirosina, em até quatro anos de seguimento entre os participantes do estudo ERICO

Figura 21. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade cardiovascular, segundo níveis de nitrotirosina, em até quatro anos de seguimento entre os participantes do estudo ERICO

Figura 22. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido mortalidade por infarto do miocárdio fatal, segundo níveis de nitrotirosina, em até quatro anos de seguimento entre os participantes do estudo ERICO

Análises de regressão de Cox confirmaram nossos achados em relação à falta de associação dos níveis de NT e mortalidade (todas as causas, DCV e IAM fatal) de 180 dias, 1 ano, 2 anos e até 4 anos de seguimento (Tabela 5). Nenhum dos períodos avaliados obteve resultados estatisticamente significativos. O ajuste adicional para outros fatores de confusão no modelo multivariado, tais como uso de estatinas, índice de massa corporal, obstrução coronariana (nenhuma, uma, duas ou ≥ 3 artérias) e tempo de coleta de NT (≤ 24 vs. > 24 horas) não revelou nenhuma diferença às estimativas de risco de mortalidade.

Tabela 5. Razão de risco cumulativa (RR) [Intervalo de Confiança 95% (IC 95%)] para mortalidade geral, cardiovascular e por IAM fatal nos 342 participantes da coorte ERICO, de acordo com a distribuição dos tercís de nitrotirosina

Variação dos tercís de nitrotirosina				
Razão de risco (IC 95%)				
	180 dias	1 ano	2 anos	4 anos
Mortalidade geral				
Sem ajuste				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	0,50 (0,09-2,71)	0,49 (0,12-1,97)	0,37 (0,13-1,04)	0,69 (0,33-1,46)
3º	0,25 (0,03-2,21)	0,49 (0,12-1,94)	0,52 (0,21-1,29)	0,96 (0,48-1,91)
Ajustado por idade e sexo				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	0,54 (0,10-2,93)	0,53 (0,13-2,12)	0,40 (0,14-1,13)	0,75 (0,36-1,59)
3º	0,26 (0,03-2,36)	0,51 (0,13-2,07)	0,53 (0,21-1,33)	0,96 (0,48-1,94)
Ajuste multivariado				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	1,20 (0,17-8,37)	0,90 (0,21-3,98)	0,77 (0,25-2,35)	0,94 (0,40-2,21)
3º	0,25 (0,02-3,13)	0,70 (0,16-3,04)	0,69 (0,25-1,90)	0,93 (0,42-2,03)
Mortalidade por DCV				
Sem ajuste				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	1,00 (0,06-15,94)	0,99 (0,06-15,79)	0,72 (0,16-3,21)	0,78 (0,24-2,55)
3º	0,99 (0,06-15,85)	2,93 (0,30-28,12)	1,20 (0,32-4,47)	1,28 (0,44-3,68)
Ajustado por idade e sexo				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	1,08 (0,07-17,32)	1,07 (0,07-17,12)	0,78 (0,18-3,51)	0,85 (0,26-2,79)
3º	0,91 (0,06-14,82)	2,81 (0,29-27,32)	1,22 (0,33-4,59)	1,35 (0,46-3,91)
Ajuste multivariado				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	4,08 (0,10-169,69)	1,40 (0,10-25,04)	1,15 (0,24-5,49)	1,06 (0,30-3,73)
3º	4,09 (0,10-160,49)	5,04 (0,48-52,70)	1,22 (0,30-4,94)	0,91 (0,29-2,89)
Mortalidade por IAM fatal				
Sem ajuste				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	1,00 (0,06-15,94)	1,00 (0,06-15,94)	1,95 (0,18-21,53)	2,87 (0,30-27,56)
3º	0,99 (0,06-15,85)	0,99 (0,06-15,85)	1,95 (0,18-21,54)	1,96 (0,18-21,62)
Ajustado por idade e sexo				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	1,08 (0,07-17,32)	1,08 (0,07-17,32)	2,12 (0,19-23,37)	3,20 (0,33-30,73)
3º	0,91 (0,06-14,82)	0,91 (0,06-14,82)	1,92 (0,17-21,62)	2,01 (0,18-22,46)
Ajuste multivariado				
1º	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)	Referência (1,0)
2º	4,08 (0,10-169,69)	4,08 (0,10-169,69)	2,99 (0,22-39,89)	4,00 (0,35-46,05)
3º	4,09 (0,10-160,49)	4,09 (0,10-160,49)	2,46 (0,18-33,86)	2,74 (0,20-37,00)

Ajuste multivariado por idade, sexo, tabagismo, diabetes, hipertensão, colesterol LDL e colesterol HDL.

Primeiro tercíl (3,09; 124,91 nmol/l). Segundo tercíl (125,36; 346,67 nmol/l). Terceiro Tercíl (346,73; 1500,00 nmol/l). RR: Razão de risco.

DCV: doença cardiovascular; IAM: infarto agudo do miocárdio.

5. DISCUSSÃO

5.1 Mieloperoxidase

Nesta amostra de 342 participantes do estudo ERICO, não encontramos relação entre os níveis de atividade da MPO e as taxas de mortalidade em até 4 anos de observação. Em nossa coorte, apesar dos níveis elevados de lipídios nos tercís de atividade da MPO e sua associação no processo oxidativo, não encontramos relação significativa da atividade da MPO com mortalidade (geral, cardiovascular e por IAM fatal), a despeito do subtipo de SCA.

A maioria dos estudos que avaliaram a atividade da MPO foi realizada em outras patologias, para demonstrar o processo oxidativo relacionado ao nível de atividade da MPO na fisiopatologia da aterosclerose (Stolic *et al.*, 2014; Boudjeltia *et al.*, 2013; Karahocagil *et al.*, 2012). Em uma coorte de 41 pacientes com fístulas arteriovenosas (FAVs), foi demonstrado que o grupo que desenvolveu trombose inicial das FAVs tiveram níveis significativamente mais altos de atividade da MPO ($n = 14$, média $19,3 \text{ U} \setminus \text{L}$) em comparação com o grupo sem esta condição ($n = 27$, média $11,1 \text{ U} \setminus \text{L}$, $p = 0,007$) (Stolic *et al.*, 2014). Boudjeltia e cols realizaram um caso-controle com 121 pacientes do sexo masculino, com sintomas do trato urinário inferior que estão associados à disfunção erétil. Eles encontraram uma correlação linear significativa entre os níveis de LDL modificados (oxidado por MPO) e a atividade da MPO ($p < 0,001$). Karahocagil e cols investigaram os níveis de atividade da MPO em pacientes com brucelose aguda. Os resultados mostraram que a atividade da MPO sérica foi significativamente maior na brucelose aguda ($n = 32$, média $51,33 \text{ U} \setminus \text{L}$) do que nos controles ($n = 33$, média $38,45 \text{ U} \setminus \text{L}$, $p < 0,05$). Embora em outras doenças, o aumento dos níveis de atividade da MPO está relacionado a um maior estresse oxidativo, portanto, este biomarcador pode ter um papel importante na patogênese da aterosclerose.

Embora não haja consenso, alguns estudos prévios com MPO e DAC, envolvendo proteína da MPO, também relataram resultados nulos semelhantes (Kubala *et al.*, 2008; Lucio *et al.*, 2001), assim como no nosso estudo. Kubala e cols não encontrou associação significativa entre a proteína de MPO e DAC estável em um caso-controle com 557 indivíduos (268 casos: 289 controles). Em um pequeno estudo transversal, 48 pacientes

realizaram cineangiocoronariografia dentro de 72 horas do início dos sintomas e os níveis de proteína MPO foram coletados nesse período, também não foi encontrada associação significativa entre proteína da MPO, evento coronariano e gravidade de lesões da doença coronariana (Lucio *et al.*, 2011). Lucio e cols sugeriram que a falta de associação pode ser atribuída ao fato de não ser sido considerada a análise funcional / morfológica da placa aterosclerótica e, provavelmente, devido ao grande uso de estatinas na amostra do estudo. Também poderíamos inferir que o uso de estatinas ou o tempo de coleta dos níveis de atividade da MPO poderiam interferir na relação entre a atividade da MPO e SCA em nosso estudo. No entanto, não encontramos associações significativas com estatinas e tercís de atividade MPO (Tabela 1). Além disso, a atividade da MPO não diferiu entre aqueles que tiveram seus níveis coletados com menos de 24 horas em comparação com aqueles com mais de 24 horas.

Não há estudos envolvendo atividade da MPO e mortalidade por síndrome coronariana aguda. Apesar de nossos achados nulos, não podemos refutar a hipótese de uma forte participação da atividade da MPO no processo inflamatório e mortalidade na SCA, pois estudos prévios demonstraram alguma relação com a proteína de MPO e mortalidade por DAC (Baldus *et al.*., 2003; Brennan *et al.*, 2003; Mocatta *et al.*, 2007; Heslop *et al.*, 2010).

No estudo de Baldus e cols, foi avaliado níveis de proteína de MPO, na fase aguda, em 1.090 pacientes com SCA. Neste estudo foram registrados desfechos fatais e não fatais durante 6 meses de acompanhamento. Indivíduos com níveis elevados de MPO ($> 350 \mu\text{g} / \text{L}$) apresentaram aumento do risco de morte e IAM não fatal (razão de risco (RR) ajustado por idade, sexo, DM, hipercolesterolemia, tabagismo, HAS, história prévia de revascularização do miocárdio, depressão do segmento ST [no inglês: “hazard ratio” - HR] 2,25 [1,32-3,82], $P = 0,003$). Em particular, os níveis séricos de MPO evidenciaram pacientes em risco cujos níveis de troponina T estavam abaixo de $0,01 \mu\text{g} / \text{L}$ (HR ajustado por idade, sexo, DM, hipercolesterolemia, tabagismo, HAS, história prévia de revascularização do miocárdio, depressão do segmento ST, 7,48 [IC 95% 1,98 a 28,29]; $P = 0,001$) (Baldus *et al.*., 2003).

