

MARIA HELANE COSTA GURGEL

Marcadores de risco cardiovascular em indivíduos com infarto do miocárdio precoce e em seus familiares de primeiro grau

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho

SÃO PAULO
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Gurgel, Maria Helane Costa

Marcadores de risco cardiovascular em indivíduos com infarto do miocárdio precoce e em seus familiares de primeiro grau / Maria Helane Costa Gurgel. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Cardiologia.

Orientador: Raul Dias dos Santos Filhos.

Descritores: 1.Infarto agudo do miocárdio 2.Fatores de risco 3.Síndrome X metabólica 4.Família 5.Hormônios tireóideos/metabolismo 6.Predisposição genética para doença

USP/FM/DBD-285/15

Dedicatória

Ao meu amado esposo **Eduardo Castelo**,
pela paciência, carinho e cumplicidade
compartilhada em nossa convivência.

Às minhas amadas filhas **Maria Eduarda e Laura**,
por terem vindo ao mundo completarem a minha vida me fazendo
acreditar que a vida é bela, obrigada pela compreensão pelos meus períodos de ausências. Um
dia vocês compreenderão.

Aos meus pais **Ulisses e Maria Helena**,
pelo amor sem medida que sempre me dedicaram.

Às minhas mães **Maria Helena e Maria Rodrigues** (avó),
pela sabedoria ao me ensinar os verdadeiros valores da vida
e por me fazerem acreditar que o estudo é a maior herança
que se pode deixar. Obrigada por nunca me abandonarem,
ainda que não estejam fisicamente comigo.

Ao meu irmão **Fábio**,
meu inspirador científico e fonte de afeto.

Ao meu orientador **Prof. Raul Dias dos Santos Filho**,
que me acolheu com muito carinho, confiança, motivação e paciência ao longo desta longa
caminhada até a confecção da tese, minha imensa gratidão.

Aos voluntários que aceitaram participar desta pesquisa, obrigada pela confiança em mim
depositada

Agradecimientos

A Deus, por tudo que tem me proporcionado... pela fortaleza que me ergue...pelo amor que preenche as lacunas deixadas pela vida e pela sabedoria que me faz aceitar tudo aquilo que não posso mudar e me faz transformar tudo o que pode ficar melhor...

Ao meu querido amigo e Prof. **Dr Renan Magalhães Montenegro Jr**, por sua orientação, incentivo, confiança em mim depositada, carinho ...e pelo seu espírito empreendedor que contagia os que o cercam.

A minha amiga-irmã **Clarisse**, pelo seu infinito carinho ...pela ajuda intensiva na confecção desta tese. Obrigada por fazer parte da minha vida e me permitir desfrutar do seu espírito de prosperidade, organização e acima de tudo de amor ...Mais uma vez estivemos juntas...

Ao meu pai da ciência, **Dr Renan Magalhães Montenegro** pelo imenso carinho e por todos os ensinamentos que abrilhantam a Endocrinologia e o cotidiano dos que o cercam...obrigada pelo acolhimento paternal ...

À **Dra Tereza Bandera**, pelo exemplo de fortaleza, sabedoria, afeto ...e pelo seu apoio científico, de valor inestimável, na confecção desta tese.

À minha querida aluna de iniciação científica **Tamara Sousa**, que me ajudou de forma inestimável na execução desta tese, com sua determinação, compromisso e carinho, suas grandes marcas ao longo deste doutorado.

Ao querido **Frederico Furtado** por sua incansável ajuda alicerçada por um senso de perfeição, responsabilidade, determinação e compromisso dedicados ao longo deste doutorado.

Às amigas **Jéssica Frota, Deborah Gonçalves, Virgínia Fernandes, Lilian Cavalcante e Laura Girão** pelo incentivo, carinho e apoio na confecção desta tese.

Aos funcionários do hospital de Messejana, seu **Américo, Toinha, Mercedes, Deta e Aldenir** pela ajuda inestimável, dedicação e carinho ao longo deste estudo.

À empresa **Diagnósticos da América** pelo apoio a esta pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e tecnológico (Funcap), pelo incentivo à pesquisa e ao apoio financeiro, que possibilitou o desenvolvimento deste trabalho.

Aos **amigos da pós-graduação**, pelo carinho e companheirismo.

A Dra **Lúcia Belém**, por sua dedicação no encaminhamento dos pacientes ao meu ambulatório, carinho e confiança.

Ao amigo **Ítalo Martins** por ter liderado com muita garra toda a equipe deste doutorado.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua 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.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com Lista of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS**LISTA DE SIGLAS****LISTA DE FIGURAS****LISTA DE TABELAS****RESUMO****SUMMARY**

1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Epidemiologia da doença cardiovascular.....	02
1.2	Infarto do miocárdio em jovens.....	03
1.3	Comportamento angiográfico.....	04
1.4	Fatores de risco relacionados a DAC em jovens.....	05
1.4.1	Tabagismo.....	05
1.4.2	Dislipidemias.....	06
1.4.3	Hipertensão arterial sistêmica.....	07
1.4.4	História familiar de DAC precoce.....	08
1.4.5	Alterações do metabolismo da glicose.....	09
1.4.6	Síndrome metabólica.....	10
1.4.7	Etilismo.....	11
1.5	Relação entre a função tireoidiana e o sistema cardiovascular.....	12
1.6	Avaliação do risco cardiovascular pela proteína C-reativa ultrasensível (PCRus).....	14
2	JUSTIFICATIVA.....	16
3	OBJETIVOS.....	18
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	20
4.1	Natureza do estudo.....	21
4.2	Local do estudo.....	21
4.3	População e amostra do estudo.....	22
4.3.1	Tamanho da amostra.....	22
4.3.2	Critérios de inclusão dos casos índices.....	22
4.3.3	Critérios de exclusão dos casos índices.....	24
4.3.4	Seleção dos familiares de primeiro grau.....	24
4.3.5	Grupo controle.....	25
4.4	Coleta de dados clínicos.....	26

4.5	Avaliação antropométrica.....	29
4.6	Classificação eletrocardiográfica e cineangiocoronariográfica dos casos índices.....	29
4.7	Avaliação do risco cardiovascular pelo escore de risco de Framingham (ERF) nos familiares de primeiro grau.....	30
4.8	Coleta de dados laboratoriais.....	31
4.8.1	Processamento e armazenamento das amostras.....	31
4.8.2	Métodos laboratoriais.....	31
4.9	Aspectos éticos.....	32
4.10	Análise estatística.....	32
5	RESULTADOS.....	34
5.1	Dados sociodemográficos e clínico-metabólicos da amostra.....	35
5.2	Comparação de dados sociodemográficos e clínico-metabólicos entre casos índices e familiares de primeiro grau pareados para sexo e idade.....	38
5.3	Características clínicas e laboratoriais de acordo com o padrão de acometimento angiográfico dos casos índices: padrão uniarterial vs. multiarterial.....	40
5.3.1	Grupo de casos índices.....	40
5.3.2	Grupo de familiares de primeiro grau dos casos índices.....	42
5.4	Marcadores clínicos e bioquímicos de estratificação de risco cardiovascular dos familiares de primeiro grau dos casos índices.....	44
5.4.1	Escore de risco de Framingham.....	44
5.4.2	Proteína C-reativa ultrasensível.....	45
5.5	Avaliação da associação entre função tireoidiana e parâmetros clínicos e laboratoriais.....	45
6	DISCUSSÃO.....	47
6.1	Dados sociodemográficos e clínico-metabólicos dos casos índices.....	49
6.2	Dados sociodemográficos e clínico-metabólicos dos familiares de primeiro grau dos casos índices.....	55
6.3	Marcadores de estratificação de risco cardiovascular (RCV) dos familiares de primeiro grau dos casos índices.....	60

6.4	Padrão de acometimento angiográfico coronário: uniarterial vs.multiarterial.....	62
6.5	Relação entre a função tireodiana e fatores de risco cardiovascular nos casos índices e seus familiares de primeiro grau.....	63
7	LIMITAÇÕES	65
8	CONCLUSÃO.....	68
9	REFERÊNCIAS.....	70
10	ANEXOS.....	82

Listas

ACCEPT	Do inglês, <i>American College of Cardiology Evaluation of Preventive Therapeutic</i>
ADA	Do inglês, <i>American Diabetes Association</i>
AHA	Do inglês, <i>American Heart Association</i>
ALT	Alanina aminotransferase
AMI	Do inglês, <i>Acute myocardial infarction</i>
AST	Aspartato aminotransferase
BMI	Do inglês, <i>Body mass index</i>
CA	Circunferência abdominal
CAD	Do inglês, <i>Coronary artery disease</i>
CASS	Do inglês, <i>Coronary Artery Surgery Study</i>
DAC	Doença arterial coronariana
DINTER	Doutorado Interinstitucional
DCV	Doença cardiovascular
DM2	Diabete melito tipo 2
EUROASPIRE	Do inglês, <i>European survey II</i>
ERF	Escore de risco de Framingham
GJ	Glicemia de jejum
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HFC	Hiperlipidemia familiar combinada
HUNT	Do inglês, <i>The Nord Trondelag Health Study</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corporal

INCOR	Instituto do Coração
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
MDRD	Do inglês, <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MS	Do inglês, <i>Metabolic Syndrome</i>
NACB	Do inglês, <i>National Academy of Clinical Biochemistry</i>
NHANES III	Do inglês, <i>National Health and Nutrition Examination Survey III</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PCR	Proteína C- reativa
PCRus	Proteína C- reativa ultrasensível
RCV	Risco cardiovascular
SCA	Síndrome coronariana aguda
SM	Síndrome metabólica
TIMI	Do inglês, <i>Thrombolysis in myocardial infarction</i>
TSH	Hormônio tireoestimulante
UECE	Universidade Estadual do Ceará
USP	Universidade de São Paulo

Cm	Centímetros
=	Igual
Kg	Kilogramas
Kg/m ²	Kilogramas por metro quadrado
≥	Maior ou igual
>	Maior que
m ²	Metro quadrado
ml	Mililitro
ml/min	Mililitro por minuto
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/L	Miligrama por litro
mmHg	Milímetros de mercúrio
<	Menor que
min	Minutos
%	Percentual
U/L	Unidade por litro
Vs.	<i>Versus</i>

TABELA 1	Comparação das características clínicas e laboratoriais dos casos índices, seus familiares de primeiro grau e controles (n=380).....	36
TABELA 2	Comparação dos dados laboratoriais dos casos índices, seus familiares de primeiro grau e controles (n=380).....	38
TABELA 3	Comparação das características clínicas e laboratoriais dos casos índices e seus familiares de primeiro grau pareados para sexo e idade (n=229).....	39
TABELA 4	Comparação dos dados laboratoriais dos casos índices e seus familiares de primeiro grau pareados para sexo e idade (n=229).....	39
TABELA 5	Comparação das características clínicas e laboratoriais dos casos índices de acordo com a extensão angiográfica da doença coronária (n=103).....	41
TABELA 6	Comparação dos dados laboratoriais dos casos índices de acordo com a extensão angiográfica da doença coronária (n=103).....	42
TABELA 7	Fatores associados à extensão angiográfica da doença coronária dos casos índices (n=103) após regressão logística multivariada.....	42
TABELA 8	Comparação das características clínicas e laboratoriais dos familiares dos casos índices de acordo com a extensão angiográfica da doença coronária (n=166).....	43
TABELA 9	Fatores associados à doença coronária multiarterial dos familiares de primeiro grau dos casos índices (n=166) após regressão logística multivariada.....	44

FIGURA 1	Fluxograma da seleção dos casos índices	23
FIGURA 2	Fluxograma da seleção dos familiares de primeiro grau dos casos índices.....	25
FIGURA 3	Estratificação do risco cardiovascular pelo escore de risco de Framingham dos familiares de primeiro grau dos casos índices (n=166) e controles (n=111).....	45

Resumo

Gurgel MHC. Marcadores de risco cardiovascular em indivíduos com infarto do miocárdio precoce e em seus familiares de primeiro grau [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: O Infarto agudo do miocárdio (IAM) é infrequente em indivíduos jovens (<45 anos) e está associado à história familiar precoce de doença cardiovascular. **OBJETIVO:** O presente estudo descreveu o perfil sócio-demográfico e os fatores de risco cardiovascular de indivíduos com diagnóstico de IAM < 45 anos de idade e seus familiares de primeiro grau. Avaliou-se também a relação de parâmetros clínico-laboratoriais de acordo com a extensão angiográfica da doença arterial coronária (DAC) dos casos índices (doença uniarterial vs. multiarterial) e dos seus respectivos familiares. **MÉTODOS:** Estudo transversal realizado de novembro de 2010 a janeiro de 2015 em hospital terciário em Fortaleza, Ceará. Foram incluídos 103 casos índices e 166 familiares de primeiro grau que não apresentavam suspeita de hipercolesterolemia familiar. Estes foram comparados com 111 indivíduos assintomáticos e sem história familiar de DAC pareados para sexo e idade. Foram avaliados os parâmetros clínicos e laboratoriais dos 3 grupos. Os dados foram estudados por análises uni e multivariadas. **RESULTADOS:** O grupo casos apresentou maior prevalência de tabagismo (57,3 vs. 28,6%, $p < 0,001$), diabetes melito tipo 2 - DM2 (43,4 vs. 19,5%, $p < 0,001$) e hipertensão arterial sistêmica - HAS (42,7 vs. 19%, $p < 0,001$) quando comparado aos familiares pareados para sexo e idade. Da mesma forma, os casos, quando comparados ao grupo controle, apresentaram, além destes fatores, concentrações mais elevadas de triglicédeos (192 ± 75 vs. 140 ± 74 mg/dL, $p < 0,001$), menores concentrações de HDL-c (36 ± 12 vs. 48 ± 14 mg/dL, $p < 0,001$) e uma maior prevalência de síndrome metabólica - SM (82,2 vs. 36%, $p < 0,001$). Observou-se que 50,5% dos casos tinham acometimento multiarterial. Após análise multivariada, a HAS ($p = 0,030$) e o DM2 ($p = 0,028$) associaram-se de forma independente à DAC multiarterial. Quando comparados ao grupo controle, os familiares apresentaram maior prevalência de tabagismo (29,5 vs. 6,3%, $p < 0,001$), DM2 (19,9 vs. 1,8%, $p < 0,001$), pré-diabetes (40,4 vs. 27%, $p < 0,024$) e SM (64,7 vs. 36% $p < 0,001$). Foram observadas ainda concentrações mais baixas de HDL-c (39 ± 10 vs. 48 ± 14 mg/dL, $p < 0,001$), valores mais elevados de triglicédeos (179 ± 71 vs. 140 ± 74 mg/dL, $p = 0,002$), LDL-c (122 ± 37 vs. 113 ± 36 mg/dL, $p = 0,031$) e colesterol não-HDL (157 ± 43 vs. 141 ± 41 mg/dL, $p = 0,004$) nos familiares. Não houve diferenças entre familiares e controles quanto ao IMC ($p = 0,051$). Os familiares também apresentaram maior prevalência do risco calculado como alto/intermediário de acordo com o escore de Framingham (82,7 vs. 2,6%, $p < 0,001$) em relação aos controles. Os valores de TSH foram maiores, mesmo dentro do valor de referência do método, no grupo de casos ($2,6 \pm 1,6$ vs. $1,9 \pm 1,0$ mUI/L, $p < 0,001$) e familiares

($2,4 \pm 1,6$ vs. $1,9 \pm 1,0$ mUI/L, $p=0,002$) em relação aos controles.

CONCLUSÃO: Evidenciou-se elevada prevalência de fatores de risco cardiovascular, principalmente a SM, dislipidemia aterogênica, DM2, HAS e tabagismo em casos e familiares de primeiro grau de indivíduos com IAM < 45 anos. A HAS e o DM2 associaram-se à maior extensão angiográfica da DAC.

Descritores: Infarto agudo do miocárdio, Fatores de risco, Síndrome X metabólica, Família, Hormônios tireoideos/metabolismo, Predisposição genética para doenças

Abstract

Gurgel MHC. Cardiovascular risk factors in patients with premature myocardial infarction and in their first-degree relatives[thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

BACKGROUND: The acute myocardial infarction (AMI) is uncommon in young individuals (<45 years), and is associated with premature family history of cardiovascular disease. **OBJECTIVE:** This study described the socio-demographic and cardiovascular risk factors of both subjects with AMI <45 years of age and their first-degree relatives. The association of clinical and laboratory parameters with the angiographic extension of coronary artery disease (CAD) of index cases (single-vessel vs. multivessel disease) and in their respective relatives was also evaluated. **METHODS:** Cross-sectional study conducted from November 2010 to January 2015 in a tertiary hospital in Fortaleza, Ceara. One hundred and three index cases and 166 first-degree relatives without suspicion of familial hypercholesterolemia were included. These were compared with 111 asymptomatic individuals without family history of CAD matched for sex and age. Clinical and laboratory parameters of the 3 groups were evaluated. Associations were tested by univariate and multivariate analysis. **RESULTS:** AMI cases presented a higher prevalence of smoking (57.3% vs. 28.6%, $p<0.001$), type 2 diabetes mellitus -DM2 (43.4 vs. 19.5%, $p<0.001$), and hypertension (42.7 vs. 19%, $p<0.001$) when compared to relatives matched for sex and age. Likewise cases, when compared to controls showed in addition higher triglycerides ($192\pm75\text{mg/dL}$ vs. $140\pm74\text{mg/dL}$, $p<0.001$), lower HDL-C ($36\pm12\text{mg/dL}$ vs. $48\pm14\text{mg/dL}$, $p<0.001$), and a greater prevalence of the metabolic syndrome-MS (82.2% vs. 36%, $p<0.001$). Multivessel disease was found in 50.5% of cases. After multivariate analysis, hypertension ($p=0.030$), and DM2 ($p=0.028$) were independently associated with multivessel disease. First-degree relatives showed a greater prevalence of smoking (29.5% vs. 6.3%, $p<0.001$), DM2 (19.9% vs. 1.8%, $p<0.001$), pre-diabetes (40.4 % vs. 27%, $p<0.024$) and MS (64.7% vs. 36%, $p<0.001$), when compared to controls. Lower HDL-c ($39\pm10\text{mg/dL}$ vs. $48\pm14\text{mg/dL}$, $p<0.001$), higher triglycerides ($179\pm71\text{mg/dL}$ vs. $140\pm74\text{mg/dL}$, $p=0.002$), higher LDL-C ($122\pm37\text{mg/dL}$ vs. $113\pm36\text{mg/dL}$, $p=0.031$) and non-HDL cholesterol (157 ± 43 vs. $141\pm41\text{mg/dL}$, $p=0.004$) were found in relatives than controls. There was no difference in BMI ($p=0.051$) between the groups. Relatives also showed a higher prevalence of high/intermediate calculated coronary heart disease risk according to the Framingham risk score (82.7% vs. 2.6%, $p<0.001$). TSH levels even within the reference value method were higher in AMI patients ($2.6\pm1.6\text{mUI/mL}$, $p<0.001$) and relatives ($2.4\pm1.6\text{mUI/mL}$, $p=0.002$) in comparison with controls ($1.9\pm1.0\text{mUI/mL}$). **CONCLUSION:** A high prevalence of risk factors mainly MS, atherogenic dyslipidemia, type 2 DM, hypertension and smoking were encountered in cases and first-degree relatives of individuals

with AMI <45 years. Hypertension and DM2 were associated with greater angiographic extent of coronary artery disease.

