



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE BIOCÊNCIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

VANESSA MYLENNA FLORÊNCIO DE CARVALHO

**ONCOSTATINA M, FRAÇÃO SOLÚVEL DO SEU RECEPTOR (sOSMR) E DA  
GLICOPROTEÍNA 130 (sGP130): EXPRESSÃO PROTEICA E ASSOCIAÇÃO  
CLÍNICA NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

Recife

2021

VANESSA MYLENNA FLORÊNCIO DE CARVALHO

**ONCOSTATINA M, FRAÇÃO SOLÚVEL DO SEU RECEPTOR (sOSMR) E DA  
GLICOPROTEÍNA 130 (sGP130): EXPRESSÃO PROTEICA E ASSOCIAÇÃO  
CLÍNICA NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito obrigatório para obtenção do título de mestre em Inovação Terapêutica.

**Área de concentração:** Fármacos, Medicamentos e Insumos Essenciais para a Saúde.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Maira Galdino da Rocha Pitta

**Coorientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Michelly Cristiny Pereira

**Coorientador:** Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Recife

2021

Catálogo na fonte:  
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Carvalho, Vanessa Mylenna Florêncio de

Oncostatina M, fração solúvel do seu receptor (sOSMR) e da glicoproteína 130 (sGP130): expressão proteica e associação clínica na doença arterial coronariana / Vanessa Mylenna Florêncio de Carvalho - 2021.

90 folhas: il., fig., tab.

Orientadora: Maira Galdino da Rocha Pitta

Coorientadores: Michelly Cristiny Pereira

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.  
Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Inovação  
Terapêutica. Recife, 2021.

Inclui referências, apêndice e anexos.

1. Doença Arterial Coronariana 2. Expressão proteica 3. Biomarcador  
I. Pitta, Maira Galdino da Rocha (Orientadora) II. Pereira, Michelly  
Cristiny (Coorientadora) III. Oliveira, Dinaldo Cavalcanti de  
(Coorientador) IV. Título

363.70071 CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2021-031

VANESSA MYLENNA FLORÊNCIO DE CARVALHO

**ONCOSTATINA M, FRAÇÃO SOLÚVEL DO SEU RECEPTOR (sOSMR) E DA  
GLICOPROTEÍNA 130 (sGP130): EXPRESSÃO PROTEICA E ASSOCIAÇÃO  
CLÍNICA NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito obrigatório para obtenção do título de mestre em Inovação Terapêutica.

Aprovada em: 22/02/2021.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Andréa Tavares Dantas  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profa. Dra. Dayane Aparecida Gomes  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profa. Dra. Maria Danielly Lima de Oliveira  
Universidade Federal de Pernambuco

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, pois sem a sua graça e a sua misericórdia nada na minha vida seria possível. Meu principal refúgio e minha maior esperança para enfrentar e superar os obstáculos que a vida impõe. Obrigada, meu DEUS!

Aos meus pais, Cida e Adelson, que fazem de tudo para ver a minha felicidade e a realização dos meus sonhos! Junto à minha irmã, são a principal fonte de inspiração e fortaleza que tenho aqui na Terra. Eu amo vocês.

Ao meu noivo, Kayck, por sempre caminhar junto ao meu lado, apoiando as minhas decisões e torcendo pelo meu sucesso. Sem dúvidas, ele é o meu equilíbrio, o meu ponto de paz. É daqueles que só para me ver feliz, arruma qualquer solução onde eu acho que existe problema...Te amo, meu amor! Obrigada por tudo.

A minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Maira, pela oportunidade que me foi dada e por toda atenção e disponibilidade quando precisei. Sobretudo, por ter confiado no meu trabalho. À sra., minha eterna gratidão!

A minha co-orientadora, Prof<sup>a</sup> Michelly, pelo carinho e ajuda de sempre...Mi, sua calma e paciência me tranquilizaram nos momentos em que mais precisei. Muito obrigada por desde os tempos da iniciação científica ter acreditado no meu potencial. Sem dúvidas, você foi um presente que ganhei na VIDA. Serei eternamente grata.

Ao meu co-orientador, Prof. Dinaldo, pela parceria e contribuição em buscar sempre o melhor pelo meu trabalho. Muito obrigada!

Aos integrantes do meu eterno OSTEOTEAM, Priscilla e Kalebe, só gratidão por vocês existirem na minha vida! Obrigada por sempre segurarem firme à minha mão e serem os meus companheiros fiéis. Saibam que a minha admiração por vocês é imensa. E tenho certeza que na vida, o sucesso de cada um está garantido...Vocês vão muito longe!

A Amanda Albuquerque, por mais uma vez não me fazer desistir dos western blot e ter lutado comigo até o final...Obrigada, obrigada, obrigada!

Ao melhor secretário do PPGIT, Paulo, pela responsabilidade, atenção, comprometimento e amor em tudo que faz. Parabéns pelo excelente trabalho realizado diariamente em prol da nossa satisfação!

Aos meus pacientes, pois sem eles não seria possível a realização deste trabalho. Por em meio ao sofrimento, a dor, ao desânimo, terem aceitado participar

desta pesquisa. MUITÍSSIMO obrigada!

Aos linateanos, por serem a distração de todos os problemas e por fazerem a vida no laboratório mais leve e divertida!

Aos meus amigos de Caruaru e as meninas do tempo de faculdade, obrigada por entenderem a ausência e por torcerem sempre pelas minhas conquistas! Amo vocês.

*“Onde você está é resultado de quem você era,  
mas para onde você vai, depende inteiramente  
de quem você escolhe ser”*

*(O milagre da manhã)*

## RESUMO

A Doença Arterial Coronariana (DAC) é o resultado do estreitamento dos vasos sanguíneos com consequente diminuição do fluxo sanguíneo para o coração. De acordo com a duração dos sintomas, ela pode ser classificada em síndrome coronariana crônica (SCC) e síndrome coronariana aguda (SCA). Estudos têm relatado a participação de vários eventos envolvidos na patogênese da DAC, dentre eles a inflamação e produção de citocinas. A oncostatina M (OSM) pertence a família da interleucina-6 e há controvérsias em relação a sua função no coração. Há estudos que a correlacionam com a sobrevivência e reparo tecidual, ao passo que outros estudos a correlacionam com a progressão da placa aterosclerótica. Desta forma, este estudo visou investigar a expressão sérica da via do OSM, associando os níveis de OSM, receptor solúvel de OSM (sOSMR) e fração solúvel da glicoproteína 130 (sGP130) com os parâmetros clínicos dos pacientes com DAC. Os níveis séricos de sOSMR e sgp130 foram avaliados por ELISA em 170 pacientes com DAC (SCC n= 100 e SCA n= 70) e 70 voluntários sem manifestações clínicas de DAC (controles). Os níveis séricos de OSM foram avaliados por Western Blot. Os pacientes com DAC exibiram níveis significativamente mais baixos de sOSMR e sGP130 e níveis significativamente mais altos de OSM, ambos comparados aos controles e todas as comparações entre os grupos ( $p < 0,05$ ). Nas análises univariadas, níveis mais baixos de sOSMR foram associados a homens, idade, hipertensão, tabagismo, quem não apresentava dislipidemia, infarto agudo do miocárdio e quem não fazia uso dos medicamentos estatina, antiplaquetário, ansiolítico, bloqueador de canais de cálcio, inibidor da bomba H e antidiabético. Nas análises multivariadas, homens ( $p= 0,026$ ), idade ( $p= 0,023$ ), hipertensão ( $p= 0,023$ ), quem não tinha dislipidemia ( $p= 0,016$ ), nunca teve IAM ( $p= 0,004$ ) e quem não fazia uso dos medicamentos antiplaquetários ( $p= 0,010$ ) e bloqueadores de canais de cálcio ( $p= 0,019$ ) permaneceram independentemente associados aos níveis reduzidos de sOSMR circulante. Esses achados sugerem um papel protetor de OSM na DAC, e que o sOSMR pode ser um candidato a biomarcador de resposta ao dano à esta doença. Em particular, estudos funcionais que demonstram os mecanismos moleculares da via do OSM *in vitro* são necessários para aprofundar o papel desta via na DAC.

**Palavras-chaves:** Doença Arterial Coronariana. OSM. sOSMR. sGP130.

## ABSTRACT

Coronary Artery Disease (CAD) is the result of the narrowing of blood vessels with a consequent decrease in blood flow to the heart. According to the duration of the symptoms, it can be classified into chronic coronary syndrome (CCS) and acute coronary syndrome (ACS). Studies have reported the participation of several events involved in the pathogenesis of CAD, including inflammation and cytokine production. Oncostatin M (OSM) belongs to the interleukin-6 family and there are controversies regarding its function in the heart. There are studies that correlate it with survival and tissue repair, while other studies correlate it with the progression of atherosclerotic plaque. Thus, this study aimed to investigate the serum expression of the OSM pathway, associating the levels of OSM, soluble OSM receptor (sOSMR) and soluble fraction of glycoprotein 130 (sGP130) with the clinical parameters of patients with CAD. Serum levels of sOSMR and sgp130 were measured by ELISA in 170 patients with CAD (CCS n = 100 and ACS n = 70) and 70 volunteers without clinical manifestations of CAD (controls). Serum OSM levels were measured by Western Blot. CAD patients exhibited significantly lower levels of sOSMR and sGP130 and significantly higher levels of OSM, both compared to controls and all comparisons between groups ( $p < 0.05$ ). In univariate analyzes, lower levels of sOSMR were associated with men, age, hypertension, smoking, those who did not have dyslipidemia, acute myocardial infarction and those who did not use statin, antiplatelet, anxiolytic drugs, calcium channel blocker, inhibitor of H pump and antidiabetic. In multivariate analyzes, men ( $p = 0.026$ ), age ( $p = 0.023$ ), hypertension ( $p = 0.023$ ), those who did not have dyslipidemia ( $p = 0.016$ ), never had AMI ( $p = 0.004$ ) and those who did not use medications antiplatelet agents ( $p = 0.010$ ) and calcium channel blockers ( $p = 0.019$ ) remained independently associated with reduced levels of circulating sOSMR. These findings suggest a protective role for OSM in CAD, and that sOSMR is a candidate for a biomarker of response to damage to this disease. In particular, functional studies that demonstrate the molecular mechanisms of the OSM pathway in vitro are needed to deepen the role of this pathway in CAD.

**Keywords:** Coronary Artery Disease. OSM. sOSMR. sGP130.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 — Estágios da formação de placas ateroscleróticas no lúmen da artéria coronária.** A: Lúmen da artéria coronária normal. B: Faixa gordurosa no lúmen interno da artéria coronária. C: Lesão intermediária causada pelo aumento gradual de gordura no lúmen da artéria coronária. D: Formação de placa fibrosa no lúmen da artéria coronária. E: Aumento da placa fibrosa e gordura no lúmen da artéria coronária. F: Ruptura da placa aterosclerótica e formação de trombo no lúmen da artéria coronária..... 20
- Figura 2 — Mecanismos responsáveis pela isquemia cardíaca.** NSTEMI: Infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST. STEMI: Infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST..... 22
- Figura 3 — Perfil de imagem observada de um eletrocardiograma de indivíduos normais; de pacientes com infarto do miocárdio sem supra-desnivelamento do segmento ST (NSTEMI) e de pacientes com supra-desnivelamento do segmento ST (STEMI)..... 25**
- Figura 4 — Adesão celular e mecanismo fisiopatológico da Doença Arterial Coronariana.** LDL: Lipoproteína de baixa densidade. RL: Radicais livres. VCAM-1: Molécula de adesão de células vasculares 1. 1- Monócito ligado a VCAM-1. 2- Após a ligação, o macrófago torna-se ativado e por diapedese entra entra no endotélio vascular. 3- Alta concentração plasmática de LDL oxidada é englobada pelos macrófagos, os quais transformam-se em células espumosas. 4- Células espumosas secretam citocinas inflamatórias e radicais livres que são responsáveis pela inflamação e dano tecidual no endotélio vascular..... 35
- Figura 5 — Mecanismo de sinalização da via do OSM após uma injúria cardíaca.** ERK1/2: Quinases reguladas por sinais extracelulares 1 e 2. GP130: Glicoproteína 130. Ser727: Resíduo de serina 727. STAT3: Transdutor de sinal e fator ativador de transcrição 3. JAK: Janus Quinase. OSM: Oncostatina M. Tyr705: Resíduo de tirosina

	705.....	39
<b>Figura 6</b>	— Representação do procedimento da angioplastia coronária com stent.....	43
<b>Figura 7</b>	— Representação esquemática das etapas realizadas durante o estudo.....	45
<b>Figura 8</b>	— Distribuição geral dos indivíduos controle (CT) e dos pacientes entre os grupos síndrome coronariana crônica (SCC) e síndrome coronariana aguda (SCA) e seus níveis séricos de sOSMR (receptor solúvel da oncostatina M) em pg/mL. **** $p < 0,0001$ .....	51
<b>Figura 9</b>	— Correlação clínica entre os níveis de sOSMR (receptor solúvel da oncostatina M) em pg/mL e a idade de todos os pacientes com Doença Arterial Coronariana (SCC + SCA).....	52
<b>Figura 10</b>	— A: Distribuição geral dos pacientes com SCC e SCA entre os sexos e seus níveis séricos de sOSMR (receptor solúvel da oncostatina M) em pg/mL. B: Estratificação dos indivíduos controle por sexo (controle masculino (CT (M)) e controle feminino (CT (F))) e dos pacientes por grupo e por sexo (síndrome coronariana aguda- masculino (SCA (M)), síndrome coronariana aguda- feminino (SCA (F)), síndrome coronariana crônica- masculino (SCC (M)), síndrome coronariana crônica- feminino (SCC (F)) e seus níveis séricos de sOSMR em pg/mL. **** $p < 0,0001$ ; ** $p < 0,01$ ; * $p < 0,05$ .....	53
<b>Figura 11</b>	— Distribuição geral dos indivíduos controle (CT) e dos pacientes entre os grupos síndrome coronariana crônica (SCC) e síndrome coronariana aguda (SCA) e seus níveis séricos de sGP130 (fração solúvel da glicoproteína 130) em pg/mL. **** $p < 0,0001$ .....	58
<b>Figura 12</b>	— Correlação clínica entre os níveis de sGP130 (fração solúvel da glicoproteína 130) em pg/mL e a idade de todos os pacientes com Doença Arterial Coronariana (SCC + SCA).....	58
<b>Figura 13</b>	— Expressão proteica da oncostatina M (OSM) entre indivíduos controle, pacientes com síndrome coronariana aguda e pacientes com síndrome coronariana crônica após normalização com a albumina pela técnica do ponceau.....	63
<b>Figura 14</b>	— Representação esquemática da conclusão do estudo.....	71