Brennan e cols avaliaram os níveis de proteína de MPO como um preditor do risco de eventos cardiovasculares em 604 pacientes consecutivos que se apresentaram no pronto-socorro com dor torácica. Os níveis iniciais de mieloperoxidase plasmática

previram o risco de IAM, bem como o risco de desfecho combinado grave (IAM, necessidade de revascularização ou morte) durante o segmento de 30 dias e 6 meses ($P < 0,001$). Em pacientes sem evidência de necrose miocárdica (definidos como aqueles que eram negativos para troponina T), os níveis basais de proteína de MPO foram preditores de eventos adversos coronarianos graves (IAM, necessidade de revascularização do miocárdio ou morte), em 30 dias no modelo sem ajuste [2º quartil (119,4–197,9 pM), 3º quartil (198,0–393,9 pM) e 4º quartil ($\geq 394,0$ pM), HR: 2,2 (IC 95%, 1,1 a 4,6), HR: 4,2 (IC 95%, 2,1 a 8,4) e HR: 4,1 (IC 95%, 2,0 a 8,4), respectivamente) e da mesma forma, foram semelhante aos 6 meses, aumentando o risco conforme o maior quartil (2º quartil HR: 1,9 (IC 95%, 1,0 a 3,8), 3º quartil HR: 4,4 (IC 95%, 2,3 a 8,4) e 4º quartil HR: 3,9 (IC 95%, 2,0 a 7,7), respectivamente). No modelo ajustado por idade, sexo, proteína C reativa, história prévia de dislipidemia, revascularização, IAM e alterações no ECG consistentes com SCA, os riscos para eventos adversos coronarianos graves foram iguais, reafirmando que níveis elevados de MPO são preditores independentes de risco para eventos adversos graves em 30 dias ($P < 0,001$) e 6 meses de segmento ($P < 0,001$) (Brennan *et al.*, 2003).

No estudo de Mocatta e cols, o qual foi realizado com 512 pacientes com SCA, níveis iniciais elevados de proteína de MPO (níveis medianos: MPO 55 ng / ml em indivíduos com IAM vs. 39 ng / ml em controles) foram significativamente associados ao risco de morte de quase duas vezes no modelo ajustado por idade, diabetes, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP) (HR 1,8, IC 95%, 1,0 a 3,0, $p = 0,034$) ao longo do seguimento de 5 anos (Mocatta *et al.*, 2007).

Finalmente, Heslop e cols avaliaram a proteína de MPO, bem como os níveis de lipoproteína de baixa densidade oxidada e proteína C-reativa em uma coorte prospectiva de 885 pacientes submetidos à angiografia coronariana em seguimento de 13 anos. A mortalidade cardiovascular aumentou pelos tercís de proteína de MPO ($p = 0,007$), com diferenças significativas entre o maior e o menor tercil de proteína de MPO, principalmente no primeiro ano de avaliação. Os maiores níveis de proteína de MPO (terceiro tercil: $> 118,7$ ng / ml) associaram-se a um HR de mortalidade por DCV de aproximadamente duas vezes em relação ao primeiro tercil no modelo sem ajuste (HR: 2,4; IC95%, 1,47 a 2,98) (Heslop *et al.*, 2010). No modelo ajustado por FRCV, o risco de

mortalidade cardiovascular se manteve significativa. Esses achados prévios ampliam e refinam as evidências atuais que implicam estresse oxidativo na mortalidade cardiovascular e ajudam a esclarecer o valor prognóstico da proteína da MPO como biomarcador do estresse oxidativo. No entanto, ainda não temos conhecimento sobre a atividade da MPO e mortalidade após a SCA.

A falta de associação da atividade da MPO com nossos desfechos fatais pode ser justificada por suas propriedades instáveis quando analisadas *in vivo*. Chapman e cols evidenciaram menor atividade da MPO em relação à proteína da MPO quando analisada em plasma, utilizando o método ELISA em camundongos. Eles também descobriram que a ceruloplasmina, um potente inibidor endógeno da mieloperoxidase, fornece uma proteção contra a produção de oxidantes causada pela atividade da mieloperoxidase durante a inflamação (Chapman *et al.*, 2013). Infelizmente, não quantificamos os níveis de ceruloplasmina. Além disso, não encontramos nenhuma associação de inflamação através da contagem de neutrófilos com atividade da MPO e sobre sua influência na mortalidade após SCA. No entanto, não podemos refutar a possibilidade do processo de inflamação / oxidação interferir nos níveis da MPO e consequentemente na sua relação com as DCV (Podrez *et al.*, 1999). Klink e cols avaliaram a relação entre a proteína da MPO, o endotélio, a mobilidade e recrutamento de neutrófilos. Foi sugerido que a MPO tem um papel fundamental durante a interação dos neutrófilos com o endotélio, sendo mediada por forças eletrostáticas entre a superfície da MPO catiônica e a superfície aniônica do neutrófilo e forças físicas, que permite que neutrófilos interajam com o endotélio. Assim, *in vivo*, o recrutamento de neutrófilos demonstrou ser dependente de MPO (Klinke *et al.*, 2011).

Além disso, a diminuição dos níveis de TC, LDL-C e TG da fase aguda para tardia após a SCA, somada ao uso de estatinas, poderiam justificar a falta de associação entre a atividade da MPO e a mortalidade. Há evidências de que as estatinas diminuem os níveis sistêmicos de proteína MPO em pacientes com síndrome coronariana aguda (Zhou *et al.*, 2006), mas não há estudos relacionando a atividade da MPO e estatinas.

Finalmente, amostras de sangue para atividade da MPO foram coletadas na admissão hospitalar dentro de 24 horas a 10 dias após o início dos sintomas neste estudo. Foi descrito uma elevação precoce (nas primeiras 2 horas após o início dos sintomas) dos níveis de proteína MPO em pacientes com SCA com um declínio rápido ocorrendo nas

horas seguintes (Brennan *et al.*, 2003; Rudolph *et al.*, 2008; Goldmann *et al.*, 2009). No entanto, em nosso estudo, a atividade da MPO não diferiu entre aqueles que tiveram seus níveis coletados com menos de 24 horas em comparação àqueles com mais de 24 horas e, a inclusão dessa variável (tempo de coleta da atividade MPO) não modificou nossos resultados referentes à mortalidade.

5.2 Nitrotirosina

Entre esses participantes da coorte ERICO, os níveis de NT tiveram um grau mínimo de influência no risco de mortalidade (todas as causas, DCV e DC) quatro anos após a SCA, apesar do mecanismo fisiopatológico de processo oxidativo de aterosclerose no qual supostamente a NT está envolvida.

Recentemente, a NT tem sido implicada no processo de aterosclerose, pela via inflamatória desempenhando um papel primordial na oxidação de lipídios, dano oxidativo / lesão celular e na modificação oxidativa da proteína de baixa densidade (LDL) em uma forma pró-aterogênica causando disfunção no endotélio das artérias coronárias (Beckmann *et al.*, 1994; Chisolm *et al.*, 2000; Cromheeke *et al.*, 1999; Kockx *et al.*, 1998; Dhalla *et al.*, 2000). O estresse oxidativo resultou em uma produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, como o peroxinitrito (Dhalla *et al.*, 2000; Duncan, 2003; Szabo, 1996). O peroxinitrito, que é abundante em lesões ateroscleróticas e pode ser quantificado pelos níveis séricos de NT (White *et al.*, 1994), ativa ou acelera a aterogênese pela ruptura da placa aterosclerótica causando o IAM (Beckman *et al.*, 1996; Rajagopalan *et al.*, 1996). Portanto, a NT, um produto final estável de nitração de tirosina por peroxinitrito, que é gerado pelo óxido nítrico (NO) em combinação com espécies reativas de oxigênio, tem sido sugerido como sendo um marcador útil de dano tecidual mediado pelo NO (Duncan, 2003; Szabo, 1996; Ishipoulos *et al.*, 1992).

Alguns prévios estudos relataram a relação entre NT e doença coronariana, mas sem consenso (Shishehbor *et al.*, 2003; Tanabe *et al.*, 2014; Elfaith *et al.*, 2005). Tanabe e cols realizaram um estudo caso-controle com 30 pacientes japoneses (14 casos com suspeita de angina torácica vasoespástica (ATV): 16 controles) para avaliar a complexa associação entre níveis de isquemia miocárdica e a NT. Observou-se diferença estatisticamente significativa nos níveis de NT de 3 a 12 horas após o vasoespasma

coronariano induzido por provocação intracoronária de acetilcolina no subgrupo dos casos ($11,3 \pm 3,3 \mu\text{g} / \text{ml}$ a 3h, $p = 0,015$, $12,1 \pm 5,7 \mu\text{g} / \text{ml}$ às 12h, $p = 0,03$). Por outro lado, os níveis de NT diminuíram significativamente no grupo ATV-negativo após o teste de indução medicamentosa (Tanabe *et al.*, 2014). Shishehbor e cols investigaram os níveis de NT em um caso-controle em 208 pacientes com DAC crônica (100 casos: 108 controles). Todos os casos foram classificados como tendo DAC estabelecida, definida como IAM, cirurgia de revascularização miocárdica, intervenção coronária percutânea ou estenose de 50% ou mais em um ou mais vasos coronarianos maiores à angiografia. Foi demonstrado aumento significativo dos níveis de NT entre os pacientes com DAC ($n = 100$, mediana $9,1 \mu\text{mol} / \text{mol}$ $p < 0,001$) em comparação com os controles ($n = 108$, mediana $5,2 \mu\text{mol} / \text{mol}$ $p < 0,001$). (Shishehbor *et al.*, 2003). Por outro lado, um estudo de caso-controle que avaliou a relação entre NT e doença coronariana descreveu achados nulos semelhantes (Elfaith *et al.*, 2005), assim como nós obtivemos. Neste estudo, 63 indivíduos (29 casos: 34 controles) foram submetidos a um TTE (teste de tolerância ao exercício) com isquemia miocárdica induzida, e os níveis de NT foram coletados 15 minutos antes e 30 minutos após o TTE. Os níveis de NT foram semelhantes nos pacientes com isquemia miocárdica eletrocardiográfica e nos controles antes e após o exercício, sugerindo que a NT não contribui para a isquemia miocárdica induzida pelo exercício (Elfaith *et al.*, 2005).

Em nosso estudo, a NT coletada em até 10 dias não diferiu entre os subtipos de SCA. Embora os níveis de NT entre aqueles que tiveram o sangue coletado com menos de 24 horas fossem maiores em comparação com aqueles coletados com mais de 24 horas, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Existe apenas um estudo envolvendo os níveis de NT e mortalidade por SCA (Heslop *et al.*, 2010). Heslop e cols avaliaram uma coorte prospectiva de pacientes submetidos à angiografia coronariana ($n = 885$), sendo 651 portadores de DAC (604 com lesões graves: $> 50\%$ de estenose) que tiveram seus níveis de NT coletados. Todos os participantes foram classificados como tendo angina estável, IAM ou mesmo outras doenças cardiovasculares (como estenose aórtica e / ou insuficiência mitral) foram acompanhados durante 13 anos. Vale ressaltar que aqueles com AI ou IAM nos 2 meses anteriores ao estudo foram excluídos (Heslop *et al.*, 2010). Observou-se que o risco de mortalidade cardiovascular aumentou entre os tercís da NT ($p = 0,029$), com diferenças

significativas entre os tercís mais altos e os mais baixos aparecendo após 4 anos de acompanhamento. Foi relatado um aumento do risco de mortalidade cardiovascular para aqueles no segundo tercíl de NT (HR sem ajuste, 1,87; 95% CI: 1,15-3,13) em comparação com o primeiro tercíl, mas não para o terceiro tercíl. No entanto, após o ajuste multivariado para idade, sexo, relação colesterol total / HDL, IMC, tabagismo, diabetes e hipertensão, esse risco de mortalidade em longo prazo foi atenuado ($p = 0,08$) (Heslop *et al.*, 2010).

