GUSTAVO BERNARDES DE FIGUEIREDO OLIVEIRA

**Adiponectina, perfil metabólico e risco cardiovascular em pacientes
com síndromes coronarianas agudas**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese
de Cardiologia, Entidade Associada da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Leopoldo Soares Piegas

**São Paulo
2011**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Gustavo Bernardes de Figueiredo

Adiponectina, perfil metabólico e risco cardiovascular em pacientes com síndromes coronarianas agudas.

Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira. – São Paulo, 2011.

Tese (doutorado)—Universidade de São Paulo.

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Leopoldo Soares Piegas.

Descritores: 1. SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS
2. ADIPONECTINA 3. LEPTINA 4. SÍNDROME METABÓLICA
5. RISCO CARDIOVASCULAR

Dedicatória

Dedico esta tese à minha família, especialmente aos meus pais, irmãos, pelo apoio que sempre me proporcionaram, e de modo carinhoso e especial à minha esposa Gisele, companheira de todas as horas, com paciência e cuidados que me fortaleceram em todos os momentos que pensei não conseguir concluir esta etapa de vida. Gisele, que bom ter seu apoio e carinho sempre, dedico também todo o fruto deste trabalho ao nosso filho Guilherme, fonte inspiradora e de alegrias, renovação constante de energia... Amo vocês.

Aos professores antigos e os atuais, que fizeram de sua missão uma inspiração para a curiosidade e busca do conhecimento, de novas formas de pensar, de saber, de viver.

A Deus, amor maior e que nos fortalece todos os dias.

Agradecimientos

Agradeço a todos que me estimularam, apoiaram, contribuíram realmente para que esta tese pudesse ser concluída. Aos funcionários, colegas do corpo clínico, pacientes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, minha segunda casa, meu local de constante aprendizado e amadurecimento, fonte de conhecimentos e amizades. Minha gratidão!!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Leopoldo Soares Piegas, mestre amigo, gentil, facilitador de idéias e oportunidades, sempre ao meu lado e com estímulo sempre. Agradeço pelas primeiras oportunidades que me ofereceu, e sempre serei grato por tudo que me proporcionou. Espero que esta tese esteja de acordo com suas expectativas e que seja fruto de novos trabalhos e idéias para colaborações futuras.

Aos funcionários da Divisão de Pesquisa e do Serviço de Arquivo Médico do IDPC, meu obrigado por todos os esforços e trabalhos desempenhados, sem vocês esta tese não teria sido concluída.

Ao Instituto Genese de Análises Científicas, sou grato pelo trabalho realizado de qualidade e rapidez, sempre cordiais.

À minha família, obrigado pelo incondicional apoio e amor.

A Deus, agradeço pela vida.

Normalização

Esta tese está de acordo com:

Referência: adaptado do “*International Committee of Medical Journals Editors*” (VANCOUVER).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese C. da Cunha, Maria Júlia de A. Freddi, Maria Cristina F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Bibliografia e Documentação - SBD/FMUSP, 2005.

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

Sumário

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 OBJETIVOS.....	22
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	25
4 RESULTADOS.....	33
5 DISCUSSÃO.....	74
6 CONCLUSÕES.....	84
7 REFERÊNCIAS.....	86

Apêndices

Resumo

Introdução: O tecido adiposo é considerado não somente uma fonte de energia estocável, mas principalmente um órgão endócrino que secreta várias citocinas, as quais podem contribuir para o desenvolvimento de doenças relacionadas à obesidade, incluindo o diabetes mellitus e a doença vascular aterosclerótica. Dentre esse *pool* de moléculas, a adiponectina (Arcp30, AdipoQ, apM1, ou GBP28), uma nova proteína semelhante ao colágeno, foi descoberta como uma citocina específica do adipócito. Neste estudo, realizamos a determinação dos níveis séricos da adiponectina em uma amostra de pacientes hospitalizados com SCA e, posteriormente, avaliamos a associação com os eventos cardiovasculares no seguimento clínico. **Método:** avaliamos 114 pacientes com SCA de ambos os sexos neste estudo de corte transversa com seguimento clínico mediano de 18 meses. Realizamos análise de regressão multivariada de Cox para identificar associação independente entre adiponectina e o risco subsequente de óbito CV, IAM não-fatal, AVE não-fatal, e rehospitalização com revascularização. Também comparamos os diversos biomarcadores metabólicos, inflamatórios, de coagulação e de necrose miocárdica por quartis de adiponectina. **Resultados:** Adiponectina não correlacionou-se de modo independente com o risco CV, tanto na análise univariada quanto nos modelos de Cox. Das variáveis metabólicas, a única com valor preditivo para os desfechos primário e co-primário foi a glicemia de jejum, com OR ajustado=1,06 (IC95% 1,01-1,11), $p=0,016$, e OR ajustado=1,10 (IC95% 1,03-1,17), $p=0,003$, ambos para incrementos de 10 na glicemia de jejum. **Conclusões:** Adiponectina não se mostrou variável independente de risco cardiovascular nesta amostra de pacientes com SCA. A glicemia de jejum foi a única variável metabólica com valor preditivo independente para os desfechos cardiovasculares.

Summary

Background: The adipose tissue is considered not only an energy resource stock, but mainly an endocrine organ that secretes several cytokines, which may contribute to the development of diseases related to obesity, including diabetes mellitus and the atherosclerotic vascular diseases. Within this pool of molecules, adiponectin (Arcp30, AdipoQ, apM1, or GBP28), a novel protein similar to collagen, was discovered as an adipocyte-specific cytokine. In this study, we determined the serum levels of adiponectin in a sample of patients hospitalized with acute coronary syndromes (ACS), and subsequently we evaluated the association with the cardiovascular events during the follow-up phase. **Methods:** we evaluated 114 patients with ACS of both genders in this cross-sectional study with a median follow-up of 18 months. We performed a proportional multiple regression analysis of Cox to identify independent association between adiponectin and risk of cardiovascular death, non-fatal acute MI, non-fatal CVA, and rehospitalization requiring revascularization. We also compared the various biomarkers of metabolism, inflammation, coagulation, and of myocardial necrosis divided by quartiles of adiponectin. **Results:** Adiponectin did not correlate independently with CV risk, either on univariate analysis or on the multiple regression models of Cox. Among the metabolic biomarkers, the only variable with predictive value for the primary and co-primary endpoints was fasting glucose, with an adjusted OR=1,06 (95%CI 1,01-1,11), $p=0,016$, and adjusted OR=1,10 (95%CI 1,03-1,17), $p=0,003$, both for increments of 10. **Conclusions:** Adiponectin was not an independent risk factor for cardiovascular risk in this sample of ACS patients. Fasting glucose was the only metabolic biomarker with a significant and independent predictive value for cardiovascular outcomes.

1 Introdução

1.1 SÍNDROME METABÓLICA E ADIPONECTINA

Evidências recentes demonstram que o conjunto dos componentes metabólicos dos fatores de risco cardiovascular caracterizado por obesidade, resistência insulínica, dislipidemia, dentre outros, associa-se à morbidade e mortalidade cardiovascular elevada. Estas variáveis biológicas ligadas ao metabolismo celular apresentam complexa interação tanto na fisiologia normal, em indivíduos saudáveis, quanto em aspectos fisiopatológicos em condições pré-clínicas e clínicas. Este conjunto de alterações vem sendo avaliado sob a denominação de Síndrome Metabólica [1-11]. Atualmente, de modo especial, a obesidade tem sido considerada como uma pandemia, e maior importância tem sido dada a este componente da síndrome metabólica, especialmente à obesidade visceral. De fato, o tecido adiposo é considerado não somente uma fonte de energia estocável, mas principalmente um órgão endócrino que secreta várias proteínas (citoquinas) as quais podem contribuir para o desenvolvimento de doenças relacionadas à obesidade, incluindo o diabetes mellitus e a doença vascular aterosclerótica. Matsuzawa et al. [12] avaliaram o papel endócrino do tecido adiposo, e verificaram uma abundante expressão de genes que codificam a síntese de substâncias bioativas, fatores de crescimento e complementos. Dentre esse *pool* de moléculas, a adiponectina (Arcp30, AdipoQ, apM1, ou GBP28), uma nova proteína semelhante ao colágeno, foi descoberta como uma citoquina específica do adipócito.

1.2 REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO DA ADIPONECTINA E ASSOCIAÇÃO COM RISCO CARDIOVASCULAR

Adiponectina apresenta-se em níveis abundantes no plasma de indivíduos normais e inversamente associada ao acúmulo de gordura visceral. De modo diferente às outras adipocinas, apresenta propriedades antitrombóticas, antiaterogênicas e anti-inflamatórias, e sofre processo de regulação para baixo (*down-regulation*) em obesos. Do mesmo modo, apresenta redução nos níveis séricos em indivíduos do sexo masculino, diabetes mellitus tipo 2, condições clínicas pró-inflamatórias, lipodistrofias, resistência à insulina, e doença cardiovascular. De modo inverso, as concentrações séricas estão elevadas nas mulheres, indivíduos sem obesidade, diabetes mellitus tipo 1, sem resistência à insulina, e naqueles em tratamento com fármacos agonistas de receptor *Peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR γ) [13-20]. Do ponto de vista prognóstico, em indivíduos considerados saudáveis, hipoadiponectinemia tem sido associada a risco aumentado de eventos cardiovasculares, predominantemente em indivíduos do gênero masculino e com intensidade de associação considerada moderada, ou diretamente associada a maior risco de eventos cardiovasculares, principalmente em indivíduos mais idosos, em recentes estudos prospectivos e metanálises [21-25]. Por outro lado, estudos recentes envolvendo pacientes com insuficiência cardíaca crônica ou doença cardiovascular documentada encontraram níveis elevados de adiponectina como preditores independentes de mortalidade [26-28]. De modo similar, Cavusoglu et al. identificaram uma associação direta e independente entre os níveis de adiponectina e o risco de IAM e óbito cardiovascular em uma coorte de

pacientes do sexo masculino submetidos à angiografia coronária para investigação diagnóstica de dor torácica. Estas publicações mais recentes sugerem que a adiponectina possa desempenhar um papel diferente em situações de eventos agudos [29].

1.3 RACIONAL DA HIPÓTESE A SER TESTADA

Desse modo, os achados conflitantes em diversos subgrupos de indivíduos e pacientes, predominantes em populações do gênero masculino, levam à possibilidade dos níveis de adiponectina poderem ter implicações prognósticas diferentes em populações consideradas saudáveis e em outros grupos com doença manifesta, assim como em mulheres e indivíduos não idosos. Este cenário de *equipoise* contribuiu como fator de estímulo adicional ao prévio interesse científico por esta área do conhecimento, com a proposição e elaboração de um estudo a ser conduzido de modo prospectivo em pacientes hospitalizados com diagnóstico envolvendo o amplo espectro das síndromes coronarianas agudas (SCA), avaliando não somente homens como também mulheres, abrangendo ampla faixa etária, com a hipótese de que os níveis de adiponectina plasmática estariam associados ao risco cardiovascular subsequente ao episódio inicial da SCA.