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	—	Características clínicas dos pacientes com Síndrome Coronariana Crônica (SCC), Síndrome Coronariana Aguda (SCA) e Grupo Controle.....	50
<b>Tabela 2</b>	—	Avaliação do sOSMR segundo as variáveis demográficas.....	53
<b>Tabela 3</b>	—	Avaliação do sOSMR segundo as comorbidades.....	53
<b>Tabela 4</b>	—	Avaliação do sOSMR segundo os medicamentos utilizados.....	55
<b>Tabela 5</b>	—	Resultados da regressão logística para o percentual de pacientes com baixos níveis de sOSMR segundo as variáveis independentes com processo de seleção com $p < 0,20$ para ser incluída na análise e $p < 0,20$ para permanecer no modelo.....	57
<b>Tabela 6</b>	—	Avaliação do sGP130 segundo as variáveis demográficas.....	59
<b>Tabela 7</b>	—	Avaliação do sGP130 segundo as comorbidades.....	59
<b>Tabela 8</b>	—	Avaliação do sGP130 segundo os medicamentos utilizados.....	60
<b>Tabela 9</b>	—	Resultados da regressão logística para o percentual de pacientes com baixos níveis de sGP130 segundo as variáveis independentes com processo de seleção com $p < 0,20$ para ser incluída na análise e $p < 0,20$ para permanecer no modelo.....	62
<b>Tabela 10</b>	—	Discussão compilada dos principais resultados do estudo.....	70

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ADP	Adenosina Difosfato
AG	Agudo
ANTIAGR.	Antiagregante plaquetário
ANTID.	Antidiabético
ANTIDEP.	Antidepressivo
AR	Artrite Reumatoide
ARA	Antagonista do receptor de angiotensina
ATC	Angioplastia coronária
ATP	Adenosina Trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BB	Betabloqueador
BCC	Bloqueador dos canais de cálcio
BNP	Peptídeo Natriurético do tipo B
CATE	Cineangiocoronariografia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos
CK	Creatinoquinase
CKMB	Creatinoquinase fator MB
CRM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
CT	Controle
cTn	Troponina cardíaca
cTnI	Troponina cardíaca I
cTnT	Troponina cardíaca T
CTGF	Fator de Crescimento do Tecido Conjuntivo
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCVs	Doenças Cardiovasculares
DIUR.	Diurético
DLP	Dislipidemia
ERK ½	Quinases reguladas por sinais extracelulares 1/2
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
EX-TAB	Ex-tabagista

F	Feminino
GP130	Glicoproteína 130
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IM	Infarto do miocárdio
IFN- $\gamma$	Interferon Gama
IL-1 $\beta$	Interleucina 1beta
IL-6	Interleucina 6
JAK/STAT	Janus quinase/Transdutor de sinal e fator ativador de transcrição
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
M	Masculino
MCP-1	Proteína quimioatraente de monócitos-1
mPTP	Poros de transição da permeabilidade mitocondrial
NO	Óxido Nítrico
NSTEMI	Infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST
OSM	Oncostatina M
OSMR	Receptor heterodimérico da Oncostatina M
PCR	Proteína C reativa
PRA	Atividade da renina plasmática
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SCC	Síndrome Coronariana Crônica
SMC	Células do músculo liso vascular
sOSMR	Fração solúvel do receptor da oncostatina M
sGP130	Fração solúvel da glicoproteína 130
SRA	Sistema Renina-Angiotensina
STAT3	Transdutor de sinal e fator ativador de transcrição 3
STEMI	Infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
TAB	Tabagista
TE	Teste Ergométrico
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VCAM-1	Molécula de adesão de células vasculares-1
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
1.1	JUSTIFICATIVA.....	18
1.2	OBJETIVOS.....	18
<b>1.2.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>18</b>
<b>1.2.2</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>19</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>20</b>
2.1	DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA.....	20
<b>2.1.1</b>	<b>Isquemia cardíaca.....</b>	<b>21</b>
2.1.1.1	Síndrome Coronariana Crônica.....	22
2.1.1.2	Síndrome Coronariana Aguda.....	23
2.1.1.2.1	<i>Infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI).....</i>	<i>24</i>
2.1.1.2.2	<i>Infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI).....</i>	<i>24</i>
2.2	EPIDEMIOLOGIA.....	25
2.3	ETIOLOGIA.....	26
2.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	27
2.5	DIAGNÓSTICO.....	28
<b>2.5.1</b>	<b>História Clínica.....</b>	<b>28</b>
<b>2.5.2</b>	<b>Exames laboratoriais.....</b>	<b>28</b>
2.5.2.1	Biomarcadores cardíacos.....	29
2.5.2.1.1	<i>Creatinoquinase.....</i>	<i>29</i>
2.5.2.1.2	<i>Lactato Desidrogenase.....</i>	<i>29</i>
2.5.2.1.3	<i>Mioglobina.....</i>	<i>30</i>
2.5.2.1.4	<i>Troponina.....</i>	<i>30</i>
<b>2.5.3</b>	<b>Exames de imagem.....</b>	<b>31</b>
2.5.3.1	Cineangiocoronariografia.....	31
2.5.3.2	Ecocardiograma.....	31
2.5.3.3	Cintilografia miocárdica.....	31
2.5.3.4	Eletrocardiograma.....	32
2.5.3.5	Ressonância Magnética Cardíaca.....	32

2.5.3.6	Tomografia Computadorizada.....	32
2.6	FISIOPATOLOGIA.....	33
<b>2.6.1</b>	<b>Aterosclerose e Inflamação.....</b>	<b>33</b>
2.7	ONCOSTATINA M, SEU RECEPTOR E A GLICOPROTEÍNA 130.....	35
2.8	TRANSDUTOR DE SINAL E FATOR ATIVADOR DE TRANSCRIÇÃO 3.....	37
2.9	TRATAMENTO.....	39
<b>2.9.1</b>	<b>Tratamento medicamentoso.....</b>	<b>39</b>
2.9.1.1	Betabloqueadores.....	40
2.9.1.2	Bloqueadores dos canais de cálcio.....	40
2.9.1.3	Nitratos.....	40
2.9.1.4	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina.....	41
2.9.1.5	Estatinas.....	41
2.9.1.6	Antiagregante plaquetário.....	41
<b>2.9.2</b>	<b>Procedimentos invasivos.....</b>	<b>42</b>
2.9.2.1	Angioplastia coronária.....	42
2.9.2.2	Cirurgia de revascularização do miocárdio.....	43
<b>2.9.3</b>	<b>Mudanças no estilo de vida.....</b>	<b>43</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>45</b>
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	45
3.2	COMITÊ DE ÉTICA.....	45
3.3	RECRUTAMENTO DOS PACIENTES.....	45
3.4	DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	46
3.5	COLETA DA AMOSTRA.....	46
3.6	QUANTIFICAÇÃO DE sOSMR E SGP130.....	46
3.7	QUANTIFICAÇÃO DE OSM.....	47
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS.....	47
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>49</b>
4.1	PERFIL CLÍNICO DA POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	49
4.2	NÍVEIS SÉRICOS DE sOSMR.....	51
<b>4.2.1</b>	<b>Níveis séricos de sOSMR categorizados.....</b>	<b>53</b>
4.2.1.1	Regressão logística múltipla para o percentual de pacientes com baixos níveis de sOSMR.....	56

4.3	NÍVEIS SÉRICOS DE sGP130.....	57
<b>4.3.1</b>	<b>Níveis séricos de sGP130 categorizados.....</b>	<b>59</b>
4.3.1.1	Regressão logística múltipla para o percentual de pacientes com baixos níveis de sOSMR.....	61
4.4	NÍVEIS SÉRICOS DE OSM.....	63
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>71</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>72</b>
	<b>APÊNDICE A – TABELA DESCRITIVA DOS PACIENTES SELECIONADOS PARA O WESTERN BLOT.....</b>	<b>80</b>
	<b>ANEXO A – PARECER FINAL DO COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>84</b>
	<b>ANEXO B – PERCENTUAL DOS NÍVEIS DE SOSMR E SGP130 REFERENTE AS VARIÁVEIS CATEGORIZADAS.....</b>	<b>89</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são as patologias de maior número de morbimortalidade no mundo. Dentre elas, a doença arterial coronariana (DAC) é a causa mais comum de morte. Segundo a Associação Americana do Coração (*American Heart Association*), a previsão para 2030 é que 43,9% da população americana tenha algum tipo de DAC. No Brasil, conforme o DATASUS, ocorrem aproximadamente 140 mil óbitos por DAC/ano (GO et al., 2013; TEY, et al., 2016).

De acordo com os sintomas, a DAC pode ser classificada em: síndrome coronariana crônica (SCC), pertencentes a este grupo pessoas com angina estável e isquemia silenciosa; e síndrome coronariana aguda (SCA), fazendo parte deste grupo pessoas com angina instável, infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte súbita. A SCC é caracterizada pelo crescimento progressivo da placa aterosclerótica no lúmen da artéria. Quando esta obstrui 70% ou mais, pode haver isquemia do miocárdio relacionada ao aumento das necessidades de oxigênio. Na SCA, o processo fisiopatológico é, na maioria das vezes, decorrente da formação de um trombo relacionado à uma placa aterosclerótica, a qual não obstrui mais que 70% do lúmen da artéria. Dentre as SCAs, o IAM, decorrente da oclusão total de uma artéria, provoca a morte do músculo e das células do miocárdio –cardiomiócitos- (CAMICI et al., 2012).

O tratamento da DAC consiste principalmente na prevenção do infarto do miocárdio, com o uso de anticoagulantes, betabloqueadores, estatinas, nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio, dentre outros; e como terapia invasiva, a cirurgia de revascularização do miocárdio e a angioplastia coronária (NDREPEPA et al., 2011).

Muitos estudos têm relatado a participação de vários eventos envolvidos na patogênese da DAC, e dentre eles, o processo inflamatório apresenta papel central na aterosclerose e na indução de eventos cardiovasculares agudos. Além disso, a participação da resposta imune inata e adaptativa com a produção de várias citocinas, quimiocinas, prostaglandinas e outros mediadores, também têm sido bastante estudadas (FRANCISCHETTI et al., 2010; LI et al., 2018).

A oncostatina M (OSM) é uma citocina pleiotrópica pertencente a família da IL-6. Ela é produzida naturalmente por macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, que desempenha papéis importantes na inflamação, neuroproteção, metabolismo e remodelação de vários tecidos. No coração, as evidências são controversas em

relação a sua verdadeira função. Há estudos que a relacionam com a hipertrofia cardíaca e a sobrevivência de cardiomiócitos devido a ativação do co-receptor gp130. Esta glicoproteína transdutora de sinal está relacionada a via JAK/STAT, responsável pela hipertrofia e regeneração das células cardíacas (KUBIN et al., 2011; MARTÍNEZ et al., 2018). Por outro lado, estudos correlacionam a OSM com a progressão da placa aterosclerótica (ALBASANZ-PUIG et al., 2011; DEMYANETS et al., 2011).

É importante ressaltar que, na via de sinalização da OSM, ocorre inicialmente uma ligação de baixa afinidade entre esta citocina e o ligante gp130. Em seguida, há formação de um complexo de sinalização ao receptor heterodimérico específico do ligante (OSMR) (ZHANG et al., 2017). Posteriormente, OSMR é responsável por desencadear a ativação de vários fatores de transcrição, dentre eles STAT3, um modulador importante na resposta inflamatória (Le GOFF et al., 2014). Vale destacar que ainda existe um subtipo de receptor OSM solúvel (sOSMR) que apresenta função antagonista para o ligante OSM (LEVINE, 2008).

Neste contexto, apenas um estudo na literatura avaliou o envolvimento dos níveis séricos de OSM na severidade de pacientes com DAC (LI et al., 2014). Portanto, o presente projeto se propôs a investigar os níveis séricos de sOSMR, sGP130 e OSM em pacientes com diagnóstico de SCC e SCA e associá-las com os parâmetros clínicos.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Não há estudos clínicos que avaliaram o papel do receptor solúvel de OSM (sOSMR) e nem de outros integrantes da via do OSM. Logo, não se sabe se a proteína OSM e outras moléculas da sua via, sOSMR e sGP130, participam ativamente da patogênese da doença. Assim sendo, a avaliação destas proteínas no soro de pacientes com SCC e SCA podem contribuir para o esclarecimento e a descoberta de novos biomarcadores de dano cardiovascular.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo Geral

- Investigar a associação dos níveis séricos de OSM, sOSMR e sGP130 em pacientes portadores de síndrome coronariana aguda ou crônica com os parâmetros clínicos dos pacientes com doença arterial coronariana.

### **1.2.2 Objetivos Específicos**

- Definir os casos e os controles e a formações dos grupos de estudo;
- Quantificar os níveis séricos de OSM, sOSMR e sGP130 no soro de pacientes com síndrome coronariana crônica, síndrome coronariana aguda e indivíduos sem manifestações clínicas de doença arterial coronariana;
- Associar os achados sorológicos com as variáveis demográficas, comorbidades e medicações utilizadas pelos pacientes com doença arterial coronariana.