Descriptors: Acute myocardial infarction, Risk factors, Metabolic x syndrome, Family, Thyroid hormones/metabolism, Predisposition to genetic diseases

1. Introdução

1.1 Epidemiologia da doença cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) representa a principal causa de morbidade e mortalidade em todo mundo ocidental desde a primeira metade do século XX.¹ Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2002, ocorreram 16,7 milhões de óbitos, dos quais 7,2 milhões foram por doença arterial coronariana (DAC). Estima-se que esse número se eleve para 35 a 40 milhões em 2020.²

Apesar do conceito de que o infarto agudo do miocárdio (IAM) não é comum em indivíduos jovens, uma vez que acomete apenas 2 a 10% dessa população, em números absolutos verifica-se que o acometimento nessa faixa etária não é infrequente.³⁻⁵

A maioria das diretrizes define IAM precoce como o evento que acomete homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 65 anos.⁶ Enquanto as características e o curso clínico do IAM em faixas etárias acima de 55 anos são intensamente abordados em diferentes consensos da prática clínica, o IAM que ocorre nos pacientes jovens é raramente estudado.^{7, 8} Isto pode se dever à baixa incidência de síndrome coronariana aguda (SCA) em pessoas mais jovens. Além disso, a variação nesta incidência depende da população avaliada, dos pontos de corte de idade para cada estudo e das particularidades étnicas e sociais.⁷

Os pacientes com DAC em idade precoce apresentam maior potencial de anos de vida perdidos, e a sua sobrevivência após o primeiro evento determinará custos no âmbito dos recursos de saúde e social. Ao adoecerem durante seus anos de maior produtividade, os indivíduos jovens sofrem

consequências psicossociais e econômicas ainda mais graves^{9, 10}. Além disso, é importante salientar que embora as taxas de mortalidade de DAC estejam em declínio geral no mundo, elas apresentam uma menor queda nos indivíduos jovens.¹¹

1.2 Infarto do miocárdio em jovens

A ocorrência de IAM em indivíduos abaixo de 45 anos é rara. No estudo Framingham, a incidência de IAM em 10 anos foi de 12,9:1000 em homens de 30 a 34 anos e 5,2:1000 em mulheres de 35 a 44 anos. Em comparação com indivíduos mais velhos, a incidência de IAM é cerca de 8 vezes menor na população mais jovem.¹² O IAM em jovens ocorre mais comumente em indivíduos do sexo masculino e da raça branca.¹³

Estudos discutem que a proteção conferida pela idade tem sido progressivamente atenuada em virtude do aumento da prevalência de fatores de risco para DAC em adolescentes.⁵ Nas últimas décadas, ocorreram mudanças importantes nos fatores de risco relacionados a DAC, observando-se aumento da prevalência do sedentarismo, obesidade, dislipidemia, diabetes melito tipo 2 (DM2) e redução do tabagismo.^{7, 10} Esse fato é notado principalmente em países em desenvolvimento onde houve transição epidemiológica com diminuição da mortalidade precoce por doenças infectocontagiosas e maior exposição precoce a fatores de risco crônicos, principalmente obesidade e doenças associadas.¹⁴

A causa mais comum de IAM precoce é a aterosclerose.¹¹ Esta se caracteriza por um curso indolente, afetando as artérias de muitos indivíduos já

na segunda ou terceira décadas de vida. O endotélio é elemento-chave na gênese da aterosclerose. A injúria ao endotélio por alterações locais do fluxo sanguíneo, associada a fatores sistêmicos como dislipidemia, hiperglicemia, tabagismo e hipertensão arterial sistêmica (HAS), desencadeia uma cascata de eventos que leva ao desenvolvimento da lesão aterosclerótica. No entanto, ainda existe uma relativa escassez de estudos quanto à apresentação clínica, história natural e prognóstico da doença aterosclerótica em pacientes jovens com IAM.^{7, 8} Ressalta-se ainda uma apresentação peculiar do IAM nesta população que possui características etiopatogênicas, anatômicas e prognósticas próprias.¹⁵⁻¹⁷

1.3 Comportamento angiográfico

Em pacientes de meia-idade ou idosos, o IAM está quase sempre associado a algum grau de ateromatose coronariana difusa. Em contraste, nos indivíduos jovens nem sempre se identificam sinais claros de ateromatose à angiografia coronária.^{7, 13, 15-18}

O IAM em jovens caracteriza-se por alta prevalência de lesões uniarteriais ou pela presença de coronárias angiograficamente normais.^{7, 15-19} No clássico estudo CASS (*Coronary Artery Surgery Study*), essa taxa foi de 39% em pacientes abaixo de 35 anos.¹⁹ Neste último grupo destacam-se importantes etiologias que devem ser atentamente avaliadas, como o uso de drogas ilícitas, presença de distúrbios de coagulação e vasculites.¹⁵

Apesar dos estudos serem contraditórios, a maioria demonstra que a artéria mais frequentemente acometida é a descendente anterior.^{5, 7, 15, 17, 20-22}

1.4 Fatores de risco relacionados a DAC em jovens

Embora o prognóstico a médio prazo em pacientes jovens com DAC pareça ser favorável, a longo prazo o prognóstico não é satisfatório. A prevenção da DCV nesta população é particularmente importante, e para uma efetiva prevenção é essencial o pleno conhecimento dos fatores de risco envolvidos na patogênese da DAC, assim como a associação de cada fator de risco com a prevalência dos eventos cardiovasculares.¹⁰

Desde o estudo de Framingham, as pesquisas têm dado ênfase não apenas aos fatores de risco tradicionais para DAC (tabagismo, diabetes, hipertensão e dislipidemia), mas também aos novos fatores (obesidade, síndrome metabólica e fatores psicossociais). Entretanto, devido às diferenças existentes entre grupos étnicos, geográficos e etários, a importância relativa destes fatores de risco e o tipo de acometimento coronário variam de acordo com a população estudada.^{15, 23}

1.4.1 Tabagismo

O tabagismo é reconhecido como o fator de risco mais fortemente associado ao IAM precoce, com maior prevalência na faixa etária abaixo de 45 anos em comparação à de mais de 60 anos (58,7 vs. 43%).⁵ De acordo com o estudo INTERHEART, o tabagismo está associado ao alto risco cardiovascular (RCV) e apresenta impacto maior que DM2, HAS e presença de obesidade central na patogênese da DAC precoce.^{24, 25} Mahonen et al.²⁶ demonstraram que, na faixa etária entre 35-39 anos, o risco de IAM foi 5 vezes maior no grupo

de tabagistas, e que cerca de 50% dos infartos em homens e mulheres com idade inferior a 50 anos foi atribuível ao tabagismo, sendo portanto potencialmente evitáveis.

Outros autores chamam atenção para a importância deste fator de risco. Kannel et al.²⁷ descreveram, nos pacientes do estudo de Framingham, um risco relativo para DAC três vezes maior nos tabagistas entre 35 e 44 anos quando comparados aos não tabagistas. Panagiotakos et al.²⁸ relataram que o tabagismo foi o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de DAC em indivíduos abaixo de 36 anos, aumentando em seis vezes o risco de reinfarcto. Jamil et al.⁵ avaliaram 148 pacientes com DAC precoce e identificaram o tabagismo como principal fator de risco (67,6%), seguido por HAS, história familiar, dislipidemia e DM2. Estes autores ressaltam os efeitos deletérios agudos do tabagismo sobre a coagulação sanguínea, o tônus vasomotor e a função endotelial coronariana.

1.4.2 Dislipidemias

A maioria dos estudos descreve a presença de dislipidemia mista, hipercolesterolemia isolada, redução de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), hipertrigliceridemia isolada ou a coexistência de valores elevados de triglicérides e concentrações reduzidas de HDL-colesterol nos indivíduos com DAC precoce.^{5,7}

Apesar da importância genética da hipercolesterolemia familiar na DAC precoce e de origem familiar, 80% dos pacientes que desenvolvem DAC prematura têm concentrações de colesterol comparáveis aos de indivíduos sem

DAC.²⁹ Além disso, a forma mais clássica de hipercolesterolemia na população em geral é de caráter poligênico e agravada por uma variedade de fatores ambientais.^{30, 31}

Mesmo considerando o incontestável papel do colesterol na aterogênese, há controvérsias sobre a participação da lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) na etiologia da DAC precoce. Alguns estudos demonstraram que a maioria dos pacientes jovens com IAM apresenta LDL-colesterol elevado,^{5, 15, 32} correlacionando os seus valores à gravidade da aterosclerose, enquanto outros evidenciaram resultados bem diferentes.³³

É possível ainda que a hipertrigliceridemia tenha papel importante na gênese da DAC precoce. Lipoproteínas ricas em triglicérides podem atuar diretamente na parede arterial,³⁴ ou indiretamente por modificar a composição da LDL (levando a formação de LDL pequena e densa), propiciando a formação de lesões ateroscleróticas.^{22, 35}

Diferentemente do LDL-colesterol e dos triglicerídeos, concentrações de HDL-colesterol estão inversamente relacionadas à DAC³⁶. Concentrações reduzidas de HDL-colesterol foram demonstradas em cerca de 1/3 dos indivíduos com DAC precoce na coorte de Framingham.¹² A maioria dos estudos em indivíduos jovens com IAM demonstra baixas concentrações de HDL-colesterol neste grupo.^{5, 13, 15, 22}

1.4.3 Hipertensão arterial sistêmica

Embora a HAS seja um fator firmemente estabelecido como risco para DAC, a sua contribuição no desenvolvimento do IAM precoce tem sido

discutido por alguns autores como relativamente pequena, diferentemente do observado em populações acima de 50 anos (prevalência >70%).^{5,7}

A prevalência de HAS varia de acordo com a população em estudo, estando presente em 11 a 32% nas diferentes séries avaliadas.^{4, 7, 15, 37}

Discute-se que a HAS possa não ser um fator de risco importante nesta faixa etária devido à sua curta duração, ou seja, ao tempo insuficiente para o desenvolvimento da aterosclerose. No entanto, Conti et al.¹¹ relataram que a HAS pode ser fator de risco relevante para a população jovem brasileira.

1.4.4 História familiar de DAC precoce

A história familiar de DAC precoce é definida como evento coronário em familiares de primeiro grau (pais, irmãos ou filhos) dos sexos masculino e feminino, ocorrendo respectivamente antes dos 55 e 65 anos de idade.⁶ Diversos estudos têm estabelecido a importância da história familiar positiva como um fator de risco independente para DAC.⁵ A história familiar representa a integração dos riscos dentro de uma família, advindos da susceptibilidade genética e do convívio familiar, expressos através da exposição neste ambiente a medidas comportamentais do estilo de vida.³⁸ É importante discutir que o risco cardiovascular relacionado à história familiar em um parente de primeiro grau é mais importante que uma história semelhante em um parente de segundo grau (avós e tios) ou terceiro grau (primos), além disso, o risco é proporcional ao número de membros da família acometidos por DAC. O terceiro fator é a idade na qual os membros da família desenvolveram a doença coronariana, pois quanto menor a idade de início, maior será o risco.³⁹

Vários estudos têm demonstrado uma elevada proporção de aterosclerose coronariana subclínica em familiares de primeiro grau através do uso de diversos métodos diagnósticos, como ultrassom de carótidas, escore de cálcio e angiotomografia coronária.^{40, 41} Entretanto, a despeito da significância inquestionável da história familiar para o risco de DAC prematura, existem poucos estudos para estratificação de risco ou definição de estratégias para prevenção de eventos cardiovasculares em familiares de primeiro grau de pacientes com DAC.⁴²

Em 1994 e novamente em 1998, o *Joint Task Force* das sociedades européias e outras sociedades de prevenção da DAC alertaram para a importância do rastreamento dos familiares de primeiro grau dos pacientes com DAC precoce.^{43, 44}

Em uma metanálise de 32 estudos, Pandey et al.⁴⁵ demonstraram associação estatisticamente significativa entre história familiar de DAC e marcadores de aterosclerose subclínica (escore de cálcio coronário, espessura íntima-média carotídea e marcadores inflamatórios), mesmo após ajuste para os fatores de risco tradicionais, sugerindo que estes indivíduos devam ser fortemente selecionados para um rastreamento de DCV subclínica.

1.4.5 Alterações do metabolismo da glicose

Estudos prévios têm demonstrado que quase dois terços dos pacientes com DCV apresentam alteração do metabolismo da glicose. Existem evidências de que a hiperglicemia pós-prandial é um fator de risco independente para aterosclerose.⁴⁶ Ressalta-se que anormalidades de

lipoproteínas, manifestas já no período que antecede em 5 a 7 anos o diagnóstico do diabetes, ou seja, no período definido como pré-diabetes (glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose reduzida), contribuem substancialmente para o aumento do risco de doença cardiovascular, destacando-se, neste contexto, a importância do aumento dos triglicerídeos plasmáticos, das baixas concentrações de HDL-colesterol e da presença da LDL pequena e densa, componentes que definem a dislipidemia aterogênica.^{45,}

46

Entretanto, existem divergências quanto à importância e prevalência do DM2 no contexto da DAC precoce. Estudos de pacientes com IAM precoce apontam para uma prevalência de DM2 entre 13% e 30%.^{4, 7, 47-49}, sendo que, em um estudo brasileiro, que avaliou 128 pacientes jovens com IAM, foi descrita uma prevalência de DM2 de 10,2%.⁵⁰

1.4.6 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por um conjunto de distúrbios metabólicos e pro-aterogênicos (obesidade visceral, hiperinsulinemia, resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão), e tem sido descrita como causa importante de DCV aterosclerótica e de DM2 em séries contemporâneas de pacientes.^{51, 52} Existe uma crescente incidência de SM na população mundial com prevalência entre 10 e 30%.⁵³

Estima-se que dois terços dos pacientes com IAM precoce tenham SM.⁵⁴ A presença de 3 ou mais critérios definidores da SM aumenta o risco

cardiovascular em 3 a 5 vezes.⁵⁵⁻⁵⁷ Ressalta-se, no entanto, que em virtude da diversidade dos critérios definidores da SM, a prevalência desta condição nos pacientes com DAC pode variar entre 29 e 34% quando os diabéticos são excluídos, e entre 38 e 62% nos estudos que incluem os diabéticos.⁵⁸⁻⁶²

O diagnóstico de SM foi associado por alguns autores à maior taxa de mortalidade por todas as causas e eventos compostos de mortalidade cardiovascular, acidente vascular cerebral não fatal e IAM não fatal em pacientes com história de IAM.⁵⁸

Ainda no âmbito da SM, é importante destacar que um grande número de publicações tem estudado a relação entre função tireoidiana e elementos definidores da SM e, conseqüentemente, suas implicações no contexto de risco para doença cardiovascular.⁶³

1.4.7. Etilismo

Existem importantes questionamentos quanto ao efeito da ingestão alcoólica e a doença coronariana. Neste contexto, discutem-se como possíveis modificadores dos potenciais benefícios do álcool o tipo de bebida alcoólica e o consumo durante as refeições. Embora o consumo particular do vinho tenha sido associado, por alguns autores, ao menor risco de DAC, revisões sistemáticas diferem quanto aos efeitos específicos da cerveja, vinho e destilados.⁶⁴ No entanto, outros pesquisadores descrevem que o consumo moderado de álcool, independentemente do tipo escolhido, está associado à redução do risco de IAM não-fatal.⁶⁵

Em concordância com estudos prévios, que sugeriram uma redução do risco de IAM em homens com mais de 45 anos e mulheres acima de 55 anos que ingeriam bebidas alcoólicas, Mukamal et al.⁶⁴ demonstraram este efeito benéfico em grupos mais jovens de homens entre 40 e 49 anos. Em contrapartida, o consumo excessivo de álcool associa-se a obesidade, HAS e hipertrigliceridemia, fatores que podem levar à aterosclerose. Ressalta-se ainda que existe associação entre etilismo e aumento do risco de IAM em indivíduos acima de 65 anos.⁶⁶