O cenário clínico das SCA foi escolhido pela relevância em termos epidemiológicos, necessidade de estratificação do risco de eventos cardiovasculares mais precocemente possível e de modo dinâmico na fase hospitalar, e possível impacto na tomada de decisão clínica em curto e em longo prazos. O período mais crítico envolve as primeiras horas a partir do início dos sintomas de SCA até os primeiros dias, no qual a probabilidade de sobrevida livre de eventos (óbito ou infarto do miocárdio) apresenta

redução acentuada. Além desse aspecto, o risco de eventos subsequentes ainda mantém-se elevado até os primeiros meses. Portanto, a proposta de incorporar variáveis biológicas, especificamente, biomarcadores plasmáticos, que acrescentem informação do *status* metabólico prévio e atual desses pacientes apresenta racional e potencial de aplicabilidade prática [30, 31]. No entanto, diante do número reduzido de dados disponíveis no cenário das SCA, envolvendo populações muito selecionadas, especialmente sem avaliação adequada de eventos clínicos, e pela recente controvérsia na literatura quanto à natureza desta correlação, a hipótese desta associação de risco foi estabelecida como bidirecional. De um lado, se houvesse uma correlação inversa com o risco cardiovascular, confirmaríamos o papel protetor da adiponectina. Desse modo, hipoadiponectinemia estaria relacionada a aumento do risco cardiovascular, enquanto níveis plasmáticos elevados exercendo atividades antiaterogênicas e de proteção contra a instabilidade da placa aterosclerótica estariam associados a risco cardiovascular reduzido. De modo contrário, se houvesse correlação direta não poderíamos afirmar que representasse um fator de risco em situações de eventos agudos, pois a relação causa-efeito não teria sido estabelecida e, portanto, adiponectina seria considerada um marcador de risco em pacientes com SCA.

Outro aspecto importante que motivou a proposta desta investigação foi o número relativamente limitado de estudos sobre o impacto prognóstico dos níveis séricos de adiponectina na população brasileira até o presente momento, particularmente realizados em indivíduos obesos ou diabéticos estáveis, assim como de dados publicados sobre adiponectina em pacientes com síndromes coronarianas agudas no Brasil (nenhum estudo publicado e indexado ao acessar o site <http://www.pubmed.com> no período da

elaboração até o dia da submissão deste projeto de tese ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) em Fevereiro de 2007).

Para testar esta hipótese, determinamos os níveis séricos da adiponectina em uma amostra de pacientes hospitalizados com SCA em 01 hospital terciário cardiológico (IDPC) do estado de São Paulo e, posteriormente, avaliamos a associação com os eventos cardiovasculares no seguimento clínico.

2 Objetivos

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a associação dos níveis séricos da proteína derivada do adipócito –adiponectina– com o risco cardiovascular, em pacientes hospitalizados com SCA (Angina Instável de alto risco, IAM sem elevação persistente do segmento ST, e IAM com elevação persistente do segmento ST). Esta associação foi examinada para determinar se apresenta valor prognóstico independente em termos de eventos cardiovasculares após o evento inicial, ou seja, se é preditor de risco independente após ajuste para importantes covariáveis tais como idade, sexo, extensão da doença arterial coronária (DAC), biomarcadores de necrose miocárdica, função ventricular esquerda, procedimentos de revascularização coronária realizados na fase hospitalar para tratamento do evento índice, e fármacos de benefício cardiovascular comprovado.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Determinar o *status* metabólico e inflamatório de pacientes hospitalizados com SCA e avaliar a associação entre a adiponectina e os demais biomarcadores sistêmicos de metabolismo (leptina, glicemia de jejum, insulina, índice *Homeostasis Model Assessment* –HOMA–, hemoglobina glicada [HbA1c], colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos), inflamação (Proteína C Reativa ultra-sensível [PCR-us], leucócitos), coagulação (fibrinogênio, plaquetas), necrose miocárdica (troponina cardíaca I [TnI],

massa da CKMB) e as variáveis demográficas (idade, gênero, etnia), antropométricas (peso, índice de massa corporal, e circunferência abdominal), e angiográficas (extensão/gravidade da doença arterial coronária naqueles submetidos à angiografia coronária).

3 Casuística e Métodos

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo tipo transversal, analítico, com seguimento em longo-prazo para coleta e análise de eventos cardiovasculares, compondo um estudo do tipo coorte prospectivo, conduzido no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), cidade de São Paulo, Brasil.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes de ambos os gêneros com idade >18 anos; hospitalizados com diagnóstico de SCA (angina instável de alto risco, IAM sem elevação do segmento ST, e IAM com elevação do segmento ST) [30, 32] com tempo de admissão que permita coleta de sangue dentro das primeiras 24h após início dos sintomas isquêmicos; capazes de entendimento do protocolo de pesquisa e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

No momento da triagem para elegibilidade, foram excluídos os pacientes que apresentavam doenças infecciosas, inflamatórias, neoplásicas; doença renal ou hepática em estágio avançado; doença valvar cardíaca significativa ou que fosse atribuída como

fator precipitante do quadro clínico; procedimentos de revascularização coronarianos recentes [Intervenção Coronária Percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica (RM) nos últimos 30 dias]; utilização prévia e vigente (atual) de insulina (pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e aqueles com diabetes mellitus tipo 2 com requerimento de insulina); uso de antidiabético oral do grupo das tiazolidinedionas; pacientes incapazes de entendimento do protocolo e do TCLE.

3.4 EXAMES LABORATORIAIS

Amostras de 10 mL de sangue venoso para as dosagens laboratoriais de biomarcadores metabólicos e inflamatórios foram coletadas em tubos vacutainer no período inicial da manhã, após jejum noturno de 12 horas. As amostras para dosagens de colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina, HbA1c, creatinina, PCR-us, e para determinação de leucócitos foram processadas segundo métodos de rotina. As amostras para adiponectina e leptina foram centrifugadas, separadas em alíquotas em tubos Cryovials contendo 1,8mL de soro humano e imediatamente congeladas a -70°C para posterior análise. A insulina foi dosada por método imunoturbidimétrico, e a estimativa da resistência insulínica foi calculada através do índice HOMA, pela fórmula utilizando o produto da glicose (mg/dL) pela insulina $\mu\text{UI/mL}$ dividido pela constante 405 [33, 34]. As dosagens da adiponectina e da leptina foram realizadas por método de ELISA. Os kits para dosagem da adiponectina foram *Human Adiponectin ELISA Kit 96-Well Plate* (Cat. # EZHADP-61K), produzidos pela Millipore, EUA. Os kits para dosagem da leptina foram *DiaSource KAP2281 Human Leptin ELISA*

IVD, produzidos pela DIAsource ImmunoAssays S.A., Bélgica. As dosagens destes 02 biomarcadores foram realizadas pelo Instituto Genese de Análises Científicas, São Paulo, SP. Todos os resultados das adipocitoquinas foram considerados de alta qualidade e precisão, com valores respeitando os coeficientes de variação intra-ensaio e os intervalos com valores mínimo e máximo dentro de valores descritos nos kits utilizados, ressaltando que não há valores de referência estabelecidos.

3.5 ANÁLISE DA ANGIOGRAFIA CORONÁRIA

A extensão e gravidade da doença arterial coronária foram determinadas por critérios clássicos de avaliação da presença de DAC obstrutiva, incluindo a estimativa da gravidade pela determinação do percentual de estenose luminal, extensão do acometimento ateromatoso (uni-, bi-, ou multiarteriais), e localização em cada artéria principal [35]. As imagens das angiografias coronárias foram analisadas por observadores independentes, ou seja, não envolvidos na elaboração, condução ou interpretação deste estudo. Estimativas da função ventricular esquerda foram realizadas por exames de ecocardiografia e/ou ventriculografia esquerda contrastada, quando realizados conforme critério clínico e decisão do médico assistente.

3.6 DESFECHOS CLÍNICOS

O desfecho clínico primário foi definido como o composto de óbito cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (ou reinfarto) não-fatal, e acidente vascular encefálico (AVE) não-fatal. Outro desfecho clínico definido como co-primário incluiu, além dos componentes descritos acima, a isquemia recorrente ou considerada clinicamente significativa com necessidade de procedimento de revascularização (intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica) durante uma hospitalização no seguimento clínico.

Os pacientes tiveram seguimento clínico que incluiu a fase hospitalar até um período intermediário e de longo prazo após o episódio de SCA, para avaliar a ocorrência dos eventos descritos acima. Contatos telefônicos para o seguimento clínico foram realizados em intervalos de tempo menores, com o objetivo de avaliar possíveis associações de determinados eventos com a evolução temporal e reduzir perdas de seguimento por contatos mais frequentes. Os óbitos foram classificados como cardiovasculares se a causa foi relacionada ao espectro das SCA, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, ou morte súbita, e não-cardiovasculares se relacionados a causas de origem não-cardiovascular. As causas dos óbitos foram definidas através de atestados de óbito fornecidos por familiares dos pacientes ou diretamente dos prontuários disponibilizados pelo Serviço de Arquivo Médico do IDPC. Casos de IAM foram definidos usando-se critérios propostos pelo consenso internacional para definição universal de IAM [36]. Casos de AVE foram definidos como síndrome clínica

caracterizada por um desenvolvimento abrupto de sinais e sintomas clínicos de perda da função cerebral, com sintomas que persistem por mais de 24 horas ou com evolução para o óbito, sem outra causa não vascular identificada (definição segundo OMS) [37].

As informações foram coletadas através de contato telefônico e/ou consultas ambulatoriais agendadas conforme os setores específicos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Novamente, os intervalos para verificação de desfechos de interesse foram pré-estabelecidos para definição da data exata da ocorrência de eventos clínicos e como estratégia para evitar perda de seguimento.

Figura 1. Fluxograma do estudo.