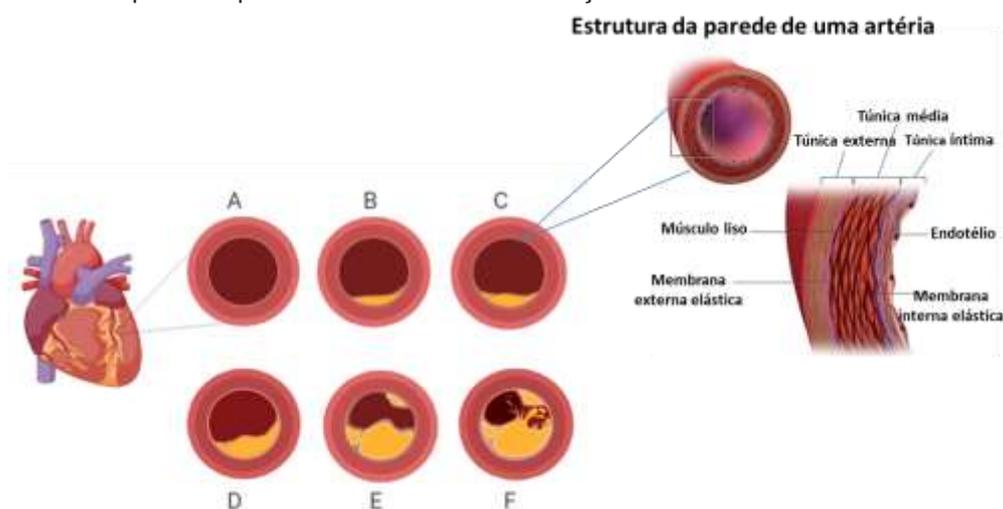
## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

DAC, também conhecida como doença cardíaca coronariana ou cardiopatia isquêmica, é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela disfunção patológica das artérias coronárias que ofertam oxigênio e nutrientes ao músculo cardíaco. O início e o desenvolvimento da doença são influenciados por vários fatores, como o avanço da idade, hipercolesterolemia, tabagismo, obesidade, herança genética, sedentarismo, estresse, além da hipertensão arterial e diabetes mellitus, sendo a resposta inflamatória o fator essencial que contribui para o desenvolvimento da aterosclerose, o principal causador da DAC.

Como observado na figura 1, o metabolismo lipídico desequilibrado e o acúmulo de placas ateroscleróticas na túnica íntima (a camada mais interna das artérias) do lúmen vascular, podem resultar no estreitamento e obstrução das artérias coronárias, com conseqüente bloqueio do fluxo sanguíneo e causar a isquemia cardíaca, resultando portanto, em angina (WANG et al., 2018; CARVALHO et al., 2010; BECKSTROM et al., 2007).

**Figura 1- Estágios da formação de placas ateroscleróticas no lúmen da artéria coronária.** A: Lúmen da artéria coronária normal. B: Faixa gordurosa no lúmen interno da artéria coronária. C: Lesão intermediária causada pelo aumento gradual de gordura no lúmen da artéria coronária. D: Formação de placa fibrosa no lúmen da artéria coronária. E: Aumento da placa fibrosa e gordura no lúmen da artéria coronária. F: Ruptura da placa aterosclerótica e formação de trombo no lúmen da artéria coronária.



Fonte: BioRender e autor (2020).

### 2.1.1 Isquemia cardíaca

A isquemia é definida como a redução do fluxo sanguíneo em qualquer região do corpo. No coração, utiliza-se o termo isquemia cardíaca. O coração é obrigatoriamente um órgão aeróbico, totalmente dependente da perfusão coronariana para manter um fornecimento contínuo de oxigênio (SMIT et al., 2019). Quando a obstrução da artéria compreende entre 50 e 75% do lúmen vascular, o fluxo sanguíneo torna-se insuficiente para nutrir aquela determinada região, especialmente quando a demanda por oxigênio é maior (ao realizar exercícios físicos, sentir fortes emoções, taquiarritmia etc). Como consequência, essa hipóxia tecidual pode chegar ou não a necrose tecidual no músculo cardíaco (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020).

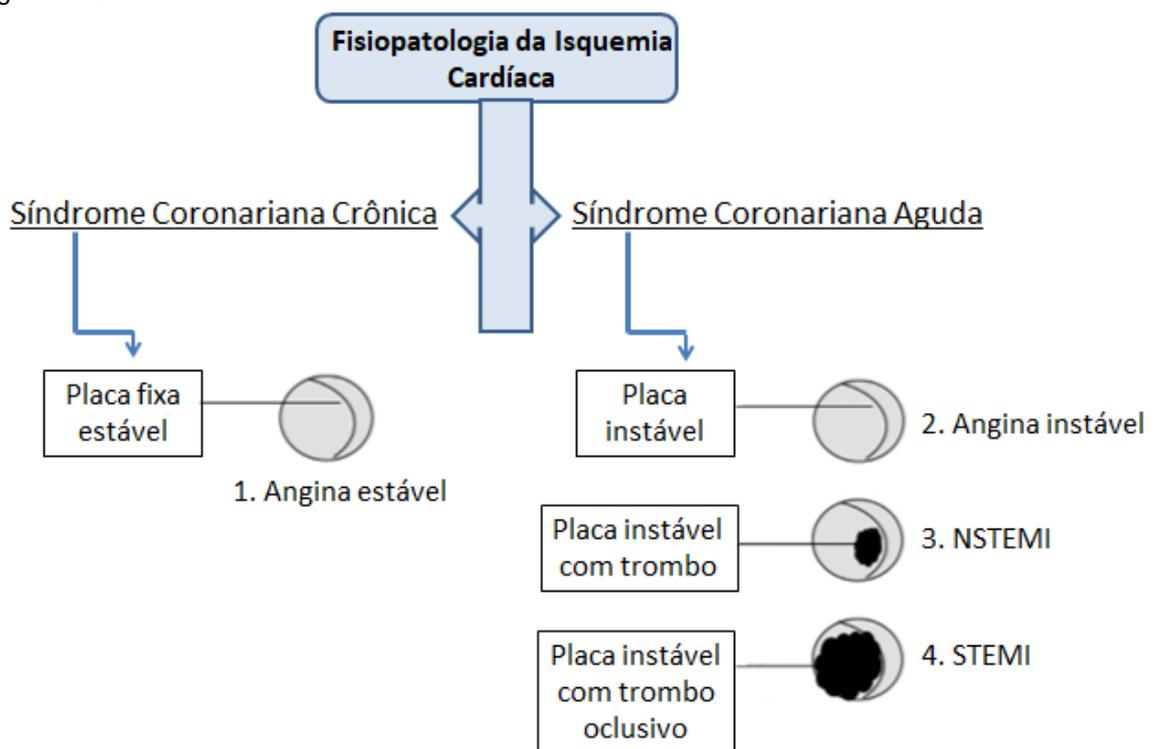
A isquemia resulta na interrupção imediata da fosforilação oxidativa, fazendo com que os cardiomiócitos isquêmicos utilizem caminhos alternativos para produzir energia. Na ausência de reperfusão, a glicose não pode ser oferecida aos cardiomiócitos, necessitando assim, que o substrato essencial utilizado para a realização da glicólise, seja proveniente das reservas intracelulares de glicogênio. Como consequência, o ATP é consumido muito mais rapidamente do que é produzido, e os baixos níveis de ATP resultantes do miocárdio isquêmico estão relacionados ao desenvolvimento de alterações irreversíveis aos cardiomiócitos, pois estas células esgotadas de energia, não conseguem manter a homeostase do tecido (NIKOLAOS et al., 2015; LI et al., 2018).

Quando a isquemia é prolongada, ocorre a morte do tecido cardíaco, denominado de infarto. Ambos os acontecimentos são normalmente sentidos pelo paciente como uma dor no peito, resultante do desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio no músculo cardíaco (ALBRECHT et al., 2013). A dor é localizada tipicamente na região central ou à esquerda do tórax, podendo irradiar para as costas, mandíbula ou para o braço esquerdo. Ela costuma ser referida como um aperto ou uma sensação de pressão no peito e é habitualmente provocada por esforço ou emoção, que desaparece logo após suspender a atividade física ou fazer uso do nitrato sublingual (FOREMAN et al., 2015; ROUSAN et al., 2019).

No entanto, alguns pacientes podem ter isquemia cardíaca sem relatar ocorrência de dor, apesar de estarem submetidos ao mesmo risco de sofrer um infarto do miocárdio. Esta condição é denominada de Síndrome Coronariana Crônica ou

angina estável. Ao contrário, quando ocorre a formação de um trombo sobre uma placa aterosclerótica em que apenas uma pequena quantidade de sangue consegue passar mantendo a sobrevivência do músculo cardíaco, o paciente sente dor mesmo encontrando-se em repouso; a esta condição dá-se o nome de Síndrome Coronariana Aguda (angina instável) pois a qualquer momento o infarto do miocárdio pode ocorrer (figura 2) (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020).

**Figura 2- Mecanismos responsáveis pela isquemia cardíaca.** NSTEMI: Infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST. STEMI: Infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.



**Fonte:** adaptado de SMIT et al. (2019).

#### 2.1.1.1 Síndrome Coronariana Crônica

Na SCC, o paciente pode apresentar ou não sintomas de angina estável, sendo no último caso detectado a isquemia por exames complementares. A angina é determinada como estável quando seus episódios de dor são estáveis durante o exercício e param com a suspensão do mesmo, por um período de 3 a 6 meses. Sua etiologia exata ainda não está bem compreendida porém, acredita-se ser um evento secundário a um desequilíbrio entre a oferta e a demanda do miocárdio. O prognóstico para pacientes com angina estável é muito variado, mas anualmente há uma taxa de mortalidade de até 3,2%. A longo prazo, o prognóstico é influenciado pela função

sistólica do ventrículo esquerdo, extensão da DAC, duração do exercício ou tolerância ao esforço e condições comórbidas (THADANI et al., 2019).

A maior parte dos pacientes com angina estável apresenta constrição significativa de uma ou mais artérias coronárias epicárdicas devido a formação da placa de ateroma, mas também é relatado que muitos desses pacientes têm artérias coronárias não obstrutivas ou mesmo normais. O ateroma da doença estável geralmente apresenta capa fibrosa espessa, poucas células inflamatórias, pouco núcleo lipídico necrótico e menor resposta inflamatória (CHATZIZISIS et al., 2011). No entanto, vale ressaltar que fissuras e ruptura da capa fibrosa nem sempre são acompanhadas pela formação significativa de coágulos, como percebido durante a SCA; ao contrário, pode somente estimular uma resposta fibrótica com um posterior aumento de tecido fibroso e desencadear uma diminuição no lúmen do vaso, uma vez que a sua dilatação externa está esgotada. Esta redução no diâmetro da artéria coronária é responsável pelo aumento da resistência do vaso levando a uma subsequente redução do fluxo sanguíneo coronariano (SMIT et al., 2019).

#### 2.1.1.2 Síndrome Coronariana Aguda

A SCA é o estágio agudo da DAC que engloba angina instável e IAM (com ou sem supradesnivelamento do segmento ST, -STEMI e NSTEMI-, respectivamente) (figura 3). Ela é uma síndrome clínica causada por isquemia aguda do miocárdio e representa um estágio grave de aterosclerose coronariana. As principais causas da SCA são a ruptura de placas ateroscleróticas instáveis, assim como trombos subsequentes nas artérias coronárias (SALEH et al., 2018).

Os principais fatores que favorecem a instabilidade da placa ateromatosa incluem a vulnerabilidade da placa e as forças físicas que impactam sobre ela. Uma placa é determinada como vulnerável quando apresenta capa fibrosa entre 65-150  $\mu\text{m}$  e um núcleo lipídico necrótico que circunda mais de 40% da lesão. Esta combinação provoca uma alta pressão na capa fibrosa que é favorável a ruptura da placa. Além disso, o ambiente trombótico, o volume e a composição da placa, o grau de estreitamento luminal, a qualidade da capa fibrosa e a sua extensão de ruptura, determinarão coletivamente em como a SCA será apresentada (isto é, como angina instável, NSTEMI ou STEMI) (SMIT et al., 2019).

Dentre as SCAs, o IAM é uma das doenças cardiovasculares mais comuns, com alta morbimortalidade. Resulta de uma obstrução grave de uma artéria coronária

devido a interrupção do fluxo sanguíneo para uma porção do coração. A principal consequência é a necrose do músculo cardíaco e a morte dos cardiomiócitos devido a inadequada oferta de oxigênio e nutrientes (SALEH et al., 2018). Placas ateroscleróticas associadas ao IAM geralmente têm capa fibrosa fina, muitas células inflamatórias, alto grau de resposta inflamatória e muito núcleo lipídico necrótico (JaFFER et al., 2014; YLÄ-HERTTUALA, et al., 2013).

Entretanto, nas situações clínicas de aterosclerose, angina instável e IAM, permanece uma dúvida se a inflamação sistêmica é uma consequência dos episódios locais na parede do vaso, a razão principal do processo de injúria ou uma tentativa de reparo tecidual em lesão de órgão (TROITSKAYA et al., 2012).

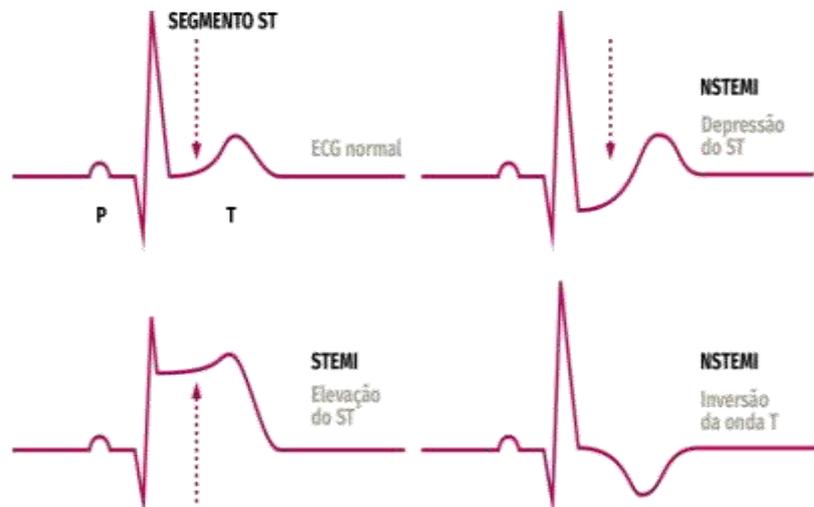
#### *2.1.1.2.1 Infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI)*

NSTEMI, do inglês, *Non-ST-elevation myocardial infarction*, é caracterizado como uma isquemia e lesão que não afeta coletivamente as três camadas do músculo cardíaco, geralmente protegendo o epicárdio, resultando em uma oclusão parcial de um pequeno ramo da artéria ou uma oclusão total seguida de reperfusão de uma grande artéria. Ademais, NSTEMI caracteriza-se por sinais e sintomas de SCA relacionada à inversão de onda T do eletrocardiograma, infra-desnivelamento do segmento ST, ou mesmo eletrocardiograma normal; no entanto, com elevações significativas de marcadores bioquímicos de necrose cardíaca como troponina, CKMB; ao passo que na angina instável o quadro clínico é o mesmo, porém não apresenta elevação desses marcadores miocárdicos (SALEH et al., 2018).