1.5 Relação entre a função tireoidiana e o sistema cardiovascular

A existência de uma relação entre função tireoidiana e desfechos cardiovasculares tem sido descrita desde 1970. O miocárdio e o tecido vascular endotelial têm receptores para os hormônios tireoidianos e são sensíveis a mudanças nas concentrações séricas destes.⁶⁷ Até variações mínimas nestas concentrações podem levar a impacto negativo no sistema cardiovascular. Estudos experimentais que realizaram ligação da artéria coronária em modelos animais de IAM evidenciaram que a insuficiência cardíaca esteve relacionada à redução da expressão de receptores tireoidianos no miocárdio. Além disso, a administração do hormônio tireoidiano melhorou a contratilidade cardíaca, a função ventricular e o remodelamento miocárdico.^{68, 69}

O hormônio tireoidiano tem sido relacionado à regulação da angiogênese, metabolismo miocárdico e regeneração dos miócitos, mudanças que podem promover melhora no remodelamento do miocárdico pós-IAM.⁷⁰

A relação do hipotireoidismo clínico com a doença aterosclerótica cardiovascular está muito clara, entretanto os resultados são controversos no hipotireoidismo subclínico.⁷¹

O estudo NHANESIII (*The National Health and Nutrition Examination Survey III*) sugere o valor de referência do hormônio tireoestimulante (TSH) na população geral como sendo entre 0,4 e 4,12 mUI/L.⁷² No entanto, a partir de evidências crescentes de que níveis de TSH entre 2,5 e 4,0 mUI/L estão relacionados com alterações metabólicas, discussões quanto ao seu limite superior são cada vez mais frequentes. Ainda neste contexto, a NACB (*National Academy of Clinical Biochemistry*) ratifica que mais de 95% dos indivíduos saudáveis eutireoidianos apresentam concentrações de TSH entre 0,4 e 2,5 mUI/L. Em conjunto, essas considerações têm levado à discussão de que o limite superior do TSH deva ser reduzido para 2,5 mUI/L.⁷³ É importante comentar ainda a observação de alguns autores de que valores de TSH > 2,5 mUI/L, mesmo dentro do intervalo de referência, correlacionaram-se significativamente com vários parâmetros da SM e hiperinsulinemia em 2.760 mulheres coreanas saudáveis.⁷⁴

Vários estudos têm relatado concentrações elevadas de colesterol em indivíduos com hipotireoidismo subclínico, revertidos com a reposição de levotiroxina.^{75, 76} O estudo populacional HUNT (*The Nord Trondelag Health Study*), que avaliou associação entre concentrações de TSH dentro do valor de referência normal e concentrações séricas de lípidos, mostrou correlação positiva e linear dos valores de colesterol total, LDL-colesterol, colesterol não-HDL e triglicérides com o TSH, e correlação negativa com níveis de HDL-colesterol.⁷⁷

Lee et al.⁷¹ avaliaram 7.270 indivíduos saudáveis, nos quais o TSH médio foi de $1,82 \pm 0,95$ mUI/L (valor de referência: 0,52 - 4,49 mUI/L), e observaram que as concentrações de colesterol total, triglicerídeos e LDL-colesterol apresentaram correlação positiva com o TSH (dentro do valor de referência), assim como a prevalência de SM foi maior nos indivíduos com maiores valores de TSH. Esta relação foi mantida mesmo após ajuste para sexo e idade. Os autores enfatizaram a possibilidade de efeitos deletérios a longo prazo na saúde cardiovascular dos indivíduos com TSH próximos ao limite superior da normalidade.

1.6 Avaliação do risco cardiovascular pela proteína C-reativa ultrasensível (PCRus)

Diversos estudos têm demonstrado que a DAC é uma doença inflamatória de baixa atividade, e existe substancial interesse na avaliação de biomarcadores que permitam identificar indivíduos sob maior risco cardiovascular, possibilitando a adoção de medidas preventivas. Dentre estes marcadores, destaca-se a avaliação das concentrações de PCRus.⁷⁸

A PCR é uma proteína de fase aguda clássica, sendo um marcador objetivo e sensível de inflamação e dano tecidual, refletindo o grau de resposta inflamatória subjacente e atuando como preditor independente de risco para evento e morte cardiovascular.^{78, 79} Geralmente não é vista na parede de vasos normais, e se discute seu efeito direto no desenvolvimento da aterosclerose, assim como sua associação a fatores de risco para DAC, como HAS e DM2.⁸⁰ Neste contexto, poderia estar agregada ao convencional escore de risco de Framingham (EFR) na determinação do risco cardiovascular.^{81, 82}

Em 2003, a *American Heart Association* (AHA) incluiu a PCRus na avaliação global de risco. Concentrações séricas de PCRus acima de 3,0 mg/L representam alto risco cardiovascular quando comparado a valores menores que 1,0 mg/L.^{83, 84} No entanto, uma importante metanálise discutiu sobre a limitação da PCRus na estratificação do risco cardiovascular, uma vez que, apesar de ser um reconhecido marcador de inflamação, a PCRus apresenta uma distribuição log-normal na população. Além disso, o limiar de separação entre a PCRus normal e a alterada é muito tênue, dificultando muitas vezes a real estratificação do risco.⁸⁵

Questiona-se ainda a aplicabilidade da PCRus como marcador específico de risco cardiovascular em familiares de primeiro grau de indivíduos com DAC precoce. A agregação do IAM em famílias e a observação de que fatores de estilo de vida e dieta são comumente compartilhados por estes indivíduos levam à discussão se a PCRus pode ser um marcador de inflamação por si, uma vez que parte dos fatores de risco relacionados ao IAM são justificados pela história familiar. Apesar deste conceito, Margaglione et al.⁸⁶ avaliaram uma possível relação entre PCRus e história familiar de infarto do miocárdio através de um grande estudo populacional e demonstraram importante relação entre os níveis de PCRus e história familiar de IAM.

2. Justificativa

A DAC precoce apresenta forte componente familiar, e pode, por sua vez, associar-se a distúrbios metabólicos como a hipercolesterolemia e fatores de risco como o tabagismo e sedentarismo nos indivíduos afetados e em seus familiares assintomáticos. Classicamente, a hipercolesterolemia familiar é um modelo de desenvolvimento de DAC precoce. Contudo, a mesma é encontrada na literatura em apenas 3 a 6% dos casos de indivíduos com DAC precoce.⁸⁷

Nas últimas décadas, países em desenvolvimento como o Brasil têm vivido uma transição epidemiológica¹⁴ com redução das mortes por doenças infectocontagiosas e aumento na prevalência de obesidade, SM e DM2. Este último é um modelo no qual o colesterol alto não predomina como fator aterogênico. Além disso, pode haver influências genéticas e de estilo de vida dependendo da região onde o indivíduo vive que predispõem ao aparecimento de obesidade e DM2.⁸⁸

A avaliação de familiares de primeiro grau de um indivíduo acometido por IAM em idade jovem traduz-se em um cenário clínico oportuno para identificação e intervenção precoces de indivíduos potencialmente susceptíveis ao desenvolvimento de doença cardiovascular. Dessa forma, são necessários estudos na população de DAC precoce e em seus familiares nesse novo contexto.

3. Objetivos

- Descrever o perfil sócio-demográfico e clínico-laboratorial de indivíduos com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio em idade inferior a 45 anos e de seus familiares de primeiro grau.
- Avaliar os parâmetros clínico-laboratoriais dos pacientes infartados e de seus familiares de primeiro grau em relação à extensão angiográfica da doença aterosclerótica dos casos índices (uniarterial vs. multiarterial).

4. Casuística e Métodos

4.1 Natureza do estudo

Trata-se de um estudo transversal que avaliou o perfil sociodemográfico e clínico-metabólico em indivíduos jovens (abaixo de 45 anos) que sobreviveram a um infarto agudo do miocárdio não associado ao diagnóstico de hipercolesterolemia familiar e de seus familiares de primeiro grau. Estes foram comparados com um grupo controle sem história familiar de DAC.

4.2 Local do estudo

Os indivíduos envolvidos na pesquisa foram avaliados no ambulatório de endocrinologia da Unidade de Cardiometabolismo do Hospital do Coração Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Hospital de Messejana, situado na cidade de Fortaleza, Ceará, que é uma unidade terciária especializada no diagnóstico e tratamento de doenças cardíacas e pulmonares. A instituição assiste pacientes de 184 municípios do Ceará e das regiões norte e nordeste do Brasil. Caracteriza-se pelo atendimento prioritário de procedimentos de alta complexidade, incluindo cirurgia cardiovascular, transplantes cardíacos e angioplastia transluminal percutânea. Possui 303 leitos, sendo 47 destes de UTI. A instituição atua ainda como centro de ensino e pesquisa. Este estudo faz parte do programa de doutorado interinstitucional (DINTER/USP e UECE).

4.3 População e amostra do estudo

4.3.1 Tamanho da amostra

No presente estudo, foram avaliados os pacientes admitidos no hospital de Messejana, submetidos a cateterismo e obedecendo aos critérios de inclusão, no período de setembro de 2011 a janeiro de 2015. Em virtude da baixa prevalência da doença coronariana em jovens, não foi realizado cálculo amostral, sendo determinado que os pacientes objetos do estudo fossem provenientes de encaminhamentos feitos por profissionais médicos que os atendiam em outros departamentos deste hospital, e também recrutados ativamente por obtenção de dados no setor de hemodinâmica e posterior contato por telefone, solicitando seu comparecimento na unidade de endocrinologia.

4.3.2 Critérios de inclusão dos casos índices

De setembro de 2011 a janeiro de 2015, 2.603 pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio foram submetidos à cineangiocoronariografia no Hospital de Messejana. Destes 160 (6,1%) apresentavam idade inferior a 45 anos. A figura 1 mostra o fluxograma da seleção dos casos índices. Foram incluídos 103 pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de IAM estabelecido através de critérios definidos pela AHA em 2012. Estes critérios de IAM incluem a presença de elevação dos biomarcadores de necrose cardíacos, de preferência troponina T, com pelo

menos um valor acima do percentil 99 do limite superior de referência e, pelo menos um dos seguintes achados: sintomas de isquemia, elevação no segmento ST-T ou bloqueio de ramo esquerdo não presentes anteriormente, desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG, evidência de imagem revelando perda de função miocárdica ou anormalidade de movimento da parede regional recente ou identificação de trombo intracoronário à angiografia.⁸⁹ Os pacientes incluídos no estudo foram avaliados com 3 ou mais meses após o diagnóstico do IAM.

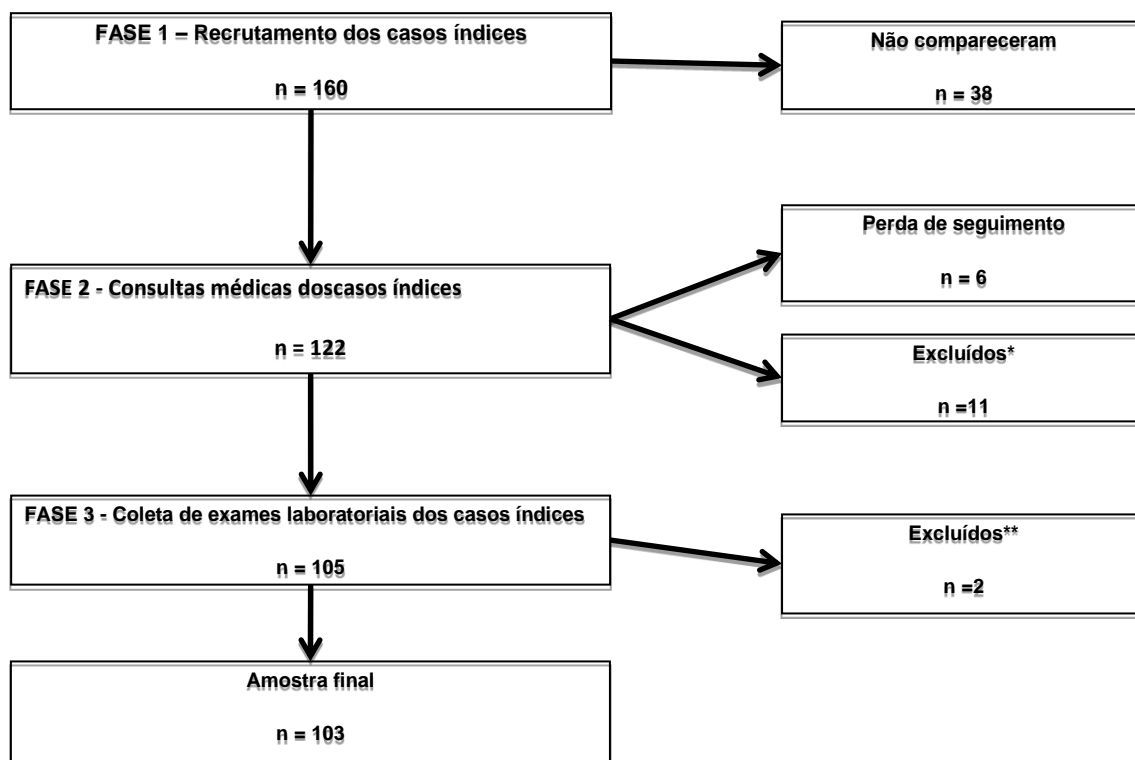


Figura 1- Fluxograma da seleção dos casos índices

Legenda da figura 1: * Excluídos 2 pacientes por coronárias normais ao estudo hemodinâmico, 1 por uso de drogas ilícitas, 1 por vasculite, 2 por pericardite, 3 por ponte miocárdica e 2 por cardiopatia congênita; ** Excluídos 2 indivíduos por suspeita de hipercolesterolemia familiar.

4.3.3 Critérios de exclusão dos casos índices

Foram excluídos pacientes que não concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1), idade inferior a 18 anos, gestantes, usuários de drogas ilícitas, pacientes com suspeita de hipercolesterolemia familiar (a partir da presença de LDL-colesterol acima de 210mg/dL)⁹⁰, em uso de medicamentos imunossupressores e corticosteróides, bem como os indivíduos que apresentassem coronárias normais à cineangiocoronariografia.

4.3.4 Seleção dos familiares de primeiro grau

Foram incluídos 166 familiares de primeiro grau dos casos índices, na faixa etária de 18 a 70 anos. Os familiares foram convidados por meio de carta-convite (anexo 2) entregue aos casos índices na ocasião da primeira consulta e/ou contato telefônico realizado pelo pesquisador. Estes indivíduos obedeceram aos mesmos critérios de exclusão dos casos índices. Além disso, foram excluídos os familiares com diagnóstico de hipotireoidismo clínico. A figura 2 mostra o fluxograma da seleção dos familiares.

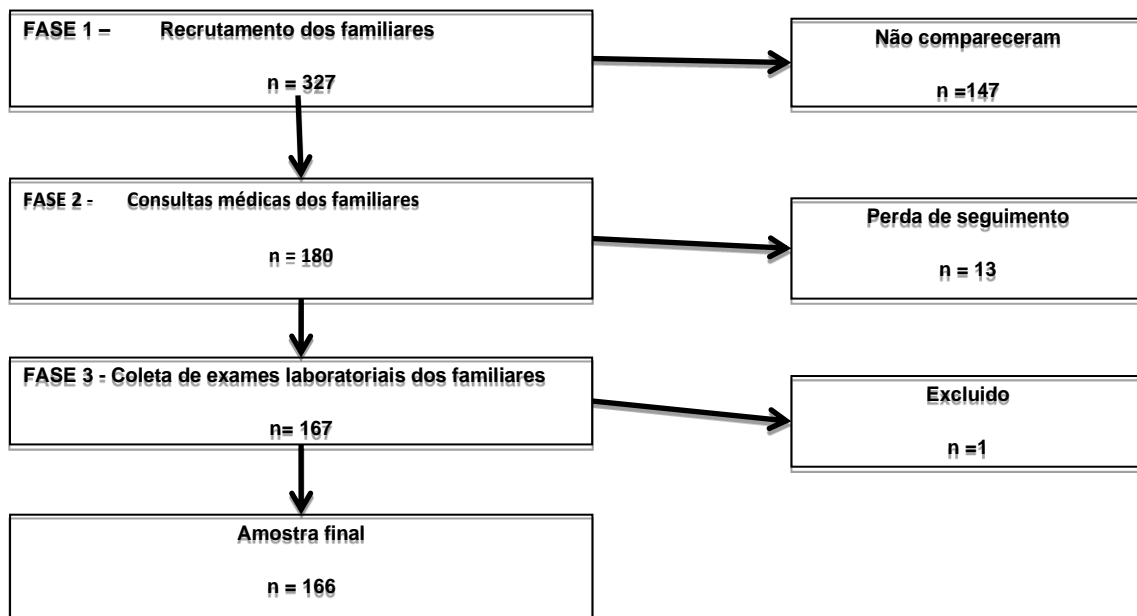


Figura 2 - Fluxograma da seleção dos familiares de primeiro grau dos casos índices

Legenda da figura 2 : Excluído 1 paciente com diagnóstico de hipotireoidismo clínico.

4.3.5 Grupo controle

O grupo controle foi constituído por 111 indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária de 18 a 57 anos, sem histórico familiar de DAC precoce. Este grupo representa indivíduos que foram recrutados em um estudo que determinou o valor de referência do TSH em amostra populacional de Fortaleza. Estes indivíduos foram pareados para sexo e idade com o grupo de familiares e casos índices.⁹¹

4.4 Coleta de dados clínicos

Todos os dados clínicos foram coletados exclusivamente pelo autor da pesquisa. As informações foram registradas em prontuário específico para o estudo e constava de anamnese clássica e exame físico completo com aferição da pressão arterial, medida da circunferência abdominal e cálculo do índice de massa corpórea (IMC). O questionário utilizado nesse estudo encontra-se no anexo 3.