3.7 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Baseado no estudo de Cavusoglu e colaboradores [29], com subgrupo de pacientes com SCA constituindo cerca de 52,3% do total de 325 pacientes e taxa de mortalidade por todas as causas de 10,3% em 2 anos de seguimento clínico, e nas taxas de óbito, IAM, AVE e rehospitalização requerendo procedimento de revascularização do registro GRACE [38], o tamanho amostral calculado foi de 120 pacientes, com nível de significância em $\alpha = 0.05$, e $1-\beta=0.80$. Ressalta-se que, pela ausência de publicação de estudos de adiponectina em pacientes com SCA sem elevação ST na população brasileira até o momento da elaboração do projeto de tese, portanto, pela escassez de dados sobre a variabilidade das medidas deste biomarcador, estava prevista a possibilidade de rever a estimativa inicial do tamanho amostral. As distribuições das variáveis contínuas foram expressas como média (com desvio-padrão) ou mediana (com intervalo interquartil), conforme apropriado, e as comparações entre os grupos calculadas por teste t de student ou não-paramétrico (teste de Kruskal-Wallis), conforme apropriado. As distribuições das variáveis discretas (ou categóricas) foram expressas como frequências e porcentagens, e as comparações foram calculadas por teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. A análise dos desfechos clínico primário e co-primário foi baseada no tempo para ocorrência do primeiro evento e apresentada por curvas de Kaplan-Meier, comparando-se as curvas para os respectivos desfechos. A comparação entre os grupos foi calculada pelo teste de *log-rank*. Análise da correlação com eventos foi também realizada considerando-se a adiponectina e a leptina como variáveis quantitativas contínuas, com potencial aumento da força de associação,

robustez e maior aplicabilidade prática. A análise de regressão univariada de Cox reuniu todas as variáveis demográficas, metabólicas, inflamatórias, antropométricas e angiográficas, e somente os preditores univariados com p-valor <0.10 e variáveis com significado clínico foram incluídos em modelos de regressão multivariada de Cox. Foi utilizado o processo *Backward Stepwise* para os modelos até a identificação das variáveis independentes de risco para ocorrência dos desfechos primário e co-primário, respectivamente. Os resultados foram expressos como razão de chances (*Odds Ratio*) com IC 95%, e a capacidade discriminatória dos modelos multivariados foi expressa pelo *c-statistic* (ou índice c). Todos os testes estatísticos foram realizados assumindo-se que as medidas amostrais sejam representativas de uma população que tenha uma distribuição *normal* [39-41]. As análises usaram testes bicaudais com nível de significância em $\alpha = 0.05$. Devido às múltiplas comparações e natureza exploratória das análises, ressaltamos que resultados com significância limítrofe (α entre 0.01 e 0.05) e desfechos secundários pré-especificados serão considerados sugestivos, formuladores de hipóteses, e não definitivos. Os dados foram analisados em conjunto com a equipe de estatísticos e matemáticos do LEE (Laboratório de Estatística e Epidemiologia) do IDPC, através do pacote estatístico *IBM SPSS Statistics 19.0*.

4 Resultados

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

4.1.1 Demografia e história pregressa

Entre abril de 2008 e outubro de 2010 foram recrutados 114 pacientes com SCA, diretamente no Serviço de Pronto-Socorro ou na Unidade Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Dentre as características clínicas iniciais dos 114 pacientes incluídos (Tabela 1), a idade média ($\pm$ DP) foi de 62 ($\pm 10,5$) anos, com 41,2% de mulheres incluídas, e 82,6% de etnia caucasiana. A prevalência de fatores de risco cardiovascular foi significativa, com cerca de 90% de hipertensão arterial, 30% de diabéticos e 78% com dislipidemia, e 16,4% de tabagistas atuais. Mais ainda, 47,4% apresentavam história prévia de IAM, com grande proporção de pacientes previamente submetidos a procedimentos de revascularização.

Com relação aos parâmetros antropométricos, os valores da mediana (intervalo interquartil) foram: IMC = 27,4 (24,6 - 30,4) kg/m², e circunferência abdominal = 98 (91 - 108) cm.

Os pacientes apresentaram um tempo mediano de 299 min entre o início do quadro clínico e a admissão hospitalar, em sua maioria com estabilidade hemodinâmica (Killip I = 90%).

Com relação aos achados do ECG, 97,3% dos pacientes apresentaram alterações no traçado inicial ou seriado nos primeiros minutos/horas, sendo a depressão do segmento ST entre 0,5mm e 1,0mm a alteração mais frequente (30,9%).

O diagnóstico final definiu 90,3% dos pacientes com SCA sem elevação persistente do segmento ST, com 70% apresentando função ventricular esquerda normal ou discretamente reduzida.

Tabela 1. Descrição das características clínicas dos pacientes.

Característica		SCA Global (n=114)
Demografia		
Idade		62,6 ($\pm$ 10,5)
Gênero Feminino		41,2%
Etnia		82,6 % Caucasianos
		16,5% Negros/Pardos
História Médica		
Hipertensão Arterial		89,5%
Diabetes Mellitus		29,8%
Dislipidemia		77,7%
IAM Prévio		47,4%
ICP Prévia		43,9%
Cirurgia RM Prévia		24,8%
AVE		7,1%
Tabagismo	Atual	16,4%
	Ex-tabagista	41,8%
	Nunca	41,8%

Angina prévia		55,3%
Insuficiência Renal Crônica prévia		7,1%
Insuficiência Cardíaca prévia		4,6%
Sedentarismo		98%
Comorbidades		15%
Antropometria e Dados da Admissão Hospitalar		
IMC, kg/m ²		27,4 (24,6-30,4)
Circunferência Abdominal, cm		98 (91-108)
Δt Início QC - Hospitalização, min		299 (150-540)
PAS, mmHg		139 (122-160)
PAD, mmHg		80 (73-90)
FC, bpm		76 (64-84)
ECG	Depressão de ST 0,5-1 mm	30,9%
	Depressão de ST > 1 mm	30%
	Inversão de T	8,1%
	Elevação de ST > 1 mm	9,1%
	Elevação transitória ST	8,2%
	Bloqueio de ramo esquerdo	5,5%
	Bloqueio de ramo direito	0,9%

	Onda Q	7,3%
ECG com alteração		97,3%
Diagnóstico Final		
Angina Instável		44,3%
IAM sem elevação ST		46%
IAM com elevação ST		9,7%
Classificação Killip Final		
Killip I		90%
Killip II		2,8%
Killip III		3,7%
Killip IV		3,5%
Disfunção Ventricular	Normal/Leve	70%
	Moderada/ Grave	30%

4.1.2 Biomarcadores na amostra global

A tabela 2 mostra os valores dos diversos biomarcadores dosados em um único momento na fase inicial da hospitalização. Dentre os principais, os valores medianos (IQR) foram: adiponectina = 9.807 (6.113 - 13.914) ng/mL, leptina = 2.918 (1.383 - 8.659) ng/mL, insulina = 7,48 (5,18 - 12,06) μ UI/mL, glicose = 99 (83 - 131) mg/dL, HbA1c = 6,1 (5,7 - 6,9) %, Índice HOMA-IR = 1,86 (1,2 - 3,4), PCR-us = 2,1 (0,48 - 6,6) mg/dL, fibrinogênio = 353 (284 - 409) mg/dL.

Tabela 2. Biomarcadores na fase hospitalar.

Variável	SCA Global (n=114)
Biomarcadores	
Adiponectina	9.807 (6.113 - 13.914)
Leptina	2.918 (1.383 - 8.659)
Insulina	7,48 (5,18 - 12,06)
Glicose	99 (83 - 131)
HbA1c	6,1 (5,7 - 6,9)
HOMA	1,86 (1,2 - 3,4)
Colesterol total	176 (150 - 207)
LDL-colesterol	106 (85 - 130)
HDL-colesterol	37 (32 - 43)
Triglicérides	128 (95 - 210)
CKMB massa	3,0 (1,3 - 16,9)
Tnl	1,08 (0,04 - 10,36)
PCR-us	2,1 (0,48 - 6,6)
Leucócitos	7.900 (6.475 - 9.625)
Plaquetas, x10 ³	220 (186 - 277)

BNP	83,9 (35,7 - 196,4)
Fibrinogênio	353 (284 - 409)
Creatinina	1,1 (0,9 - 1,2)

4.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

4.2.1 Uso prévio de medicamentos

A tabela 3 demonstra os tipos de fármacos utilizados previamente ao evento inicial de SCA, ressaltando 69% de ácido acetilsalicílico (AAS), 62,2% de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), 59,8% de estatina, 13,2% de antidiabéticos orais e 1,8% de insulina. Nenhum paciente incluído estava em uso prévio de tiazolidinedionas.

Tabela 3. Terapêutica farmacológica prévia ao episódio de SCA.

Variável	SCA Global (n=114)
Uso Prévio de Medicamentos	
AAS	69%
Clopidogrel	6,2%
Ticlopidina	1,8%
β -bloqueador	60,4%
Nitrato	34%
IECA	62,2%
BRA	11,7%
Estatina	59,8%
Antagonista Ca ⁺⁺	22,5%
Diurético	36%
Antidiabético Oral	13,2% (61,7% dos DM)
Insulina	1,8% (3% dos DM)

4.2.2 Uso hospitalar de medicamentos

Destacamos na tabela 4, dentre outros medicamentos utilizados na fase hospitalar da SCA, AAS em 99,1%, clopidogrel em 96,5%, β -bloqueadores em 89,5%, IECA em 88,5%, estatinas em 98,2%, e anticoagulação com heparina de baixo peso molecular em 93,8% (enoxaparina).

Tabela 4. Terapêutica farmacológica na fase hospitalar.

Variável	SCA Global (n=114)
Uso Hospitalar de Medicamentos	
AAS	99,1%
Clopidogrel	96,5%
Ticlopidina	0,9%
β-bloqueador	89,5%
Nitrato	45,5% IV; 34% VO
IECA	88,5%
BRA	16,5%
Estatina	98,2%
HNF	37,4%
HBPM	93,8%
Abciximab	5,4%
Tirofiban	5,4%
Amiodarona	6,5%
Antagonista Ca ⁺⁺	25,2%
Diurético	34,3%

Antidiabético Oral	8,8%
Insulina	-

4.3 PROCEDIMENTOS REALIZADOS NA FASE HOSPITALAR

Os pacientes foram manuseados com descrito na tabela 5. Cateterismo cardíaco para angiografia coronária foi realizado em 87,7% dos pacientes. A DAC foi considerada significativa quando houvesse estenose luminal $\geq 50\%$, sendo documentado em pelo menos 01 vaso em 83% dos pacientes, com 38% de acometimento tri- ou multiarterial.

Houve realização de ICP em 47 (49%) pacientes submetidos à angiografia diagnóstica, com 76,6% de implante de 01 STENT coronário e 21,3% com > 01 STENT, sendo 91% de STENTS convencionais (*Bare Metal Stent*).

Cirurgia de revascularização miocárdica (RM) foi empregada em 15,6% dos pacientes submetidos à angiografia diagnóstica, com 100% de utilização da artéria torácica interna esquerda e 2/3 dos pacientes recebendo enxertos em ≥ 03 vasos coronários.

Tabela 5. Procedimentos realizados na fase hospitalar.

Variável		SCA Global (n=114)
Procedimentos Hospitalares		
Angiografia Coronária		100 (87,7%)
DAC ≥ 50% estenose	0	17 (17%)
	1	25 (25%)
	2	20 (20%)
	3	36 (36%)
	4	02 (2%)
Angiografia Coronária		100 (87,7%)
ICP, % angiografias		47 (49%)
Balão isolado		01 (2,1%)
01 Stent		36 (76,6%)
> 01 Stent		10 (21,3%)
Vaso tratado	TCE	1,8%
	ADA	13,2%
	ACX	12,3%

	ACD	10,5%
	Enxerto	5,3%
Stent Convencional		91%
Stent Farmacológico		9%
Cirurgia RM, % angiografias		15 (15,6%)
Vasos tratados	02	33,3%
	03	53,3%
	> 03	13,3%
Enxertos Utilizados	ATIE	100%
	v. Safena	100%
	a. Radial	13%
Cirurgia com CEC		93,3%

4.4 TAXAS DOS DESFECHOS CLÍNICOS

4.4.1 Período hospitalar e fase de seguimento pós-alta hospitalar

Diversos eventos de interesse clínico estão descritos na tabela 6. Dentre estes, destacamos a baixa ocorrência de óbitos, 2,7% e 3,6% na fase hospitalar e no seguimento tardio, respectivamente. O IAM/reIAM ocorreu em 5,3% e 9,9%, respectivamente.