Semelhante ao estudo de Heslop e cols, não observamos os níveis de NT como preditor independente de mortalidade após SCA após quatro anos de seguimento. Poderíamos explicar a falta de associação da NT com os nossos desfechos fatais após a SCA pelos níveis relativamente baixos de TC e LDL-C na fase aguda para tardia após a SCA, somada ao uso de estatinas. Além disso, nenhuma associação significativa entre inflamação através de lipídios e tercís de NT foi estabelecida. Embora haja evidências de que estatinas regulam os níveis sistêmicos de NT em pacientes com síndrome coronariana aguda (Shishehbor *et al.*, 2003), não encontramos associação significativa com este medicamento e os tercís de NT. No entanto, não podemos rejeitar a possibilidade do processo de inflamação / oxidação interferir nos níveis de NT e consequentemente na sua relação com a mortalidade por DCV (Heslop *et al.*, 2010).

De fato, amostras de sangue para NT foram coletadas na admissão hospitalar dentro de 24 horas até 10 dias após o início dos sintomas. Foi descrito o aumento dos níveis de NT em 4 horas e o pico em 24 horas após a intervenção coronária percutânea (Fan *et al.*, 2011). No entanto, em nosso estudo, os níveis de NT não diferiram entre aqueles que tiveram seus níveis coletados com menos de 24 horas em comparação àqueles com mais de 24 horas. Enfim, a falta de associação entre mortalidade e níveis de NT após a SCA em nosso estudo pode ser justificada pela gravidade da DAC, uma vez que casos mais graves são transferidos para um centro de referência em cardiologia (InCor) nas primeiras horas de sintomas da SCA após internação hospitalar. É importante salientar que, mesmo analisando NT e mortalidade em diferentes tempos e seguimentos, em relação ao estudo do Heslop e cols, que avaliaram DAC mais estável (13 anos), obtivemos resultados semelhantes, o que reforça a participação da NT naqueles indivíduos com lesões coronarianas mais graves, que apresentavam um maior estresse oxidativo e consequentemente mais danos no miocárdio.

Nossos resultados ampliam e refinam as evidências atuais implicadas no estresse oxidativo mediado pela NT na mortalidade cardiovascular; no entanto, ainda temos falta de conhecimento para atestar essa associação fisiopatológica complexa.

5.3 Forças do Estudo

Nosso estudo teve alguns pontos fortes. Este foi um estudo único que avaliou o valor prognóstico dos níveis de atividade da MPO e NT como preditores independentes de mortalidade em curto e longo prazo, incluindo mortalidade por todas as causas, DCV e IAM fatal em uma coorte prospectiva de SCA baseada em um hospital secundário da cidade de São Paulo, Brasil.

5.4 Limitações do Estudo

A principal limitação do nosso estudo foi o fato de não quantificarmos os níveis da atividade da MPO e da NT em toda a coorte, o que pode ter sido um viés neste estudo prospectivo. Embora tenhamos selecionado uma amostra aleatória com características basais similares em comparação ao estudo principal ERICO (Goulart *et al.*, 2013; Santos *et al.*, 2015), não podemos descartar um viés de seleção relacionado a amostra analisada no presente estudo. Além disso, a falta de associação dos níveis da atividade da MPO e da NT pode ter ocorrido em nosso estudo devido os casos mais graves de SCA serem transferidos para o atendimento especializado em cardiologia, o Instituto do Coração (InCor), que é nosso centro de referência em cardiologia, sendo assim, provavelmente, avaliamos casos menos graves e esse fato pode ter influenciado nossos resultados.

Outra limitação significativa na interpretação dos principais achados do presente estudo refere-se à MPO, pois não avaliamos os níveis plasmáticos da proteína da MPO pelo teste ELISA. Em vez disso, avaliamos os níveis de atividade da MPO e sua influência na mortalidade pós-SCA, que nunca foi relatada por estudos prévios. Tendo em vista este fato, é difícil comparar os valores da atividade da MPO entre os diferentes estudos, pois é possível obter uma concentração diferente da atividade da MPO ao aplicar diferentes kits de detecção. Além disso, o manuseio da amostra, o armazenamento e o anticoagulante

utilizado podem afetar as medidas da MPO como um todo, considerando-se tanto a proteína como a atividade da MPO (Chang *et al.*, 2006).

Por fim, assim como na atividade da MPO, os vários métodos usados para medir a NT apresentam algumas falhas importantes que limitam o monitoramento da NT em fluidos biológicos, que são a interferência da matriz biológica, a perda de amostra durante a extração em fase sólida e a formação de artefatos durante a derivatização na análise química. Assim sendo, o desenvolvimento de um método confiável, sensível, seletivo e adequado para a análise de NT, assim como para a atividade da MPO, é necessário (Duncan., 2003, Tsikas e Caidhl., 2005; Tsikas., 2001, Chang *et al.*, 2006).

6. CONCLUSÃO

No estudo ERICO, os níveis de atividade da MPO e de NT não demonstraram ser preditores independentes de mortalidade em curto e longo prazo após a SCA durante 4 anos de seguimento. Pesquisas futuras devem garantir a elucidação da atividade da MPO e NT como possíveis marcadores prognósticos da mortalidade cardiovascular após evento coronariano agudo.

7. PERSPECTIVAS

Na maioria dos estudos existentes, correlacionou-se os níveis de proteína de MPO no plasma / soro e na SCA. No entanto, há informações limitadas na literatura sobre a leitura funcional associada da atividade da mieloperoxidase, estresse oxidativo e mortalidade da SCA.

Atualmente há necessidade premente de pesquisa científica direcionada ao tema, principalmente relacionada ao valor prognóstico dos níveis de atividade da MPO e NT como biomarcador de estresse oxidativo na SCA.

Por fim, informação sobre a atividade da MPO e NT em fluidos biológicos humanos é extremamente importante. Não há consenso sobre a padronização da técnica para medição específica desses biomarcadores, sensibilidade e especificidade, uniformização de unidades de medida e, finalmente, valores de referência para a atividade da atividade da MPO e NT.

8. ANEXOS

8.1 Questionário ERICO – Inicial (Anexo 01)

ERICO

Estratégia de registro de
insuficiência coronariana

FICHA SEGUIMENTO INICIAL

Nome: _____

Registro ERICO: _____ Data questionário: _____

Entrevistadora: _____

NOME: _____		ID ERICO	
DATA DE NASC _____	SEXO ☐ Masculino ☐ Feminino	RG HU: _____	
Unidade de Ocorrência: ☐ PA ☐ UTI/SEMI ☐ Enfermaria	Data de Entrada PS-HU: _____	Procedência ☐ CASA ☐ SAMU ☐ UBS	Data: _____
	Hora de Entrada PS-HU: _____		Hora: _____
Cor ou raça? ☐ Branco ☐ Mulato ou Pardo ☐ Negro ☐ Asiático	Estado civil ☐ Solteiro ☐ Casado ☐ Divorciado/Separado ☐ Viúvo ☐ Amigado ☐ Ignorado/Não consta	Nível de escolaridade ☐ Sem estudo formal ☐ Fundamental incompleto ☐ Fundamental completo ☐ Médio incompleto ☐ Médio completo ☐ Superior incompleto ☐ Superior completo ☐ Pós graduação	

ANTECEDENTES DE RISCO:

TABAGISMO ☐ Tabagista atual ☐ Ex-Tabagista ☐ Nunca fumou ☐ Não sabe ☐ DI (dados insuficientes)		Se tabagista atual, quantos cigarros por dia? _____	Fuma há quantos anos? _____
		Se ex-tabagista, por _____	Há quanto tempo parou? _____
Uso de cocaína ou crack? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI	HAS ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI	DM ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI	DISLIPIDEMIA ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI
SEDENTARISMO ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI			
INSUFICIÊNCIA RENAL ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI	MENOPAUSA ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI ☐ Não se aplica	MENOPAUSA HÁ QUANTOS ANOS	OUTROS ANTECEDENTES? _____
ICO PREVIA ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ Sem inf	TIPO DE ICO PREVIA ☐ IAM Previo ☐ ATC Previo ☐ RM Previo ☐ Outros _____	SE OUTROS QUAL? _____	1º EVENTO HÁ QUANTOS ANOS ? IAM Previo _____ ATC Previo _____ RM Previo _____
CONTRACEPÇÃO OU TRH? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe		SE SIM, HÁ QUANTOS ANOS ? _____	
ANTECEDENTE FAMILIAR DE ICO PRECOCE ☐ FAMILIAR MASCULINO < 55 ANOS ☐ FAMILIAR FEMININO < 65 ANOS ☐ NÃO ☐ NÃO SABE ☐ DI		ICC: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI	AVC: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI
APRESENTOU 2 OU MAIS EPISÓDIOS DE DOR PRECORDIAL NAS ÚLTIMAS 24H? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ DI			

Consome café? ☐ Sim, com cafeína ☐ Sim, sem cafeína ☐ Não ☐ DI	Quantidade consumida por vez (xícaras)? _____
Frequência com que consome café? ☐ Mais de 3 vezes ao dia. ☐ 2 a 3 vezes ao dia ☐ 1 vez ao dia ☐ 5 a 6 vezes na semana ☐ 2 a 4 vezes na semana ☐ 1 vez na semana ☐ 1 a 3 vezes ao mês ☐ Nunca/quase nunca	Qual o tipo de café que o senhor usualmente consome? ☐ Passado em filtro ou coador ☐ Expresso ☐ Cafeteira italiana ☐ Solúvel (instantâneo) ☐ Dados Insuficientes ☐ Outro, especifique: _____