Nos casos índices e nos familiares de primeiro grau foram avaliados os seguintes fatores de risco:

- a) **Tabagismo:** Foram considerados tabagistas os fumantes atuantes e os indivíduos que tinham parado de fumar há menos de três anos.⁹²

- b) **Etilismo:** Definido de acordo com os critérios da OMS: exceder o consumo aceitável de até 15 doses/semana para homens e 10 para mulheres, sendo que 1 dose equivale a aproximadamente 350 mL de cerveja, 150 mL de vinho ou 40 mL de uma bebida destilada, considerando que cada uma contém entre 10 e 15 g de etanol.⁹³

- c) **História familiar de DAC precoce:** pacientes com relato de doença coronariana em pais ou irmãos, abaixo de 55 anos em homens ou de 65 anos em mulheres.⁶

d) Dislipidemia: foram considerados portadores de dislipidemia aqueles que apresentassem algum dos critérios definidos pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose.⁹⁴

- i. **Hipercolesterolemia isolada[€]:** elevação isolada do LDL-colesterol (≥ 160 mg/dL);
- ii. **Hipertrigliceridemia isolada:** elevação isolada dos triglicerídeos (≥ 150 mg/dL) que reflete o aumento do número e/ou do volume de partículas ricas em triglicerídeo, como lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e quilomícrons;
- iii. **Hiperlipidemia mista:** valores aumentados de LDL-colesterol (≥ 160 mg/dL) e triglicerídeo (≥ 150 mg/dL). Nos casos com triglicerídeos ≥ 400 mg/dL, o cálculo do LDL-colesterol pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se, então, considerar a hiperlipidemia mista na presença de colesterol total ≥ 200 mg/dL;
- iv. **HDL-C baixo:** redução do HDL-colesterol (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL) isolada ou em associação a um aumento de LDL-colesterol ou triglicerídeo.

[€]Para pacientes em uso de estatina, o critério adotado para o LDL-colesterol na classificação da hipercolesterolemia isolada foi a presença de valores > 130 mg/dL.

e) Hipertensão arterial sistêmica: foram considerados como hipertensos os pacientes em uso de medicação anti-hipertensiva ou que apresentassem história de pressão arterial sistólica (PAS) >140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg, utilizando-se como referência a média de avaliações em pelo menos três medidas diferentes.⁹⁵

f) Avaliação do perfil glicêmico: foram considerados portadores de perfil glicêmico alterado os indivíduos que apresentassem o diagnóstico de diabetes ou pré-diabetes (condição de alto risco para o desenvolvimento de diabetes) de

acordo com os critérios definidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014/2015⁹⁶ e pela ADA (*American Diabetes Association*).⁹⁷

- i. **Pré-diabetes:** glicemia de jejum (GJ) > 100mg/dL e <126mg/dL ou tolerância à glicose diminuída (quando após sobrecarga de glicose de 75g de glicose, o valor de glicemia após 2 horas situa-se entre 140-199mg/dL) ou hemoglobina glicada (HbA1c) entre 5,7 e 6,4%.

- ii. **Diabete melito:** indivíduos com história de duas medidas de glicose plasmática de jejum em dois dias distintos >126mg/dL ou portadores de sintomas clássicos do diabetes associado à glicemia >200mg/dL ou glicemia de 2h pós-sobrecarga de 75g de glicose >200mg/dL ou HbA1c >6,5% a ser confirmada em outra coleta, dispensável em caso de sintomas ou glicemia > 200mg/dL.

- g) **Obesidade :** Este critério foi definido a partir do IMC, sendo o sobrepeso (IMC entre 25,0 e 29,9 Kg/m²) e obesidade (IMC > 30,0 Kg/m²).⁹⁸
- h) **Sedentarismo:** definido pela ausência da prática de atividade física de no mínimo 150 min por semana.⁹⁹
- i) **Síndrome metabólica:** Definida pela presença de pelo menos três critérios utilizados pelo IDF (*International Diabetes Federation*):¹⁰⁰ circunferência abdominal em homens ≥ 90 cm e em mulheres ≥ 80 cm (população da América Latina); triglicerídeos ≥ 150mg/dL ou tratamento específico para essa anormalidade lipídica; HDL-colesterol < 40mg/dL em homens ou < 50mg/dL em mulheres ou tratamento específico para essa anormalidade lipídica; PAS ≥

130mmHg ou PAD \geq 85mmHg ou tratamento para hipertensão previamente diagnosticada; GJ \geq 100mg/dL ou DM2 previamente diagnosticada.

4.5 Avaliação antropométrica

As medidas antropométricas foram realizadas em ortostase pelo mesmo examinador. Os parâmetros avaliados foram:

- a) peso em jejum com roupas leves e sem calçados;
- b) estatura sem calçados em estadiômetro;
- c) cálculo do IMC a partir do peso e estatura;
- d) circunferência abdominal (CA), medida no ponto médio entre a última costela e a espinha íliaca anterior numa posição paralela ao chão.

4.6 Classificação eletrocardiográfica e cineangiocoronariográfica dos casos índices

O estudo angiográfico foi realizado no serviço de hemodinâmica do Hospital do Coração Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, referência em cardiologia, por um grupo de hemodinamicistas certificados pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica.

1. Os critérios eletrocardiográficos adotados foram: (1) presença de supradesnivelamento do segmento ST definido através da elevação do segmento ST, não preexistente, no ponto J em duas derivações

contíguas no mínimo $\geq 0,1$ mV em todas as derivações ou à exceção de V2-V3, onde pode ser considerada elevação $\geq 0,2$ mV em homens ≥ 40 anos; $\geq 0,25$ mV em homens < 40 anos, ou $\geq 0,15$ mV em mulheres; (2) presença de infradesnivelamento do segmento ST e alterações na onda T definidos a partir do desnivelamento, não preexistente, para baixo ou na horizontal do segmento ST $\geq 0,05$ mV em duas derivações contíguas e/ou inversão da onda T $\geq 0,1$ mV em duas derivações contíguas com a presença de onda R proeminente ou relação R/S > 1 .⁸⁹

2. Classificação cineangiocoronariográfica de acordo com o percentual de obstrução da luz da artéria coronária: as lesões obstrutivas foram classificadas em não críticas, com obstrução $< 50\%$ da luz arterial, críticas, com obstrução de 50% ou mais da luz arterial e oclusivas, com obstrução total, sem fluxo através da artéria, TIMI (*thrombolysis in myocardial infarction*) zero.¹⁰¹ Os indivíduos com apenas uma lesão $> 50\%$ foram classificados como uniarteriais e diante de mais de uma lesão $> 50\%$ como multiarteriais.¹⁰²

4.7 Avaliação do risco cardiovascular pelo escore de risco de Framingham (ERF) nos familiares de primeiro grau

O ERF foi aplicado no grupo dos familiares de primeiro grau através da versão publicada no *Framingham Heart Study* 2015, que avalia o risco de doença arterial coronariana grave (infarto do miocárdio ou morte secundária a doença coronariana) em 10 anos. (<https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/coronary-heart-disease/hard-10-year-risk.php>).¹⁰³

4.8 Coleta de dados laboratoriais

Os casos índices e seus familiares de primeiro grau realizaram os seguintes exames: glicemia jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos, TSH, ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), creatinina e estimativa da taxa de filtração glomerular através do cálculo do MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

Os familiares de primeiro grau ainda realizaram o exame de PCRus.

4.8.1 Processamento e armazenamento das amostras

Todas as amostras de sangue, devidamente identificadas, foram colhidas após jejum de 12 horas, seguindo-se à centrifugação a 3000 rpm por 10 minutos para a separação do soro do plasma.

As amostras para aferição da glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos, creatinina, ALT, AST, PCRus e TSH foram processadas no laboratório do Hospital de Messejana.

4.8.2 Métodos laboratoriais

As determinações sanguíneas de colesterol total e HDL-colesterol foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico (aparelho HITACHI 917-Roche). A dosagem de triglicerídeos foi realizada pelo método GPO-PAP (aparelho HITACHI 917 - Roche). A dosagem de glicose foi realizada pelo método PAP colorimétrico (aparelho HITACHI 917 - Roche). O LDL-colesterol

foi calculado pela fórmula de Friedewald para valores < 400 mg/dl de triglicerídeos.

O TSH foi determinado por meio de imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência. Este ensaio de terceira geração foi realizado no aparelho Modular Analytics E170- Roche®

A PCRus foi analisada através de ensaio de imunoturbidimetria (aparelho ADVIA).

4.9 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Messejana com CEP 824/11. Os indivíduos do grupo IAM, assim como os seus familiares de primeiro grau, foram informados de maneira clara sobre os objetivos e importância da pesquisa desenvolvida neste trabalho. Todos os envolvidos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme a resolução número 196, de 13 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

4.10 Análise Estatística

Os dados quantitativos foram expressos em forma de média \pm DP e submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação de médias entre os grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Foi realizada análise de correlação entre as variáveis contínuas através do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman. Os dados categóricos foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual, e utilizou-se o teste

do qui-quadrado para análise bivariada, após a qual foi utilizado um modelo de regressão logística *backward stepwise* a partir de todas as variáveis que apresentaram nível de significância inferior a 0,2. A variável PCRus foi expressa em mediana e intervalo interquartil. Utilizou-se o programa SPSS 20.0. Foi considerado significativo um $p < 0,05$.

5. Resultados

5.1 Dados sociodemográficos e clínico-metabólicos da amostra

Foram incluídos no estudo 103 casos índices de IAM em indivíduos com menos de 45 anos de idade, 166 familiares de primeiro grau e 111 controles. A presença de IAM com supra-desnívelamento do segmento ST foi identificada em 75,3% dos casos índices. Dos familiares avaliados, 89,8% (149/166) eram irmãos, 5,4% (9/166) eram filhos e 4,8% (8/166) eram pais dos casos índices. Dois desses familiares (1 irmão e 1 pai) haviam apresentado IAM, aos 38 e 41 anos, respectivamente.

Quanto à escolaridade observou-se a seguinte distribuição nos casos índices e familiares, respectivamente: ensino superior (7,8 vs.10,8%), ensino médio (28,2 vs. 26,9%), ensino fundamental (62,1 vs.56,3%) e analfabetismo (1,9 vs. 6,0%).

A presença de história familiar positiva para DAC foi encontrada em 41,7% dos casos índices. A tabela 1 mostra a caracterização sócio-demográfica e metabólica dos participantes da pesquisa. Houve elevada prevalência de obesidade abdominal, DM2, dislipidemia de padrão aterogênico (principalmente HDL-colesterol baixo) e HAS entre os casos índices quando comparados aos controles. Achados similares foram identificados nos familiares de primeiro grau.

Tabela 1 - Comparação das características clínicas e laboratoriais dos casos índices, seus familiares de primeiro grau e controles (n=380).

Variáveis	Casos índices (n=103)	Familiares (n=166)	Controles (n=111)	p ¹	p ²
Idade (anos)	39,6 (5,7)	43,6 (12,6)	41,5 (6,5)	0,136	0,148
Sexo masculino	56 (54,4)	61 (36,7)	48 (43,2)	0,104	0,278
IMC>25 kg/m ²	86 (86,0)	119 (75,8)	72 (64,9)	<0,001	0,051
Tabagismo	59 (57,3)	49 (29,5)	7 (6,3)	<0,001	<0,001
Diabete melito tipo 2	43 (43,4)	31 (19,9)	2 (1,8)	<0,001	<0,001
Pré-diabetes	30 (30,3)	63 (40,4)	30 (27)	0,600	0,024
Colesterol Total > 200mg/dL	20 (19,4)	74 (44,8)	38 (34,2)	0,015	0,078
LDL-c > 130 mg/dL	19 (19,2)	62 (39,7)	26 (24,8)	0,338	0,012
HDL-c baixo*	87 (84,5)	121 (72,9)	50 (45,0)	<0,001	<0,001
Triglicérides > 150mg/dL	63 (61,2)	82 (49,4)	35 (31,5)	<0,001	0,003
Uso de estatinas	93 (90,8)	10 (5,9)	0	-	-
HAS	44 (42,7)	42 (25,3)	29 (26,1)	0,011	0,878
CA (♂ > 90 e ♀ >80cm)	87 (88,8)	132 (85,7)	95 (85,6)	0,493	0,976
Síndrome metabólica**	83 (82,2)	101 (64,7)	40 (36,0)	<0,001	<0,001
TSH > 2,5mUI/L	30 (39,0)	47 (35,1)	27 (24,1)	0,032	0,068

Resultados expressos em n(%), com exceção da idade, descrita em média±(DP). Testes utilizados: Mann-Whitney para variáveis contínuas e Qui-quadrado para variáveis categóricas. p¹: casos vs. controles. p²: familiares vs. controles. Siglas: LDL-c: lipoproteína de baixa densidade.*HDL-c baixo: lipoproteína de alta densidade com valores: ♂ < 40 mg/dL e ♀ < 50 mg/dL. HAS: hipertensão arterial sistêmica. CA: circunferência abdominal. **Síndrome metabólica definida pelos critérios da *International Diabetes Federation*. TSH: hormônio tireoestimulante.

Quando avaliado o diagnóstico de diabetes ou pré-diabetes, identificou-se que cerca de 35% dos casos índices e de 8% dos seus familiares se autorreferiram como diabéticos ou pré-diabéticos à primeira consulta. Após a avaliação laboratorial, a presença de alterações do perfil glicêmico (pré-diabetes ou diabetes) foi observada em aproximadamente 70% dos casos índices e em mais de 50% dos seus familiares. Entre os casos índices, a primeira consulta médica para avaliação cardiovascular ocorreu na vigência do primeiro episódio de IAM (86 % dos casos). No grupo de familiares, à exceção dos indivíduos que tiveram diagnóstico prévio de IAM (n=2), nenhum deles

havia sido submetido à avaliação médica direcionada ao rastreamento de doença cardiovascular.

Aproximadamente 60% dos casos índices fumava e 84% eram sedentários. Quase o dobro dos casos fumava em relação a seus familiares de primeiro grau ($p < 0,001$). Também foi elevada a presença de sedentarismo nos familiares (84,3%). Observou-se ainda nos casos índices a persistência de hábitos inadequados como o tabagismo (5,8% mantiveram o hábito de fumar) e o sedentarismo (mais de 70% permaneciam sem praticar atividade física) após o evento do IAM.

Os resultados dos exames laboratoriais e da análise comparativa entre os grupos está descrita na tabela 2. Os grupos casos e familiares apresentaram maiores médias de glicemia de jejum, triglicerídeos e TSH quando comparados aos controles. As maiores concentrações de colesterol total, colesterol não-HDL e LDL-colesterol foram observadas no grupo de familiares, e os valores de HDL-colesterol foram menores no grupo de casos e familiares em relação aos controles. Apenas 18,6% (19/103) dos casos índices tinham LDL-colesterol $< 70\text{mg/dL}$.

Além disso, foi observada a presença concomitante do HDL-colesterol baixo e elevação dos triglicerídeos em respectivamente 41,8% e 46,4% dos casos e familiares de primeiro grau.

À avaliação da estimativa da taxa de filtração glomerular pelo MDRD, não foi observado nenhum caso índice alterado e, no grupo familiar apenas 1 indivíduo apresentou valores $< 60\text{mL/min/1,73m}^2$.

Tabela 2 - Comparação dos dados laboratoriais dos casos índices, seus familiares de primeiro grau e controles (n=380).

Variáveis	Casos índices (n=103)	Familiares (n=166)	Controles (n=111)	p ¹	p ²
Glicemia de jejum (mg/dL)	124 (49,6)	103 (32,7)	94 (11,2)	<0,001	0,521
Colesterol total (mg/dL)	169 (44,3)*	196 (44,5)	190 (39,2)	<0,001	0,219
Colesterol não-HDL (mg/dL)	133 (45,6)*	157 (43,5)	141 (41,2)	0,169	0,004
LDL-colesterol (mg/dL)	98 (36,6)*	122 (36,6)	113 (35,8)	0,001	0,031
HDL-colesterol (mg/dL)	36 (12,4)	39 (10,0)	48 (14,3)	<0,001	<0,001
Triglicerídeos (mg/dL)	192 (75,1)	179 (71,2)	140 (74,3)	<0,001	0,002
TSH (mUI/L)	2,6 (1,6)	2,4 (1,6)	1,9 (1,0)	<0,001	0,002

Resultados expressos em média ± (DP). Teste utilizado: Mann-Whitney. p¹: casos vs. controle. p²: familiares vs. controle. Siglas: LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; TSH: hormônio tireostimulante.

5.2 Comparação de dados sociodemográficos e clínico-metabólicos entre os casos índices e seus familiares de primeiro grau pareados para sexo e idade

A comparação das características clínicas e laboratoriais dos casos índices e seus familiares de primeiro grau, quando pareados para sexo e idade, estão nas tabelas 3 e 4. O grupo casos apresentou maior prevalência de tabagismo, DM2 e HAS. Da mesma forma, os casos apresentavam maiores concentrações de glicemia de jejum e hemoglobina glicada. Ainda observou-se que os familiares apresentaram concentrações mais elevadas de LDL-colesterol, colesterol total e colesterol não-HDL (todos p<0,05), porém apenas 5,9% estavam sob uso de estatinas vs. 90,8% dos casos índices.

Tabela 3- Comparação das características clínicas e laboratoriais dos casos índices e seus familiares de primeiro grau pareados para sexo e idade (n=229).