4.4.2 Desfechos Primário e Co-Primário

As taxas de ocorrência dos desfechos pré-especificados estão descritas na tabela 7. O desfecho primário global foi observado em 18,4% dos pacientes, e o co-primário em 21,1%.

Tabela 6. Desfechos clínicos hospitalares e no seguimento tardio.

População Global do Estudo		
Taxas de Desfechos Clínicos Hospitalares		
Óbito		2,7%
IAM/ReIAM		5,3%
Angina Recorrente		15%
Parada Cardiorrespiratória		3,6%
Insuficiência Cardíaca		5,3%
Choque Cardiogênico		3,5%
Edema Agudo Pulmonar		3,6%
FA/Flutter Atrial		3,5%
Insuficiência Renal Aguda		7%
Hemorragia	Grave	2,6%
	Não-grave	12,3%
Acidente Vascular Encefálico		0%
Taxas de Desfechos Clínicos Seguimento Tardio		
Óbito		3,6%

IAM/ReIAM	9,9%
AVE	0%
Rehospitalização com necessidade de revascularização	9,9%

Tabela 7. Desfechos clínicos primário e co-primário.

População Global do Estudo	
Desfechos Clínicos Hospitalares	
Óbito/IAM não fatal/AVE não fatal	7%
Desfechos Clínicos Seguimento Tardio	
Óbito/IAM não fatal/AVE não fatal	12,6%
Óbito/IAM não fatal/AVE não fatal/ Rehospitalização com necessidade de revascularização	15,3%
Desfechos Clínicos Globais	
Óbito/IAM não fatal/AVE não fatal	18,4%
Óbito/IAM não fatal/AVE não fatal/ Rehospitalização com necessidade de revascularização	21,1%

4.5 ASSOCIAÇÕES DOS DESFECHOS COM CARACTERÍSTICAS BASAIS

4.5.1 Associações dos desfechos com características gerais

As características dos pacientes estão demonstradas na tabela 8. Em comparação ao grupo sem desfecho primário, os pacientes que desenvolveram o desfecho primário apresentaram tendência para as seguintes características: idade mais elevada (65 vs 62, $p=0,24$), maior intervalo de tempo transcorrido entre o início dos sinais e sintomas isquêmicos e a admissão hospitalar (338 vs. 282, $p=0,35$), menor IMC (26,5 vs. 28,1, $p=0,46$), e maiores proporções de diabetes (28,6% vs. 24,7%, $p=0,71$), tabagismo vigente (21,1% vs. 15,4%, $p=0,59$), hipertensão arterial (100% vs. 87,1%, $p=0,08$), DAC tri- ou multiarteriais (52,7% vs. 34,5%, $p=0,49$), e comorbidades (16,7% vs. 14,6%, $p=0,82$). Ressaltamos a significativa maior proporção de pacientes em Killip II/ III/ IV (23,8% vs. 6,7%, $p=0,026$), respectivamente. Padrões similares foram observados em relação às características basais e ocorrência do desfecho co-primário (resultados não mostrados).

Tabela 8. Características clínicas e associação com os desfechos.

Característica	Desfecho presente	Desfecho ausente	<i>p</i>
Idade	65 ± 12,3	62 ± 10	0.24
Gênero Feminino	9 (42,9%)	38 (40,9%)	0.86
Etnia Caucasiana	17 (81%)	73 (78%)	0.58
Δt p/ Admissão	338 (179 - 572)	282 (146 - 518)	0.35
Peso	69,9 ± 14,4	74,85 ± 14,7	0.16
IMC	26,5 (24,6 - 29,9)	28,1 (24,4 - 30,7)	0.46
Circ. Abdominal	98,5 (94 - 109,2)	98 (90,5 - 108)	0.95
PAS	152 (127 - 164)	136 (121 - 156)	0.18
PAD	80 (71 - 97)	80 (72 - 90)	0.56
FC	79 (70 - 89)	76 (62 - 83)	0.19
Killip I	76,2%	93,3%	0,026
Killip II/III	14,3%	5,6%	
Killip IV	9,5%	1,1%	
Diabetes Mellitus	28,60%	24,70%	0,71
Dislipidemia	70%	79,3%	0,36
IAM prévio	42,9%	48,4%	0,64

ICP prévia		52,4%	41,9%	0,38
Cirurgia RM prévia		23,8%	25%	0,9
AVE prévio		5,3%	7,5%	0,72
Comorbidades		16,7%	14,6%	0,82
Tabagismo atual		21,1%	15,4%	0,59
Angina prévia		71,4%	51,6%	0,09
IRC prévia		14,3%	5,4%	0,15
HAS		100%	87,1%	0,08
Disfunção VE moderada/grave		36,9%	29,9%	0,72
DAC ≥ 50% estenose	0	15,8%	17,3%	0,49
	1	15,8%	27,2%	
	2	15,8%	21%	
	3	47,4%	33,3%	
	4	5,3%	1,2%	

4.5.2 Associações dos desfechos clínicos com biomarcadores

Os biomarcadores estudados em relação ao desfecho primário estão mostrados na tabela 9. Em comparação aos pacientes que não apresentaram o desfecho primário, o grupo com desfecho primário apresentou níveis significativamente maiores da glicemia de jejum (113 vs. 93, $p=0,016$), assim como a massa da CKMB (4,8 vs. 2,8, $p=0,051$) e a creatinina (1,2 vs. 1,1, $p=0,088$). De modo semelhante, houve tendência a maiores níveis de adiponectina (11.545 vs. 9.625, $p=0,19$), insulina (8,19 vs. 7,47, $p=0,73$), índice HOMA IR (2,1 vs. 1,79, $p=0,2$), TnI (3,3 vs. 0,55, $p=0,11$), e BNP (116 vs. 80, $p=0,1$), e menores valores de HDL-col. (34 vs. 38, $p=0,13$). Padrões similares também foram observados para os biomarcadores em relação ao desfecho co-primário (dados não mostrados).

Tabela 9. Biomarcadores e associação com os desfechos.

Biomarcadores	Desfecho presente	Desfecho ausente	<i>p</i>
Adiponectina	11.545 (7.172 - 18.167)	9.625 (5.713 – 13.612)	0,19
Leptina	2.556 (1.255 - 5.921)	3.037 (1.443 - 9.438)	0,20
Insulina	8,19 (5,71 - 12,28)	7,47 (5,07 - 12,06)	0,73
Glicose	113 (92 - 162)	93 (81 - 123)	0,016
HbA1c	5,9 (5,7 - 7,4)	6,1 (5,6 - 6,8)	0,68
HOMA	2,10 (1,43 - 3,92)	1,79 (1,16 - 3,29)	0,20
Colesterol total	183 (150 - 199)	175 (151 - 213)	0,88
LDL-colesterol	113 (93 - 130)	106 (84 - 129)	0,70
HDL-colesterol	34 (31 - 39)	38 (33 - 44)	0,13
Triglicérides	123 (101 - 252)	138 (95 - 213)	0,77
CKMB massa	4,8 (2,3-36,4)	2,8 (1,3-10,15)	0,051
Tnl	3,3 (0,15-23,3)	0,55 (0,02-9,60)	0,11
PCR-us	2,33 (0,55-5,21)	2,15 (0,36-7,17)	0,94
Leucócitos	8.400 (6.650-9.850)	7.900 (6.450-9.550)	0,46
Plaquetas, x10 ³	216 (180-280)	222 (187-276)	0,84
BNP	116 (59,6-288,8)	80 (24,9-189,1)	0,1
Fibrinogênio	342 (290-422)	358 (283-406)	0,89
Creatinina	1,2 (1,0-1,4)	1,1 (0,9-1,2)	0,088

4.5.3 Associações dos desfechos clínicos com tratamentos farmacológicos utilizados previamente ou na fase hospitalar

Todos os fármacos empregados previamente ao evento de SCA índice e todos os medicamentos usados durante a hospitalização para o evento de SCA índice foram igualmente observados em termos de proporções entre os grupos com e sem desfechos, tanto o primário quanto o co-primário, sem diferenças significantes (dados não mostrados).

4.5.4 Associações dos desfechos clínicos por quartis de adiponectina

A figura 2 demonstra as taxas dos desfechos primário e co-primário por quartis da adiponectina: quartil 1 (< 6.114), quartil 2 (> 6.114 e < 9.807), quartil 3 (> 9.807 e < 13.915) e quartil 4 (> 13.915). Observamos uma tendência não significante de associação direta entre a ocorrência dos desfechos primário e co-primário do primeiro para o último quartil ($p=0,67$ e $p=0,56$, primário e co-primário, respectivamente).

Figura 2. Desfechos primário e co-primário por quartis de adiponectina.

(* $p=0,67$; ** $p=0,56$).

4.5.5 Associações dos desfechos clínicos por quartis de leptina

A figura 3 demonstra as ocorrências dos desfechos clínicos primário e co-primário por quartis de leptina: quartil 1 (< 1.384), quartil 2 (> 1.384 e < 2.918), quartil 3 (> 2.918 e < 8.650) e quartil 4 (> 8.650). Com relação a esta adipocitoquinas, observamos uma associação inversa, também não significativa, com a ocorrência dos desfechos primário e co-primário do primeiro para o último quartil ($p=0,30$ e $p=0,36$, primário e co-primário, respectivamente).

Figura 3. Desfechos primário e co-primário por quartis de leptina.

(* p=0,30; ** p=0,36)

4.6 CURVAS DE KAPLAN-MEIR DE PROBABILIDADE DE SOBREVIDA

As probabilidades de sobrevida livre dos eventos clínicos pré-especificados foram analisadas pelo tempo de seguimento e ocorrência do primeiro evento. Curvas de Kaplan-Meier (KM) foram desenvolvidas e teste de significância das diferenças entre as distribuições de sobrevida foi calculado pelo método do *log-rank*. As curvas de KM para os desfechos primários foram plotadas por quartis de adiponectina nas figuras 4 e 5, e para a leptina nas figuras 6 e 7. Não foi detectada significância estatística entre as distribuições de sobrevida para nenhum dos desfechos, seja por quartis de adiponectina ou de leptina, apesar das curvas revelarem comportamento similar para as duas adipocitoquinas, i.e., ocorre separação das curvas de sobrevida nos diferentes quartis, sugerindo algum efeito de associação entre os biomarcadores metabólicos.

Figuras 4 e 5. Curvas de KM por quartis de adiponectina.

Figuras 6 e 7. Curvas de KM por quartis de leptina.