ELETRCARDIOGRAMA

DATA DO ECG (DD.MM.AAAA)	_____	HORA DO ECG (HH:MM)	_____
AINDA COM DOR NO ECG ☐ SIM ☐ NÃO ☐ DI		RITMO SINUSAL? ☐ SIM ☐ NÃO	
SE NÃO, QUAL RITMO? _____			
ALTERAÇÕES DE ST-T: ☐ SUPRA ☐ INFRA ☐ BRE ☐ INVERSÃO DE ONDA T ☐ ECG NORMAL			
INFRA ST > 0.05 MM ☐ SIM ☐ NÃO	ALTERAÇÃO COM NITRATO ☐ SIM ☐ NÃO ☐ Não se aplica	SUPRA > 1MM 2 DERIVAÇÕES ☐ SIM ☐ NÃO	
PAREDE(S) SEGMENTO ST ☐ SEPTAL (V1-V2) ☐ ANTERIOR (V3-V4) ☐ LATERAL (V5, V6) ☐ VD (V3R, V4R) ☐ INFERIOR (II, III, AVF) ☐ DORSAL (V7, V8) ☐ LAT ALTA (I, AVL) ☐ ALT DINÂMICA			
ONDA Q? ☐ SIM ☐ NÃO	AMPLITUDE DO MAIOR SUPRA: _____ OU INFRA NO ECG: _____		
PAREDE(S) ONDA Q ☐ SEPTAL (V1-V2) ☐ ANTERIOR (V3-V4) ☐ LATERAL (V5, V6) ☐ VD (V3R, V4R) ☐ INFERIOR (II, III, AVF) ☐ DORSAL (V7, V8) ☐ LAT ALTA (I, AVL) ☐ ALT DINÂMICA			
OUTRAS ALTERAÇÕES NO ELETRO? _____			

DADOS LABORATORIAIS DE ENTRADA

VALORES DE ENTRADA:		TROPONINA	
UREIA	<input type="text"/>	1º VALOR	<input type="text"/>
CREATININA	<input type="text"/>	HORA (1º)	<input type="text"/>
POTASSIO	<input type="text"/>	MAIOR	<input type="text"/>
HB	<input type="text"/>	HORA(>)	<input type="text"/>
HT	<input type="text"/>	CKMB	
LEUCOCITOS	<input type="text"/>	1º VALOR	<input type="text"/>
EOSINOFILOS(%)	<input type="text"/>	HORA(1º)	<input type="text"/>
PLAQUETAS	<input type="text"/>	MAIOR	<input type="text"/>
GLICEMIA	<input type="text"/>	HORA(>)	<input type="text"/>
HDL	<input type="text"/>	CT	<input type="text"/>
LDL	<input type="text"/>	TG	<input type="text"/>

MEDICAÇÃO

MEDICAÇÕES PRÉVIAS (CASA)	
☐ AAS	☐ WARFARINA
☐ CLOPIDOGREL	☐ ESTATINA/HIPOLIPEMIANTE
☐ BETA-BLOQUEADOR	☐ FIBRATO
☐ BLOQUEADOR CALCIO	☐ NITRATO
☐ I-ECA	☐ HIPOGLICEMIANTE ORAL
☐ BRA	☐ INSULINA
☐ DIURETICO	☐ BLOQ BOMBA
☐ ALDACTONE	☐ BLOQ H2

OUTRAS MEDICAÇÕES ? ☐ SIM ☐ NÃO	QUAL(IS)? <input type="text"/>
--	--------------------------------

HISTÓRIA QUADRO ATUAL:

EQUIVALENTE ISQUÊMICO ☐ SIM ☐ NÃO		CARACTERÍSTICA DA DOR ATUAL ☐ TÍPICA ☐ SUGESTIVA ☐ ATÍPICA	
AINDA COM DOR NA ENTRADA ☐ SIM ☐ NÃO	HORA DE INÍCIO DA DOR <input type="text"/>	DATA DE INÍCIO DA DOR <input type="text"/>	

EXAME FÍSICO DE ENTRADA

DADOS VITAIS:		SATURAÇÃO DE O ₂ (mm)
PRESSÃO SISTÓLICA (MMHG)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
PRESSÃO DIASTÓLICA (MMHG)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FC (BPM)	<input type="text"/>	KILLIP:
ALTURA (CM)	<input type="text"/>	☐ I
PESO (KG)	<input type="text"/>	☐ II
		☐ III
		☐ IV
DIAGNOSTICO INICIAL (DE ENTRADA)		
☐ IAM CSST ☐ AI RISCO MÉDIO		
☐ IAM SSST ☐ AI ALTO RISCO		
☐ AI BAIXO RISCO ☐ DOR NÃO CORONARIANA		

DIAGNÓSTICO DE SAÍDA

IAM sem supra:	IAM com supra:	Angina instável:	Risco AI:	OUTROS, QUAL?
☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	☐ Baixo ☐ Médio ☐ Alto	<input type="text"/>

1. Identificação

Nome: _____

ID Erico _____

2. Dados entrevistador - Procura por atendimento inicial

2. Dados entrevistador-Procura por atendimento inicial

HU (vindo de casa)

☐ UBS/AMA Paulo VI

HU (vindo do trabalho)

☐ UBS/AMA São Jorge

HU (vindo de outro local)

☐ UBS/AMA Vila Nova Jaguaré

SAMU

☐ UBS Jardim Boa Vista

PS Bandeirantes

☐ UBS Jardim D'Abril

PS Lapa

☐ UBS Vila Dalva

Outro PS

☐ *Outra UBS ou AMA*

Qual outro local? _____

3. Dados médicos - Caracterização do evento agudo

Quando começou a dor ou sintoma que motivou procurar o médico desta vez?

Em que momento você decidiu que deveria procurar o médico ou um serviço de saúde?

Sintomatologia

Sintoma doloroso

Equivalente isquêmico

Assintomático

Dor recorrente

Sim

☐ Não

☐ Não se aplica

DI

Episódio > 10 minutos

Sim

☐ Não

☐ Não se aplica

DI

Episódio > 30 minutos

Sim

☐ Não

☐ Não se aplica

DI

<p>Localização da dor</p> <div style="margin-bottom: 2px;">☐ Dor precordial</div> <div style="margin-bottom: 2px;">☐ Dor em membro superior esquerdo</div> <div style="margin-bottom: 2px;">☐ Dor epigástrica</div> <div style="margin-bottom: 2px;">☐ Dor mandibular</div> <div style="margin-bottom: 2px;">☐ Dor em dorso</div> <div style="margin-bottom: 2px;">☐ Outra <input style="width: 150px;" type="text"/></div>	<p>Tipo da dor</p> <div style="margin-bottom: 2px;">☐ Aperto</div> <div style="margin-bottom: 2px;">☐ Queimação</div> <div style="margin-bottom: 2px;">☐ Peso</div> <div style="margin-bottom: 2px;">☐ Pontada e/ou facada</div> <div style="margin-bottom: 2px;">☐ Mal caracterizada</div> <div style="margin-bottom: 2px;">☐ Outra <input style="width: 150px;" type="text"/></div>
<p>Existe sintoma anginoso prévio?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> Sim ☐ Não ☐ DI </div>	
<p>Comparação do quadro com infarto prévio</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <div> <p>Infarto prévio com dor, semelhante ao quadro atual</p> <p>Infarto prévio com dor, diferente do quadro atual</p> <p>Não há infarto prévio</p> </div> <div> <p>☐ Infarto prévio sem dor, semelhante ao quadro atual</p> <p>☐ Infarto prévio sem dor, diferente do quadro atual</p> </div> </div>	
<p>Dor anginosa prévia desencadeada por esforço físico</p> <div style="margin-top: 5px;"> <p>Sem dor prévia desencadeada por esforço</p> <p>Dor prévia ao esforço, semelhante à atual</p> <p>Dor prévia ao esforço, diferente da atual</p> </div>	
<p>Dor melhorou com nitrato em casa?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> Sim Não ☐ Não usou nitrato DI </div>	
<p>Dor melhorou com nitrato no hospital?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> Sim Não ☐ Não usou nitrato DI </div>	

4. Preenchimento farmacêutico - Medicações realizadas no Hospital Universitário

Medicação	Dosagem e via 1a dose	Data 1a dose	Hora 1a dose
Aspirina, AAS, Ácido acetilsalicílico			
Dinitrato de isossorbida, Isordil			
Mononitrato de isossorbida, Monocordil			
Nitroglicerina, Tridil			
Morfina, Dimorf			
Propranolol			
Atenolol			
Metoprolol			
Enoxaparina, Clexane			
Heparina, Liquemina			
Clopidogrel, Plavix			
Tirofiban, Agrastat			
Estreptoquinase			
Alteplase			
Captopril, Capoten			
Enalapril, Renitec			
Sinvastatina			

[illegible]

Volume total (ev) recebido decorrente de soluções de 100 ml ou mais (ml)

Nas primeiras 24h _____

No restante da internação _____

Uso de drogas vasoativas (DVA)

☐ Noradrenalina nas primeiras 24h de atendimento

☐ Dobutamina nas primeiras 24h de atendimento

☐ Dopamina nas primeiras 24h de atendimento

☐ Outra DVA nas primeiras 24h de atendimento

☐ Noradrenalina após as primeiras 24h

☐ Dobutamina após as primeiras 24h

☐ Dopamina após as primeiras 24h

☐ Outra DVA após as primeiras 24h

8.2 Questionário ERICO – 30 dias (Anexos 02)

ERICO Estratégia de registro de insuficiência coronariana		SEGUIMENTO - 30 DIAS - PROJETO ERICO	
1. IDENTIFICAÇÃO			
Nome: _____		ID Erico: _____	
RGHU: _____		Data nascimento: _____	
Endereço: _____		Tel: _____	
Contato efetuado com paciente: ☐ Sim ☐ Não		Obs: _____	
2. MEDICAÇÕES			
☐ AAS ☐ DIURETICO ☐ NITRATO ☐ CLOPIDOGREL ☐ ALDACTONE ☐ HIPOGLICEMIANTE ORAL ☐ BETA-BLOQUEADOR ☐ WARFARINA ☐ INSULINA ☐ BLOQUEADOR CALCIO ☐ ESTATINA/HIPOLIPEMIANTE ☐ BLOQ BOMBA ☐ I-ECA ☐ FIBRATO ☐ BLOQ H2 ☐ BRA ☐ HEPARINA			
OUTRAS, QUAIS? _____			
Consumia café? ☐ Sim, com cafeína ☐ Sim, sem cafeína ☐ Não ☐ DI		Quantidade que consumia por vez (xícaras)? _____	
Frequência com que consumia café: ☐ Mais de 3 vezes ao dia. ☐ 2 a 3 vezes ao dia ☐ 1 vez ao dia ☐ 5 a 6 vezes semana ☐ 2 a 4 vezes semana ☐ 1 vez na semana ☐ 1 a 3 vezes ao mês ☐ Nunca / quase nunca		Qual o tipo de café que o senhor usualmente consumia? ☐ Passado em filtro ou coador ☐ Expresso ☐ Cafeteira italiana ☐ Solúvel (instantâneo) ☐ DI ☐ Outro, especifique: _____	

Mudou hábitos pós ocorrência do infarto / angina ? ☐ Sim ☐ Não ☐ NS ☐ DI	Se SIM, qual passou a ser a quant. consumida por vez (xícaras)? _____
Qual o tipo de café que o senhor usualmente consome? ☐ Passado em filtro ou coador ☐ Expresso ☐ Cafeteira italiana ☐ Solúvel (instantâneo) ☐ DI ☐ Outro, especifique: _____	Com que frequência que consome café? ☐ Mais de 3 vezes ao dia. ☐ 2 a 3 vezes ao dia ☐ 1 vez ao dia ☐ 5 a 6 vezes semana ☐ 2 a 4 vezes semana ☐ 1 vez na semana ☐ 1 a 3 vezes ao mês ☐ Nunca / quase nunca