Variáveis	Casos [€] (n=103)	Familiares (n=126)	p	OR (IC 95%)
Idade (em anos)	39,6 (5,7)	38,8 (8,7)	0,662	0,996 (0,962;1,030)
Sexo masculino	56 (54,4)	55 (43,7)	0,106	1,538 (0,911;2,597)
IMC>25 kg/m ²	86 (86,0)	93 (77,5)	0,107	1,783 (0,878;3,624)
Tabagismo	59 (57,3)	36 (28,6)	<0,001	3,352 (1,935;5,807)
Diabete melito tipo 2	43 (43,4)	23 (19,5)	<0,001	3,172 (1,733;5,805)
Pré-diabetes	30(30,3)	48 (40,7)	0,113	0,634 (0,361;1,115)
Colesterol Total > 200 mg/dL	20 (19,4)	51 (40,8)	0,001	0,350 (0,191;0,640)
LDL > 130 mg/dL	19 (19,2)	44 (37,3)	0,003	0,399 (0,214;0,746)
HDL-baixo*	87 (84,5)	96 (76,2)	0,120	1,699 (0,867;3,329)
Triglicerídeos> 150 mg/dL	63 (61,2)	62 (49,2)	0,071	1,629 (0,959;2,757)
HAS	44 (42,7)	24 (19,0)	<0,001	3,169 (1,754;5,728)
CA (♂ > 90 e ♀ > 80 cm)	87 (88,8)	98 (84,5)	0,361	1,453 (0,650;3,245)
Síndrome metabólica**	83 (82,2)	98 (62,3)	0,911	1,030 (0,616;1,722)
TSH > 2,5 mUI/L	30 (39,0)	36 (34,0)	0,487	1,241 (0,675;2,283)

Resultados expressos em n(%), com exceção da idade, descrita em média ± (DP). Testes utilizados: Mann-Whitney para variáveis contínuas e Qui-quadrado para variáveis categóricas. OR=Odds Ratio; IC 95% = Intervalo de Confiança da Odds Ratio 95% Siglas: LDL-c: lipoproteína de baixa densidade.*HDL-c baixo: lipoproteína de alta densidade com valores: ♂ < 40 mg/dL e ♀ < 50 mg/dL. HAS: hipertensão arterial sistêmica. CA: circunferência abdominal. **Síndrome metabólica definida pelos critérios da *International Diabetes Federation*. TSH: hormônio tireoestimulante. € Em uso de estatina

Tabela 4 - Comparação dos dados laboratoriais dos casos índices e seus familiares de primeiro grau pareados para sexo e idade (n=229).

Variáveis	Casos índices (n=103)	Familiares (n=126)	p
Glicemia de jejum (mg/dL)	124 (49,6)	100 (33,3)	0,001
Hemoglobina glicada (%)	6,9 (2,0)	6,0 (1,2)	0,015
Colesterol total (mg/dL)	169 (44)	189 (40)	<0,001
Colesterol não-HDL (mg/dL)	133 (46)	151 (38)	0,001
LDL-colesterol (mg/dL)	98 (37)	119 (36)	<0,001
HDL-colesterol (mg/dL)	36 (12)	38 (9)	0,055
Triglicerídeos (mg/dL)	192 (75)	181 (135)	0,059
TSH (mUI/L)	2,6 (1,6)	2,4 (1,9)	0,109

Resultados expressos em média ± (DP). Teste utilizado:Mann-Whitney. Siglas: LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; TSH: hormônio tireoestimulante.

5.3 Características clínicas e laboratoriais de acordo com o padrão de acometimento angiográfico dos casos índices: padrão uniarterial vs. multiarterial

5.3.1 Grupo de casos índices

Entre os casos, observou-se que 51 (49,5%) apresentaram envolvimento uniarterial e 52 (50,5%), multiarterial. Quanto à distribuição das obstruções no leito coronário ao estudo hemodinâmico, observou-se que a artéria descendente anterior foi o vaso mais acometido (obstrução maior que 50% em 72,7% dos participantes). Os demais vasos acometidos foram as artérias coronária direita (45,45%) e circunflexa (23,23%) e seus respectivos ramos.

A tabela 5 mostra os parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes infartados de acordo com a extensão angiográfica da doença coronária. Foi demonstrada maior prevalência de DM2 (OR: 2,88; IC95%:1,26-6,58) nos participantes com doença multiarterial. Não foi observada associação significativa entre o padrão de acometimento arterial e as demais variáveis analisadas.

Tabela 5 - Comparação das características clínicas e laboratoriais dos casos índices de acordo com a extensão angiográfica da doença coronária (n=103).

Variáveis	Uniarterial (n=51)	Multiarterial (n=52)	p-valor	OR (IC 95%)
Idade (anos)	38,6 (5,3)	40,6 (5,9)	0,161	1,072 (0,993;1,156)
Sexo masculino	32 (62,7)	24 (46,2)	0,091	0,509 (0,232;1,118)
Histórico Familiar de DAC	21 (41,2)	22 (42,3)	0,907	1,048 (0,479;2,293)
IMC > 25 (kg/m ²)	39 (81,2)	47 (90,4)	0,188	2,169 (0,671;7,009)
Tabagismo	29 (56,9)	30 (57,7)	0,932	1,034 (0,474;2,259)
Etilismo	7 (13,7)	1 (1,9)	0,031	0,123 (0,015;1,041)
Sedentarismo	42 (82,4)	42 (80,8)	0,836	0,900 (0,332;2,439)
Pré-diabetes	18 (36,7)	12 (24,0)	0,168	0,544 (0,228;1,299)
Diabete melito tipo 2	15 (30,6)	28 (56,0)	0,011	2,885 (1,264;6,584)
Colesterol Total > 200mg/dL	7 (13,7)	13 (25,0)	0,148	2,095 (0,759;5,781)
LDL > 130mg/dL	9 (18,4)	10 (20,0)	0,837	1,111 (0,408;3,025)
HDL-colesterol baixo*	43 (84,3)	44 (84,6)	0,966	1,23 (0,352;2,972)
Triglicérides>150mg/dL	29 (56,9)	34 (65,4)	0,375	1,433 (0,647;3,176)
HAS	18 (35,3)	26 (50,0)	0,131	1,833 (0,831;4,043)
CA (♂ > 90 e ♀ > 80cm)	39 (83,0)	48 (94,1)	0,081	3,282 (0,815;13,211)
Síndrome Metabólica**	38 (76,0)	45 (88,2)	0,108	2,368 (0,812;6,911)
TSH> 2,5mUI/L	12 (29,3)	18 (50,0)	0,063	2,417 (0,946;6,173)

Resultados expressos em n(%), com exceção da idade, descrita em média ± (DP). Testes utilizados: Mann-Whitney para variáveis contínuas e Qui-quadrado para variáveis categóricas. OR=Odds Ratio; IC 95% = Intervalo de Confiança da OddsRatio 95%. Siglas: LDL-c: lipoproteína de baixa densidade.*HDL-c baixo: lipoproteína de alta densidade com valores: ♂ < 40 mg/dL e ♀ < 50 mg/dL. HAS: hipertensão arterial sistêmica. CA: circunferência abdominal. **Síndrome metabólica definida pelos critérios da *International Diabetes Federation*. TSH: hormônio tireoestimulante.

A tabela 6 mostra os dados laboratoriais dos casos de IAM conforme a extensão angiográfica da doença coronária. Os indivíduos com DAC multiarterial apresentaram maiores valores de glicemia de jejum, hemoglobina glicada e TSH. Não foram observadas diferenças significantes quanto às demais variáveis laboratoriais analisadas.

Tabela 6 - Comparação dos dados laboratoriais dos casos índices de acordo com a extensão angiográfica da doença coronária (n=103).

Variáveis	Uniarterial (n=51)	Multiarterial (n=52)	p-valor
Glicemia de jejum (mg/dL)	113 (50)	133 (58)	0,040
Hemoglobina glicada (%)	6,4 (1,8)	7,3 (2,1)	0,023
Colesterol total (mg/dL)	168 (43)	170 (42)	0,802
Colesterol não-HDL (mg/dL)	133 (42)	132 (43)	0,926
LDL-colesterol (mg/dL)	101 (37)	95 (33)	0,367
HDL-colesterol (mg/dL)	35 (8)	38 (14)	0,360
Triglicerídeos (mg/dL)	179 (10)	204 (107)	0,092
AST (U/L)	29,5 (15,5)	30,9 (25,9)	0,330
ALT (U/L)	33,7 (18,6)	32,0 (25,9)	0,125
TSH (mUI/L)	2,4 (1,6)	2,9 (1,3)	0,010

Resultados expressos em média \pm (DP). Teste utilizado: Mann-Whitney. Siglas: LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; TSH: hormônio tireoestimulante.

A tabela 7 mostra que, após regressão logística, a presença de HAS e de DM2 foram fatores independentemente associados à presença da DAC multiarterial.

Tabela 7 - Fatores associados à extensão angiográfica da doença coronária dos casos índices (n=103) após regressão logística multivariada

Casos índices	p	OR-ajustado	IC 95%
Sexo (masculino)	0,221	1,949	0,669;5,683
Idade (anos)	0,870	0,991	0,890;1,103
IMC > 25Kg/m ²	0,587	1,543	0,323;7,376
Diabete melito tipo 2	0,028	3,280	1,137;9,458
HAS	0,030	3,372	1,124,10,114
TSH >2,5 mUI/mL	0,270	1,851	0,620;5,532

Regressão Logística. OR=Odds Ratio; IC 95% = Intervalo de Confiança da OddsRatio 95%. Siglas: HAS: hipertensão arterial sistêmica; TSH: hormônio tireoestimulante.

5.3.2 Grupo de familiares de primeiro grau dos casos índices

As tabelas 8 e 9 demonstram os parâmetros clínicos e laboratoriais dos familiares de primeiro grau dos casos índices de acordo com a extensão

angiográfica da DAC destes últimos. Não foi observada diferença significativa entre os grupos nos parâmetros estudados.

Tabela 8 - Comparação das características clínicas e laboratoriais dos familiares dos casos índices de acordo com a extensão angiográfica da doença coronária (n=166).

Variáveis	Doença Uniarterial (n=85)	Doença Multiarterial (n=81)	p-Valor	OR (IC 95%)
Idade (anos)	42,5 (13,0)	44,7 (12,1)	0,209	1,015 (0,990;1,040)
Sexo masculino	29 (34,1)	32 (39,5)	0,472	1,261 (0,670; 2,373)
IMC>25 (kg/m ²)	59 (72,0)	60 (80,0)	0,240	1,559 (0,742;3,279)
Tabagismo	21 (24,7)	28 (34,6)	0,164	1,610 (0,822;3,155)
Etilismo	3 (3,5)	5 (6,2)	0,427	1,798 (0,416;7,782)
Sedentarismo	71 (83,5)	69 (85,2)	0,769	1,134 (0,490;2,624)
Pré-diabetes	28 (35,4)	35 (45,5)	0,203	1,518 (0,798;2,888)
Diabete melito tipo 2	12 (15,2)	19 (24,7)	0,138	1,829 (0,819;4,085)
HDL-colesterol baixo*	58 (68,2)	63 (77,8)	0,167	1,629 (0,813;3,264)
Colesterol> 200mg/dL	35 (41,7)	39 (48,1)	0,403	1,300 (0,703;2,404)
LDL> 130mg/dL	28 (35,4)	34 (44,2)	0,266	1,440 (0,756;2,742)
Triglicerídeos> 150mg/dL	44 (51,8)	38 (46,9)	0,532	0,823 (0,448;1,515)
HAS	18 (21,2)	24 (29,6)	0,210	1,567 (0,774;3,175)
CA (♂ > 90 e ♀ > 80cm)	68 (85,0)	64 (86,5)	0,792	1,129 (0,456;2,795)
Síndrome Metabólica**	46 (58,2)	55 (71,4)	0,084	1,793 (0,921;3,413)
TSH> 2,5 mUI/L	20 (29,0)	27 (41,5)	0,128	1,741 (0,850;3,565)

Resultados expressos em %(n), com exceção da idade, descrita em média ± (DP). *p<0.05, teste do qui-quadrado. OR = Odds Ratio; IC 95% = Intervalo de Confiança da Odds Ratio 95%. Abreviaturas: IAM: infarto agudo do miocárdio; IMC: índice de massa corpórea; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; *HDL-colesterol baixo:(♂ < 40 mg/dL e ♀ < 50 mg/dL). HAS: hipertensão arterial sistêmica; CA: circunferência abdominal;TSH: hormônio tireoestimulante. **Síndrome metabólica definida pelos critérios da *International Diabetes Federation*;

Tabela 9 - Fatores associados à doença coronária multiarterial dos familiares de primeiro grau dos casos índices (n=166) após regressão logística multivariada.

Familiares	p	OR-ajustado	IC 95%
Sexo (masculino)	0,813	1,100	(0,500;2,419)
Idade (anos)	0,525	1,010	(0,980;1,041)
Tabagismo	0,683	1,186	(0,523;2,690)
Pré-diabetes	0,270	1,593	(0,697;3,639)
Diabete melito tipo 2	0,654	1,268	(0,449;3,580)
HDL-colesterol baixo*	0,055	2,250	(0,982;5,156)
TSH > 2,5mUI/L	0,318	1,481	(0,686;3,199)

Regressão Logística. OR=Odds Ratio; IC 95% = Intervalo de Confiança da Odds Ratio 95%. Siglas: *HDL-c baixo: lipoproteína de alta densidade com valores: ♂ < 40 mg/dL e ♀ < 50 mg/dL. TSH: hormônio tireoestimulante.

5.4 Marcadores clínicos e bioquímicos de estratificação de risco cardiovascular dos familiares de primeiro grau dos casos índices

5.4.1 Escore de Risco de Framingham

A figura 3 mostra a distribuição dos familiares de primeiro grau e dos controles de acordo com o risco cardiovascular calculado pelo escore de Framingham. Observou-se que mais de 80% dos parentes de primeiro grau foram classificados como de risco cardiovascular alto ou intermediário (p=0,000) pelo ERF, ao passo que a grande maioria dos controles foi classificada como de baixo risco.

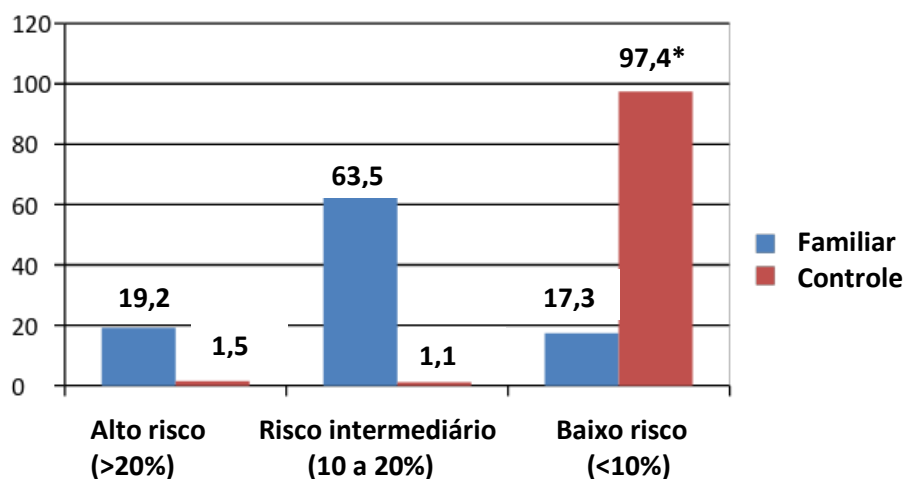


Figura 3 - Estratificação do risco cardiovascular pelo escore de risco de Framingham dos familiares de primeiro grau dos casos índices (n=166) e controles (n=111).

Resultados expressos em %. Siglas: ERF: escore de risco de Framingham; Teste utilizado: Qui-quadrado; *p=0,000.

5.4.2 Proteína C-reativa ultrasensível

A mediana de PCRus nos familiares foi de 2,0 (0,9-5,3) mg/L, sendo que 40,5% (n=94) apresentava concentrações > 3mg/L, considerados estes como indicadores de alto risco relativo de eventos cardiovasculares, sugerindo a presença de atividade inflamatória de baixo grau nessa população.¹⁰⁴ Não foi realizada comparação com os controles.

5.5 Avaliação da associação entre função tireoidiana e parâmetros clínicos e laboratoriais

Como visto anteriormente, as concentrações de TSH mostraram-se significativamente diferentes, mesmo dentro do valor de referência do método, no grupo de casos e familiares em relação aos controles. Esta elevação do

TSH não se associou às variáveis idade ($p=0,341$), sexo ($p=0,105$), glicemia de jejum ($p=0,163$), hemoglobina glicada ($p=0,182$), colesterol total ($p=0,753$), LDL-colesterol ($p=0,186$), HDL-colesterol ($p=0,399$), triglicerídeos ($p=0,299$), IMC ($p=0,330$), circunferência abdominal ($p=0,183$) e síndrome metabólica ($p=0,449$) nos casos índices.

6. Discussão

Uma elevada prevalência de fatores de risco ligados à obesidade visceral, como pré-diabetes, DM2 e dislipidemia aterogênica em indivíduos com IAM precoce e em seus familiares de primeiro grau foi o principal achado deste estudo. Os casos índices também apresentaram alta prevalência de HAS. O tabagismo foi frequentemente encontrado nos casos e em seus familiares, em relação aos controles. A forte presença de fatores de risco certamente explica o elevado risco calculado de DAC nos familiares, além da elevada prevalência de inflamação sistêmica de baixo grau, avaliada pela elevação da PCRus. De forma importante, a HAS e o DM2 associaram-se a maior extensão angiográfica da DAC nos casos índices. Quando os familiares foram pareados para sexo e idade com os casos índices, observou-se maior prevalência de tabagismo, DM2e HAS entre os indivíduos do grupo de casos. Finalmente observou-se concentração mais elevada de TSH (mesmo dentro de um valor de referência normal) nos casos e familiares, quando comparados ao grupo controle.