4.7 MODELOS DE REGRESSÃO PROPORCIONAL DE COX

A adiponectina e os diversos biomarcadores metabólicos, inflamatórios, de necrose miocárdica e outros, juntamente às características clínicas demográficas, variáveis angiográficas, tratamentos e procedimentos realizados previamente e durante a hospitalização que mostraram significância para a associação com os desfechos primário e co-primário foram incluídos na análise de regressão multivariada *stepwise* com eliminação *backward* de Cox (figuras 8 e 9). Foram incluídas as seguintes variáveis no modelo para o desfecho primário, dentre outras: angina prévia, hipertensão arterial, classificação de Killip, adiponectina, leptina, glicemia de jejum, creatinina, atividade da CKMB, massa da CKMB, Tnl, BNP, e uréia. Após ajuste para estes fatores, tanto a adiponectina [OR 1,0 (IC95% 0,99-1,01), $p=0,27$] quanto a leptina [OR 1,0 (IC95% 0,99-1,01), $p=0,29$] não foram independentemente associadas ao risco cardiovascular para ocorrência do desfecho primário. Do mesmo modo, não foram detectadas associações independentes entre as duas adipocitoquinas e o risco para ocorrência do desfecho co-primário. Os únicos preditores independentes para o desfecho primário, composto de óbito/IAM não fatal/AVE não fatal, foram glicemia de jejum [para incrementos de 10, OR ajustado 1,06 (IC 95% 1,01-1,11), $p=0,016$, e massa da CKMB [incrementos de 10, OR ajustado 1,01 (IC95% 1,00-1,02), $p=0,005$, com *c-statistic* do modelo final =0,65 (IC95% 0,47-0,81), $p=0,04$.

Para o desfecho co-primário, foram incluídas as seguintes variáveis: angina prévia, hipertensão arterial, classificação de Killip, adiponectina, leptina, glicemia de

jejum, creatinina, atividade da CKMB, FC à admissão, HDL-colesterol, índice HOMA-IR, obesidade, e uso de AAS no hospital, dentre outras. De modo similar, novamente o único biomarcador independentemente associado a maior risco para eventos cardiovasculares foi a glicemia de jejum [para incrementos de 10, OR ajustado 1,10 (IC95% 1,03 - 1,17), $p=0,003$]. Outros preditores independentes foram angina prévia e classificação de Killip (efeito de associação direto), e obesidade e uso de AAS durante a hospitalização (efeito de associação inverso). O *c-statistic* do modelo final = 0,39 (IC95% 0,24-0,53), $p=0,098$.

4.8 ASSOCIAÇÕES ENTRE VARIÁVEIS E QUARTIS DE ADIPONECTINA

Como pré-especificado, o objetivo secundário foi estudar as associações entre os diferentes biomarcadores, variáveis demográficas e antropométricas, e a adiponectina, também avaliando a leptina em separado (tabelas 10-11). Em comparação com o primeiro quartil (Q1) da adiponectina, o último quartil (Q4) apresentava significativamente maiores proporções de pacientes do sexo feminino (57,1% vs. 25%, $p=0,036$), menores valores de peso (66 vs. 81,8, $p<0,0001$), menores valores de CA (93 vs. 105,2, $p=0,004$). De modo similar, mas sem significância estatística, também apresentavam menor proporção de diabéticos (28,6% vs. 35,7%, $p=0,81$), e maior proporção de comorbidades, de IRC, e de tabagistas atuais.

Com relação aos biomarcadores, os pacientes do Q4 apresentaram valores mais baixos de insulina (7,8 vs. 11,35, $p=0,06$), maiores níveis de HDL-colesterol (43 vs. 34, $p<0,0001$) e de creatinina (1,24 vs. 1,07, $p=0,051$), e menores valores de triglicerídeos (149 vs. 221, $p=0,04$).

Tabelas 10-11. Características e biomarcadores por quartis de adiponectina.

Característica	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Idade	60 ± 1,7	60,9 ± 1,7	64,3 ± 2,0	64,9 ± 2,2	0,13
Gênero Feminino	25%	31%	51,7%	57,1%	0,036
Etnia Caucasiana	69,2%	85,7%	88,9%	85,7%	0,78
Δt p/ Admissão	353 ± 45	412 ± 62	482 ± 101	330 ± 65	0,47
Peso	81,8 ± 2,7	77,2 ± 2,4	70,5 ± 2,5	66 ± 2,5	<0,0001
IMC	29,6 ± 0,98	28,3 ± 0,93	27,5 ± 0,84	26,3 ± 1,0	0,11
Circ. Abdominal	105,2 ± 2,2	99,9 ± 2,3	96,6 ± 2,2	93 ± 2,2	0,004
PAS	136 ± 4,3	137 ± 6,1	147 ± 4,1	142 ± 5,8	0,38
PAD	81 ± 3,4	81 ± 3,2	84 ± 2,4	85 ± 3,2	0,72
FC	73 ± 2,3	76 ± 3,0	76 ± 2,8	83 ± 4,4	0,61
Killip I	96,3%	89,3%	85,2%	89,3%	0,70
Killip II/III	3,7%	3,6%	11,1%	10,7%	
Killip IV	0%	7,1%	3,7%	0%	
Característica	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Diabetes Mellitus	35,7%	24,1%	31%	28,6%	0,81
Dislipidemia	85,2%	72,4%	82,8%	70,4%	0,46
IAM prévio	60,7%	44,8%	44,8%	39,3%	0,41
ICP prévia	46,4%	37,9%	48,3%	42,9%	0,87
Cirurgia RM prévia	28,6%	25%	27,6%	17,9%	0,78

AVE prévio	10,7%	3,4%	10,7%	3,7%	0,59
Comorbidades	7,7%	19,2%	14,3%	18,5%	0,64
Tabagismo atual	10,7%	13,8%	23,1%	18,5%	0,88
Angina prévia	57,1%	58,6%	58,6%	46,4%	0,76
IRC prévia	7,1%	0%	6,9%	14,3%	0,24
HAS	92,9%	82,8%	96,6%	85,7%	0,31
Disfunção VE moderada/grave	33,3%	42,3%	19,2%	30,4%	0,27

Biomarcadores	Q1	Q2	Q3	Q4	<i>p</i>
Leptina	4941 ± 886	5471 ± 955	7124 ± 1481	4037 ± 868	0,41
Insulina	11,35 ± 1,62	10,28 ± 1,87	9,83 ± 0,96	7,80 ± 1,22	0,06
Glicose	117 ± 8,0	118 ± 11,0	119 ± 16,4	110 ± 8,0	0,76
HbA1c	7,1 ± 0,33	6,6 ± 0,28	6,3 ± 0,20	6,4 ± 0,27	0,21
HOMA	3,35 ± 0,59	2,92 ± 0,58	3,09 ± 0,61	2,23 ± 0,41	0,18
Colesterol total	182 ± 8,0	170 ± 7,0	191 ± 7,6	191 ± 10,1	0,28
LDL-colesterol	107 ± 5,9	103 ± 6,2	122 ± 7,3	116 ± 7,7	0,26
HDL-colesterol	34 ± 1,2	34 ± 1,1	41 ± 1,4	43 ± 2,0	<0,0001
Triglicérides	221 ± 25	174 ± 24	137 ± 10	149 ± 17	0,04
CKMB massa	13 ± 5,2	108 ± 73,3	20 ± 8,2	27 ± 11,7	0,70
TnI	6,43 ± 2,4	35,9 ± 18,4	9,43 ± 3,1	13,7 ± 5,0	0,65
PCR-us	6,12 ± 3,0	6,2 ± 1,8	3,14 ± 0,7	10,5 ± 4,0	0,89
Leucócitos	8689 ± 570	8978 ± 832	8448 ± 532	7620 ± 400	0,43
Plaquetas, x10 ³	258 ± 15	218 ± 9	235 ± 11	226 ± 11	0,23

BNP	120 ± 36	163 ± 41	169 ± 47	437 ± 108	0,21
Fibrinogênio	386,7 ± 17,2	339,7 ± 16	354,7 ± 15,7	344,6 ± 15,7	0,16
Creatinina	1,07 ± 0,06	1,16 ± 0,03	1,06 ± 0,05	1,24 ± 0,12	0,051

4.9 ASSOCIAÇÕES ENTRE VARIÁVEIS E QUARTIS DE LEPTINA

Em comparação com o primeiro quartil (Q1) da leptina, o último quartil (Q4) apresentava significativamente maiores proporções de pacientes do sexo feminino (75,9% vs. 7,1%, $p<0,0001$), maiores valores de peso (79,1 vs. 66,2, $p=0,013$), maiores valores de CA (105,6 vs. 90,3, $p<0,0001$). De modo similar, mas sem significância estatística, também apresentavam maior proporção de dislipidemia, (89,7% vs. 65,4%, $p=0,073$), e maior proporção de comorbidades. Por outro lado, apresentaram menor proporção de tabagismo vigente e IRC.

Com relação aos biomarcadores, os pacientes do Q4 apresentaram valores mais elevados de insulina (14 vs. 6,12, $p<0,0001$), índice HOMA-IR (3,77 vs. 2,27, $p=0,001$), maiores níveis de HDL-colesterol (43 vs. 34, $p<0,0001$) e de creatinina (1,24 vs. 1,07, $p=0,051$), e maiores valores de triglicerídeos (164 vs. 139, $p=0,015$). Fibrinogênio foi significativamente mais baixo (344 vs. 386, $p=0,013$), assim como o nível do BNP (130 vs. 316, $p=0,46$), da PCR-us (4,9 vs. 12,3, $p=0,95$) e dos biomarcadores de necrose miocárdica (tabelas 12-13).

Tabelas 12-13. Características e biomarcadores por quartis de leptina.

Característica	Q1	Q2	Q3	Q4	<i>p</i>
Idade	64,1 ± 1,9	61,4 ± 2,1	64,8 ± 2,0	60 ± 1,7	0,26
Gênero Feminino	7,1%	24,1%	57,1%	75,9%	<0,0001
Etnia Caucasiana	92,9%	80,8%	85,2%	71,4%	0,52
Δt p/ Admissão	324 ± 47	428 ± 75	370 ± 46	456 ± 103	0,63
Peso	66,2 ± 2,4	73,2 ± 2,5	77,1 ± 2,8	79,1 ± 2,7	0,013
IMC	24,4 ± 0,72	26,2 ± 0,67	30 ± 0,92	31,1 ± 0,91	<0,0001
Circ. Abdominal	90,3 ± 2,2	98,4 ± 1,6	100,7 ± 2,3	105,6 ± 2,6	<0,0001
PAS	139 ± 5,5	129 ± 3,8	145 ± 5,6	149 ± 5,0	0,046
PAD	83 ± 3,2	78 ± 2,5	86 ± 3,3	83 ± 3,0	0,39
FC	81 ± 3,8	75 ± 2,6	75 ± 2,9	76 ± 3,5	0,72
Killip I	92,3%	89,7%	88,5%	89,7%	0,99
Killip II/III	3,8%	6,8%	7,6%	10,3%	
Killip IV	3,8%	3,4%	3,8%	0%	

Característica	Q1	Q2	Q3	Q4	<i>p</i>
Diabetes Mellitus	35,7%	24,1%	31%	28,6%	0,81
Dislipidemia	85,2%	72,4%	82,8%	70,4%	0,46
IAM prévio	60,7%	44,8%	44,8%	39,3%	0,41

ICP prévia	46,4%	37,9%	48,3%	42,9%	0,87
Cirurgia RM prévia	28,6%	25%	27,6%	17,9%	0,78
AVE prévio	10,7%	3,4%	10,7%	3,7%	0,59
Comorbidades	7,7%	19,2%	14,3%	18,5%	0,64
Tabagismo atual	10,7%	13,8%	23,1%	18,5%	0,88
Angina prévia	57,1%	58,6%	58,6%	46,4%	0,76
IRC prévia	7,1%	0%	6,9%	14,3%	0,24
HAS	92,9%	82,8%	96,6%	85,7%	0,31
Disfunção VE moderada/grave	33,3%	42,3%	19,2%	30,4%	0,27