3. SEGUIMENTO DE 30 DIAS

Óbito? ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem inf.	Data: _____	Causa do óbito: _____	
Realizou novo cateterismo? ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem inf.	Data: _____	Pedir laudo: fax: 30919271 _____	
Procurou PS por dor torácica? ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem inf.	Data: _____	Fez cirurgia cardíaca? ☐ Sim ☐ Sem inf.	Data: _____
Novo episódio de infarto? ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem inf.	Data: _____	Apresentou outro episódio de dor no peito? ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem inf.	Data: _____
Realizou revascularização miocárdica? ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem inf.	Data: _____	Apresentou qualquer tipo de sangramento? ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem inf.	Data: _____
Apresentou derrame? ☐ Sim ☐ Não ☐ Sem inf.	Data: _____	Ficha PHQ preenchida? ☐ Sim ☐ Não	
Data contato telefônico: _____		Obs: _____	

SEGUIMENTO 30 DIAS

Patient Health Questionnaire: PHQ-9 escore- ERICO

Número de ordem:

Registro Hospitalar:

Nome:

Data: / /

Nas últimas duas semanas com que frequência você se sentiu incomodado por algum dos problemas abaixo?	Nunca (0)	Várias Vezes (1)	Mais da metade dos dias (2)	Quase todo dia (3)
1. Pouco interesse ou prazer em fazer as atividades do dia a dia				
2. Sentindo-se para baixo, deprimido ou sem esperança				
3. problemas para pegar no sono, continuar dormindo ou por dormir demais				
4. Sentindo-se cansado ou com pouca energia				
5. Com pouco apetite ou comendo demais				
6. Sentido mal com você mesmo ou que você é um fracasso ou que você põe você mesmo ou sua família para baixo				
7. Problemas de concentração, como para ler jornal ou assistir televisão				
8. Está se movimentando ou falando tão devagar que outras pessoas notaram? Ou ao contrário que você está tão agitado ou inquieto que você acaba se movimentando mais do que o habitual				
9. Pensamentos que seria melhor você morrer ou se ferir de alguma maneira				
Escore total =				

Se você apresentou algum problema, o quanto esses problemas atrapalharam você no trabalho, a cuidar das coisas em casa ou na sua relação com outras pessoas

- () Não atrapalhou
 () Atrapalhou um pouco
 () Atrapalhou muito
 () Atrapalhou demais

Gravidade da depressão de acordo com PHQ-9 escore (preenchimento médico):

Mínima (0 - 4) _____

Leve (5 - 9) _____

Moderada (10 - 14) _____

Moderadamente grave (15 - 19) _____

Grave (20 - 27) _____

NOME:

ID:

Data:

SEÇÃO 1 – ATIVIDADES FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. NÃO incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1 a. Atualmente você trabalha voluntário fora de sua casa?

() Sim () Não – Caso você responda não **Vá para seção: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade

*Física que você faz em uma semana **USUAL** ou **NORMAL** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. NÃO inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:*

1b. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para a questão 1d.**

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, **por pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para a questão 1f.**

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA**

fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, como parte do seu trabalho? Por favor **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para seção 2 – transporte.**

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 – ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem a forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2 a .Em quantos dias de uma semana normal você anda de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para questão 2c**

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

*Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.*

2c. Em quantos dias de uma semana normal você anda de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para questão 2e**

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro?(**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercícios).

_____ dias por SEMANA() nenhum – **Vá para Seção**

2f. Quando você caminha para ir de um lugar pra outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA

*Esta parte inclui as atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.*

3 a Em quantos dias de uma semana normal você faz físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para a questão 3c.**

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

3c.Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar com **no jardim ou quintal**.

_____ dias por SEMANA () nenhum – **Vá para a questão 3c.**

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades moderadas por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por **SEMANA** ()nenhum – **Vá para seção 4.**

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4 – ATIVIDADE FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER

*Esta seção se refere às atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.*

4a Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias de uma semana normal, você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre?

_____ dias por **SEMANA** ()nenhum – **Vá para seção 4d**

4b. Nos dias em que você caminha no seu tempo livre, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias de uma semana normal, você faz atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido ou fazer jogging:

_____ dias por **SEMANA** ()nenhum – **Vá para seção 4f**

4e. Nos dias em que você faz estas atividades **vigorosas no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4f. Em quantos dias de uma semana normal, você faz atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular jogar bola, vôlei, baquete, tênis:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – Vá para seção 5

4g. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 – TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5. a Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana?**

_____ horas _____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana?**

_____ horas _____ minutos

Escore Berlin – Apnéia do Sono

1A) Você ronca?

- () Sim
- () Não
- () Não sabe

1B) Intensidade do ronco:

- () Tão alto quanto a respiração
- () Tão alto quanto falar
- () Mais alto que falar
- () Muito alto, ouve-se do outro quarto?

1C) Frequência do ronco:

- ☐ Quase todo dia
- ☐ 3-4 vezes por semana
- ☐ 1-2 vezes por semana
- ☐ 1-2 vezes por mês
- ☐ Nunca ou quase nunca

1D) O seu ronco incomoda outras pessoas?

- ☐ Sim
- ☐ Não

1E) Com que frequência alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?

- ☐ Quase todo dia
- ☐ 3-4 vezes por semana
- ☐ 1-2 vezes por semana
- ☐ 1-2 vezes por mês
- ☐ Nunca ou quase nunca
- ☐ Não aplicável – o paciente dorme sozinho

2A) Você se sente cansado ao acordar?

- ☐ Quase todo dia
- ☐ 3-4 vezes por semana
- ☐ 1-2 vezes por semana
- ☐ 1-2 vezes por mês
- ☐ Nunca ou quase nunca

2B) Você se sente cansado durante o dia?

- ☐ Quase todo dia
- ☐ 3-4 vezes por semana
- ☐ 1-2 vezes por semana
- ☐ 1-2 vezes por mês
- ☐ Nunca ou quase nunca

2C) Você alguma vez dormiu enquanto dirigia?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Não aplicável

3A) Você tem pressão alta?

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Não sabe

PESO:

ALTURA:

Nome: _____
NºOrdem: _____ RG-HU: _____
Data: ____/____/____ ID ERICO: _____

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR

Nº do Quest

Peso: _____ Kg Circunferência da cintura: _____ cm
Altura: _____ cm Circunferência abdominal: _____ cm
Circunferência do quadril: _____ cm

Alimento	Quantidade consumida por vez	Mais de 3x/dia	2 a 3 x/dia	1 x/dia	5 a 6 x/sem	2 a 4 x/sem	1 x/sem	1 a 3 x/mês	Nunca/ Quase nunca
Arroz Branco	<input type="text"/> , <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Arroz Integral	<input type="text"/> , <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Feijão	<input type="text"/> , <input type="text"/> concha méd	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Macarrão	<input type="text"/> , <input type="text"/> Escumadeira cheia / pegador	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Macarrão Integral	<input type="text"/> , <input type="text"/> Escumadeira cheia / pegador	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Farinha de Mandioca	<input type="text"/> , <input type="text"/> colher sopa	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Pão cacetinho ou fatiado	<input type="text"/> , <input type="text"/> francês/ 2 fatias pão for	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Pão integral / centeio	<input type="text"/> , <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Pão caseiro	<input type="text"/> , <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Biscoito doce	<input type="text"/> , <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Bolos/cucas	<input type="text"/> , <input type="text"/> fatias	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Biscoito Salgado	<input type="text"/> , <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Polenta	<input type="text"/> , <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Batata Frita ou chips	<input type="text"/> , <input type="text"/> porção peq	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Batata cozida	<input type="text"/> , <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Mandioca aipim	<input type="text"/> , <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Milho verde	<input type="text"/> , <input type="text"/> 1 espiga 4 col sopa	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Pipoca	<input type="text"/> , <input type="text"/> xícara	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Lentilha/ Ervilha/Grão de Bico	<input type="text"/> , <input type="text"/> colher sopa	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Alface	<input type="text"/> , <input type="text"/> folha	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Couve	<input type="text"/> , <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Repolho	<input type="text"/> , <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Laranja/ Bergamota	<input type="text"/> , <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Banana	<input type="text"/> , <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐

N° do Quest

Alimento	Quantidade consumida por vez	Mais de 3x/dia	2 a 3 x/dia	1 x/dia	5 a 6 x/sem	2 a 4 x/sem	1 x/sem	1 a 3 x/mês	Nunca/ Quase nunca
Mamão/Papaia	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fat/1/2 papaia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Maçã	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Melancia/ Melão	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Abacaxi	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Abacate	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 1/2 unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Manga	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Limão	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Maracujá	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Uva	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cacho médio	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Goiaba	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Pêra	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Chicória	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Tomate	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Chuchu	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Abóbora	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Abobrinha	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Pepino	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Vagem	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Cebola	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Alho	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Pimentão	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Cenoura	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col sopa ch	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Beterraba	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Couve Flor	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ramo ou flor	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Ovos	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidades	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Leite Integral	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Leite Semidesnatado	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Leite Desnatado	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Iogurte Normal	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Iogurte Light	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidade	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Queijo	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia média	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Requeijão	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Manteiga	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Margarina	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Visceras: fígado, coração bucho	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐

Nº do Quest

Alimento	Quantidade consumida por vez	Mais de 3x/dia	2 a 3 x/dia	1 x/dia	5 a 6 x/sem	2 a 4 x/sem	1 x/sem	1 a 3 x/mês	Nunca/Quase nunca
Carne de boi s/osso	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 1 bife médio = 4 col sopa moída ou 2 pedaços	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Carne de boi c/osso/mocotó/rabo	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Carne porco	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Frango	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Salsicha/linguiça	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unid ou gomo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Peixe fresco	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> filé ou posta	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Peixe enlatado (atum,sardinha)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> latas	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Hambúrguer	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidades	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Pizza	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Camarão	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidades	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Bacon/toucinho	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> fatia	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Maionese	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> colher chá	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
salgados: Kibe,pastel	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidades	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Salgadinhos	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pacote	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Sorvete	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> unidades	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Açúcar	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col/sobremesa	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Caramelo, bala	Só a frequência	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Chocolate pó/ Nescau	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col/sobremesa	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Chocolatebarra/ bombom	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 1 peq. ou 2 bombons	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Pudim	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pedaço	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Docede leite/ Geléia	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> col/sobremesa	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Refrigerante Normal	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Refrigerante Light	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Café	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> xícara	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Suco Natural	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Suco Artificial	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Vinho	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Cerveja	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> copo	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐
Outras Bebidas alcoólicas	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> dose	3 ☐	2 ☐	1 ☐	0,79 ☐	0,43 ☐	0,14 ☐	0,07 ☐	0 ☐

8.3 Questionário ERICO – 6 meses e anual (Anexos 03)

ERICO

Estratégia de registro de
insuficiência coronariana

Seguimento ☐ 180 dias ☐ 01 ano ☐ 02 anos ☐ 03 anos ☐ 04 anos

Tentativas: ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8
☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ 12

Contato efetuado com o paciente? ☐ Sim ☐ Não

Motivo do contato não ter sido efetuado com o paciente:

Identificação e atualização dos contatos

Data do contato:	Data admissão ERICO:	
Nome:	IDERICO:	
RGHU:	Data Nasc.:	
Endereço:		
Telefone (1):	Telefone (2):	

Caso não seja possível o contato com você no futuro, podemos cadastrar uma pessoa que possa dar informações sobre sua saúde?