O presente estudo avaliou 103 casos índices de infarto do miocárdio e 166 familiares de primeiro grau, apresentando como principal peculiaridade a utilização de um critério de seleção mais restrito para os casos, que incluiu indivíduos com menos de 45 anos, de ambos os sexos. Classicamente, as diferentes diretrizes consideram o IAM precoce, quando ocorre o acometimento de homens < 55 anos e mulheres < 65 anos.⁶

No período de 2011 a 2015, apenas 6,1% das cineangiocoronariografias por IAM no Hospital de Messejana foram de indivíduos abaixo de 45 anos. Esses dados estão de acordo com os relatos da literatura que descrevem a incidência de IAM em indivíduos abaixo de 45 anos, variando entre 2 e 10% em

diferentes estudos,^{4, 5} e sendo até 8 vezes menor que em indivíduos de maior faixa etária.^{4, 5, 7}

6.1. Dados sociodemográficos e clínico-metabólicos dos casos índices

Classicamente, indivíduos do sexo masculino e com mais de 45 anos de idade são considerados portadores de um fator de risco para a DAC.¹⁰⁵ Mesmo dentre os indivíduos mais jovens com risco elevado de DAC, como aqueles com hipercolesterolemia familiar, os homens apresentam um risco relativo superior ao das mulheres.^{12, 13, 106} Esse fato decorreria da proteção hormonal que essas últimas teriam enquanto não entram no climatério.¹⁰⁷ No presente estudo, entretanto, não houve predominância significativa do sexo masculino no grupo de casos, diferentemente de estudos prévios, que ressaltam a maior prevalência masculina nos indivíduos com IAM precoce.^{12, 13} Os resultados sugeriram que as frequentes alterações metabólicas associadas à adiposidade visceral elevada, como pré-diabetes, diabetes, dislipidemia aterogênica e alta prevalência de tabagismo, tenham removido a proteção que mulheres jovens normalmente apresentam contra a DAC.

O infarto do miocárdio em jovens não constitui uma ocorrência frequente e, dessa forma, as casuísticas da literatura sobre o tema não costumam ser extensas. Zarichet al.¹⁰⁸ avaliaram 165 pacientes norte-americanos com IAM < 45 anos, dos quais aproximadamente 80% eram obesos e apresentavam pelo menos um fator de risco para a doença cardiovascular. A SM, com ou sem o DM2, estava presente em quase dois terços dos indivíduos. Diferentemente do nosso estudo, houve predominância de homens na população avaliada (85%). De forma similar, 70% fumavam, 45% eram hipertensos e 70% tinham história

familiar de DAC precoce. O colesterol alto foi encontrado em 80% dos casos, mas os mesmos não usavam estatinas. Naquele estudo não foram avaliados os familiares de primeiro grau e nem se estudou a extensão da doença angiográfica.

No que se refere aos fatores de risco modificáveis, observou-se elevada prevalência de tabagismo no grupo de casos em comparação aos controles, o que está em acordo com observações da literatura.²⁸ Outros autores, ao avaliarem casos índices com IAM precoce, também mostraram alta prevalência de tabagismo nesse grupo etário (23 a 65%) e o identificaram, juntamente da presença de história familiar, como o principal fator de risco para IAM em indivíduos abaixo de 40 anos.^{5, 15, 109} Especula-se que a interação entre o tabagismo e os defeitos da coagulação, em especial aqueles relacionados à mutação do fator V de Leiden, possa explicar porque vários estudos têm encontrado uma alta prevalência de tabagismo em pacientes jovens com IAM.¹¹⁰

A despeito da descontinuação do tabagismo estar associada com a redução do risco de DAC,¹¹¹ 5,8% (6/103) deste grupo mantiveram o hábito de fumar mesmo após o IAM.

A presença de sedentarismo foi marcante nesta população. Esse fato é confirmado por observações prévias que descrevem o sedentarismo como comportamento relacionado a um inadequado padrão alimentar, obesidade, estilo de vida inapropriado e estresse mental no grupo de jovens com IAM precoce.¹⁵ Infelizmente observamos que, mesmo após o diagnóstico da IAM precoce e risco de novos agravos cardiovasculares, a maioria dos pacientes permaneceu sedentária.

A história familiar de DAC precoce foi encontrada em cerca de 41% dos casos índices. Tal achado corrobora os dados de outros estudos, que descrevem a presença de história familiar em aproximadamente 50% dos pacientes com DAC precoce.^{15, 112} Andresdottir et al.¹¹³ descreveram, em um grupo de pacientes com DAC, que independentemente de obesidade, perfil lipídico e valores pressóricos, 16,6% dos eventos coronários foram atribuídos à presença de história familiar para DAC, sendo sugerido como fator de risco independente. Ressalta-se ainda que este risco seja mais elevado quando o parente acometido é irmão, sendo o risco proporcional ao número de irmãos acometidos.⁴

Pandey et al.⁴⁵ revisaram a associação da história familiar de DAC precoce com a presença de biomarcadores de aterosclerose nos familiares de primeiro grau de casos afetados. Nos familiares, frequentemente encontraram-se maior prevalência de calcificação da artéria coronária, aumento da espessura íntima média de carótidas e elevação da PCRus. De fato, em nossa população, 40% dos familiares apresentavam valores de PCRus > 3 mg/L, ou seja, valores associados à elevação do risco cardiovascular e que indicam a presença de inflamação subclínica de baixo grau.¹⁰⁴ A aterosclerose é doença com componente inflamatório de baixa intensidade, e o aumento da PCRus indica um elevado risco de doença cardiovascular.^{83, 84} Além disso, a PCRus elevada tem forte associação com a resistência à insulina e o risco de aparecimento de diabetes.⁸⁰ A grande prevalência de obesidade visceral nos familiares pode, em parte, explicar esses achados.

Na população avaliada neste estudo mostrou-se ainda uma prevalência de HAS (42,7%) maior que a referida por alguns autores, que previamente a

descreveram entre 10,6 e 35% nessa faixa etária em estudo.^{4, 5, 48} Importante salientar que, em um estudo brasileiro, Conti et al.¹¹ relataram que a HAS pode ser um fator de risco relevante para IAM na população jovem brasileira.

No presente estudo, uma possível justificativa para essa maior presença de HAS seria a maior prevalência dos outros elementos da SM e da obesidade visceral, os quais estão intimamente ligados à HAS.⁵³ A obesidade está diretamente envolvida na disfunção endotelial, relacionada com acúmulo de microtrombos e agregados leucocitários na circulação, o que ratifica sua importância, em interface com a hipertensão, na gênese da DAC.^{4, 5}

No que se refere ao perfil lipídico, observa-se que, apesar de a maioria dos estudos descrever a hipercolesterolemia como a alteração lipídica mais encontrada em indivíduos com DAC precoce,^{27, 114} neste estudo a principal alteração lipídica foi a presença de valores baixos de HDL-colesterol em quase 85% dos casos índices. É importante lembrar, contudo, que não se pode menosprezar o papel do LDL-colesterol alto como fator de risco para a DAC precoce, como classicamente descrito na hipercolesterolemia familiar (critério de exclusão). De fato, dois aspectos do presente estudo devem ser considerados: a exclusão de indivíduos com suspeita clínica da hipercolesterolemia familiar; e o uso de estatinas pela maioria dos casos índices na época de avaliação.

A redução do LDL-colesterol com estatinas é uma das medidas mais eficazes para prevenção da recorrência dos eventos cardiovasculares em indivíduos em prevenção secundária. Embora a maioria dos casos índices fizesse uso de estatinas, a média dos valores de LDL-colesterol foi de 100

mg/dL e apenas 20% de indivíduos tinham LDL-colesterol < 70 mg/dL, fatos totalmente inadequados, conforme as recomendações vigentes.⁹⁴

Apesar de evidência epidemiológica consistente que atribui à diminuição do HDL-colesterol um importante fator de risco aterosclerótico, seu papel exato na patogênese da DAC não está claro. No entanto, estudos recentes mostraram que não somente a gravidade de lesões angiográficas, mas também o risco de eventos cardiovasculares relacionados à baixas concentrações de HDL-colesterol são decorrentes de uma ineficaz mobilização do colesterol das artérias medida pelo teste de efluxo em macrófagos.^{115, 116}

A presença concomitante do HDL-colesterol baixo e da elevação dos triglicérides em, respectivamente, 41,8% e 46,4% dos casos e de familiares de primeiro grau caracterizou a denominada dislipidemia aterogênica.^{45, 46} Os achados deste estudo condizem com o de outros autores, que também observaram a redução do HDL-colesterol como alteração preponderante, assim como a presença de hipertrigliceridemia.^{5, 15}

A dislipidemia aterogênica é componente da SM, e os achados estão de acordo com estudos que relatam valores baixos de HDL-colesterol como fator de risco preponderante no IAM em jovens, principalmente quando associado à hipertrigliceridemia.^{5, 7, 15, 22, 34, 36} Os achados ocorreram a despeito do uso de estatinas em 90,8% dos casos e se persistirem, essas alterações, devem colaborar para recorrência de eventos cardiovasculares nos casos índices, contribuindo, de forma importante, para o denominado risco residual.⁹⁴

O uso de estatinas nos casos também justificaria valores de LDL-colesterol menores neles, quando comparados aos familiares e controles.

Foi observada elevada prevalência de alteração do perfil glicêmico nos casos índices, com cerca de 73% destes apresentando o diagnóstico de pré-diabetes ou DM2. A prevalência de diabetes, analisada isoladamente, também se demonstrou elevada (43,4%), principalmente quando comparada à população geral brasileira (prevalência aproximada de 8,7% entre indivíduos de 20 a 79 anos).⁹⁶

A despeito de publicações anteriores que reconhecem a indubitável importância do perfil glicêmico alterado na gênese da DAC, alguns estudos com grande números de pacientes apontam prevalência de diabetes inferior à deste estudo (13 e 30%).^{47, 117, 118}

O presente trabalho sugeriu que, mesmo em estágios iniciais de um perfil glicêmico alterado, previamente ao diagnóstico de diabetes, já se observou um ambiente propício ao desenvolvimento de dano cardiovascular. Estes dados condizem com evidências de outros estudos epidemiológicos e apontam para a importância de intervenções precoces, por meio da mudança de estilo de vida nesse grupo.²⁷

Ressalta-se ainda que a maioria dos pacientes desconhecia qualquer alteração do perfil glicêmico previamente ao infarto. Apenas 35% dos casos índices tinham conhecimento de diabetes ou pré-diabetes previamente a esta pesquisa. Importante enfatizar

A presença de SM (82,2%) foi muito importante neste grupo. Esse fato é confirmado por estudos que descrevem a presença de SM e de resistência à insulina em até dois terços dos pacientes com DAC precoce.^{54,108} Em contrapartida, outros autores descrevem como controverso o papel da SM e seu significado clínico como fator de risco para DAC.^{119, 120}

Quando comparados com a população saudável sem história familiar, os casos índices apresentaram maior prevalência de fatores de RCV. Esse achado corrobora os dados de Esteban⁷ et al. que, ao compararem 123 pacientes com DAC precoce com a população geral (pareados para sexo e idade), observaram diferença significativa nos fatores de risco tabagismo, DM2, hipertrigliceridemia e baixos valores de HDL-colesterol.

Importante ressaltar que os achados do presente estudo permitem dizer que a falsa segurança atribuível à tenra idade, somada ao desconhecimento do diagnóstico da DAC impede essa população de procurar aconselhamento médico,¹² fato observado no presente estudo, uma vez que nessa população, a primeira consulta médica para avaliação cardiovascular ocorreu na vigência do primeiro episódio de IAM (86 % dos casos). Esse fato é ainda mais grave nos familiares de primeiro grau, que, apesar da elevadíssima prevalência de fatores de risco similares aos encontrados nos casos, tampouco recebiam tratamento preventivo.

6.2 Dados sociodemográficos e clínico-metabólicos dos familiares de primeiro grau dos casos índices

Um achado peculiar foi a predominância do sexo feminino no grupo de familiares. Provavelmente esse fato pode ser justificado pela maior tendência das mulheres em procurar assistência médica, o que pode ter facilitado o maior aceite para participar da pesquisa.¹²¹

Dentre os 166 familiares avaliados, observou-se que, à exceção de dois indivíduos, que foram diagnosticados previamente como IAM, nenhum deles havia sido submetido a qualquer tipo de rastreamento médico, do ponto de vista cardiovascular, a despeito da história familiar de DAC precoce ser amplamente reconhecida como um importante fator de RCV (risco aumentado em duas a cinco vezes).⁸⁷ Estes resultados podem ser comparados com os publicados nos estudos ACCEPT (*American College of Cardiology Evaluation of Preventive Therapeutic*) e EUROASPIRE II (*European survey II*), nos quais foi demonstrado que o rastreamento dos familiares de primeiro grau é raramente realizado na prática clínica diária. A aplicação rotineira desse rastreamento tem sido realizada em apenas 18% dos americanos e em 6 a 11% dos europeus.¹²²⁻

124

Quando comparados com um grupo controle, evidenciou-se ainda diferença significativa na presença de SM, valores de IMC, perfil glicêmico alterado (diabetes e pré-diabetes) e dislipidemia. Estes achados devem ser ressaltados, uma vez que tais fatores têm merecido papel de destaque na aterosclerose subclínica presente nos pacientes com história familiar de DAC precoce.^{40, 41}

Um diferencial deste trabalho foi viabilizar a caracterização dos familiares quanto à presença de SM. Cada familiar foi avaliado individualmente do ponto de vista clínico e laboratorial - aspecto importante quando se compara a estudos que avaliam os participantes por meio de autorregistros.^{122, 123} Os registros de SM em familiares de primeiro grau ainda são pouco frequentes, talvez pela própria dificuldade de realizar uma avaliação antropométrica e

laboratorial em um grupo de pessoas que, até seu recrutamento considerava-se saudável.

A prevalência elevada de SM presente nos casos índices também foi observada nos familiares (64,7%) e deve ser enfatizada, uma vez que existem evidências fortes da existência de uma base genética para os componentes da SM. Portanto, indivíduos com história familiar de SM podem ser considerados como de elevado RCV e devem ser submetidos a esforços preventivos para a redução desses fatores de risco.⁵⁶

Uma elevada prevalência (75,6%) de indivíduos com sobrepeso/obesidade ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) foi encontrada neste grupo, fato ratificado por estudos que descrevem, em indivíduos com história familiar de DAC, valores de IMC mais elevados, mesmo em faixas etárias mais jovens.¹²⁵⁻

127

De forma semelhante ao encontrado nos casos índices, foi observada maior prevalência (60,4%) de perfil glicêmico alterado (DM2 e pré-diabetes) nos familiares de primeiro grau, quando comparado ao grupo controle deste estudo (28,8%). A prevalência de DM2 nos familiares (19,9%) também foi maior que a descrita na população brasileira, fato que sugere a influência genética e possivelmente de hábitos de vida enraizados nas famílias estudadas.³⁸

Em contrapartida, alguns autores referem alterações glicêmicas em menos de 10% dos familiares de primeiro grau.¹²⁵ A elevada presença de sobrepeso/obesidade e SM neste grupo possivelmente justifica este achado. Além disso, é importante discutir que estudos em familiares que obtêm os

dados a partir de autorregistro podem estar subestimando esse diagnóstico, devido a subjetividade do instrumento.^{123,124} Nesta pesquisa, apenas 13 familiares (7,8%) se autorreferiram diabéticos ou pré-diabéticos à primeira consulta, ao passo que, após avaliação laboratorial, a presença de alterações do perfil glicêmico foi observada em mais de 50% dos familiares de primeiro grau.

No que se refere ao perfil lipídico, observou-se a presença de baixos valores de HDL-colesterol e valores elevados de triglicerídeos nos familiares. Esse perfil está possivelmente relacionado à maior prevalência de SM neste grupo, caracterizada pela presença da dislipidemia aterogênica.^{45, 46}

Classicamente, a hiperlipidemia familiar combinada (HFC) foi descrita como uma entidade associada à DCV precoce, que se agregava em famílias e se caracterizava por diferentes padrões de perfil lipídico nos casos afetados e em seus familiares. O perfil mais frequentemente encontrado era de dislipidemia de padrão aterogênico com elevação das concentrações de apolipoproteína B.¹²⁸ Diferentemente da hipercolesterolemia familiar, na HFC o perfil lipídico poderia sofrer importante influência do meio ambiente, como alimentação, excesso de peso e atividade física. Em muitos casos, a dislipidemia se associa à obesidade visceral, à resistência à insulina e ao DM2. No entanto, recentemente, colocou-se em dúvida a existência da HFC como uma entidade própria, devido a sua heterogeneidade fenotípica, além do fato de não ter sido encontrado um padrão genético característico, que poderia explicar essa doença.¹²⁹ Não se descarta, porém, um componente genético para o aparecimento precoce dos componentes da SM em diversas famílias.¹³⁰

Por outro lado, ao contrário do observado neste estudo, diversos autores revelam a presença de hipercolesterolemia como principal anormalidade lipídica em familiares de primeiro grau. Mulders et al.¹²⁷ ao compararem indivíduos com e sem história familiar positiva para DAC, descreveram uma maior incidência de valores elevados de colesterol total e LDL-colesterol. Esses achados também foram reproduzidos por Hurrell et al.¹²⁶ que, ao avaliarem 158 familiares, identificaram a presença de hipercolesterolemia em 47% dos casos. Saghafi et al.¹²⁵ estudaram 144 familiares e descreveram a prevalência de concentrações elevadas de LDL-colesterol, baixas concentrações de HDL-colesterol e concentrações elevadas de triglicerídeos, compatíveis com o perfil dos pacientes com SM.

Ainda que os familiares tenham apresentado menor prevalência de HAS que os casos índices, esse fator de risco é reconhecido como importante nesse grupo e corrobora os resultados de estudos prévios, que mostram prevalência de HAS entre 29 a 49% dos familiares de primeiro grau de indivíduos com DAC precoce.¹²⁵⁻¹²⁷

Todos os fatores anteriormente expostos caracterizam estes familiares como indivíduos sob maior risco cardiovascular e, neste contexto, é importante ressaltar a presença de hábitos de vida inadequados, como o tabagismo e o sedentarismo, que se somam ou até mesmo contribuem para o surgimento desses fatores.^{5,30,36}

A elevada prevalência de sedentarismo, já demonstrada nos casos índices, também foi encontrada nos familiares de primeiro grau (84,3%). Esta observação nos leva a discussão de que os fatores de risco advindos do estilo

de vida representam caminhos não genômicos, pelos quais a presença da história familiar influencia no risco de DCV neste grupo.¹³¹⁻¹³³ Os estudos, no entanto, são inconsistentes, não sendo claros na identificação da associação entre história familiar e parâmetros advindos do estilo de vida.