Biomarcadores	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Adiponectina	14680 ± 1986	11534 ± 1377	9435 ± 993	10567 ± 927	0,18
Insulina	6,12 ± 0,8	8,3 ± 1,13	10,8 ± 1,45	14,0 ± 1,86	<0,0001
Glicose	135 ± 18,4	107 ± 7,9	116 ± 8,3	107 ± 7,2	0,67
HbA1c	6,3 ± 0,26	6,5 ± 0,24	6,6 ± 0,27	6,9 ± 0,32	0,20
HOMA	2,27 ± 0,61	2,29 ± 0,40	3,26 ± 0,60	3,77 ± 0,56	0,001
Colesterol total	168 ± 6,9	189 ± 8,9	184 ± 8,4	192 ± 8,2	0,10
LDL-colesterol	102 ± 5,8	120 ± 7,6	107 ± 6,9	118 ± 6,7	0,14
HDL-colesterol	37 ± 1,8	37 ± 1,6	37 ± 1,2	40 ± 1,8	0,50
Triglicérides	139 ± 22	178 ± 20	198 ± 20	164 ± 18	0,015
CKMB massa	128 ± 76	18 ± 7	16,5 ± 6,2	8,5 ± 2,6	0,081

TnI	37,8 ± 18,9	14,7 ± 5,7	8,1 ± 2,3	5,8 ± 2,4	0,40
PCR-us	12,3 ± 4,8	3,6 ± 0,7	5,1 ± 1,7	4,9 ± 1,2	0,95
Leucócitos	8867 ± 845	8184 ± 448	8325 ± 486	8389 ± 605	0,97
Plaquetas, x10 ³	225 ± 15	218 ± 10	240 ± 11	253 ± 11	0,10
BNP	316 ± 87	269 ± 86	170 ± 31	130 ± 31	0,46
Fibrinogênio	386,7 ± 17,2	339,7 ± 16	354,7 ± 15,7	344,6 ± 15,7	0,013
Creatinina	1,13 ± 0,04	1,22 ± 0,12	1,13 ± 0,06	1,03 ± 0,04	0,56

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Nesta amostra de uma população de SCA, não detectamos uma associação significativa e independente entre a adiponectina e o risco para ocorrência de desfechos clínicos cardiovasculares definidos por óbito cardiovascular, IAM não fatal, AVE não fatal e rehospitalização com procedimento de revascularização. De fato, houve uma sinalização de provável associação direta com os quartis de adiponectina, mas sem significância tanto na análise univariada quanto nos modelos de regressão multivariada de Cox, após ajuste para importantes covariáveis tais como idade, sexo, extensão da doença arterial coronária, demais biomarcadores metabólicos, inflamatórios e de necrose miocárdica, função ventricular esquerda, procedimentos de revascularização coronária e terapêutica farmacológica com benefício cardiovascular comprovado.

Cavusoglu et al. [29] avaliaram 325 pacientes do gênero masculino com angina estável, angina instável e IAM sem elevação do segmento ST submetidos à angiografia coronária para determinar o valor prognóstico dos níveis plasmáticos de adiponectina. Os pacientes foram seguidos por 24 meses para a ocorrência de óbitos por todas as causas, mortalidade cardiovascular, e IAM. Naquele estudo, os autores identificaram uma associação preditiva direta e independente entre uma única dosagem basal de adiponectina e o risco subsequente de óbito e IAM, tanto na análise como variável contínua quanto categorizada por tercís. No subgrupo de SCA sem elevação de ST (n=170), a adiponectina permaneceu como preditor independente de risco. Outros estudos recentes também identificaram uma associação direta entre os níveis de

adiponectina e o risco cardiovascular, notadamente em pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente em idosos [26-28]. Wannamethee et al. [28] estudaram, prospectivamente, a relação entre os níveis de adiponectina e mortalidade em 4046 homens idosos (60-79 anos), com e sem doença cardiovascular (DCV) e insuficiência cardíaca (IC) documentadas. Os indivíduos foram seguidos por tempo médio de 6 anos, com 734 óbitos confirmados. Após ajuste para importantes características basais, a adiponectina permaneceu associada, de modo direto e significativo, com a mortalidade total e cardiovascular nos homens sem DCV ou IC, com RR ajustado 1,55 (IC95% 1,19-2,02), com $p=0,002$, e RR 1,53 (IC95% 1,03-2,27), $p=0,02$, para tendência na comparação entre o mais alto tercil com o tercil mais baixo, assim como entre os homens com IC diagnosticada, RR ajustado 2,37 (IC95% 0,64-8,79), $p=0,04$ e 3.43 (IC95% 0,54-21,7), $p=0,008$. Nenhuma associação foi demonstrada naqueles com DCV diagnosticada, porém sem IC.

Nosso estudo apresenta algumas diferenças importantes em relação aos anteriormente discutidos e outros citados na literatura. Incluímos pacientes com faixa etária mais abrangente, sem análise restrita apenas aos mais idosos. Do mesmo modo, não restringimos o presente estudo à inclusão de indivíduos do gênero masculino [21-23, 26-29], ressaltando que houve um adequado equilíbrio nas proporções dos gêneros, com significativa representatividade de mulheres (41,2%) em nossa amostra avaliada. De fato, a média de adiponectina é cerca de 50% maior em mulheres, principalmente, idosas, em comparação aos homens de mesma faixa etária [13, 42].

Em termos de predição de risco independente, os achados deste presente estudo apresentam respaldo na literatura mais recente, justificando a controvérsia e situação de

equipoise em relação ao valor prognóstico da adiponectina em cenários clínicos diferentes, sejam em condições estáveis e populações consideradas saudáveis ou sem DCV documentada, sou também em condições clínicas agudas ou com DCV manifesta, como no presente escopo. Alguns estudos identificaram uma associação independente entre adiponectina e maior risco para DAC (IAM não fatal e DAC fatal) em indivíduos sem manifestação ou documentação prévia, mas somente em idosos, com OR ajustado 1,69 (IC95% 1,23-2,32) para quintil 5 vs. Quintil 1 [25]. De modo contrário, o estudo Rancho Bernardo [24] identificou que níveis de adiponectina no quintil 5 estratificado por gênero foram significativamente associados a 44% de redução no OR para ocorrência de DAC, o que foi eliminado após ajuste para HDL-colesterol e/ou triglicerídeos. Na análise prospectiva de 20 anos, maiores concentrações de adiponectina foram preditores de risco reduzido de IAM não fatal somente em homens, e não foi associada com eventos de DAC fatais ou mortalidade por DAC em 20 anos em ambos gêneros. Corroborando estas informações, um recente estudo sobre adiponectina e risco de eventos ligados à DAC no contexto de uma metanálises de 7 estudos prospectivos prévios encontrou um OR para DAC de 0,89 (IC95% 0,67-1,18), em comparação de homens no tercil 3 com o tercil 1, bastante semelhante aos achados da citada metanálises [22]. Portanto, em contraste com as robustas associações reportadas entre adiponectina e risco de diabetes mellitus tipo 2, qualquer associação com risco cardiovascular é comparativamente moderada e requer investigação adicional.

Wolk et al. avaliaram 499 pacientes submetidos à angiografia coronária, sendo 168 com SCA. Em análise de regressão múltipla, identificaram altos níveis de adiponectina como independentemente associados com risco reduzido de SCA [43]. Outros estudos

também demonstraram associação com risco de DAC na dependência das interações entre os fatores de risco clássicos, correlações com biomarcadores, incluindo de inflamação, dislipidemia aterogênica e DCV manifestada [44, 45].

Esta ausência de associação independente entre níveis de adiponectina e risco cardiovascular subsequente que detectamos neste estudo também é corroborada por outra avaliação recente [46]. Em 1890 pacientes consecutivos com DAC documentada, sendo 760 com SCA, as concentrações basais de adiponectina foram determinadas por método de ELISA, com seguimento clínico mediano de 2,5 anos para coleta de informações referentes aos desfechos cardiovasculares. Análise de sobrevida de Kaplan-Meier demonstrou uma redução na probabilidade de sobrevida livre de eventos do primeiro para o último quartil de adiponectina., com padrão similar em ambos grupos de pacientes, porém, sem significância estatística no grupo de SCA ($p \text{ log-rank} = 0,25$). Na análise univariada, a concentração contínua da adiponectina foi relacionada à sobrevida livre de eventos em todos os pacientes, com HR 1,02 (IC95% 1,0-1,04), $p=0,012$, mas sem robustez no grupo de SCA, com HR 1,014 (0,99-1,04), $p= 0,28$ entre quartis. Esta associação de risco permaneceu robusta após ajuste para fatores de risco clássicos, apresentação clínica e terapêutica farmacológica, para a população global do estudo, porém, após ajuste para BNP a adiponectina perdeu o valor preditor independente, algo também demonstrado no estudo de von Eynatten et al [45]. Na amostra do presente estudo, também encontramos associação direta entre os quartis de adiponectina e os níveis de BNP, porém, sem significância estatística (Q1, BNP 120 ± 36 vs. Q4, 437 ± 108), $p=0,21$. Não podemos, portanto, descartar possíveis interações como esta, dentre

outras identificadas e eventuais fatores ou variáveis não mensuráveis, como fatores de confusão na análise multivariada, portanto, sem ajuste ideal.

Por estes achados, em pacientes com DAC manifestada, adiponectina parece ter um papel diferente. Enquanto em indivíduos clinicamente assintomáticos, elevados níveis de adiponectina parecem ser protetores contra a doença aterosclerótica, quando elevadas em pacientes com DAC sintomática passa a ter uma associação com risco aumentado de eventos cardiovasculares. Este resultado de associação direta ou paradoxal implica que a influência benéfica da adiponectina na doença aterosclerótica se traduziria em elevações das concentrações da adiponectina como mecanismo contra-regulatório em resposta ao processo aterosclerótico excessivo e instável das SCA, com um balanço líquido negativo de impacto adverso a despeito das concentrações elevadas deste biomarcador. Isto poderia indicar um desequilíbrio de todo o sistema de homeostase metabólica, interferindo nos processos bioenergéticos celulares [47-50].

O fato da adiponectina não ter sido identificada como independentemente associada ao risco cardiovascular aumentado no presente estudo não necessariamente implica em ausência de significado estatístico ou clínico [14, 51, 52]. Mesmo que haja uma forte associação entre o fator de risco e o desfecho medido ou avaliado, não implica obrigatoriamente que o fator de risco promova uma base para uma regra preditiva efetiva para pacientes individuais. Wang et al. [51] demonstraram que na avaliação do risco individual, o uso de 10 biomarcadores contemporâneos adicionou capacidade discriminatória apenas discreta aos fatores de risco clássicos, com curvas ROC praticamente superponíveis e *c-statistics* similares (0,76 vs. 0,77). O presente estudo pode não ter conseguido poder estatístico suficiente para detectar as diferenças

previstas e as observadas. Por outro lado, os resultados entre as diversas variáveis clínicas e biomarcadores, mostrando haver consistência interna e com padrões similares com os reportados previamente, sugerem que os resultados devam ser considerados satisfatórios e passíveis de interpretação.