Nome:	Parentesco / relação:
Telefone (1):	Telefone (2):
Nome:	Parentesco / relação:
Telefone (1):	Telefone (2):

Atualização de contatos 2016

IDERICO: _____ Nome: _____

Data da ligação: _____ Contato: ☐ Próprio participante

☐ Não encontrado. Motivo: _____

☐ Outro contato, descrever: _____

1. Contatos anteriores: Preencher antes da ligação

Endereço		Válido	
#	Descrição	Sim	Não
1			
2			
3			

Telefones			Válido	
#	Número	Contato (próprio ou descrever)	Sim	Não
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				

2. Novos contatos

Endereço	
#	Descrição
1	
2	
3	

Telefones		
#	Número	Contato
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS

A. Desfecho fatal

	SIM	NÃO	DI
Paciente foi a óbito?			
Em caso positivo:			
Fonte da informação: ☐ Fonte oficial ☐ Informante			
Data do óbito:	Local do óbito:		
Causa do óbito:			
Nome do informante:	Parentesco/relação:		

B. Medicções em uso:

	SIM	NÃO	DI
AAS			
Clopidogrel			
Beta-bloqueador			
Bloqueador de canal de cálcio			
Inibidores da ECA			
Bloqueadores do receptor de angiotensina			
Diurético (hidroclorotiazida, clortalidona ou furosemida)			
Espironolactona			
Warfarina			
Estatina			
Fibrato			
Nitrato			
Hipoglicemiante oral			
Insulina			
Bloqueador de bomba de prótons			
Bloqueador H2			

Outras medicações:	☐ Não há

Questionário de adesão ao tratamento - ERICO

1. Algumas vezes, quando o(a) Sr(a) **NÃO SE SENTE BEM** tomando algum desses medicamentos para o coração, o(a) Sr(a) para de tomá-los?

☐ Sim

☐ Não

2. Algumas vezes, quando o(a) Sr(a) **ESTÁ SE SENTINDO BEM** tomando algum desses medicamentos para o coração, o(a) Sr(a) para de tomá-los?

☐ Sim

☐ Não

3. O(a) Sr(a) **É POUCO CUIDADOSO(A)** com o horário de usar esses medicamentos para o coração?

☐ Sim

☐ Não

4. O(a) Sr(a) **COSTUMA SE ESQUECER** de tomar o seu medicamento para o coração?

☐ Sim

☐ Não

C. Ocorrência de desfechos não-fatais:

Desfecho				SIM	NÃO	DI
(1) Teve novo episódio de dor no peito?						
Em caso positivo:						
	Data	Procurou atendimento?	Local de atendimento	Internação > 24h?		
Ep. 1		☐ Sim ☐ Não ☐ DI		☐ Sim ☐ Não ☐ DI		
Ep. 2		☐ Sim ☐ Não ☐ DI		☐ Sim ☐ Não ☐ DI		
Ep. 3		☐ Sim ☐ Não ☐ DI		☐ Sim ☐ Não ☐ DI		
Ep. 4		☐ Sim ☐ Não ☐ DI		☐ Sim ☐ Não ☐ DI		
Ep. 5		☐ Sim ☐ Não ☐ DI		☐ Sim ☐ Não ☐ DI		

Desfecho				SIM	NÃO	DI
(2) Teve novo infarto ou angina?						
Em caso positivo:						
	Data	Local de atendimento		Internação > 24h?		
Ep. 1				☐ Sim ☐ Não ☐ DI		
Ep. 2				☐ Sim ☐ Não ☐ DI		
Ep. 3				☐ Sim ☐ Não ☐ DI		

Desfecho				SIM	NÃO	DI
(3) Realizou outro cateterismo?						
Em caso positivo:						
	Data	Local de atendimento		Internação > 24h?		
Ep. 1				☐ Sim ☐ Não ☐ DI		
Ep. 2				☐ Sim ☐ Não ☐ DI		
Ep. 3				☐ Sim ☐ Não ☐ DI		

Desfecho		SIM	NÃO	DI
(4) Realizou cirurgia cardíaca?				
Em caso positivo:				
	Data	Local de atendimento	Internação > 24h?	
Ep. 1			☐ Sim ☐ Não ☐ DI	
Ep. 2			☐ Sim ☐ Não ☐ DI	

Desfecho		SIM	NÃO	DI
(5) Teve AVC ou derrame?				
Em caso positivo:				
	Data	Local de atendimento	Internação > 24h?	
Ep. 1			☐ Sim ☐ Não ☐ DI	
Ep. 2			☐ Sim ☐ Não ☐ DI	
Ep. 3			☐ Sim ☐ Não ☐ DI	

Desfecho		SIM	NÃO	DI
(6) Teve qualquer tipo de sangramento?				
Em caso positivo:				
	Data	Local de atendimento	Internação > 24h?	
Ep. 1			☐ Sim ☐ Não ☐ DI	
Ep. 2			☐ Sim ☐ Não ☐ DI	
Ep. 3			☐ Sim ☐ Não ☐ DI	

D. Fichas complementares	Preenchido	Não preenchido
PHQ		
IPAQ e atividade sexual		
Berlin e consumo de café		

Motivo do não preenchimento:

QUESTIONÁRIOS COMPLEMENTARES

Data do contato:	Entrevistador:
Nome participante:	IDERICO:
Seguimento ☐ 180 dias ☐ 01 ano ☐ 02 anos ☐ 03 anos ☐ 04 anos	

ATUALIZAÇÃO DOS FATORES DE RISCO E HÁBITOS DE VIDA

1. Consumo de café

A) O participante consome café?

☐	Sim, com cafeína	☐	Sim, sem cafeína
☐	Não	☐	DI

B) Quantidade que consome por vez (xícaras)

C) Frequência com que consome café:

☐	Mais de 3 vezes ao dia	☐	2 a 4 vezes por semana
☐	2 a 3 vezes ao dia	☐	1 vez na semana
☐	1 vez ao dia	☐	1 a 3 vezes ao mês
☐	5 a 6 vezes por semana	☐	Nunca / quase nunca

D) Qual o tipo de café que o senhor usualmente consome:

☐	Passado em filtro ou coador	☐	Solúvel (instantâneo)
☐	Expresso	☐	DI
☐	Cafeteira italiana	☐	Outro (qual):

2. Hipertensão

Informação anteriormente disponível mais recente

	Sim
	Não
	Não sabe / DI

Confirmação / coleta de dados neste seguimento

	Sim
	Não
	Não sabe
	DI
	Não se aplica (já tinha o diagnóstico)

3. Diabetes

Informação anteriormente disponível mais recente

	Sim
	Não
	Não sabe / DI

Confirmação / coleta de dados neste seguimento

	Sim
	Não
	Não sabe
	DI
	Não se aplica (já tinha o diagnóstico)

4. Dislipidemia / colesterol alto

Informação anteriormente disponível mais recente

	Sim
	Não
	Não sabe / DI

Confirmação / coleta de dados neste seguimento

	Sim
	Não
	Não sabe
	DI
	Não se aplica (já tinha o diagnóstico)

5. Tabagismo

Informação anteriormente
disponível mais recente

☐	Tabagista atual
☐	Ex-tabagista
☐	Nunca fumou
☐	Não sabe / DI

Confirmação / coleta de dados neste
seguimento

☐	Tabagista atual
--------------------------	-----------------

Número de cigarros/dia _____

Se estava como ex-tabagista ou
nunca fumou, anotar a data de
(re)início do hábito _____

☐	Ex-tabagista
--------------------------	--------------

Se estava como tabagista atual,
anotar a data que parou de fumar

☐	Nunca fumou
☐	Não sabe
☐	DI

Data do contato:	Entrevistador:
Nome participante:	IDERICO:

Patient Health Questionnaire: PHQ-9				
Nas últimas duas semanas com que frequência você se sentiu incomodado por algum dos problemas abaixo?	Nunca (0)	Várias Vezes (1)	Mais da metade dos dias (2)	Quase todo dia (3)
1. Pouco interesse ou prazer em fazer as atividades do dia a dia				
2. Sentindo-se para baixo, deprimido ou sem esperança				
3. problemas para pegar no sono, continuar dormindo ou por dormir demais				
4. Sentindo-se cansado ou com pouca energia				
5. Com pouco apetite ou comendo demais				
6. Sentido mal com você mesmo ou que você é um fracasso ou que você põe você mesmo ou sua família para baixo				
7. Problemas de concentração, como para ler jornal ou assistir televisão				
8. Está se movimentando ou falando tão devagar que outras pessoas notaram? Ou ao contrário que você está tão agitado ou inquieto que você acaba se movimentando mais do que o habitual				
9. Pensamentos que seria melhor você morrer ou se ferir de alguma maneira				
Escore total =				

Se você apresentou algum problema, o quanto esses problemas atrapalharam você no trabalho, a cuidar das coisas em casa ou na sua relação com outras pessoas

- () Não atrapalhou
 () Atrapalhou um pouco
 () Atrapalhou muito
 () Atrapalhou demais

Gravidade da depressão de acordo com PHQ-9 escore (preenchimento médico):

Mínima (0 - 4) _____

Leve (5 - 9) _____

Moderada (10 - 14) _____

Moderadamente grave (15 - 19) _____

Grave (20 - 27) _____

Data do contato:	Entrevistador:
Nome participante:	IDERICO:

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ)

SEÇÃO 1 – ATIVIDADES FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. NÃO incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1 a. Atualmente você trabalha voluntário fora de sua casa?

() Sim () Não – Caso você responda não **Vá para seção: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade

*Física que você faz em uma semana **USUAL** ou **NORMAL** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. NÃO inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:*

1b. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a questão 1d.**

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

____ horas ____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a questão 1f.**

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

____ horas ____ minutos

do seu trabalho? Por favor **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho**?