No que se refere ao tabagismo, importante fator de risco na gênese da DAC precoce,^{5,30,32} observou-se elevada prevalência (29,5%) nos familiares quando comparados ao grupo controle (6,3%), à semelhança do que foi encontrado por outros autores que descreveram tabagismo entre 24 a 35% nos familiares de primeiro grau de indivíduos com DAC precoce.¹²⁵⁻¹²⁷

Diante do exposto, parece claro que existem fatores que se agregam dentro de um contexto familiar, no que se refere ao risco de DAC. É difícil determinar se os fatores genéticos ou ambientais, ou ambos, explicam esta associação, uma vez que os indivíduos compartilham do mesmo ambiente familiar, pelo menos na primeira parte de suas vidas. Essa convivência deve realmente ter importância, pois se observa, em outros estudos, que as esposas de indivíduos acometidos por DAC apresentam concordância de fatores de risco para DCV, sem nenhum envolvimento genético.¹²⁸

6.3 Marcadores de estratificação de risco cardiovascular (RCV) dos familiares de primeiro grau dos casos índices

Observou-se que 80% dos familiares de primeiro grau foram classificados como com RCV alto ou intermediário pelo ERF em 10 anos. Esse achado demonstrou uma proporção significativa de indivíduos com elevado

risco neste grupo, principalmente porque, ao serem comparados com o grupo controle, pareados para idade e sexo, observou-se que apenas 2,6% destes controles apresentaram risco alto ou intermediário. Chama ainda mais atenção o fato de serem indivíduos jovens, para os quais o ERF geralmente subestima o risco em 10 anos - as equações de risco dependem da idade em anos. O agregado de fatores de risco certamente justifica os achados.

Um dado importante deste estudo foi a presença de cerca de 40% dos familiares com valores de PCRus que os colocariam em categoria de risco relativo elevado para doença cardiovascular. Esse dado constata os resultados apresentados por Margaglione et al.⁸⁶ que demonstraram, em grande estudo populacional, relação entre os valores de PCRus e história familiar de IAM.

Outros autores, ao compararem a PCRus de 100 familiares de primeiro grau de casos com DAC a uma população sem história familiar, demonstraram que a PCRus foi um bom preditor de RCV nesse grupo.⁷⁹ Importante ressaltar que outro estudo descreveu valores elevados de PCRus em pessoas saudáveis com pelo menos um parente com histórico de IAM, quando comparados àqueles sem história familiar.¹³⁹ Os dados acima sinalizam a importância da inflamação de baixo grau na patogênese da DAC precoce e de origem familiar.

6.4 Padrão de acometimento angiográfico coronário: uniarterial vs multiarterial

Diversos autores discutem como sendo incomum a doença coronária multiarterial em indivíduos com IAM precoce. Embora estudos prévios relatem que o acometimento coronário em indivíduos jovens seja principalmente do tipo uniarterial, com aterosclerose coronariana de menor extensão,^{5, 7, 13, 15-18} este estudo não demonstrou uma predominância significativa quanto ao padrão de envolvimento coronário uni ou multiarterial.

A coronária mais acometida no presente estudo foi a artéria descendente anterior e a manifestação eletrocardiográfica do IAM mais comumente observada foi o supradesnivelamento do segmento ST da parede anterior, achados condizentes com a literatura.^{7, 15, 17, 21, 22}

Após busca na literatura médica, não foram encontrados estudos com desenho equivalente ao da presente pesquisa. Publicações anteriores, que especularam potenciais fatores de risco relacionados à extensão da doença aterosclerótica coronariana, avaliaram, em sua maioria, pacientes com IAM precoce vs. IAM tardio. Nesses estudos, os pacientes com acometimento multiarterial manifestaram como principal fator de risco a presença de DM2 e HAS, e os pacientes com acometimento uniarterial apresentaram o tabagismo e a história familiar positiva como principais fatores de risco para DAC.^{4, 13, 18, 32}

Na população estudada, quando os casos índices foram comparados de acordo com a extensão do acometimento coronário, os elementos HAS e DM2 apresentaram-se como fatores de risco associados de forma independente com o desenvolvimento da DAC multiarterial, o que nos faz refletir que indivíduos, mesmo numa faixa etária mais jovem, ao se apresentarem com

envolvimento de múltiplos vasos, mostraram ser possuidores dos mesmos fatores de risco inerentes ao grupo que enfarta em idades mais avançadas, circunstância na qual predomina a DAC multiarterial.^{13,36}

Outros autores também discutem aspectos semelhantes ao da presente pesquisa, a exemplo de Gehani et al.¹³⁴ que, ao compararem indivíduos com IAM e coronárias normais vs. doença coronária multiarterial, mas sem IAM, observaram que o DM2 mais do que o tabagismo foi o fator de risco dominante no grupo multiarterial. Ainda neste contexto, Mlyamoto et al.³² ao avaliarem 37 pacientes com DAC (<40 anos) vs. indivíduos idosos, relataram que os jovens com DAC multiarterial apresentaram maior incidência de HAS, valores elevados de colesterol total e menores concentrações de HDL-colesterol, enquanto nos indivíduos com acometimento uniarterial, o tabagismo foi o fator mais frequente.

No presente estudo, não foram encontrados parâmetros clínicos e nem laboratoriais que discriminassem os familiares de primeiro grau, quando avaliados de acordo com a extensão angiográfica dos casos índices. A homogeneidade desses indivíduos justifica tais achados, mas explorações posteriores, com outros biomarcadores necessitam ser realizadas nesse grupo de indivíduos.

6.5 Relação entre a função tireoidiana e fatores de risco cardiovascular nos casos índices e seus familiares de primeiro grau

O presente estudo demonstrou que, apesar de os valores de TSH estarem dentro do valor de referência do método, estes foram mais elevados

nos casos índices e familiares, quando comparados à população controle, assim como nos casos índices com DAC multiarterial. Ressalta-se que até este momento não é do nosso conhecimento a existência de estudos que avaliaram a função tireoidiana em familiares de primeiro grau com DAC precoce e sua relação com risco cardiovascular. Entretanto é importante enfatizar que o TSH não discriminou a extensão angiográfica da DAC nos casos índices, bem como nos respectivos familiares de primeiro grau.

Diversos estudos reconhecem a relação entre valores de TSH mais elevados, mesmo dentro de um valor de referência normal, e o risco cardiovascular, mas em geral correlacionam este achado ao fato destes valores de TSH estarem associados com o diagnóstico de SM ou elementos definidores desta.^{63, 70, 71, 135} É possível que esta observação esteja em acordo com as ações dos hormônios tireoidianos no sistema cardiovascular. Sabe-se que o miocárdio e o tecido vascular endotelial têm receptores para tais hormônios e são sensíveis a mudanças nas concentrações séricas dos mesmos, ainda que em mínimas variações.^{68, 69} Essas observações levam a discussão se os valores séricos de TSH contribuem para um ambiente de maior risco cardiovascular. No entanto, no presente estudo, os valores de TSH não se associaram com idade, sexo e marcadores metabólicos quando avaliados no grupo de casos índices.

Em contrapartida, ressalta-se que o desenho desta pesquisa não permitiu estabelecer relações causais entre valores de TSH e desfechos cardiovasculares e metabólicos, sendo necessários outros estudos, com desenho adequado, para explorar e elucidar tais achados.

7. Limitações

Dentre nossas limitações, está o fato de se tratar de estudo transversal, não sendo possível estabelecer relações de causa-efeito.

Também deve ser mencionado que alguns pacientes foram referenciados pelos médicos da emergência após suspeição de SCA por meio da análise da história clínica, ECG e/ou enzimas, mas nem todos estavam de posse do laudo do cateterismo, havendo encaminhamentos errôneos. Além disso, houve dificuldades na adesão dos colegas da emergência no encaminhamento desses pacientes ao ambulatório de endocrinologia.

Não existia prontuário eletrônico no Hospital de Messejana, dificultando em demasia a obtenção de dados referentes às condições de admissão e alta hospitalar. Além disso, os registros do senso do serviço de hemodinâmica trazem informações incompletas, o que, por sua vez traz prejuízo à busca ativa dos pacientes. Portanto, provavelmente não foi possível conhecer e avaliar 100% da real casuística de pacientes com IAM precoce admitidos neste período.

Houve grande dificuldade de adesão dos familiares para o comparecimento às consultas e exames, já que não se sentiam doentes. Apesar de carta e contato telefônico, apenas 55% dos convidados compareceram à consulta médica.

Havia falta de insumos laboratoriais, de modo imprevisível, para as análises bioquímicas no laboratório do Hospital de Messejana, o que não permitiu a obtenção de 100% dos dados bioquímicos.

Além disso, em algumas situações, os pacientes foram reconvocados para reanálise laboratorial por intercorrências pré-analíticas, mas não retornaram ao estudo.

Outra limitação laboratorial foi a falta de avaliação de marcadores de auto-imunidade tireoidiana.

Não foi possível a comparação dos níveis de hemoglobina glicada com o controle por falta de registros deste analito neste grupo.

Por fim, o tamanho amostral e o desenho do estudo não permitiram maiores conclusões, no que se referiu ao papel da função tireoidiana no contexto cardiovascular em estudo.

8. Conclusão

Os principais achados deste estudo foram:

Uma elevada prevalência de fatores de risco ligados à obesidade visceral, como pré-diabetes, diabetes melito tipo 2, dislipidemia aterogênica, hipertensão arterial sistêmica e hábitos de vida inadequados, em indivíduos com infarto agudo do miocárdio < 45 anos e em seus familiares de primeiro grau, em comparação aos controles;

Hipertensão arterial sistêmica e o diabetes melito tipo 2 associaram-se à maior extensão angiográfica da doença arterial coronariana nos casos índices;

Os familiares de primeiro grau, a despeito de comporem grupo de reconhecido risco cardiovascular, não foram previamente submetidos à avaliação médica pertinente, até a presente pesquisa. Essa observação reflete a falha do atendimento médico, visando à prevenção da doença cardiovascular nesses familiares;

Por fim, as concentrações do hormônio estimulante da tireoide, embora dentro do valor de referência do método, foram mais elevados nos casos índices e em seus familiares de primeiro grau, em relação aos controles.

9. Referências Bibliográficas

1. Gillum RF. Trends in acute myocardial infarction and coronary heart disease death in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(6):1273-7.
2. Guimarães HP, Avezum Á, Piegas LS. Epidemiologia do infarto agudo do miocárdio. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006;16(1):1-7.
3. Fullhaas JU, Rickenbacher P, Pfisterer M, Ritz R. Long-term prognosis of young patients after myocardial infarction in the thrombolytic era. *Clin Cardiol*. 1997;20(12):993-8.
4. Al-Murayeh MA, Al-Masswary AA, Dardir MD, Moselhy MS, Youssef AA. Clinical presentation and short-term outcome of acute coronary syndrome in native young Saudi population. *J Saudi Heart Assoc*. 2012;24(3):169-75.
5. Jamil G, Jamil M, Alkhazraji H, Haque A, Chedid F, Balasubramanian M, et al. Risk factor assessment of young patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Dis*. 2013;3(3):170-4.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.
7. Esteban MR, Montero SM, Sánchez JJA, Hernández HP, Pérez JJG, Afonso JH, et al. Acute Coronary Syndrome in the Young: Clinical Characteristics, Risk Factors and Prognosis. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2014;8:61-7.
8. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
9. Johnston SS, Curkendall S, Makenbaeva D, Mozaffari E, Goetzel R, Burton W, et al. The direct and indirect cost burden of acute coronary syndrome. *J Occup Environ Med*. 2011 ;53(1):2-7.
10. Furukawa Y, Ehara N, Taniguchi R, Haruna Y, Ozasa N, Saito N, et al. Coronary risk factor profile and prognostic factors for young Japanese patients undergoing coronary revascularization. *Circ J*. 2009;73(8):1459-65.
11. Conti RAS, Solimene MC, Luz PLd, Benjó AM, Lemos Neto PA, Ramires JAF. Comparison between young males and females with acute myocardial infarction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2002;79:518-25.
12. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med*. 1984;311(18):1144-7.
13. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Grace N. Myocardial infarction in young adults: Angiographic characterization, risk factors and prognosis (coronary artery surgery study registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(3):654-61.
14. Duarte EC, Barreto SM. Transição demográfica e epidemiológica: a Epidemiologia e Serviços de Saúde revisita e atualiza o tema. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2012;21:529-32.
15. Wang J, Liu ZQ, He PY, Yang YC, Zhang L, Muhuyati. Analysis of the risk factors and characteristics of coronary artery disease of Han, Uygur and Kazak patients with acute myocardial infarction in Xinjiang district. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):2831-8.
16. Pineda J, Marin F, Roldan V, Valencia J, Marco P, Sogorb F. Premature myocardial infarction: clinical profile and angiographic findings. *Int J Cardiol*. 2008;126(1):127-9.
17. Colkesen AY, Acil T, Demircan S, Sezgin AT, Muderrisoglu H. Coronary lesion type, location, and characteristics of acute ST elevation myocardial infarction in young adults under 35 years of age. *Coron Artery Dis*. 2008;19(5):345-7.
18. Uddin SN, Begum F, Malik F, Rahman S. Coronary artery disease in young patients: clinical review and risk factor analysis. *Mymensingh Med J*. 2003;12(1):3-7.
19. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Erbel R, Nafe B, Brennecke R, Meyer J. Ten-year outcome after coronary angioplasty in patients with single-vessel coronary artery disease and comparison with the results of the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Am J Cardiol*. 2000;85(3):321-6.

20. Burkart F, Salzmann C. Angiographic Findings in Postinfarction Patients Under the Age of 35. In: Roskamm H, editor. *Myocardial Infarction at Young Age*: Springer Berlin Heidelberg; 1981. p. 56-60.
21. Prajapati J, Jain S, Virpariya K, Rawal J, Joshi H, Sharma K, et al. Novel atherosclerotic risk factors and angiographic profile of young Gujarati patients with acute coronary syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(7):584-8.
22. Chen L, Chester M, Kaski JC. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest*. 1995;108(2):364-9.
23. Sabatine MS, Blake GJ, Drazner MH, Morrow DA, Scirica BM, Murphy SA, et al. Influence of race on death and ischemic complications in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes despite modern, protocol-guided treatment. *Circulation*. 2005;111(10):1217-24.
24. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368(9536):647-58.
25. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
26. Mahonen M, McElduff P, Dobson A, Kuulasmaa K, Evans A. Current smoking and the risk of non-fatal myocardial infarction in the WHO MONICA Project populations. *Tobacco Control*. 2004;13(3):244.
27. Kannel WB MD, Castelli WP. Latest perspectives on cigarette smoking and cardiovascular disease: The Framingham Study. *J Cardiac Rehabil* 1984;4:267-77.
28. Panagiotakos DB, Rallidis LS, Pitsavos C, Stefanadis C, Kremastinos D. Cigarette smoking and myocardial infarction in young men and women: a case-control study. *Int J Cardiol*. 2007;116(3):371-5.
29. Superko HR. Did grandma give you heart disease? The new battle against coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998;82(9a):34q-46q.
30. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010;466(7307):707-13.
31. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet*. 2013;381(9874):1293-301.
32. Miyamoto S, Goto Y, Sumida H, Yasuda S, Matsumoto T, Morii I, et al. [Risk factors and physical activity levels at the onset of acute myocardial infarction in young men]. *J Cardiol*. 2000;36(2):75-83.
33. Akosah KO, Gower E, Groon L, Rooney BL, Schaper A. Mild hypercholesterolemia and premature heart disease: do the national criteria underestimate disease risk? *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1178-84.
34. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(8):655-66.
35. Malmberg K, Bavenholm P, Hamsten A. Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a young age. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(3):592-9.
36. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *Jama*. 2009;302(18):1993-2000.
37. Sarr M, Ba DM, Ndiaye MB, Bodian M, Jobe M, Kane A, et al. Acute coronary syndrome in young Sub-Saharan Africans: a prospective study of 21 cases. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:118.
38. Wilson BJ, Qureshi N, Santaguida P, Little J, Carroll JC, Allanson J, et al. Systematic review: family history in risk assessment for common diseases. *Ann Intern Med*. 2009;151(12):878-85.
39. Wood D. Established and emerging cardiovascular risk factors. *Am Heart J*. 2001;141(2 Suppl):S49-57.
40. Kang MK, Chang HJ, Kim YJ, Park AR, Park S, Jang Y, et al. Prevalence and determinants of coronary artery disease in first-degree relatives of premature coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2012;23(3):167-73.