Por fim, restaria uma questão sobre os mecanismos potenciais de aumento de risco para eventos cardiovasculares relevantes, especificamente IAM ou relIAM e óbito cardiovascular. Uma recente revisão abordou os diversos mecanismos fisiopatológicos envolvendo a adiponectina e concluiu que estas associações fornecem informações relevantes para o entendimento dos processos inflamatórios e aterogênicos associados com a progressão da doença arterial coronária e instabilidade de placas ateromatosas. [53]. Estes mecanismos incluem: 1) envolvimento da adiponectina na regulação do desenvolvimento do *core* necrótico; 2) papel duplo no processo de neovascularização por propriedades tanto pró- quanto anti-aterogênicas. A capacidade de promover angiogênese foi demonstrada como benéfica por prevenir isquemia; 3) a relação inversa entre adiponectina e a razão entre metaloproteinases da matrix e o inibidor tecidual da metaloproteinase-1 (MMP-9/ TIMP-1) sugere que a adiponectina exerce modulação sobre a estabilidade da placas de ateroma através do equilíbrio desta relação; 4) adiponectina local na íntima e adventícia da parede subendotelial exerce supressão da expressão das moléculas de adesão VCAM-1 e ICAM-1 nas paredes vasculares, sugerindo que a adiponectina melhore a aterosclerose em parte por inibição da expressão destas moléculas inflamatórias *in vivo*. Adiponectina tem papel documentado na ativação endotelial, propagação de fatores inflamatórios por expressão de moléculas de adesão, adesão de monócitos ao endotélio vascular e migração para a íntima,

ativação de macrófagos, transformação de macrófagos em células espumosas, acúmulo de lípidos nos macrófagos, proliferação e migração de células musculares lisas para a íntima, e agregação plaquetária. Outros mecanismos envolvidos também incluem fenômenos de oxidação e regulação do tônus vascular [54, 55].

Apesar de promissor, o conhecimento total de todas as ações da adiponectina permanece incompleto e, portanto, cria dificuldades para pesquisa e desenvolvimento terapêutico com adiponectina.

Dentre as variáveis metabólicas estudadas, apenas a glicemia de jejum apresentou correlação significativa, direta e independente com o risco cardiovascular. Nossos resultados são comparáveis aos vários estudos sobre o papel prognóstico da hiperglicemia nas SCA, notadamente no IAM [56-67]. De modo consistente, tanto para o desfecho primário quanto para o secundário, para aumentos de 10 na glicemia de jejum, houve significativa elevação do risco para ocorrência dos eventos cardiovasculares, da ordem de 6% a 10%, respectivamente, mesmo ajustados para todas as características clínicas, diversos biomarcadores dos sistemas metabólico, inflamatório, de coagulação e de necrose miocárdica. Isto pode refletir um desequilíbrio dos sistemas regulados pela adiponectina, como discutido previamente, ou também poder ser influenciado pelos mecanismos contra-regulatórios responsáveis pela hiperglicemia de estresse. Entretanto, pelas associações observadas entre os biomarcadores, e especificamente com a adiponectina, e pouca ou nenhuma correlação com PCR-us, leucócitos, plaquetas e fibrinogênio, e manutenção da associação da glicemia mesmo com forte efeito de associação da massa da CKMB, traduzindo impacto do grau de necrose miocárdica, pensamos que os achados da glicemia de jejum possam realmente refletir as interações

com os efeitos da adiponectina. Do mesmo modo, os resultados demonstrados por quartis de adiponectina sugerem e reforçam que os valores de glicemia estejam associados diretamente aos da adiponectina, exercendo efeito de interação ou colinearidade. De fato, uma das limitações do presente estudo refere-se à não realização de dosagens seriadas da adiponectina, assim como dos diversos biomarcadores do metabolismo, incluindo a própria glicemia, a insulina, o índice HOMA-IR, e a HbA1c. Essas dosagens seriadas poderiam fornecer informações adicionais relevantes para um entendimento maior destas inter-relações da homeostase metabólica [68,69]. Kojima et al. encontraram uma redução das concentrações plasmáticas da adiponectina durante a evolução inicial de 34 pacientes com IAM com elevação persistente do segmento ST, tratados com estratégias de reperfusão [70]. A redução observada nos níveis de adiponectina mostrou correlação com os níveis de PCR-us imediatamente após o início do IAM. Neste estudo, encontramos associação significativa e direta entre adiponectina e o gênero feminino, presença de comorbidades, de insuficiência renal crônica, *status* vigente de tabagismo, e níveis de HDL-colesterol e creatinina; de modo inverso, com a presença de diabetes mellitus, o peso corporal, circunferência abdominal, e níveis de insulina e triglicerídeos. Estes resultados reforçam um aspecto de consistência e sinalizam tendências similares, indicando que os dados podem ser relativamente confiáveis.

Outras limitações são esperadas como em outros estudos analíticos (não-experimentais, existe a possibilidade de vieses tais como de seleção, além de fatores de confusão não completamente elucidados, portanto, sem ajuste ideal. Esforços sistemáticos foram planejados para minimizar este tipo de viés através do recrutamento

consecutivo dos pacientes elegíveis. Do mesmo modo, a coleta de dados de modo prospectivo e padronizado teve o objetivo de minimizar dados incompletos.

A despeito do cálculo inicial do tamanho amostral, diante da imprevisibilidade de variabilidade das diversas medidas na amostra selecionada, da ocorrência de fatores confundidores não mensurados e da natureza exploratória das hipóteses, os achados e conclusões do estudo devem ser considerados como sugestivos ou indicativos, contribuindo para formulação de novas hipóteses.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

6.1 Nesta amostra de uma população de SCA, a adiponectina não demonstrou associação significativa com os desfechos clínicos compostos por óbito cardiovascular, IAM não fatal, AVE não fatal e rehospitalização com procedimento de revascularização.

6.2 Em análise multivariada com ajuste para importantes covariáveis tais como idade, sexo, extensão da doença arterial coronária, biomarcadores metabólicos, inflamatórios e de necrose miocárdica, função ventricular esquerda, procedimentos de revascularização coronária e fármacos com benefício cardiovascular comprovado, a adiponectina não foi demonstrada como preditor independente de risco cardiovascular.

6.3 Dentre as variáveis metabólicas, apenas a glicemia de jejum apresentou correlação significativa, direta e independente com o risco cardiovascular.

6.4 Adiponectina apresentou associação significativa e direta com o gênero feminino, presença de comorbidades, de insuficiência renal crônica, *status* vigente de tabagismo, e níveis de HDL-colesterol e creatinina; de modo inverso, com a presença de diabetes mellitus, o peso corporal, circunferência abdominal, e níveis de insulina e triglicerídeos.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2002; 162:1867-1872.
2. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, et al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study. *J Clin Epidemiol*. 1991; 44(2):183-190.
3. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization consultation on obesity, Geneva, Switzerland, June 3-5, 1997. Geneva: WHO; 1998.
4. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. NHLBI/AHA Conference Proceedings. *Circulation* 2004; 109:433-438.
5. Luciano C, Hulford J, Abdullah A, et al. Metabolic Syndrome: A Major Risk factor for Acute Myocardial Infarction in Patients <45 years of Age. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(5 Suppl A): 1021-99, p 249A.
6. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995; 141:1117-1127.
7. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, et al. The National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care* 30:8 –13, 2007.
8. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
9. Alberti K.G.M.M., Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-1645.
10. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality From Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults. *Circulation* 2004; 110:1245-1250.

11. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, et al. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Disease. A Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2112–9.
12. Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* 86 (2010).
13. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 257: 167–175
14. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK et al. Criteria for Evaluation of Novel Markers of Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119:2408-2416.
15. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83.
16. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:286-289.
17. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100:2473-2476.
18. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103:1057-1063.
19. Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M, et al. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 2006; 26:224-230.
20. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 2000; 20:1595-1599.
21. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730-1737.
22. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Adiponectin and Coronary Heart Disease. A Prospective Study and Meta-Analysis. *Circulation* 2006; 114:623-629.
23. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23:85-89.
24. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, et al. Association of adiponectina with coronary heart disease and mortality. The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165:164-174.
25. Kizer JR, Barzilay JI, Gottdiener JS. Adiponectin and risk of coronary heart disease in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3357-3364.
26. Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112:1756-1762.

27. George J, Patal S, Wexler D, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92:1420-1424.
28. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, et al. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med* 2007; 167(14):1510-1517.
29. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J* 2006; 27:2300-2309.
30. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2007; 116:803-877.
31. PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339:436-43.
32. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:e1–211.
33. Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA. Índice HOMA (*homeostasis model assessment*) na prática clínica: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab* 2005; 41(4): 237-43.
34. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-19.
35. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, et al. Effect of Increasing Metabolic Syndrome Score on Atherosclerotic Risk Profile and Coronary Artery Disease Angiographic Severity. *Am J Cardiol* 2004; 93:159-164.
36. Universal Definition of Myocardial Infarction. Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50; 2173-2195.
37. Hatano S: Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ* 1976; 54: 541-553.
38. Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PhG, Goodman SG, Dabbous O, Fox KAA, Gore JM. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2004; 93:288-93.

39. Haddad, Nagib. Metodologia de Estudos em Ciências da Saúde. São Paulo: Roca, 2004.
40. Hennekens, Charles H. Buring, Julie E. Epidemiology in Medicine. Lippincott Williams & Wilkins. 1987.
41. Intuitive Biostatistics Book. Harvey Motulski. New York. Oxford University Press, 1995.
42. Lughlin GA, Barrett-Connor E, May S. Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role of endogenous sex hormones. *Intl J Obes (Lond)*. 2007; 31(3):457.
43. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28:292-298.
44. Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, et al. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J* 2005; 26:1640-1646.
45. Von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, et al. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clinical Chemistry* 2006; 52(5):853-859.
46. Schnabel R, Messow CM, Lubos E, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2008; 29:649-657.
47. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110:3842-3848.
48. Iritani AE, Ukropcova B, Carling S, et al. Role of adiponectin in human skeletal muscle bioenergetics. *Cell Metabolism* 2006; 4:75-87.
49. Fiaschi T, Buricchi F, Cozzi G, et al. Redox-dependent and ligand-independent trans-activation of insulin receptor by globular adiponectin. *Hepatology* 2007; 46:130-139.
50. Rothenbacher D, Müller-Scholz S, Herder C, et al. Differential expression of chemokines, risk of stable coronary heart disease, and correlation with established risk markers. *Arterioscler. Thromb, Vasc. Biol.* 2006; 26:194-199.
51. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-9.
52. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006; 355: 2615-17.
53. Barseghian A, Gawande D, Bajaj M. Adiponectin and Vulnerable Atherosclerotic Plaques. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:761-70.