SEÇÃO 2 – ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

2 a. Em quantos dias de uma semana normal você anda de carro, ônibus, metrô ou trem?

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para questão 2e**

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

2e. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro?(NÃO inclua as caminhadas por lazer ou exercícios).

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para Seção**

2f. Quando você caminha para ir de um lugar pra outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA

*Esta parte inclui as atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.*

3 a Em quantos dias de uma semana normal você faz físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a questão 3c.**

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar com **no jardim ou quintal**.

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a questão 3c.**

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para seção 4.**

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4 – ATIVIDADE FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER

*Esta seção se refere às atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.*

4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias de uma semana normal, você caminha **por pelo menos 10 minutos contínuos** no seu tempo livre?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para seção 4d**

4b. Nos dias em que você caminha no seu tempo livre, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias de uma semana normal, você faz atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido ou fazer jogging:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para seção 4f**

4e. Nos dias em que você faz estas atividades **vigorosas no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4f. Em quantos dias de uma semana normal, você faz atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular jogar bola, vôlei, baquete, tênis:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para seção 5**

4g. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 – TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5. a Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos

Data do contato:	Entrevistador:
Nome participante:	IDERICO:

QUESTIONÁRIO DE SONO (ESCORE BERLIN – APNÉIA DO SONO) E CONSUMO DE CAFÉ

1A) Você ronca?

- ☐ Sim
☐ Não
☐ Não sabe

1B) Intensidade do ronco:

- ☐ Tão alto quanto a respiração
☐ Tão alto quanto falar
☐ Mais alto que falar
☐ Muito alto, ouve-se do outro quarto?

1C) Frequência do ronco:

- ☐ Quase todo dia
☐ 3-4 vezes por semana
☐ 1-2 vezes por semana
☐ 1-2 vezes por mês
☐ Nunca ou quase nunca

1D) O seu ronco incomoda outras pessoas?

- ☐ Sim
☐ Não

1E) Com que frequência alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?

- ☐ Quase todo dia
☐ 3-4 vezes por semana
☐ 1-2 vezes por semana
☐ 1-2 vezes por mês
☐ Nunca ou quase nunca
☐ Não aplicável – o paciente dorme sozinho

2A) Você se sente cansado ao acordar?

- ☐ Quase todo dia
☐ 3-4 vezes por semana
☐ 1-2 vezes por semana
☐ 1-2 vezes por mês
☐ Nunca ou quase nunca

2B) Você se sente cansado durante o dia?

- ☐ Quase todo dia
☐ 3-4 vezes por semana
☐ 1-2 vezes por semana
☐ 1-2 vezes por mês
☐ Nunca ou quase nunca

2C) Você alguma vez dormiu enquanto dirigia?

☐ Sim

☐ Não

☐ Não aplicável

3A) Você tem pressão alta?

☐ Sim

☐ Não

☐ Não sabe

PESO:

ALTURA:

Entrevista Telefônica para Avaliação do Estado Cognitivo - versão modificada (TICS-M)

Pontuar '1' para cada resposta correta
e '0' para incorreta

Orientação

1. (i) Que dia da semana é hoje?	Dia	<input type="text"/>
(ii) Qual a data de hoje?	Dia	<input type="text"/>
	Mês	<input type="text"/>
	Ano	<input type="text"/>
(iii) Em qual estação nós estamos?	Estação	<input type="text"/>
2. Qual é sua idade?	Idade	<input type="text"/>
3. Qual é o seu número de telefone?	número	<input type="text"/>

Registro / Memória imediata

4. Eu vou ler uma lista de 10 palavras. Por favor, ouça com atenção e tente gravar estas palavras na sua memória. Quando eu terminar, você tem que me dizer todas as palavras que você lembrar, não importa a ordem. Você está pronto (a)?

Agora, me diga todas as palavras que você conseguir lembrar

Cabana
Cachimbo
Elefante
Peito
Seda
Teatro
Relógio
Chicote
Travesseiro
Gigante

<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>

Atenção / Cálculo

5. Por favor, quanto é 100 menos 7?	93	<input type="text"/>
Agora continue diminuindo 7 do número que sobrar até que eu peça para você parar.	86	<input type="text"/>
	79	<input type="text"/>
	72	<input type="text"/>
	65	<input type="text"/>
6. Por favor, conte de 1 a 20, só que de trás para frente	Sem erros	<input type="text"/>

Memória de compreensão, semântica e episódica recente

7. O que as pessoas geralmente utilizam para cortar papel?	Tesoura	<input type="text"/>
8. Qual é a planta verde cheia de espinhos encontrada no deserto?	Cactus ou qualquer planta similar	<input type="text"/>
9. Quem é o atual presidente do Brasil ?		<input type="text"/>
10. Quem é o atual governador de São Paulo? (adaptar pergunta conforme Estado)	Nome completo	<input type="text"/>
11. Qual é o oposto de Leste?	Oeste	<input type="text"/>

Linguagem / Repetição

12. Por favor, repita isso: Igreja Presbiteriana	Exatamente correto	<input type="text"/>
--	--------------------	----------------------

Evocação tardia

13. Por favor, repita a lista de 10 palavras que eu li anteriormente	Cabana	<input type="text"/>
	Cachimbo	<input type="text"/>
	Elefante	<input type="text"/>
	Peito	<input type="text"/>
	Seda	<input type="text"/>
	Teatro	<input type="text"/>
	Relógio	<input type="text"/>
	Chicote	<input type="text"/>
	Travesseiro	<input type="text"/>
	Gigante	<input type="text"/>
		<input type="text"/>

Máximo de
39 pontos

8.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 04)

ERICO

Estratégia de registro de
insuficiência coronariana

PROJETO INSUFICIÊNCIA CORONARIANA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Apresentação do estudo:

O Projeto ERICO (Estratégia de Registro da Insuficiência Coronariana) é uma pesquisa sobre a doença coronariana que acomete a população adulta, como o infarto (ataque do coração). É um estudo que será realizado no Hospital Universitário – USP e acompanhará os casos de infarto que chegarem ao hospital para avaliação das condições de saúde nos pacientes com essa coronariana.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do estudo que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos dois anos, com a realização de entrevistas por telefone ou presencial no Hospital Universitário-USP ao final do primeiro mês depois do infarto, dos primeiros 6 meses e depois anualmente.

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista logo após a chegada ao hospital. Enquanto o Sr(a) estiver internado será coletado sangue para realização de exames. Junto com a realização desses exames serão colhidos mais 30 ml de sangue, 10 ml de saliva, 10 ml de urina que ficarão guardados para exames a serem realizados no futuro, incluindo extração de DNA e RNA, em ocasiões distintas (durante internação e pós 30 dias do infarto). O total de sangue coletado não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. Esse sangue guardado é fundamental para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr/a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança. Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial ter acesso ao seu prontuário médico caso o Sr(a) apresente algum problema de saúde depois da alta.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê de Ética da instituição incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária. Todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Todos os resultados dos exames realizados serão entregues ao Sr(a).

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar o Professor Paulo Andrade Lotufo, Professora Isabela Benseñor ou Dra Alessandra Carvalho Goulart no Hospital Universitário – USP na Av. Lineu Prestes 2565, telefone (11) 3091-9271 coordenadores do projeto no CI-SP. O Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário da USP pode ser contatado pelo seguinte telefone: (11) 3091-9457.

Sua assinatura abaixo significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do/a participante:

Documento de Identidade:

Data de nascimento:

Endereço:

Telefones para contato:.....

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do estudo a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao Hospital Universitário - USP e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do estudo devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura _____

Local _____ Data ____/____/____

Nome do/a entrevistador/a:

Assinatura: _____

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Münzel T, Simoons ML, Hamm CW; CAPTURE Investigators. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108:1440-5.

Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*. 1996;271:1424-37.

Beckmann JS, Ye YZ, Anderson PG, Chen J, Accavitti MA, Tarpey MM, White CR. Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1994;375:81-8.

Boudjeltia KZ, Delporte C, Antwerpen PV, Franck T, Serteyn D, Moguilevsky N, Raes M, Vanhamme L, Vanhaeverbeek M, Van Meerhaeghe A, Roumeguère T. Myeloperoxidase-Dependent LDL modifications in bloodstream are mainly predicted by angiotensin II, adiponectin, and myeloperoxidase activity: a cross-sectional study in men. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:750742.

Brennan ML, Penn MS, Lente FV, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med*. 2003;349:1595-604.

Boulanger CM, Heymes C, Benessiano J, Geske RS, Levy BI, Vanhoutte PM. Neuronal nitric oxide synthase is expressed in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1998; 83:1271-1278.

Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002; 4(1): 5-12.

Buttery LD, Springall DR, Chester AH, Evans TJ, *et al*. Inducible nitric oxide synthase is present within human atherosclerotic lesions and promotes the formation and activity of peroxynitrite. *Laboratory Investigation*. 1996;75(1): 77-85.

Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, Cohen RA. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 753-759.

Ceriello A, Taboga C, Tonutti L. *et al.* Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation.* 2002;106:1211-1218.

Chang PY, Wu TL, Hung CC, Tsao KC, Sun CF, Wu LL, Wu JT. Development of an ELISA for myeloperoxidase on microplate: normal reference values and effect of temperature on specimen preparation. *Clin Chim Acta.* 2006;373:158-63.

Chapman ALP, Mocatta TJ, Shiva S, Seidel A, Chen B, Khalilova I, Paumann-Page ME, Jameson GN, Winterbourn CC, Kettle AJ. Ceruloplasmin is an endogenous inhibitor of myeloperoxidase. *J Biol Chem.* 2013;288:6465-77.

Chisolm GM, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radical Biol Med.* 2000;28:1815-26.

Cromheeke KM, Kockx MM, De Meyer GR, Bosmans JM, Bult H, Beelaerts WJ, Vrints CJ, Herman AG Inducible nitric oxide synthase colocalizes with signs of lipid oxidation/ peroxidation in human atherosclerotic plaques. *Cardiovascular Res.* 1999;43:744-54.

Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens.* 2000;18:655-73.

Duncan MW. A review of approaches to the analysis of 3-nitrotyrosine. *Amino Acids.* 2003;25:351-61.

Elfatih A, Anderson NR, Mansoor S, Ahmed S, Horton R, Holland MR, Gama R. Plasma nitrotyrosine in reversible myocardial ischaemia. *J Clin Pathol.* 2005;58:95-6.

Fan Q, Yang XC, Liu Y, Wang LF, Liu SH, Ge YG, Chen ML, Wang W, Zhang LK, Irwin MG, Xia Z. Postconditioning attenuates myocardial injury by reducing nitro-oxidative stress in vivo in rats and in humans. *Clin Sci.* 2011;120:251-61.