#### *2.1.1.2.2 Infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI)*

No STEMI, a isquemia e a lesão afetam a espessura total do músculo do miocárdio. Isto geralmente ocorre como resultado de uma obstrução total de uma artéria coronária epicárdica por um trombo, resultando em diminuição do fluxo sanguíneo para todas as três camadas do músculo cardíaco, o que predispõe a necrose miocárdica (SALEH et al., 2018). Ele é definido por valores padrão de troponina cardíaca, atingindo um aumento significativo seguido de uma queda gradual, coerente com as manifestações clínicas e alterações do ECG (COHEN et al., 2019).

**Figura 3-** Perfil de imagem observada de um eletrocardiograma de indivíduos normais; de pacientes com infarto do miocárdio sem supra-desnívelamento do segmento ST (NSTEMI) e de pacientes com supra-desnívelamento do segmento ST (STEMI).



**Fonte:** Thrombosisadviser.com

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

As DCVs permanecem entre as duas principais causas de morbimortalidade no mundo, seguida do câncer. Globalmente, a DAC afeta cerca de 126 milhões de indivíduos (1.655 por 100.000), o que representa aproximadamente 1,72% da população mundial. Estima-se que a taxa de prevalência atual de 1.655 por 100.000 habitantes deverá exceder 1.845 até o ano de 2030. Nove milhões de mortes foram causadas por DAC no mundo em 2020 (KHAN et al., 2020). Cerca de 80% das mortes por DAC ocorrem em pessoas com mais de 60 anos de idade, assim como 37% dos IAM diagnosticados surgem em indivíduos com 75 anos ou mais. Estatisticamente, 40% da DAC inicia suas características clínicas como IAM e 10% a 20% dos casos se manifestam como morte súbita. É sabido que as manifestações clínicas sintomáticas de DAC são a ponta do *iceberg* de numerosos casos com formas assintomáticas e subclínicas da condição (SHAHWAN et al., 2019; JAYARAJ et al., 2018).

Acredita-se que até 2050, no mundo, um total de 131,5 milhões de mortes sejam resultantes da doença. No Brasil, segundo o DATASUS, ocorrem aproximadamente 140 mil óbitos por DAC/ano (GO et al., 2013; TEY et al., 2016).

A incidência da doença aumenta significativamente com a idade, sendo maior em homens do que em mulheres, e em negros do que brancos. No entanto, esta diferença diminui gradativamente no estado pós-menopausa, uma vez que os

elevados níveis do hormônio estrogênio caem, e por conseguinte, diminui a proteção conferida às mulheres (BENJAMIN et al., 2018).

A incidência de NSTEMI é maior do que a de STEMI. Atualmente, NSTEMI corresponde entre 60% e 70% das internações por infarto do miocárdio; e aproximadamente dois terços das pessoas diagnosticadas com NSTEMI são homens, apesar de nos últimos anos a proporção de mulheres ter aumentado (COHEN et al., 2019).

Assim, o ônus da DCV vem crescendo ainda mais, sendo avaliada como a doença mais onerosa, com custos indiretos calculados de US\$ 237 bilhões/ano e um aumento esperado para US\$ 368 bilhões até 2035 (DUNBAR et al., 2018).

### 2.3 ETIOLOGIA

Embora a DAC possa surgir como resultado de diversas etiologias, como por exemplo, presença de êmbolos em pacientes com fibrilação atrial, febre reumática ocasionando doenças nas válvulas cardíacas e dentre outras; é relevante destacar os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da aterosclerose (CURRY et al., 2018).

Especificamente, os principais fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da DAC e que podem ser modificados ou tratados são: hipertensão, obesidade, sedentarismo, tabagismo, diabetes mellitus, níveis sanguíneos elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de lipoproteína A, baixos níveis sanguíneos de lipoproteína de alta densidade (HDL), alimentação gordurosa, e disfunções metabólicas como hipotireoidismo e hiperhomocisteinemia (altas concentrações do homólogo estrutural do aminoácido cisteína) (GABRIEL-COSTA et al., 2018).

Em contrapartida, fatores não modificáveis como histórico familiar, idade e sexo têm contribuições diferentes. O histórico familiar, especialmente a doença aterosclerótica prematura, determinada como DCV ou morte por DCV em um familiar de primeiro grau antes de 55 anos (sexo masculino) ou 65 anos (sexo feminino), é classificado como um fator de risco independente (GOFF et al., 2014). Também há indicativos de que os fatores de risco atuam de maneira diferente entre os sexos (possuir diabetes e fumar em média 20 cigarros por dia aumenta o risco de DCV nas mulheres em relação aos homens) (FOX et al., 2008).

De acordo com o estudo de caso-controle INTERHEART, nove fatores de risco modificáveis representaram 90% dos casos de IAM, nos homens, e 94% nas mulheres. Os fatores de risco são: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, diabetes, obesidade abdominal, fatores psicossociais, alimentação desequilibrada, consumo regular de álcool e inatividade física (YUSUF et al., 2004). Na população brasileira, outro estudo de caso-controle AFIRMAR (*Acute Myocardial Infarction Risk Factor Assessment in Brazil*) determinou que histórico familiar de DAC, hipertensão, tabagismo, diabetes mellitus, colesterol LDL alto e obesidade abdominal são os principais fatores de risco para IAM (PIEGAS et al., 2003).

Estes achados foram discutidos pela *American Heart Association*, destacando sete recomendações para diminuir o risco de DAC: evitar fumar, praticar exercício físico, comer alimentos saudáveis e manter os níveis normais de pressão arterial, peso corporal, glicose e colesterol (LLOYD-JONES et al., 2010).

#### 2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A magnitude da DAC envolve formas assintomáticas ou subclínicas, angina estável, angina instável e IAM. Uma vez que a evolução da DAC possa ocorrer ao longo dos anos (devido ao depósito gradual de gordura nas artérias), os sintomas normalmente não são sentidos até que o estreitamento e a obstrução das mesmas sejam graves e eventualmente fatais. Os sintomas iniciais podem surgir quando o coração estiver trabalhando com uma maior demanda do que o normal, como na realização de atividades físicas. Contudo, estes sintomas também podem ocorrer durante o repouso ou sem que haja esforço físico (FERREIRA et al., 2013).

Além disso, a sintomatologia é variável de pessoa para pessoa, mas normalmente incluem: angina de peito, inchaço dos pés, dispneia, dor no ombro ou braço e fadiga extrema durante o esforço. Nos homens, são mais comuns sintomas como sensação de esmagamento ou aperto no meio do tórax, dor no ombro e na parte flexível do braço esquerdo, assim como no pescoço, mandíbula ou na região epigástrica. Já as mulheres são mais vulneráveis a outros sinais que os homens, incluindo náusea, dor nas costas e nos ombros ou na mandíbula (FOREMAN et al., 2015).

Em relação a angina instável, os principais sintomas que a definem são: aparecimento de dor intensa e de forma progressiva ao realizar um pequeno esforço ou mesmo em repouso, com duração maior que 20 minutos e de início recorrente

(menor que 1 mês) (MELO et al., 2015). Já os sintomas clássicos de um IM são dor no peito sem sinais de aviso prévio. Porém, quando um IM é leve, ele não causa sintomas e é conhecido como IM silencioso. No entanto, os sinais de alerta de um infarto são pressão alta, dor, aperto no peito e sensação de queimação por mais de 10 minutos, sudorese, dispneia e fraqueza nos músculos (LU et al., 2015). No geral, os sintomas da angina instável e de um infarto são muito parecidos, necessitando de exames complementares para confirmar o diagnóstico diferencial.

## 2.5 DIAGNÓSTICO

O histórico familiar possibilita informações importantes para o diagnóstico da DAC. Além disso, as dores anginosas também possuem uma grande sensibilidade e especificidade para o diagnóstico. Assim sendo, os fatores desencadeantes, os fatores de alívio, sua duração e localização são características determinantes para a identificação da doença. No geral, o diagnóstico definitivo e diferencial da DAC é realizado através da junção dos exames laboratoriais, exames de imagem e história clínica do paciente (BITTENCOURT et al., 2010).

### 2.5.1 História clínica

A história clínica inclui anamnese, sintomas, antecedentes e achados do exame físico. Geralmente a maior parte dos pacientes que apresentam DAC possui exame físico normal. Devido a isto, o histórico familiar é a principal ferramenta para o diagnóstico. Contudo, o exame físico continua sendo válido para investigar fatores de risco como obesidade e hipertensão arterial, ou mesmo para investigar causas que não estão associadas a doenças coronarianas ou desencadeantes dos episódios de angina, como anemia, estenose aórtica, dentre outras (KNUUTI et al., 2020).

### 2.5.2 Exames laboratoriais

A recomendação principal para a realização de exames laboratoriais é analisar a condição metabólica do paciente, pesquisando fatores de risco e comorbidades que estão associados à formação de placas ateroscleróticas. Diante disso, o *American College of Cardiology* (ACC) recomenda a dosagem da hemoglobina, do perfil lipídico, glicemia em jejum e creatinina; além de outros marcadores como PCR, lipoproteína A, hemoglobina glicada, BNP (peptídeo natriurético do tipo B), dentre outros (BITTENCOURT et al., 2010).

### 2.5.2.1 Biomarcadores cardíacos

Os testes de biomarcadores associados com o exame de imagem do eletrocardiograma (ECG) são a principal ferramenta para o diagnóstico de IAM. Embora o ECG demonstre um forte indício de isquemia ou infarto, ele sozinho é incapaz de diagnosticar NSTEMI, que compreende 60% -75% de todos os infartos do miocárdio. Além disso, as normas americanas e europeias exigem biomarcadores para o diagnóstico diferencial do STEMI e NSTEMI (LEVINE et al, 2016).

#### 2.5.2.1.1 Creatinoquinase

A creatinoquinase (CK) total é uma enzima responsável pelo equilíbrio entre a produção e a utilização do fosfato nos tecidos contráteis. Sua fração MB (CK-MB) tem sido empregada para ajudar no diagnóstico do IAM, porém há casos de falso positivos em que ela pode ser detectada um pouco alterada no sangue de pessoas saudáveis, assim como em danos do músculo esquelético (SILVA et al., 2011). Para lesões envolvendo o músculo cardíaco, a CK-total apresenta uma baixa especificidade quando comparada a CK-MB, esta última encontrada majoritariamente no coração. No entanto, há dois tipos de dosagem bioquímica para este biomarcador: a dosagem da CK-MB que determina sua atividade enzimática e a dosagem da CK-MB massa, que determina sua concentração independente da sua atividade; sendo esta última mais confiável e sensível que os testes de CK-MB de atividade enzimática (MIRANDA et al., 2014).

O aumento da CK-MB referente a atividade enzimática após o episódio do infarto, ocorre dentro de 4-6 horas, com pico máximo ao redor de 18 horas e voltando ao normal depois de 48 horas. No período de 12 horas após o início dos sintomas, ela apresenta sensibilidade diagnóstica entre 93% a 100%; no entanto, nas 6 horas iniciais ela apresenta baixa sensibilidade para o seu diagnóstico. Sendo assim, é recomendado que a sua dosagem seja realizada de forma seriada, a cada 3-4 horas durante uma média de 9 horas para comprovar ou não o diagnóstico de IAM nos pacientes suspeitos (MIRANDA et al., 2014).

#### 2.5.2.1.2 Lactato Desidrogenase

O Lactato Desidrogenase (LDH) possui cinco isoenzimas e é expresso em diversos órgãos, sendo majoritariamente encontrado no músculo esquelético, além do rim, fígado, coração, pulmão e eritrócitos. O coração tem LDH1, mas não é altamente específico para o coração. Eleva-se 6–12 horas desde o início da dor torácica, atinge

o pico em 1–3 dias e retorna aos valores normais em 8–14 dias. Considerando sua ampla distribuição em diferentes tecidos, resultando em baixa especificidade, a determinação da atividade da desidrogenase láctica total não é mais recomendada para o diagnóstico ou acompanhamento do paciente com lesão cardíaca (AYDIN et al., 2019).

#### *2.5.2.1.3 Mioglobina*

A mioglobina é uma proteína citoplasmática da musculatura estriada cardíaca e esquelética, envolvida no transporte de oxigênio. A mioglobina não é encontrada em nenhum outro tecido além do músculo, mas pode estar presente na corrente sanguínea em decorrência de lesão muscular. Apesar de ser um marcador sensível para IAM, não possui especificidade. É rapidamente liberada do miocárdio durante a lesão e rapidamente excretada pelos rins em 24 horas. Em razão da sua rápida cinética, a mioglobina eleva-se 30 minutos após o início de um evento agudo, sendo portanto, um importante biomarcador para detecção precoce e/ou exclusão de dano cardíaco. Está elevada em todos os pacientes com IAM dentro de 6–10 horas e atinge o pico na 12<sup>a</sup> hora. Como não tem especificidade, na clínica, os valores negativos são mais importantes do que os valores positivos (AYDIN et al., 2019).

#### *2.5.2.1.4 Troponina*

A troponina é uma proteína estrutural cardíaca utilizada como marcador bioquímico associada a lesão miocítica. O teste da troponina cardíaca possibilita a diferenciação entre NSTEMI e angina instável, onde no caso do infarto a troponina normalmente está elevada, ao passo que na angina instável ela encontra-se dentro dos valores de referência; sendo uma decisão importante para o tratamento (COHEN et al., 2019).

Os biomarcadores atualmente utilizados para o diagnóstico do IAM são as troponinas cardíacas I e T (cTnI e cTnT). A cTnI e a cTnT circulantes têm sido consideradas o "padrão-ouro" do diagnóstico de IAM, uma vez que podem ser liberadas de cardiomiócitos necróticos dentro de 2–4 horas após o IAM. A cTnI e a cTnT circulantes atingem níveis de pico 24-48 h após o IAM e duram mais de uma semana. No entanto, resultados falso-positivos com cTn elevada ocorrem em pacientes com insuficiência cardíaca, doenças renais crônicas e sepse, especialmente em pacientes idosos. Além disso, uma vez que a cTn permanece na circulação por mais de 7 dias, não é possível detectar pequenos infartos repetidos

após um infarto maior. Desta forma, é fundamental identificar novos biomarcadores que sejam sensíveis ao diagnóstico extremamente precoce do IAM, bem como biomarcadores específicos que monitorem todos os processos patogênicos do IAM (WANG, JING, 2018).

### **2.5.3 Exames de imagem**

Nos dias de hoje, os exames de imagem cardíaca têm sido essenciais para o diagnóstico e para a correta condução dos pacientes com suspeita ou confirmação da DAC. Frequentemente, os exames de imagem mais utilizados para o diagnóstico são a Cineangiografografia (CATE), o Ecocardiograma (ECO), a Cintilografia miocárdica, o Eletrocardiograma (ECG), a Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) e a Tomografia Computadorizada (ASSUNÇÃO et al., 2016).