41. Wang TJ, Nam BH, D'Agostino RB, Wolf PA, Lloyd-Jones DM, MacRae CA, et al. Carotid intima-media thickness is associated with premature parental coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;108(5):572-6.
42. Hong SJ, Chang HJ, Park S, Kang DR, Shin S, Cho IJ, et al. Impact of atorvastatin treatment in first-degree relatives of patients with premature coronary artery disease with endothelial dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Clin Cardiol*. 2013;36(8):480-5.
43. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis*. 1998;140(2):199-270.
44. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 1994;15(10):1300-31.
45. Pandey AK, Pandey S, Blaha MJ, Agatston A, Feldman T, Ozner M, RD Santos et al. Family history of coronary heart disease and markers of subclinical cardiovascular disease: where do we stand? *Atherosclerosis*. 2013;228(2):285-94.
46. Henareh L, Agewall S. 2-h postchallenge plasma glucose predicts cardiovascular events in patients with myocardial infarction without known diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11:93.
47. Voller H, Reibis R, Pittrow D, Jannowitz C, Wegscheider K, Karmann B, et al. Secondary prevention of diabetic patients with coronary artery disease in cardiac rehabilitation: risk factors, treatment and target level attainment. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(4):879-90.
48. Aggarwal A, Aggarwal S, Sharma V. Cardiovascular Risk Factors in Young Patients of Coronary Artery Disease: Differences over a Decade. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014;6(3):169-73.
49. Reibis R, Treszl A, Wegscheider K, Bestehorn K, Karmann B, Voller H. Disparity in risk factor pattern in premature versus late-onset coronary artery disease: a survey of 15,381 patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:473-81.
50. Sampaio MF. Função endotelial em adultos jovens com infarto do miocárdio. Influências ambientais e genéticas [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
51. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):403-14.
52. Lee MG, Jeong MH, Ahn Y, Chae SC, Hur SH, Hong TJ, et al. Impact of the metabolic syndrome on the clinical outcome of patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *J Korean Med Sci*. 2010;25(10):1456-61.
53. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. Trend in the prevalence of the metabolic syndrome and its impact on cardiovascular disease incidence: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2006;29(3):625-30.
54. Chung EH, Curran PJ, Sivasankaran S, Chauhan MS, Gossman DE, Pyne CT, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients < or =45 years of age with acute myocardial infarction having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2007;100(7):1052-5.
55. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-6.
56. Lipińska A, Koczej-Bremer M, Jankowski K, Kaźmierczak A, Cierzyński M, Oupokrzewińska A, et al. Does family history of metabolic syndrome affect the metabolic profile phenotype in young healthy individuals? *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:75.
57. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Lesperance J, et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol*. 2004;93(2):159-64.
58. Levantesi G, Macchia A, Marfisi R, Franzosi MG, Maggioni AP, Nicolosi GL, et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(2):277-83.

59. Feinberg MS, Schwartz R, Tanne D, Fisman EZ, Hod H, Zahger D, et al. Impact of the metabolic syndrome on the clinical outcomes of non-clinically diagnosed diabetic patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;99(5):667-72.
60. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Laurent Y, Janin-Manificat L, L'Huillier I, et al. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1192-8.
61. Schwartz GG, Olsson AG, Szarek M, Sasiela WJ. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome: an analysis of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) trial. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2508-13.
62. Jover A, Corbella E, Munoz A, Millan J, Pinto X, Mangas A, et al. [Prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with acute coronary syndrome]. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(7):579-86.
63. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):491-6.
64. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Jr., Stampfer MJ, Willett WC, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 2003;348(2):109-18.
65. Schroder H, Masabeu A, Marti MJ, Cols M, Lisbona JM, Romagosa C, et al. Myocardial infarction and alcohol consumption: a population-based case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(8):609-15.
66. Leong DP, Smyth A, Teo KK, McKee M, Rangarajan S, Pais P, et al. Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. *Circulation.* 2014;130(5):390-8.
67. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344(7):501-9.
68. Pantos C, Mourouzis I, Galanopoulos G, Gavra M, Perimenis P, Spanou D, et al. Thyroid hormone receptor alpha1 downregulation in postischemic heart failure progression: the potential role of tissue hypothyroidism. *Horm Metab Res.* 2010;42(10):718-24.
69. Pingitore A, Chen Y, Gerdes AM, Iervasi G. Acute myocardial infarction and thyroid function: new pathophysiological and therapeutic perspectives. *Ann Med.* 2012;44(8):745-57.
70. Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV. New insights into the role of thyroid hormone in cardiac remodeling: time to reconsider? *Heart Fail Rev.* 2011;16(1):79-96.
71. Lee YK, Kim JE, Oh HJ, Park KS, Kim SK, Park SW, et al. Serum TSH Level in Healthy Koreans and the Association of TSH with Serum Lipid Concentration and Metabolic Syndrome. *Korean J Intern Med.* 2011;26(4):432-9.
72. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4236-40.
73. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(2):138-40.
74. Oh JY, Sung YA, Lee HJ. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. *Korean J Intern Med.* 2013;28(2):180-6.
75. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1533-8.
76. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study. *J Intern Med.* 2006;260(1):53-61.
77. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(2):181-6.

78. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Toftler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2631-9.
79. G RK, K MS, G KK, Kurapati M, M S, T MA, et al. Evaluation of Hs-CRP levels and interleukin 18 (-137G/C) promoter polymorphism in risk prediction of coronary artery disease in first degree relatives. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120359.
80. Dehghan A, Kardys I, de Maat MP, Uitterlinden AG, Sijbrands EJ, Bootsma AH, et al. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes*. 2007;56(3):872-8.
81. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB, Sr., Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(21):2473-8.
82. Ridker P, Rifai N, Koenig W, Blumenthal RS. C-reactive protein and cardiovascular risk in the Framingham Study. *Archives of internal medicine*. 2006;166(12):1327-8.
83. Sepulveda JL, Mehta JL. C-reactive protein and cardiovascular disease: a critical appraisal. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20(5):407-16.
84. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
85. Shah T, Casas JP, Cooper JA, Tzoulaki I, Sofat R, McCormack V, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol*. 2009;38(1):217-31.
86. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Vecchione G, Grandone E, Di Minno G. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(1):198-203.
87. Geluk CA, Halkes CJ, De Jaegere PP, Plokker HW, Cabezas MC. Coronary risk factors and metabolic disorders in first-degree relatives of normocholesterolaemic patients with premature atherosclerosis. *Neth Heart J*. 2006;14(4):125-31.
88. Wajchenberg BL. Etiopatogenia do diabetes mellitus do tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1998;42(5):333-50.
89. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
90. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101-7.
91. Castelo MHCG. Relação entre os elementos definidores da síndrome metabólica e a função tireoidiana em indivíduos com eutireoidismo da população de Fortaleza-CE [Dissertação]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2010.
92. Dobson AJ, Alexander HM, Heller RF, Lloyd DM. How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline? *J Clin Epidemiol*. 1991;44(11):1247-53.
93. World Health Organization (WHO). Global Status Report on Alcohol 2004 [Internet]. Geneva: Switzerland 2004 [cited 2015 jul 2]. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol/en/.
94. Xavier H, Izar M, Faria Neto J, Assad M, Rocha V, Sposito A, et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;101(4):1-20.
95. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007;89:e24-e79.
96. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes Da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014 - 2015 [Internet]. SBD; 2015 [cited 2015 jul 2]. Available from: <http://www.diabetes.org.br/images/2015/area-restrita/diretrizes-sbd-2015.pdf>.
97. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S5-13.
98. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009 - 2010 [Internet]. ABESO; 2010 [cited 2015 jul 7]. Available from: http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf.

99. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(2):459-71.
100. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas*, 6th edn 2013 [Internet]. Brussels: Belgium; IDF; 2013 [cited 2015 jul 7]. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
101. Pereira JL, Sakae TM, Machado MC, Castro CM. TIMI risk score for acute myocardial infarction according to prognostic stratification. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2009;93(2):105-12.
102. Zago AC, Sousa AG, Sousa JE. Evolução da intervenção percutânea para o tratamento da doença coronária multiarterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2002;78(2):250-60.
103. Framingham Heart Study [Internet] Hard Coronary Disease (10 - year risk) [cited 2015 jul 9]. Available from: <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/coronary-heart-disease/hard-10-year-risk.php>
104. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511.
105. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto J, Piegas L, Barbosa C, Franci A, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007)-Atualização 2013/2014. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2014;102(3):01-75.
106. Youngblom E, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia [Internet]. Gene Review 2014 [cited 2015 jul 7]. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884/?report=reader>
107. Ostadal B, Netuka I, Maly J, Besik J, Ostadalova I. Gender differences in cardiac ischemic injury and protection--experimental aspects. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009;234(9):1011-9.
108. Zarich S, Luciano C, Hulford J, Abdullah A. Prevalence of metabolic syndrome in young patients with acute MI: does the Framingham Risk Score underestimate cardiovascular risk in this population? *Diab Vasc Dis Res.* 2006;3(2):103-7.
109. Panwar RB, Gupta R, Gupta BK, Raja S, Vaishnav J, Khatri M, et al. Atherothrombotic risk factors & premature coronary heart disease in India: A case-control study. *Indian J Med Res.* 2011;134(1):26-32.
110. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation.* 1998;97(11):1037-41.
111. Gottlieb S, Fallavollita J, McDermott M, Brown M, Eberly S, Moss AJ. Cigarette smoking and the age at onset of a first non-fatal myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 1994;5(8):687-94.
112. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J.* 1997;18(10):1569-82.
113. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur Heart J.* 2002;23(21):1655-63.
114. Schoenenberger AW, Radovanovic D, Stauffer JC, Windecker S, Urban P, Niedermaier G, et al. Acute coronary syndromes in young patients: presentation, treatment and outcome. *Int J Cardiol.* 2011;148(3):300-4.
115. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364(2):127-35.
116. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2383-93.
117. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009;373(9667):929-40.

118. Philips B, de Lemos JA, Patel MJ, McGuire DK, Khera A. Relation of family history of myocardial infarction and the presence of coronary arterial calcium in various age and risk factor groups. *Am J Cardiol.* 2007;99(6):825-9.
119. Gale EA. Should we dump the metabolic syndrome? Yes. *BMJ.* 2008;336(7645):640.
120. Kahn R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? *Circulation.* 2007;115(13):1806-10; 121.
121. Gomes R, do Nascimento EF, de Araújo FC. Por que os homens buscam menos os serviços. *Caderno de saúde pública.* 2007;23(3):565-74.
122. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J.* 2001;22(7):554-72.
123. Swanson JR, Pearson TA. Screening family members at high risk for coronary disease. Why isn't it done? *Am J Prev Med.* 2001;20(1):50-5.
124. De Sutter J, De Bacquer D, Kotseva K, Sans S, Pyorala K, Wood D, et al. Screening of family members of patients with premature coronary heart disease; results from the EUROASPIRE II family survey. *Eur Heart J.* 2003 ;24(3):249-57.
125. Saghafi H, Mahmoodi MJ, Fakhrzadeh H, Heshmat R, Shafae A, Larijani B. Cardiovascular risk factors in first-degree relatives of patients with premature coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2006;61(6):607-13.
126. Hurrell C, Wietlisbach V, Jotterand V, Volet M, Lenain V, Nicod P, et al. High prevalence of major cardiovascular risk factors in first-degree relatives of individuals with familial premature coronary artery disease--the GENECARD project. *Atherosclerosis.* 2007;194(1):253-64.
127. Mulders TA, Sivapalaratnam S, Stroes ES, Kastelein JJ, Guerci AD, Pinto-Sietsma SJ. Asymptomatic individuals with a positive family history for premature coronary artery disease and elevated coronary calcium scores benefit from statin treatment: a post hoc analysis from the St. Francis Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(3):252-60.
128. Veerkamp MJ, de Graaf J, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. *Circulation.* 2004;109(24):2980-5.
129. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev.* 2015;36(1):131-47.
130. Rice T, Despres JP, Daw EW, Gagnon J, Borecki IB, Perusse L, et al. Familial resemblance for abdominal visceral fat: the HERITAGE family study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(11):1024-31.
131. Hamer M, Chida Y, Stamatakis E. The role of conventional and novel mechanisms in explaining increased risk of cardiovascular events in offspring with positive parental history. *J Hypertens.* 2009;27(10):1966-71.
132. Kip KE, McCreath HE, Roseman JM, Hulley SB, Schreiner PJ. Absence of risk factor change in young adults after family heart attack or stroke: the CARDIA Study. *Am J Prev Med.* 2002;22(4):258-66.
133. Elis A, Pereg D, Tirosh A, Shochat T, Tekes-Manova D, Lishner M. Family history of cardiovascular disease does not predict risk-reducing behavior. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(3):325-8.
134. Gehani AA, al-Mulla AW, Chaikhouni A, Ammar AS, Mahrous F, Tirkawi R, et al. Myocardial infarction with normal coronary angiography compared with severe coronary artery disease without myocardial infarction: the crucial role of smoking. *J Cardiovasc Risk.* 2001;8(1):1-8.
135. Garduno-Garcia Jde J, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):273-8.

10. Anexos

Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**PROJETO DE PESQUISA****Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: **Marcadores de risco cardiovascular em indivíduos com infarto do miocárdio e em seus familiares de primeiro grau**

Você foi selecionado, pois você é um paciente ou um familiar de um paciente que em idade jovem apresentou um infarto do coração. Sabemos que o infarto é uma doença de pessoas de mais idade, por isso, preocupados com este diagnóstico iniciamos esta pesquisa para estudar fatores de risco relacionados com doenças do coração que possam estar presentes dentro de um grupo familiar. Esta pesquisa é muito importante, pois você será consultado por um médico clínico geral e especialista que avaliará seu estado de saúde e traçará com você medidas de prevenção ou tratamento de doenças que porventura você tenha.

Não haverá qualquer tipo de envio de material ao exterior ou armazenamento de seu sangue para outros estudos. Tudo o que for estudado no seu sangue será trabalhado com privacidade e sigilo e você terá acesso a todos os resultados, com opção de tomar ou não conhecimento destas informações.

Todo o acompanhamento clínico não implicará em custos financeiros para você, sendo ofertado por mim.

Não será testada nenhuma medicação em você. Serão realizados exames de sangue para analisar o estado de gordura no sangue (colesterol), açúcar e inflamação. Todos estes exames não implicam em risco para você, pois são de natureza não invasiva.

Entretanto a sua participação não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com o Hospital de Messejana.

Se você tiver dúvidas, pergunte ao seu médico, e ele lhe explicará com detalhes tudo o que você quiser saber sobre este estudo.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Você receberá uma cópia desse termo onde consta o meu telefone e o endereço do meu local de trabalho, assim como do Comitê de Ética em Pesquisa, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Pesquisador Responsável

Dra. Maria Helane Costa Gurgel
Celular: (85) 99967510
E-mail: helanecgurgel@yahoo.com.br
Endereço do Hospital de Messejana: Av. Frei Cirilo, 3480
Cidade: Fortaleza – Ceará CEP: 60.864-190
Telefone:(85) 3101.4161 ou 3101.4075
Unidade de cardiometabolismo

_____ / _____ / _____
Assinatura e Carimbo do Médico

_____ / _____ / _____
Data

Endereço do CEP :

Av. Frei Cirilo, 3480
Cidade: Fortaleza – Ceará CEP: 60.864-190
Telefone:(85) 3101.7845

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Assim o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Fortaleza, _____ de _____ de 201__ .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do Pesquisador

(carimbo ou nome legível)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE: _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº _____ SEXO: () M () F
DATA NASCIMENTO: . ____ / ____ / ____
ENDEREÇO: _____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____ UF: _____
CEP: _____ TELEFONE: () _____
2. RESPONSÁVEL LEGAL: _____
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº _____ SEXO: () M () F
DATA NASCIMENTO: . ____ / ____ / ____
ENDEREÇO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____ UF: _____

CEP: _____ TELEFONE: () _____

Anexo 2 – Carta aos familiares**CARTA AOS FAMILIARES**

Caros familiares,

Identificamos que vocês possuem um parente que apresentou em idade jovem infarto no coração e, por ser grande a possibilidade de eventos semelhantes em seus parentes mais próximos, convido vocês a comparecerem ao ambulatório de endocrinologia do Hospital do Coração de Messejana para realização de uma avaliação médica com a Dra. Maria Helane Gurgel.

Nesta consulta médica, vocês poderão falar seus principais problemas de saúde, serão examinados e realizarão alguns exames de sangue para que esta avaliação seja a mais completa possível.

Avaliaremos se vocês possuem riscos de apresentarem doenças que podem prejudicar o funcionamento do coração e serão informados de como evitar tais doenças.

Grata,
Dra. Maria Helane Costa Gurgel
Médica Endocrinologista

Anexo 3**Questionário**

1)Número do questionário:
1.1)Data da consulta:

1.2)Data de nascimento:		
2)Nome:		
3)Classificação do paciente : 1 - caso 2 - parente		
4)Tipo de caso: 1 - uniarterial 2 – multiarterial		
5)Tipo de parente: 1 - uniarterial 2 - multiarterial		
6)Sexo: 1- feminino 2 - masculino		
7)Peso:		
8)Altura:		
9)IMC:		
10)CA:		
11)Tabagista: 1 - nunca 2 - atual 3 - ex-fumante		
12)Etilismo: 1 - sim 2 - não		
13)Sedentário: 1 - sim 2 - não		
14)DM2: 1 - não 2 - sim 3 - pre-dm		
15)DLP: 1 - não 2 - sim		
16)Tipo DLP: 1 - dislipidemia mista 2 - HDL baixo 3 - HF 4 - hipercolesteremiaisolada 5 - hipertrigliceridemia isolada 6 - Hipertrigliceridemia familiar		
17)HAS: 1 - não 2 - sim		
18)AVC: 1 - não 2 - sim		
19)Trombose: 1 - sim 2 – não		
20)Infarto: 1 - sim 2 - não		
21)Classificação eletrográfica: 1 - CSST 2 - SSST		
22)Cate: 1- sim 2 – não		
23)Stent: 1 - sim 2 - não		

25) Lesões coronárias: Laudo CATE		
26)LesãoDA50:	1 - sim	2 - não
27)LesãoCD50:	1 - sim	2 - não
28)LesãoCx50:	1 - sim	2 - não
29)LesãoTCE50:	1 -sim	2 - não
30)Revascularizacao do miocárdio:	1 - sim	2 - não
31)CT:		
32)HDL:		
33)LDL:		
34)TG:		
35)Síndrome metabólica:	1 - sim	2 - não
36)PCRus:		
37)TGP:		
38)GJ:		
39)HbA1c:		
40)TSH:		
41)Acido úrico:		
42)GJ:		
43)Estatina:	1 - sim	2 - não
44)BB:	1 - sim	2 - não
45)AAS:	1 - sim	2 - não
46)BRAIECA:	1 - sim	2 - não
47)Creatina:		
48)Mdrd:	1 - >60	2 - <60

49)Escore de Framingham :	1 - <10	2 -entre10 - 20	3 - >20
50)Hdl/TG:	1 - sim	2 - não	
51)Histórico familiar:	1 - sim	2 - não	