Garça MF, Aslan M, Tuna B, Kozan A, Cankaya H. Serum myeloperoxidase activity, total antioxidant capacity and nitric oxide levels in patients with chronic otitis media. *J Membrane Biol.* 2013;246:519-24.

GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390:1151-210.

Goldmann BU, Rudolph V, Rudolph TK, Holle AK, Hillebrandt M, Meinertz T, Baldus S. Neutrophil activation precedes myocardial injury in patients with acute myocardial infarction. *Free Radic Biol Med.* 2009;47:79-83.

Goulart AC, Santos IS, Sitnik D, Staniak HL, Fedeli LM, Pastore CA, Samesima N, Bittencourt MS, Pereira AC, Lotufo PA, Bensenor IM. Design and baseline characteristics of a coronary heart disease prospective cohort: two-year experience from the strategy of registry of acute coronary syndrome study (ERICO study). *Clinics.* 2013;68:431-4.

Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.

Hardy LL, Wick DA, Webb JR. Conversion of Tyrosine to the inflammation-associated analog 3'-nitrotyrosine at either TCR- or MHC- contact positions can profoundly affect recognition of the MHC class I- restricted epitope of lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein 33 by CD8 T cells. *The Journal of Immunology.* 2008; 180(9): 5956-62.

Hazen SL, Zhang R, Shen Z, Wu W, Podrez EA, MacPherson JC, *et al.* Formation of nitric oxide-derived oxidants by myeloperoxidase in monocytes-mediated protein nitration and lipid peroxidation in vivo. *Cir Res.* 1999; 85: 950-958.

Heslop CL, Frohlich JJ, Hill JS. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1102-9.

Ischiropoulos H, Zhu L, Chen J, Tsai M, Martin JC, Smith CD, Beckman JS. Peroxynitrite-mediated tyrosine nitration catalyzed by superoxide dismutase. *Arch Biochem Biophys.* 1992;298:431-7.

Kamisaki Y, Wada K, Nakamoto K, Kishimoto Y, Kitano M, Itoh T. Sensitive determination of nitrotyrosine in human plasma by isocratic high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B.Biomed.Appl.* 1996;685:343-47.

Karahocagil MK, Aslan M, Ceylan MR, Cıkman A, Sunnetcioglu M, Kucukoglu ME, Taskın A. Serum myeloperoxidase activity and oxidative stress in patients with acute brucellosis. *Clin. Biochemistry.* 2012;45:733-6.

Klinke A, Nussbaum C, Kubala L, Friedrichs K, Rudolph TK, Rudolph V, Paust HJ, Schröder C, Benten D, Lau D, Szocs K, Furtmüller PG, Heeringa P, Sydow K, Duchstein HJ, Ehmke H, Schumacher U, Meinertz T, Sperandio M, Baldus S. Myeloperoxidase attracts neutrophils by physical forces. *Blood.* 2011;117:1350-8.

Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation.* 1998;97:2307-15.

Kubala L, Lu G, Baldus S, Berglund L, Eiserich JP. Plasma levels of myeloperoxidase are not elevated in patients with stable coronary artery disease. *Clin. Chimica Acta.* 2008;394:59-62.

Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-43.

Loria, V. *et al.* Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm.* 2008: 135625.

Lucio EA, Gonçalves SC, Ribeiro JP, Nunes GL, Oliveira JR, Araujo G, Wainstein MV. Lack of association between plasma myeloperoxidase levels and angiographic severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Inflamm Res.* 2011;60:137-42.

Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, Goldberg RJ, Hand MM, Jaffe AS, Julian DG, Levy D, Manolio T, Mendis S, Mensah G, Pajak A, Prineas RJ, Reddy KS, Roger VL, Rosamond WD, Shahar E, Sharrett AR, Sorlie P, Tunstall-Pedoe H; AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; European

Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2003;108:2543-9.

Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2):755-61.

Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Blackett K, Lisheng L, Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol*. 2011;40(1):139-146.

Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de Saúde. Estatísticas vitais. [Acesso em 2013 nov 20] Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>

Mocatta TJ, Pilbrow AP, Cameron VA, Senthilmohan R, Frampton CM, Richards AM, Winterbourn CC. Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1993-2000.

Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, Murray CJ, Naghavi M. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease Study. *Circulation*. 2014;129:1493-501.

Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Loos CM, Itoh A, Komatsu R, *et al.*, Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106:2894-2900.

Naruse K, Shimizu K, Muramatsu M, Toki Y, Miyazaki Y, Okumura K, Hashimoto H, Ito T. Long-term inhibition of NO synthesis promotes atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta: PGH2 does not contribute to impaired endothelium-dependent relaxation. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14:746- 752.

Niu XL, Yang X, Hoshiai K, Tanaka K, Sawamura S, Koga X, Nakazawa H. Inducible nitric oxide synthase deficiency does not affect the susceptibility of mice to atherosclerosis but increases collagen content of lesions. *Circulation*. 2001; 103: 1115-1120.

Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 2000;28:1717-25.

Podrez EA, Schmitt D, Hoff HF, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J Clin Invest*. 1999;103:1547-60.

Prefeitura do Município de São Paulo. Dados Demográficos dos Distritos pertencentes as subprefeituras. 2012. [citado em 26 ago. 2017]. Disponível em: http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/subprefeituras/subprefeituras/dados_demograficos/index.php?p=12758

Prefeitura do Município de São Paulo. Butantã, Região Oeste, Sumário de Dados 2004.1-11 (2015).

Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest*. 1996;98:2572-9.

Raquel M R, Andrea E W, Carisi A P. Mieloperoxidase e Doença Arterial Coronariana: da Pesquisa à Prática Clínica. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 91(1):12-19.

Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133:422-33.

Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.

Rudolph TK, Rudolph V, Baldus S. Contribution of myeloperoxidase to smoking-dependent vascular inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:820-3.

Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, Pereira AC, Pastore CA, Samesima N, Lotufo PA, Bensenor IM. One-year mortality after an acute

coronary event and its clinical predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105:53-64.

Silva SH, Moresco RN – Biomarcadores cardíacos na avaliação da síndrome coronariana aguda *Scientia Medica.* 2011;21(3): 132-142.

Shishehbor MH, Aviles RJ, Brennan ML, Fu X, Goormastic M, Pearce GL, Gokce N, Keaney JF Jr, Penn MS, Sprecher DL, Vita JA, Hazen SL. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. *JAMA.* 2003;289:1675-80.

Szilvassy Z, Csont T, Páli T, Droy-Lefaix MT, Ferdinandy P. Nitric oxide, peroxynitrite and cGMP in atherosclerosis-induced hypertension in rabbits: beneficial effects of cicletanine. *J Vas Res.* 2001; 38: 39-46.

Souza MF, Alencar AP, Malta DC, Moura L, Mansur AP. Análise de séries temporais da mortalidade por doenças isquêmicas do coração e cerebrovasculares, nas cinco regiões do Brasil, no período de 1981 a 2001. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(6):735-40.

Stolic RV, Trajkovic GZ, Kostic M, Stolic DZ, Miric DJ, Kisic BM, Pajovic SD, Peric VM. Predictive value of serum myeloperoxidase activity for thrombosis of arteriovenous fistulas. *Hemodialysis Inter.* 2014;18:680-5.

Szabo C. The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation, and ischemia-reperfusion injury. *Shock.* 1996;6:79-88.

Tanabe K, Kawai Y, Kitayama M, Akao H, Ishida R, Motoyama A, Wakasa M, Saito R, Aoki H, Fujibayashi K, Watanabe M, Tsuchiya T, Kimura H, Yoshida K, Kajinami K. Increased levels of the oxidative stress marker, nitrotyrosine in patients with provocation test-induced coronary vasospasm. *J Cardiol.* 2014;64:86-90.

Thomson L. 3-Nitrotyrosine modified proteins in atherosclerosis. *Dis Markers.* 2015;2015:708282.

Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of the joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2525-38.

Tsikas D, Caidahl K, Recent methodological advances in the mass spectrometric analysis of free and protein-associated 3-nitrotyrosine in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005;814:1-9.

Tsikas D. Affinity chromatography as a method for sample preparation in gas chromatography/ mass spectrometry. *J Biochem Biophys Methods* 2001;49:705-31.

Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circ Res*. 2014;114:1959-75

Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, Penn MS, Keaney JF Jr, Hazen SL. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2004;110:1134-9.

White CR, T.A. Brock, L.Y. Chang, J. Crapo, P. Briscoe, D. Ku *et al.*, Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:1044-8.

Yi D, B A. Ingelse, M.W. Duncan, Quantification of 3-nitrotyrosine in biological tissues and fluids: generating valid results by eliminating artifactual formation. *J Am Soc Mass Spectrometry*. 2000;11:578-86.

Upmacis RK Atherosclerosis: A Link Between Lipid Intake and ProteinTyrosine Nitration. *Lipid Insights*. 2008;(2): 75-88, 2008.

Ye YZ, Strong M, Huang ZQ, Beckman JS. Antibodies that recognize nitrotyrosine. *Methods Enzymol*. 1996; 269:201-209.

Zhang R, Brennan ML, Fu X *et al.* Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*. 2001;286(17):2136-42.

Zhang T, Shan K, Tu X *et al.* Myeloperoxidase activity and its corresponding mRNA expression as well as gene polymorphism in the population living in the coal-burning endemic fluorosis area in Guizhou of China. *Biol Trace Elem Res*. 2013;(3)152:379-386.

Zhou T, Zhou SH, Qi SS, Shen XQ, Zeng GF, Zhou HN. The effect of atorvastatin on serum myeloperoxidase and CRP levels in patients with acute coronary syndrome. *Clin. Chim Acta*. 2006;368:168-72.

10. APÊNDICE

10.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-HU/USP)

São Paulo, 03 de maio de 2017.

Il^{ma}(a). S^{ra}(a).

Dra. Alessandra Carvalho Goulart

Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** "Avaliação de marcadores relacionados à nitração da placa aterosclerótica e seu papel como preditores de prognóstico na Síndrome Coronariana Aguda, a curto e longo prazo no Estudo 'Estratégia de Registro de Insuficiência Coronariana (ERICO)'"

Pesquisador(a) responsável: Dra. Alessandra Carvalho Goulart

Pesquisadora executante: Alessandra Vanessa Lopes Quidim, Itamar de Souza Santos, Isabela Judith Martins Benseñor, Jacqueline Isaura Alvarez Leite, Paulo Andrade Lotufo, Tatiana Cristina Bruno, Roberta Ferreira de Mello

CAAE: 67182417.0.0000.0076

Registro CEP-HU/USP: 1634/17

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 28 de abril de 2017 analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra "d".

O primeiro relatório está previsto para 28 de outubro de 2017.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA USP
Avenida Professor Lineu Prestes, 2565 – Cidade Universitária – 05508-000 São Paulo – SP
Tel.: (11) 3091-9457 – E-mail: cep@hu.usp.br