#### **2.5.3.1 Cineangiografografia**

CATE é atualmente o padrão-ouro de imagem que norteia o comportamento e o prognóstico dos pacientes com DAC. É responsável pelo diagnóstico da anatomia cardíaca e ideal para investigar a extensão e a gravidade da doença. Mesmo assim, este é um exame de elevado custo e que traz risco devido a utilização de contraste e radiação (BITTENCOURT et al., 2010; ELIAS et al., 2017).

#### **2.5.3.2 Ecocardiograma**

No ECO é feita a comparação entre cada um dos segmentos miocárdicos, analisando as alterações, a extensão e a gravidade do defeito. Ademais, também é possível avaliar a função cardíaca global e outras prováveis alterações anatômicas. Existem duas variedades de ECO: o de repouso, que é um exame de baixo custo e seguro, devendo ser executado em pacientes com suspeita de DAC, além de servir para estratificação de risco, para identificar outras causas de dor precordial e para detectar marcadores de risco subclínico, como avaliação da função e hipertrofia ventricular. Já o ECO com estresse (mediante esforço físico, utilização de medicamentos vasodilatadores ou estimulantes adrenérgicos), também possui boa acurácia para a identificação de isquemia miocárdica (DOUGLAS et al., 2011; FERREIRA et al., 2014).

#### **2.5.3.3 Cintilografia miocárdica**

A cintilografia miocárdica tem a mesma finalidade do ECO. Contudo, sua principal recomendação é para avaliar os pacientes com ECG de repouso alterado. As

imagens cintilográficas perfusionais quando comparadas ao teste ergométrico aumenta a sensibilidade para detecção de DAC para 90%, com uma especificidade de 87% (FERREIRA et al., 2014).

#### 2.5.3.4 Eletrocardiograma

O ECG de repouso é um exame que sempre deve ser executado. Contudo, a grande maioria dos pacientes que possuem DAC crônica apresentam ECG normal; os demais pacientes apresentam variações discretas ou inespecíficas. As principais alterações frequentemente observadas são variações inespecíficas da onda T e segmento ST, sobrecarga ventricular esquerda e onda Q patológica. Em contrapartida, o ECG feito durante a ocorrência da dor, encontra-se alterado na maioria dos pacientes com ECG de repouso normal. Estas alterações envolvem variações dinâmicas de onda T e do segmento ST. Nestes casos, o ECG possui alto valor preditivo positivo e é muito vantajoso para o diagnóstico do quadro de angina (KNUUTI et al., 2020).

No diagnóstico do IM do tipo NSTEMI, é possível observar em um ECG de 12 derivações um segmento ST deprimido ou inversão de onda T; ao passo que no STEMI, é possível observar no ECG uma elevação persistente maior que 20 minutos do segmento ST ou um novo bloqueio do ramo coronário esquerdo (COHEN et al., 2019).

#### 2.5.3.5 Ressonância Magnética Cardíaca

A RMC possibilita analisar a função global e regional do músculo cardíaco, assim como a identificação e mensuração das áreas de infarto do miocárdio. Para isso, não é necessário utilizar radiação ionizante ou contrastes nefrotóxicos, sendo um dos mecanismos de maior segurança no diagnóstico cardiovascular. Ademais, a RMC também é utilizada para a visualização e caracterização de massas cardíacas e trombos. É possível observar a função valvar e comprovação em alta resolução de processos importantes relacionados a doenças cardíacas vasculares congênitas e adquiridas (ASSUNÇÃO et al., 2016).

#### 2.5.3.6 Tomografia Computadorizada

A TC é uma nova estratégia de imagem empregada para identificar pacientes sintomáticos e assintomáticos. A principal vantagem do seu uso é na realização da coronariografia não invasiva para verificação da doença. Além disso, possui um alto

valor preditivo negativo e é um exame vantajoso para pacientes que apresentam exames inconclusivos com baixa ou intermediária probabilidade clínica. Desta forma, devido a elevada proporção de falso-positivos, este exame não é aconselhado para avaliação rotineira de DAC na maioria dos pacientes (CHANDRASHEKHAR, 2018).

## 2.6 FISIOPATOLOGIA

A aterosclerose, um processo crônico, progressivo e sistêmico, é o principal meio patogênico causador da DAC. No início, ela é caracterizada pelo acúmulo e remodelação de lipoproteínas de baixa densidade e recrutamento de leucócitos para o lúmen interno vascular, colaborando com a disfunção endotelial e liberação de várias citocinas e quimiocinas (CWIKIEL et al., 2018). No entanto, antigamente acreditava-se que o processo gradual da formação de placas ateroscleróticas era resultante do acúmulo de gordura na parede do lúmen interno vascular; mas sabe-se hoje que este processo compreende a interação entre vários aspectos como fatores de risco, células da parede arterial e trocas moleculares. Assim sendo, a inflamação está presente desde os estágios iniciais da aterogênese (TOUSOULIS et al., 2011).

Acredita-se que todos estes fatores estimulam o desenvolvimento de estrias gordurosas, que é o principal indício de formação da placa aterosclerótica. Este processo envolve o espessamento interno da parede do vaso, com posterior acúmulo de macrófagos carregados de gordura (células de espuma) e matriz extracelular, acompanhado de agregação e proliferação de células musculares lisas. Conforme estas lesões vão aumentando, pode haver apoptose das camadas profundas devido a ausência do suprimento sanguíneo pela sobreposição do material gorduroso, causando mais recrutamento de macrófagos que podem se calcificar e fazer a modificação para placas ateroscleróticas (LIBBY et al., 2012).

A lesão inflamatória aumenta ao longo do desenvolvimento da placa e é mais elevada em placas vulneráveis com grandes núcleos necróticos. As células imunológicas, assim como as células musculares lisas, plaquetas e células endoteliais são responsáveis pela inflamação da placa. Além disso, existem diversos estímulos inflamatórios que colaboram para a grande heterogeneidade da inflamação da placa aterosclerótica (GREGERSEN, HALVORSEN, 2018).

### 2.6.1 Aterosclerose e Inflamação

Os fatores de risco relacionados a DAC citados anteriormente, contribuirão para o desenvolvimento da aterosclerose coronariana, a qual provoca dano e

disfunção do endotélio vascular. Normalmente, o precursor da aterosclerose são os altos níveis de LDL. No entanto, fatores de risco não tradicionais, como a inflamação, também passou a exercer uma função primordial na patogênese da doença, devido a sua capacidade de ativar células endoteliais (SMIT et al., 2019).

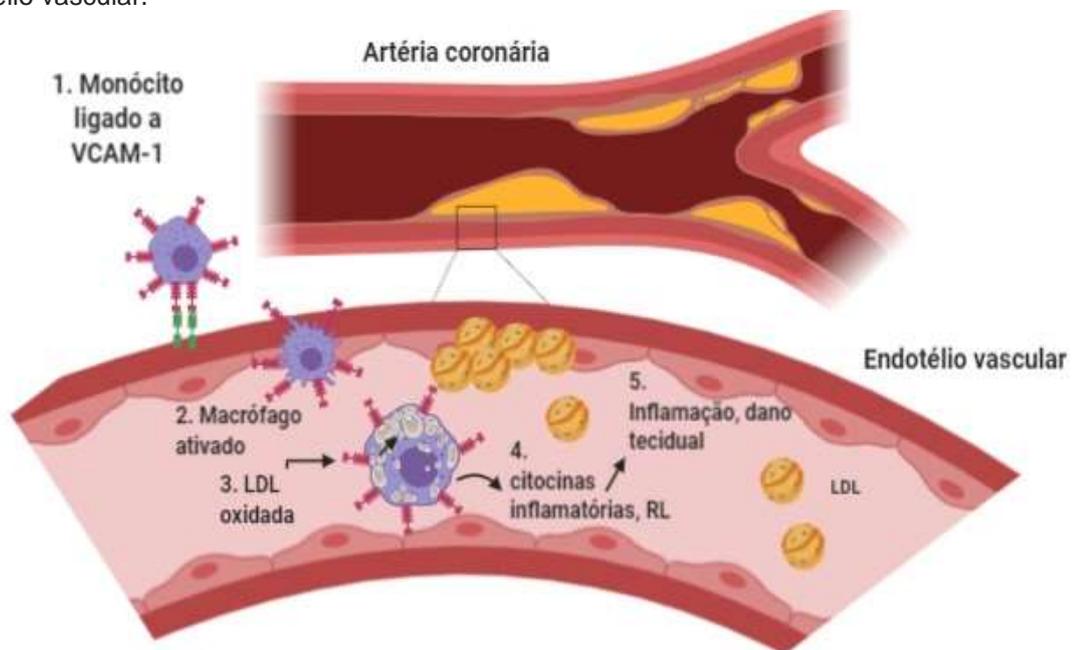
As células endoteliais em contato com o fluxo sanguíneo geralmente resistem à adesão de leucócitos. Contudo, estímulos pró-inflamatórios, como dieta rica em ácidos graxos saturados, hipercolesterolemia, obesidade, hipertensão, desencadeiam a expressão endotelial de várias moléculas de adesão. Neste contexto de recrutamento dos leucócitos, a molécula de adesão de células vasculares-1 (VCAM-1) sugere ter uma função essencial na aderência dos leucócitos presentes no ateroma inicial. Além disso, Zhu et al. (2018) relataram a expressão dessas moléculas na superfície do endotélio onde ocorrem as placas fibrosas contendo gordura. Ainda assim, dados deste estudo indicou que as moléculas de adesão são essenciais para o recrutamento dos monócitos e, conseqüentemente, para o início e progressão da doença aterosclerótica.

O aumento da permeabilidade do endotélio favorece a entrada de gordura, principalmente LDL, no interior do vaso dando início à resposta inflamatória na parede arterial. Uma vez que VCAM-1 está expressa, os monócitos e leucócitos se ligam a ela dando início a lesão (TABAS et al., 2015). Após serem ativados, os monócitos, por diapedese, atravessam a camada do interior do vaso e se transformam em macrófagos maduros que englobam lipoproteínas modificadas (LDL oxidada). Devido ao acúmulo de ésteres de colesterol no citosol, os macrófagos transformam-se em células espumosas, o que representa a estria gordurosa, um evento prévio da aterosclerose. A proliferação e o acúmulo de macrófagos liberam vários fatores de crescimento e citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, IFN- $\gamma$ ) aumentando o processo inflamatório (figura 4). Diante disso, a proliferação dos macrófagos pode ser o fator chave que apoia a resposta inflamatória crônica (BAARDMAN et al., 2018).

A capa fibrosa que protege a placa aterosclerótica é constituída por colágeno intersticial dos tipos 1 e 3, proporcionando resistência e estabilidade. O processo inflamatório afeta a integridade do colágeno intersticial impedindo a formação e propiciando sua degradação. Como consequência, o enfraquecimento da placa fibrosa a deixa vulnerável à ruptura e formação de trombos, sendo o mecanismo crucial de rompimento da placa ateromatosa (LIBBY et al., 2012).

Desta forma, é possível compreender que o processo inflamatório está presente do início ao fim do desenvolvimento da placa aterosclerótica, assim como no enfraquecimento da capa fibrosa. Isto a torna vulnerável a ruptura e ao aumento da sua trombogenicidade, o que pode levar a SCA e demais complicações. Ademais, é notório que a ativação da placa, tornando-a instável e sujeita a ruptura, reflete na origem de alguns eventos cardiovasculares, como IAM (LIBBY et al., 2006).

**Figura 4- Adesão celular e mecanismo fisiopatológico da Doença Arterial Coronariana.** LDL: Lipoproteína de baixa densidade. RL: Radicais Livres. VCAM-1: Molécula de adesão de células vasculares. 1- Monócito ligado a VCAM-1. 2- Após a ligação, o macrófago torna-se ativado e por diapedese entra no endotélio vascular. 3- Alta concentração plasmática de LDL oxidada é englobada pelos macrófagos, os quais transformam-se em células espumosas. 4- Células espumosas secretam citocinas inflamatórias e radicais livres que são responsáveis pela inflamação e dano tecidual no endotélio vascular.



Fonte: BioRender e autora (2020).

## 2.7 ONCOSTATINA M, SEU RECEPTOR E A GLICOPROTEÍNA 130

A OSM é um membro da família da IL-6, localizada no cromossomo humano 22q12. Esta citocina é produzida por linfócitos T, monócitos e macrófagos ativados e desempenha diversas funções fisiológicas e fisiopatológicas como inflamação, hematopoiese, remodelação tecidual, proliferação e crescimento celular. No coração, há diversos estudos que associam OSM tanto a efeitos protetores quanto a efeitos patológicos; podendo diminuir lesões ou contribuir para danos cardíacos, não ficando clara a sua real função (CHOLLANGI et al., 2012 ;SUN et al., 2015).

A maioria dos estudos sobre OSM têm sido relacionados a hipertrofia cardíaca e ao processo de reparo dos cardiomiócitos. Por ser uma citocina rara, após

injúria tecidual, OSM eleva-se no miocárdio devido à sua liberação pelos macrófagos, neutrófilos e linfócitos T, desempenhando assim, um papel protetor após o IM. Além disso, estimula o fator 1 derivado de células estromais e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) nos cardiomiócitos, evita a degradação da matriz extracelular e está envolvida na modulação da proliferação de células do músculo liso. Também foi verificado que uma elevação local dos níveis de OSM exerce um papel protetor após o IM, ao passo que a ativação crônica de vias inflamatórias favorece a insuficiência cardíaca (KEULEN et al., 2019; POŁING et al., 2014; SUN et al., 2015).

Kubin e colaboradores (2011), relataram que o bloqueio da sinalização OSM interrompeu o remodelamento dos cardiomiócitos, ocasionando deterioração da função cardíaca após o IM. Também destacaram que a OSM está associada positivamente com a desdiferenciação dos cardiomiócitos em pacientes crônicos e doenças agudas (IAM); demonstrando que a desdiferenciação parcial de cardiomiócitos via OSM, inicialmente protege o miocárdio danificado, mas também pode desempenhar efeitos adversos como insuficiência cardíaca na fase crônica.