54. Tesouro M, Canale MP, Rodia G, et al. Metabolic Syndrome, Chronic Kidney, and Cardiovascular Diseases: Role of Adipokines. *Cardiology Research and Practice*. Vol. 2011, Article ID 653182, 11 pages.
55. Maenhaut N, van de Voorde J. Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC Medicine* 2011; 9:1-48.
56. Monteiro CMC, Oliveira L, Izar MCO, et al. Perfil Glicometabólico Inicial em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92(2):94-99.
57. Capes SE. Stress Hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes a systematic overview. *Lancet*. 2000; 355:773-8.
58. Lerario AC, Coretti FMLM, Oliveira SF, Betti RTB, Bastos MSCB, Ferri LAF, et al. Avaliação da prevalência do diabetes e da hiperglicemia de estresse no infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(3):465-72.
59. Cheung NW. The Hyperglycemia Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2006; 29:765-70.
60. Goyal A. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 hs after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*. 2006; 27:1289-97.
61. Kersten. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. *Am J Physiol*. 1998; 275:H721-5.
62. Marfella R. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia* 2000; 43:571-5.
63. Tansey MJ. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction. *Lancet* 1983; 2:419-22.
64. Esposito K. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans; role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106:2067-72.
65. Van den Berghe G. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449-61.
66. Svensson AM. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26:1255-61.
67. Nesto RW. Glucose a biomarker in acute myocardial infarction ready for prime time? *Circulation* 2008; 117:990-2.
68. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1978-1985.
69. Pearson TA, Mensah GA, Alexander EW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107:499-511.

70. Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, et al. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectina, in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2003; 89:667-668.

Apêndices

I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: ADIPONECTINA E RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS: CORRELAÇÕES METABÓLICAS, INFLAMATÓRIAS E ANGIOGRÁFICAS.

INVESTIGADOR: Dr. Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira
Médico Cardiologista da Unidade Coronária do IDPC

➤ **Objetivo deste estudo**

Você está sendo convidado para participar deste estudo porque, primeiramente, está hospitalizado com diagnóstico de síndrome coronariana aguda, ou seja, um conjunto de sinais e sintomas como dor torácica (“no peito”) ou em outra região típica, em aperto, queimação, ou tipo peso, iniciada em repouso, ou dispnéia (“falta de ar”), com eventuais sintomas associados e que são decorrentes de uma trombose coronária aguda (formação de coágulo dentro de uma das artérias coronárias, i.e., vasos que levam sangue rico em nutrientes até as células do miocárdio – “músculo do coração”) e fenômenos associados que resultam em graus variados de redução no fluxo sanguíneo em uma determinada região do miocárdio (diminuição da circulação de sangue em uma parte do músculo cardíaco). Além disso, o(a) Sr(a). tem idade maior de 18 anos e foram afastados outros fatores que possam interferir nos resultados de exames ou no próprio diagnóstico médico, portanto, preenche os critérios de inclusão e não existem critérios de exclusão do estudo.

Nestas situações que levaram à sua hospitalização, vários processos de alterações inflamatórias em conjunto com distúrbios do metabolismo da glicose

(açúcar) e lipídeos (gorduras) promoveram uma série de reações no seu organismo e desencadearam o evento agudo descrito acima.

Este estudo tem como objetivo avaliar as diversas alterações metabólicas e inflamatórias, através de exames laboratoriais de rotina que envolvem dosagens de glicose em jejum, colesterol total e suas frações, triglicérides, insulina (hormônio produzido no pâncreas), e uma proteína produzida no tecido gorduroso chamada adiponectina, dentre outros, e avaliar as relações que possam existir entre esses exames de sangue. Por fim, avaliaremos se esses exames, especialmente essa proteína citada acima, podem fornecer informações importantes que auxiliem a equipe médica na estimativa do seu risco cardiovascular em longo prazo, ou seja, de vir a ter um infarto (caso não tenha sido internado por esse diagnóstico) ou um novo infarto (se já teve nesta internação), e até mesmo de vir a falecer no período de 1 ano após esta internação.

➤ **Procedimentos do estudo, riscos e auxílios de custo**

Caso o(a) Sr(a). queira participar voluntariamente deste estudo, seu tratamento e quaisquer procedimentos diagnósticos e de conduta médica não serão influenciados ou modificados, e nenhum medicamento ou dispositivo (aparelho) será testado neste estudo. Portanto, ratificando, este estudo apenas tem como objetivo avaliar dosagens de exames laboratoriais em amostras de sangue de 10 mL, coletadas de modo usual, através de punção venosa, ou seja, agulha com seringa inserida em uma veia de bom calibre, usualmente no antebraço, e retirada de uma amostra de sangue (como rotineiramente é feito para diagnósticos e tratamentos médicos). Será colocado um pequeno curativo oclusivo (espécie de tampão) por tempo curto e suficiente para interromper eventuais sangramentos. Estas amostras serão então processadas conforme normas de rotina laboratorial, e todas as informações pessoais serão mantidas em sigilo, sem identificação que permita expor seu nome ou algum tipo de identificador. Caso seja necessário um retorno para avaliação de 1 ano (além do acompanhamento usual no ambulatório), se contato telefônico não for suficiente, custos eventuais de transporte serão cobertos.

➤ **Benefícios potenciais**

Como não há medicamento, técnica ou dispositivo sendo testado, não há expectativa de benefícios. No entanto, com a sua participação voluntária o(a) Sr(a). estará colaborando para avaliarmos a importância das alterações do metabolismo e da inflamação no seu prognóstico em longo prazo, e se há informação relevante adicional que auxilie na definição do seu prognóstico, ou seja, como é o seu risco de ter as complicações citadas acima.

➤ **Alternativas à participação**

Caso o(a) Sr(a). não queira participar deste estudo, receberá o tratamento recomendado da mesma maneira, sem qualquer alteração da conduta médica já empregada em nossa instituição, não ocorrendo quaisquer restrições em virtude da não aceitação em participar desta pesquisa médica.

➤ **Confidencialidade**

Se o(a) Sr(a). aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados somente pelo investigador principal ou outros profissionais de saúde devidamente relacionados à coleta de dados para este estudo. Os resultados poderão ser revisados por autoridades regulatórias e pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos da instituição, com a finalidade de verificar se o estudo está sendo conduzido corretamente.

Assinando este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o(a) Sr(a). está dando permissão para que isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados, pois o(a) Sr(a). está autorizando que os dados sejam publicados em revistas, artigos e serem temas de debates e aulas.

As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome ou qualquer tipo de dado que permita identificá-lo não será explicitado. Seu médico será informado de sua participação neste estudo.

➤ **Participação voluntária e consentimento**

Sua participação neste estudo é voluntária, conforme descrito acima. O(a) Sr(a). pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade do atendimento que estará recebendo, muito menos implicará em qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado a(o) Sr(a). Caso isso venha a acontecer, o tratamento continuará sendo feito pelo seu médico.

➤ **Solicitação de informações adicionais**

O investigador clínico, Dr. Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira, cardiologista assistente da Unidade Coronária desta instituição, estará pronto para responder a eventuais dúvidas sobre sua participação neste estudo pelo telefone 5085-6000, ramais 6300 ou 6301, durante todo o tempo de acompanhamento do estudo, ou seja, por 01 ano. Todas as informações e condutas serão tomadas pela equipe que o acompanhará no ambulatório correspondente. Em casos de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, o(a) Sr(a). poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pelo telefone 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue a(o) Sr(a).

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos do estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos, e os benefícios que posso obter. As alternativas à minha participação neste estudo foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

Nome do Paciente

Assinatura do paciente

Data

Hora

Testemunha (se necessário)

Data

Hora

Assinatura do investigador

Data

Hora

**II. Carta de Aprovação do Projeto de Tese de Doutorado pelo CEP
do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia**

DATA DA ENTRADA: 14 de fevereiro de 2007.

DATA DA AVALIAÇÃO: 22 de fevereiro de 2007.

N.º DO PROTOCOLO NO CEP: 3503.

(ESTE N.º DEVERÁ CITAR NAS CORRESPONDÊNCIAS REFERENTES A ESTE PROJETO)

CAAE: 0011.0.131.000-07

INVESTIGADOR: Dr. Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira

ORIENTADOR: Dr. Leopoldo Soares Piegas

PROJETO DE PESQUISA: “Adiponectina e Risco Cardiovascular em Pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas: Correlações Metabólicas, Inflamatórias e Angiográficas”.

ÁREA TEMÁTICA ESPECIAL: Não se aplica

FINALIDADE: Pós-Graduação em Cardiologia

PATROCINADOR: Não se aplica.

DURAÇÃO DA PESQUISA: 12 meses

N.º DE PARTICIPANTES NO CENTRO: 300

Comentários/Considerações:

Este é um estudo que irá avaliar a correlação dos níveis plasmáticos da proteína derivada do adipócito – adiponectina – com o risco cardiovascular em pacientes hospitalizados por síndromes coronarianas agudas; e avaliar a correlação dos níveis plasmáticos da adiponectina com os parâmetros: metabólicos, inflamatórios, antropométricos e angiográficos.

Apresentação do Protocolo

A folha de rosto está corretamente preenchida; Existe orçamento financeiro para dosagem da adiponectina que prevê um valor de R\$ 4.000, 00, levando-se em conta

que poderá ocorrer erros e perdas de dosagem; Falta o currículo ou comunicado que o investigador o tenha na plataforma lattes.

Ao se proceder à análise ao projeto em questão, considera-se que:

- a) O projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.
- b) O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- c) O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa, manifesta-se pela:

*Protocolo de Estudo – datado de fevereiro de 2007: **Aprovado***

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Aprovado

O Comitê de Ética em Pesquisa, solicita que:

- a. Enviar primeiro relatório parcial em 09/2007***
- b. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido***
- c. Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE.***

Situação: Aprovado em 22 de fevereiro de 2007

São Paulo, 26 de fevereiro de 2007.

MEMBROS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – Mandato 2005 – 2008

Ana Augusta Maria Pereira	Psicóloga
Andréa Cotat Ayoub	Enfermeira - Diretora de Enfermagem
Enf ^a Célia Hiromi Shiotsu	Enfermeira – Pesquisadora
Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira	Médico Cardiologista
Helio Penna Guimarães	Médico Cardiologista
Hugo Vladimir Cagnoni	Gerente Contábil
Ligia Okemo Oki	Farmacêutica
Marco Aurélio Finger	Médico Cardiologista
Otílio Geraldo Basílio (Representante da Clientela)	Presidente da Associação dos Transplantados Cardíacos – ATC - do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Pedro Silvio Farsky	Médico Cardiologista
Reinaldo Yukio Akikubo	Engenheiro
Rudy Antonio Mildner	Sacerdote da Congregação do Sagrado Coração de Jesus
Sonia Lima Medeiros	Assistente Social

DECLARAÇÃO DE NÃO PARTICIPAÇÃO EM PARECER DE PROTOCOLO

Declaro para os devidos fins que o Dr. Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira, Membro Efetivo do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia não participa e também não expressa sua opinião através de procuração a outros membros do CEP para aprovação, ou não, de qualquer documento referente ao projeto de pesquisa clínica denominada: “Adiponectina e Risco Cardiovascular em Pacientes com síndromes Coronarianas Agudas: Correlações Metabólicas, Inflamatórias e Angiográficas”.

São Paulo, 26 de fevereiro de 2007.

Pedro L. Parly