Por outro lado, estudos mostraram que OSM está envolvida na fisiopatologia das DCVs e particularmente, na patogênese da aterosclerose, podendo regular positivamente a expressão do receptor de LDL. Ademais, foram encontrados altos níveis de OSM, assim como do seu receptor, OSMR, na parede dos vasos ateroscleróticos de camundongos (ALBASANZ-PUIG et al., 2011; DEMYANETS et al., 2011).

Nas células endoteliais, OSM incentiva a secreção da proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), contribuindo para que os monócitos migrem para a região da lesão aterosclerótica, além de incentivar as células endoteliais a secretar VCAM-1 e provocar angiogênese microvascular. Nas células do músculo liso vascular (SMC), OSM estimula a expressão de ciclo-oxigenase-2, fosfatase alcalina e favorece a multiplicação destas células. Devido a estas implicações, OSM parece fazer parte do remodelamento da matriz e progressão das lesões ateroscleróticas (NAGATA et al., 2003; DEMYANETS et al., 2011; PREUSCH et al., 2015).

Esta citocina é agrupada com base na utilização da molécula de sinalização gp130 como uma subunidade dos complexos do receptor da superfície celular, que podem ser do tipo I, compostos pela subunidade gp130 e o Fator Inibidor de Leucemia (LIFR) que é [LIFR $\beta$ /gp130] ou tipo II, composto pela subunidade gp130 e o receptor OSM [OSMR $\beta$ /gp130]. A interação de OSM com OSMR ou LIFR é mediada pela

mesma região, denominada local de ligação III, ambos ativando a via JAK/STAT (ADRIAN-SEGARRA et al., 2018).

OSMR é um integrante da família de receptores heterodiméricos da IL-6. Ele é expresso em diversos tipos celulares, como leucócitos, células endoteliais, hepatócitos, neurônios e algumas células epiteliais. Combina-se à gp130 para constituir o receptor de alta afinidade para seu ligante principal, a OSM. Posterior a ligação da OSM, o OSMR sinaliza especialmente por meio da via JAK/STAT, impulsionando a transcrição de genes-alvo (como STAT3), um modulador importante da resposta inflamatória (CAFFAREL, COLEMAN, 2014). A via JAK/STAT exerce uma função importante no desenvolvimento de DCVs. Especialmente, a ativação desta via, através da subunidade do receptor da gp130, foi correlacionada à resposta inflamatória associada a doenças vasculares (ALBASANZ-PUIG et al., 2011).

As formas solúveis de gp130 (sGP130) e OSMR $\beta$  (sOSMR) foram caracterizadas e detectadas em soros humanos normais (BILSBOROUGH et al., 2010). A fração solúvel do seu receptor (sOSMR), pode ser formado por vários mecanismos, como: clivagens proteolíticas das partes extracelulares do receptor, fragmentações de um resíduo de glicosilfosfatidilinositol ou splicing alternativo de transcritos de RNA. Esta fração solúvel é responsável pelos efeitos antagonistas de OSM (LEVINE, 2008).

## 2.8 TRANSDUTOR DE SINAL E FATOR ATIVADOR DE TRANSCRIÇÃO 3

O transdutor de sinal e fator ativador de transcrição 3 (STAT3) desempenha uma função central na propagação de sinais extracelulares da membrana plasmática para o núcleo e para as mitocôndrias (PIPCZ et al., 2018).

A proteína codificada pelo gene STAT3 dos mamíferos abrange seis domínios funcionais: N-terminal, bobina em espiral (7  $\alpha$ -hélices juntas), ligação ao DNA, SH<sub>2</sub>, ligante e domínios de transativação C-terminal. No geral, existem duas regiões possíveis de fosforilação para ativar o STAT3: um resíduo de tirosina (Tyr705) no domínio SH<sub>2</sub> e um resíduo de serina (Ser727) no domínio de transativação (BHARADWAJ et al., 2014).

O STAT3 tem gerado interesse na pesquisa cardiovascular por estar associado a mecanismos de proteção contra lesão isquêmica. A maior parte dos efeitos protetores do STAT3 são devidos à indução de genes anti-inflamatórios e de

sobrevivência. Ademais, foi verificado que o STAT3 apresenta efeitos protetores diretos nas mitocôndrias de cardiomiócitos (KURDI et al., 2018).

Como pode ser visto na figura 5, diversos ligantes polipeptídicos extracelulares, dentre eles a OSM, ligam-se nos seus respectivos receptores da membrana plasmática e ativam STAT3, majoritariamente por meio do eixo gp130-JAK. A ligação do ligante (OSM) pelo complexo receptor resulta na ativação de JAKs, ativando de forma direta STAT3 ou de forma indireta pela via extracelular regulada por sinal quinase 1 e 2 (ERK1/2) (PIPCZ et al., 2018).

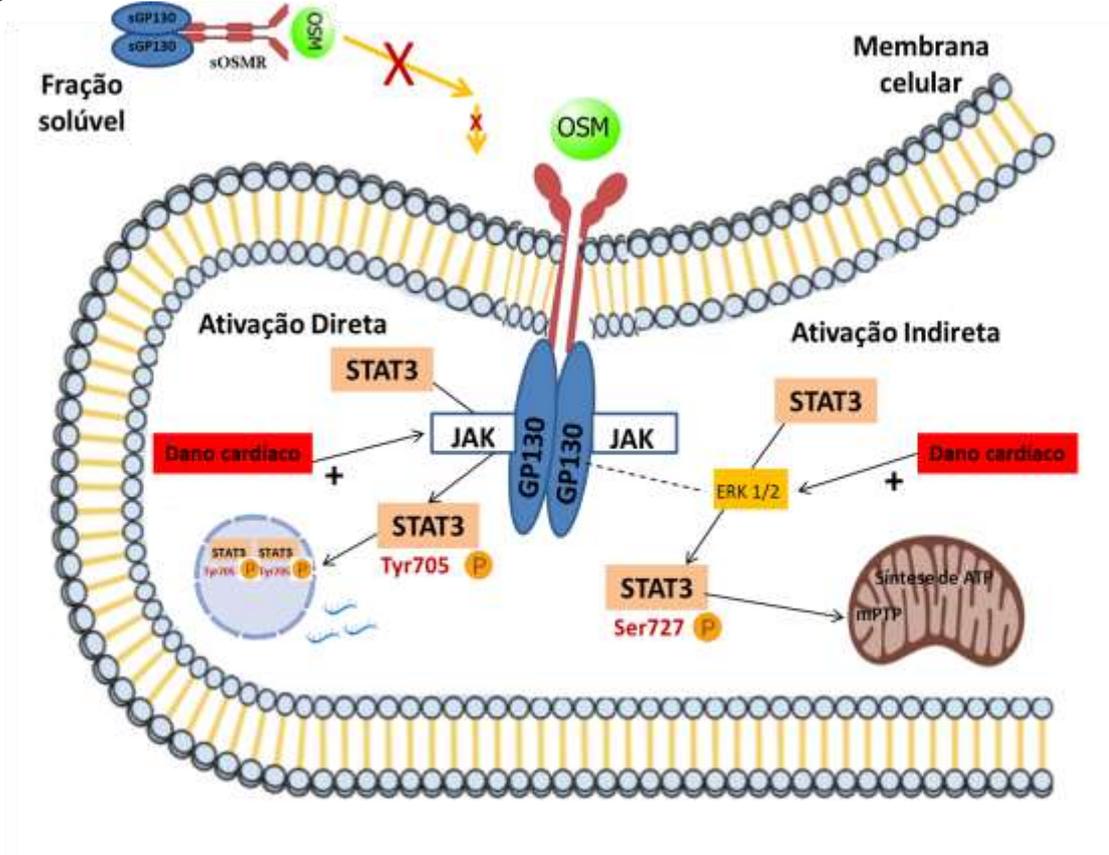
A ativação direta acontece quando JAK fosforila a gp130 proporcionando pontos de ligação para o domínio SH<sub>2</sub> do STAT3. Após o recrutamento do STAT3, ele é fosforilado e ativado pelas JAKs no resíduo de tirosina (Tyr705). Em seguida, ocorre a separação do STAT3 do complexo receptor para formar homo ou heterodímeros com outras proteínas STAT e posterior deslocamento para o núcleo, onde se liga a sequências de DNA consenso para começar a transcrição dos genes alvo. Já a ativação indireta ocorre quando o eixo gp130-JAK ativa concomitantemente o ERK1/2, que em seguida fosforila a região que contém o resíduo de serina (Ser727). A fosforilação dos monômeros STAT3 no Ser727 leva à translocação para as mitocôndrias sem dimerização. Nas mitocôndrias, Ser727-STAT3 interage com o complexo I da cadeia transportadora de elétrons, com o DNA mitocondrial e pode ter uma repercussão nos complexos II e V. Desta forma, o STAT3 mitocondrial induz a síntese de ATP, a abertura de mPTP, a produção de espécies reativas de oxigênio e a transcrição mitocondrial (PIPCZ et al., 2018).

No coração, STAT3 é expresso em diversos tipos celulares, dentre eles cardiomiócitos, fibroblastos cardíacos, células endoteliais, células musculares lisas, células inflamatórias e neurônios cardíacos. Nesta vasta rede de diferentes células cardíacas, o STAT3 estabelece a comunicação célula a célula; possibilitando a diferenciação do músculo cardíaco e a produção de elementos vasculares no coração, regulando as funções beta-adrenérgicas e a homeostase da matriz extracelular (HAGHIKIA et al., 2014; ZHANG et al., 2016).

Também foi verificado que este transdutor de sinal tem gerado interesse na pesquisa cardiovascular por estar associado a mecanismos de proteção contra lesão isquêmica. A maior parte dos efeitos protetores do STAT3 são devidos à indução de genes anti-inflamatórios e de sobrevivência. Durante a fase subaguda após um IM, STAT3 exerce função primordial na regulação do remodelamento cardíaco, apesar de

que a sua ativação prolongada seja prejudicial. Um período de feedback positivo mantido pela liberação de OSM, mediante a infiltração de neutrófilos e macrófagos, foi visto como essencial para a correta cicatrização do coração infartado (KURDI et al., 2018).

**Figura 5- Mecanismo de sinalização da via do OSM após uma injúria cardíaca.** ERK 1/2: Quinases reguladas por sinais extracelulares 1 e 2. GP130: glicoproteína 130. Ser727: Resíduo de serina 727. STAT3: Transdutor de sinal e fator ativador de transcrição 3 . JAK: Janus Quinase. OSM: Oncostatina M. Tyr705: Resíduo de tirosina 705.



Fonte: Biorender e autora (2020).

## 2.9 TRATAMENTO

O tratamento da DAC é muito amplo e vai depender da situação clínica do paciente. No geral, baseia-se em mudanças no estilo de vida, utilização de medicamentos e procedimentos médicos invasivos. Seu principal objetivo é reduzir a carga de trabalho do coração, melhorar o fluxo sanguíneo das artérias coronárias e reduzir ou reverter o acúmulo da aterosclerose (KAVOUSI et al., 2014).

### 2.9.1 Tratamento medicamentoso

A abundância de trabalho realizada pelo coração pode ser diminuída com o controle da pressão arterial e com a utilização de alguns medicamentos, como os

betabloqueadores, que diminuem o débito e a frequência cardíaca. Além disso, o fluxo sanguíneo pelo interior das artérias coronárias também pode ser aumentado com medicamentos que proporcionam o seu relaxamento (como nitratos e bloqueadores do canal de cálcio), assim como a redução dos níveis de LDL pelo uso das estatinas (HOWLETT, 2016).

#### 2.9.1.1 Betabloqueadores

Consistem em uma classe de medicamentos responsáveis por inibir as respostas cronotrópicas, ionotrópicas e vasoconstritoras às catecolaminas circulantes adrenalina e noradrenalina. Os betabloqueadores diferem na duração do efeito e na afinidade em que bloqueiam os tipos de receptores  $\beta$ . A primeira geração não é seletiva, bloqueando os receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  adrenérgicos. Os de segunda geração são cardiosseletivos, bloqueando apenas os receptores adrenérgicos  $\beta_1$  encontrados principalmente no coração. Já os de terceira geração têm ação vasodilatadora (DO VALE et al., 2019).

Bloqueando a ação das catecolaminas, os betabloqueadores são medicamentos eficazes para o tratamento da angina, principalmente porque diminuem a frequência cardíaca, a contratilidade do coração e a pressão arterial, especialmente durante o exercício físico (KNUUTI et al., 2020).

#### 2.9.1.2 Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) impedem o transporte dos íons  $\text{Ca}^{2+}$  pelos canais das membranas celulares em células cardíacas e da musculatura lisa. Isto evita que ocorra a constrição dos vasos sanguíneos além de poder reverter quadros de espasmos da artéria coronária. Ademais, todos os BCC reduzem a pressão arterial e os de primeira geração são contraindicados na suspeita de insuficiência cardíaca sistólica, disfunção do nódulo sinoatrial e bloqueios atrioventriculares (FERREIRA et al., 2013; KNUUTI et al., 2020).

#### 2.9.1.3 Nitratos

A nitroglicerina e os nitratos sublinguais (preferencialmente o mononitrato e o dinitrato de isossorbida) são pró-fármacos que precisam ser convertidos em óxido nítrico (NO) nas células endoteliais e musculares lisas para desempenharem seus efeitos vasodilatadores. Sua principal função é o relaxamento e a dilatação da musculatura lisa dos vasos, permitindo que mais sangue flua para o músculo

cardíaco. São excelentes medicamentos antianginosos utilizados para o tratamento da angina estável e instável, assim como da angina pós-IAM (KNUUTI et al., 2020).

#### 2.9.1.4 Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

Diversos estudos demonstraram que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) são vantajosos no tratamento da DAC, tanto pela capacidade de diminuir a mortalidade quanto pela prevenção de eventos coronarianos futuros, como um novo IAM (FERREIRA et al., 2013). Os IECAs evitam a conversão das isoformas angiotensina I à II na circulação. A princípio, a interrupção do sistema renina-angiotensina nas áreas de lesão de aterosclerose tem atuação vantajosa na progressão das lesões, uma vez que a angiotensina além de exercer uma potente ação vasoconstrictora, também é um fator de crescimento para células da musculatura lisa. Suas ações hemodinâmicas estão relacionadas a diminuição da pré-carga e à vasodilatação arterial (o que aumenta o débito cardíaco); efeitos que influenciam de maneira positiva o remodelamento cardíaco após o infarto. Desta forma, esses medicamentos são administrados normalmente nos primeiros dias após um IAM e prescritos por tempo indeterminado (KNUUTI et al., 2020).

#### 2.9.1.5 Estatinas

Os medicamentos que fazem parte desta classe farmacológica contribuem para a redução dos níveis de colesterol plasmático, contribuindo para a prevenção primária e secundária de diversas doenças. A longo prazo, as estatinas evitam e diminuem a aterosclerose, exercendo efeito positivo na prevenção da DAC e do IAM. Além disso, foi descoberto há pouco tempo que as estatinas também apresentam efeito positivo a curto prazo em pacientes com SCA (HOWLETT, 2016; PINHEIRO, 2019).

#### 2.9.1.6 Antiagregante plaquetário

As plaquetas exercem uma função essencial na estimulação de eventos coronários agudos e na progressão das lesões ateroscleróticas. Dentre os estímulos à agregação plaquetária está a formação do tromboxano A<sub>2</sub> pelas próprias plaquetas. O ácido acetilsalicílico (AAS) impede a sua formação por intervir na sua síntese, a partir do ácido araquidônico. O AAS possui a capacidade de diminuir o número de episódios fatais e não fatais em pacientes com doença coronária devido a sua atuação no processo de formação e crescimento do trombo intra-arterial, sendo

atualmente um medicamento essencial para a terapêutica da DAC. O maior problema encontrado com os antiplaquetários são os sangramentos que podem causar significativas hemorragias, como o AVC (KNUUTI et al., 2020).

### **2.9.2 Procedimentos invasivos**

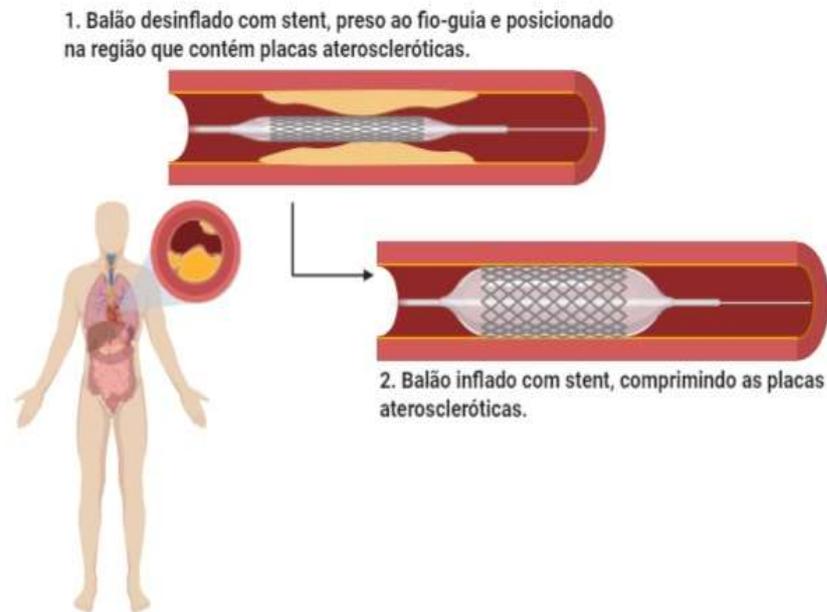
Dependendo da gravidade da doença, o tratamento farmacológico sozinho não consegue suprir a necessidade do paciente, necessitando da realização de alguns procedimentos invasivos como a angioplastia coronária -ATC- ou a cirurgia de revascularização do miocárdio -CRM- (para desvio dos bloqueios) (HOWLETT, 2016).

#### **2.9.2.1 Angioplastia coronária**

ATC é indicada nos casos em que as artérias coronárias estão comprimidas devido a grande deposição de gordura. Ela promove a dilatação das artérias e consiste em introduzir uma agulha na artéria femoral da coxa ou na artéria radial do pulso. Logo após, um longo fio-guia (composto por um cateter com um balão conectado a sua ponta) é inserido por meio da agulha, alcançando através da aorta, a artéria coronariana comprimida. O cateter é situado para que o balão esteja no local do estreitamento, o qual é inflado por alguns segundos. Desta forma, o balão intumescido consegue comprimir o ateroma que está estreitando a artéria, dilatando-a (TONINO et al., 2010).

A fim de manter a artéria coronariana aberta, normalmente um tubo com malha de arame (*stent*) revestidos com algum medicamento (normalmente anti-inflamatórios e imunossupressores) também é introduzido dentro da artéria (figura 5). Este medicamento é de liberação lenta que ajuda a evitar que a artéria seja novamente ocluída (reestenose). Caso a artéria seja novamente bloqueada, uma nova ATC pode ser efetuada (HOWLETT, 2016; BACHUR et al., 2018).

**Figura 6-** Representação do procedimento da angioplastia coronária com stent.



**Fonte:** BioRender e autora (2020).

#### 2.9.2.2 Cirurgia de revascularização do miocárdio

A revascularização, também conhecida como ponte de safena, é uma cirurgia bastante utilizada de forma eletiva. Devido a sua comprovada diminuição dos sintomas e aumento dos índices de sobrevivência em determinados subgrupos, ela tem sido uma opção de escolha para muitos pacientes. Neste procedimento, ocorre a remoção de uma veia ou artéria de outra parte do corpo (normalmente as veias safenas que se encontram nas pernas) para interligar a artéria aorta com outra artéria coronariana depois da zona obstruída. Desta forma, o fluxo sanguíneo é desviado e não passa pela área estenosada ou obstruída. Vale ressaltar que os principais riscos resultantes desta cirurgia envolvem AVC e IAM (KNUUTI et al., 2020).

#### 2.9.3 Mudanças no estilo de vida

O tratamento da doença primária (aterosclerose), assim como o de pacientes anginosos, necessita de modificações no estilo de vida e controle dos fatores de risco conhecidos e modificáveis. Isso inclui perder peso, controlar a pressão arterial, evitar o estresse, melhorar a dieta -tendo em vista o menor consumo de gorduras animais, e dá preferência à ingestão de frutas, legumes e vegetais, evitar o consumo de bebidas alcoólicas e praticar exercícios físicos. No entanto, diferentemente de outras medidas para controle de fatores de risco, exercícios inadequados podem antecipar acidentes coronários agudos. Desta forma, os exercícios devem ser adaptados individualmente

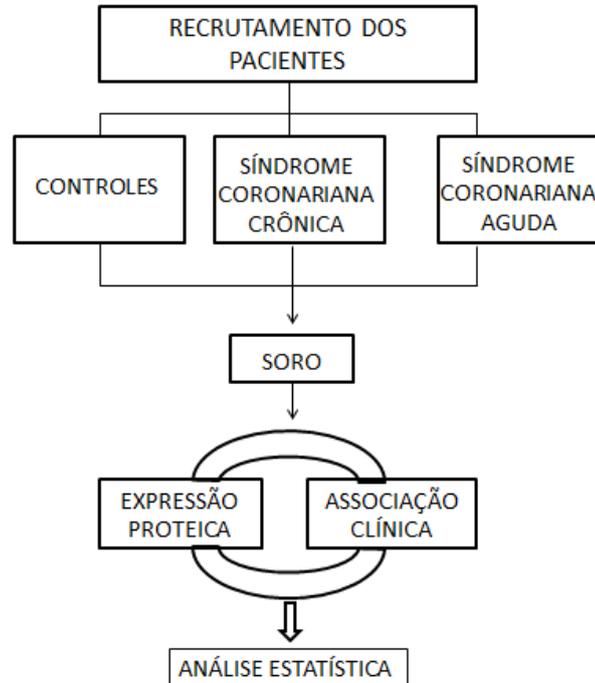
baseados em parâmetros fisiológicos, elétricos e hemodinâmicos. Além disso, suspender o fumo é outro parâmetro relevante, uma vez que além do tabaco estimular o processo de aterosclerose, a nicotina possui atuação direta sobre as artérias coronárias, provocando o estreitamento das mesmas e aumentando o risco de um episódio isquêmico (PINHEIRO et al., 2019).

Diante do exposto, apesar das controvérsias existentes sobre a função da via do OSM na DAC, acredita-se que esta via esteja relacionada a sobrevivência dos cardiomiócitos e a hipertrofia cardíaca. Avaliar os níveis séricos de OSM, sOSMR, sGP130 e melhor compreender o papel da sua via, será de grande importância para a descoberta de novos biomarcadores de lesão cardíaca, assim como para definir, no futuro, novos alvos moleculares que possam ampliar as possibilidades terapêuticas da doença.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

**Figura 7-** Representação esquemática das etapas realizadas durante o estudo.



**Fonte:** A autora (2020).

#### 3.2 COMITÊ DE ÉTICA

O projeto foi submetido e aprovado (CAAE: 16356619.7.0000.5208) pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos (CEP) – CCS, localizado no 1º andar do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Todos os pacientes deram consentimento informado por escrito.

#### 3.3 RECRUTAMENTO DOS PACIENTES

Este foi um estudo transversal, prospectivo e analítico, realizado entre março de 2019 e fevereiro de 2020.

Foram recrutados 170 pacientes (n= 100 com SCC e n=70 com SCA) do ambulatório de cardiologia do hospital Hapvida Ilha do Leite, Recife-PE. O grupo controle (n=70) consistiu de indivíduos sem manifestações clínicas aparente de DAC (acompanhantes dos pacientes com DAC ou parentes da pesquisadora deste estudo); os quais foram convidados ao Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas da UFPE para a coleta do sangue total.

Foram incluídos na pesquisa pacientes com idade >18 anos, com diagnóstico

clínico de SCC (70% ou mais de obstrução do lúmen vascular visto através do CATE pelo cardiologista), prova indutora de isquemia com moderada ou grande área de miocárdio isquêmico ou pacientes com idade >18 anos, com diagnóstico de SCA (presença de trombo oclusivo no lúmen vascular visto através do CATE pelo cardiologista durante o internamento hospitalar). Os critérios de exclusão foram pacientes com hepatopatia grave, doença renal crônica IV ou V, discrasia sanguínea, câncer ativo, metástase ativa, passado de quimioterapia ou radioterapia, expectativa de vida <1 ano e estar tomando imunossupressor.

Em relação aos controles, foram incluídos no estudo indivíduos >55 anos e sem nenhuma manifestação clínica aparente de Doença Arterial Coronariana. Os critérios de exclusão foram indivíduos com diabetes mellitus, que tenham feito cirurgia de revascularização do miocárdio, que já tiveram infarto, acidente vascular cerebral e colocado *stent*.

#### 3.4 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS

Foi considerado tabagista o indivíduo que fumava no mínimo três vezes por semana e ex-tabagista aquele que parou de fumar há 1 ano. O etilismo foi considerado quando o indivíduo consumia bebida alcoólica no mínimo quatro vezes por semana; e a prática de atividade física foi considerada quando o indivíduo caminhava, frequentava academia ou fazia qualquer outro tipo de esporte ao menos duas vezes por semana. Todas as definições das comorbidades foram feitas a partir do autorrelato dos pacientes.

#### 3.5 COLETA DA AMOSTRA

De cada paciente foram coletados 4 ml de sangue total em tubo seco com gel separador. Para obtenção do soro, as amostras foram submetidas à centrifugação a 3000 rpm por 10 minutos. O soro obtido foi aliquoteado em microtubos de fundo cônico de 1,5 mL e armazenado a temperatura de -80°C.

#### 3.6 QUANTIFICAÇÃO DE sOSMR E sGP130

Os níveis de sOSMR e sGP130 foram medidos pelo imunoenensaio enzimático adsorvente (ELISA) do tipo *sandwich* de acordo com as recomendações do fabricante (Invitrogen®). O limite mínimo de detecção para sOSMR e sGP130 foi de 156,25 pg/mL e 78,125 pg/mL, respectivamente.

### 3.7 QUANTIFICAÇÃO DE OSM

Inicialmente, a quantificação de OSM foi realizada por ELISA mas não foi detectado. Em seguida, a expressão proteica de OSM no soro dos pacientes foi realizada por western blot (WANG et al., 2018). Foram selecionados 10 pacientes de cada grupo seguindo os critérios de representatividade amostral. Uma alíquota de soro de cada paciente foi diluída 1:10 em água MilliQ e sua quantificação de proteínas foi determinada pelo kit BCA Protein Assay de acordo com as instruções do fabricante (Sigma-Aldrich®). Após análise de absorbância, 50µg de proteínas foram submetidas a eletroforese em gel de poliacrilamida 10% contendo SDS (SDS-PAGE) em tampão de corrida (25mM Tris base, 192mM Glicina, 0,1% p/v SDS, pH 8,3) a 80 V por aproximadamente 3h. Posteriormente, as proteínas separadas foram transferidas para uma membrana de nitrocelulose em tampão de transferência (25mM Tris base, 192mM Glicina, 0,1% p/v SDS, 20% v/v Metanol, pH 8,3) a 20 V por aproximadamente 15 min. O bloqueio dos sítios inespecíficos foi realizado através de incubação da membrana com BSA 5% em TBST a TA overnight. A incubação com o anticorpo primário (OSM, ColorBust®) diluído em TBST-BSA 5% foi realizada a TA durante 4h no dia seguinte. Após lavagens, a incubação com o anticorpo secundário conjugado com peroxidase diluído em TBST-BSA 5% foi realizada a TA durante 1h. A revelação das membranas foi realizada utilizando o substrato quimioluminescente Amersham *ECL Western Blotting Detection Reagent* (GE Healthcare Life Sciences).

Os níveis de OSM no soro foram normalizados pelas bandas de albumina, submetendo géis de SDS-PAGE à coloração com Ponceau (Sigma-Aldrich®).

### 3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

As análises estatísticas foram realizadas por dois métodos diferentes. Inicialmente, os dados foram analisados usando o programa estatístico GraphPad Prism, versão 6.0 (San Diego, CA). A normalidade das amostras foi verificada com o teste D'Agostino. Os dados numéricos foram expressos como média  $\pm$  SEM se apresentassem distribuição normal, ou mediana [intervalo interquartil – IQR] se não estivessem dentro da normalidade. O critério utilizado para dividir os grupos em níveis séricos maiores e menores foi a mediana. Vários testes não paramétricos foram realizados conforme necessário: o teste t não paramétrico de Mann-Whitney, a correlação de Spearman, o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significantes.

Além disso, os dados foram analisados descritivamente por meio de distribuições absoluta e percentual uni e bivariada. Foram analisados inferencialmente através do teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher quando as condições para utilização do teste Qui-quadrado não foram verificadas. Para avaliar a força da associação, foi obtido o Odds Ratio (OR) ou Razão das Chances (RC); e os intervalos de confiança para a referida medida foram obtidos no estudo da associação entre as variáveis no estudo bivariado.

Em seguida, foi ajustado um modelo de regressão logística com as variáveis que mostraram associação significativa até 20% ( $p < 0,20$ ) no estudo bivariado, e foram mantidas no modelo as variáveis com  $p < 0,20$  através do processo de seleção passo para trás. Através do modelo, foram estimados os valores de "OR", valores de significância (valores de  $p$ ) das variáveis de cada categoria em relação a categoria de referência, aceitação do modelo, ajuste dos dados ao modelo através do teste de Lemeshow e percentual de classificação correta dos casos. A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5% e os intervalos foram obtidos com 95,0% de confiança. Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o IBM SPSS na versão 23.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 PERFIL CLÍNICO DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

A tabela 1 mostra as variáveis clínicas das diferentes populações do estudo: SCC (n= 100), SCA (n=70) e grupo controle (n=70). Em geral, a média de idade entre os grupos variou de 60 a 63 anos e a maioria da população foi constituída de homens.

No grupo SCC, em torno de 80% dos pacientes apresentaram hipertensão, seguidos de diabetes (42%) e dislipidemia (31%). Não houve diferença significativa entre o percentual de tabagistas (39%) e ex-tabagistas (29%). Dentre as medicações que os pacientes fizeram uso, o maior percentual foram os antiagregantes plaquetários (66%), seguidos da estatina (60%) e dos betabloqueadores (52%).

No grupo SCA, os pacientes seguiram o mesmo perfil dos pacientes com SCC. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentaram hipertensão, 44,28% apresentaram diabetes e 34,28% apresentaram dislipidemia. No entanto, diferente do grupo SCC, 40% dos pacientes com SCA já tiveram um IAM; e o percentual de tabagistas (44,28%) foi aproximadamente o dobro dos ex-tabagistas (22,85%). Dentre as classes farmacológicas que fizeram uso, betabloqueadores (51,42%) e antiagregantes plaquetários (50%) representaram aproximadamente o mesmo percentual, seguidos da estatina (45,71%) e do IECA/BRA (32,85%).

Em relação ao grupo controle, mais da metade apresentaram hipertensão (54,28%), 31,24% apresentaram dislipidemia, 44,28% eram etilistas e 25,71% praticavam atividade física. As principais classes farmacológicas utilizadas por eles foram antagonistas do receptor da angiotensina (30%) seguido dos diuréticos (22,85%).

**Tabela 1-** Características clínicas dos pacientes com Síndrome Coronariana Crônica (SCC), Síndrome Coronariana Aguda (SCA) e Grupo Controle.

<b>Características</b>	<b>SCC (N = 100)</b>	<b>SCA (N = 70)</b>	<b>Controle (N = 70)</b>
Idade (anos)	63.32 ± 9.8	63.4 ± 11.9	58.97± 11.2
Sexo (masculino/feminino)	59%/41%	70%/30%	60%/40%
<b>Fatores de risco</b>			
Hipertensão, n (%)	78 (78%)	55 (78,57%)	38 (54,28%)
Diabetes, n (%)	43 (43%)	31 (44,28%)	-
Dislipidemia, n (%)	30 (30%)	23 (33,85%)	22 (31,42%)
DCV, n (%)	12 (12%)	6 (8,57%)	6 (8,57%)
AVC, n (%)	6 (6%)	3 (4,28%)	-
Revascularização, n (%)	12 (12%)	6 (8,57%)	-
IAM, n (%)	27 (27%)	29 (41,42%)	-
Stent, n (%)	18 (18%)	14 (20%)	-
Tabagista, n (%)	39 (39%)	31 (44,28%)	5 (7,14%)
Ex-tabagista, n (%)	29 (29%)	16 (22,85%)	9 (12,85%)
Etilista, n (%)	13 (13%)	3 (4,28%)	31 (44,28%)
Atividade física, n (%)	14 (14%)	3 (4,28%)	18 (25,71%)
<b>Medicações</b>			
Betabloqueador, n (%)	52 (52%)	36 (51,42%)	8 (11,42%)
BCC, n (%)	11 (11%)	8 (11,42%)	8 (11,42%)
IECA/BRA, n (%)	38 (38%)	23 (32,85%)	9 (12,85%)
ARA, n (%)	26 (26%)	10 (14,28%)	21 (30%)
Diurético, n (%)	21 (21%)	11 (15,71%)	16 (22,85%)
Antidiabético, n (%)	22 (22%)	15 (21,42%)	1 (1,42%)
Estatina, n (%)	60 (60%)	32 (45,71%)	9 (12,85%)
Digitálicos, n (%)	2 (2%)	1 (1,42%)	-
Insulina, n (%)	3 (3%)	3 (4,28%)	-
Nitratos, n(%)	15 (15%)	4 (5,71%)	-
Antiarrítmico, n (%)	3 (3%)	-	-
Antiplaquetário, n (%)	67 (67%)	35 (50%)	2 (2,85%)
Fibrato, n (%)	3 (3%)	1 (1,42%)	-
Anti-isquêmico, n (%)	5 (5%)	-	-

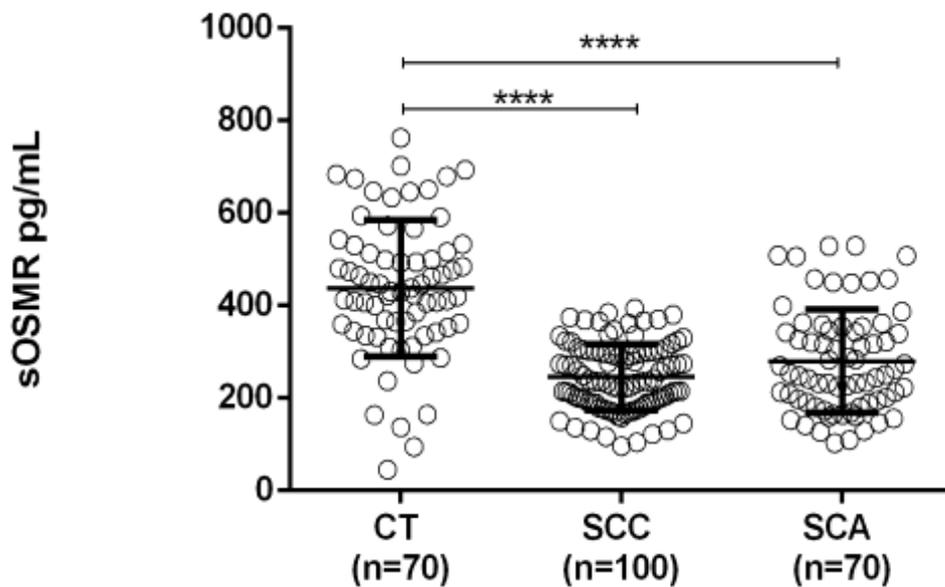
Fonte: A autora (2020).

**BCC: Bloqueador dos canais de cálcio; IECA/BRA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina/Bradicinina; ARA: Antagonista do Receptor de Angiotensina;**

## 4.2 NÍVEIS SÉRICOS DE sOSMR

Conforme mostra a figura 8, pacientes com SCC e SCA tiveram níveis séricos de sOSMR significativamente mais baixos (242,01 [234,08 - 529,98] pg/mL) quando comparados com CT (426,7 [450 - 762,95] pg/mL,  $p < 0,0001$ ). Não houve diferença nos níveis séricos de sOSMR entre pacientes com SCC e SCA (236,21 [95,84 - 393,78] e 252,04 [23,4 - 529,98] pg/mL, respectivamente,  $p = 0,1766$ ), mas ambos tiveram sozinhos níveis mais baixos do que CT (ambos  $p < 0,0001$ ).

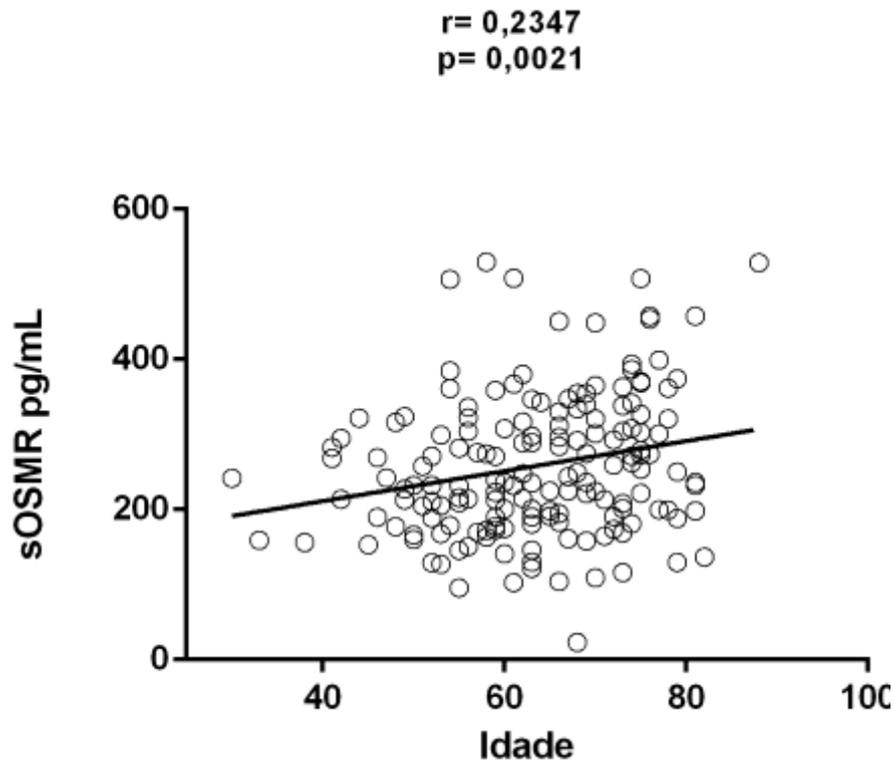
**Figura 8-** Distribuição geral dos indivíduos controle (CT) e dos pacientes entre os grupos síndrome coronariana crônica (SCC) e síndrome coronariana aguda (SCA) e seus níveis séricos de sOSMR (receptor solúvel da oncostatina M) em pg/mL. \*\*\*\*  $p < 0,0001$ .



Fonte: A autora (2020).

Adicionalmente, no grupo de pacientes com DAC (SCC e SCA), houve fraca correlação estatística positiva significativa entre os níveis de sOSMR e a idade ( $p = 0,0021$  e  $r = 0,2347$ ) (figura 9).

**Figura 9-** Correlação clínica entre os níveis de sOSMR (receptor solúvel da oncostatina M) em pg/mL e a idade de todos os pacientes com Doença Arterial Coronariana (SCC + SCA).

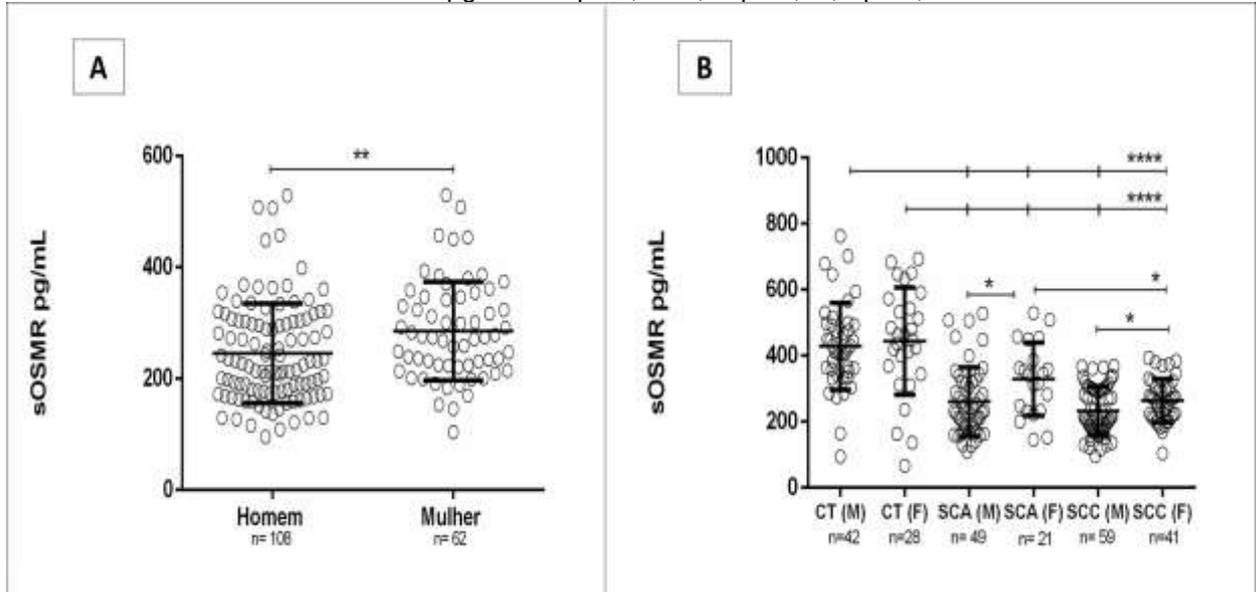


**Fonte:** A autora (2020).

Em relação ao sexo, a figura 9A evidencia que no grupo total de pacientes (SCC + SCA), os homens apresentaram níveis séricos mais baixos de sOSMR (226,11 [95,84 – 528,78] pg/mL), quando comparado às mulheres (274,28 [23,408 – 529,98] pg/mL,  $p = 0,0032$ ).

Na figura 9B, os indivíduos CT foram estratificados por sexo (M- masculino, F- feminino) e os pacientes por grupo (SCA e SCC) e por sexo. No grupo CT, não houve diferença significativa em relação aos níveis séricos de sOSMR entre os sexos. No grupo SCA, pacientes do sexo masculino apresentaram níveis mais baixos de sOSMR (232,44 [109,24 - 528,78] pg/mL) quando comparados aos pacientes do sexo feminino (341,98 [23,408 - 529,98] pg/mL,  $p= 0,0297$ ). No grupo SCC, o mesmo foi observado, com homens apresentando níveis inferiores do receptor solúvel (214,18 [95,84 - 368,78] pg/mL) em relação às mulheres (259,38 [104,38 - 393,78] pg/mL,  $p= 0,0282$ ). Já entre os pacientes com SCA do sexo feminino *versus* pacientes com SCC do mesmo sexo, o primeiro grupo apresentou maiores níveis de sOSMR em relação ao segundo ( $p= 0,0290$ ).

**Figura 10-** A: Distribuição geral dos pacientes com SCC e SCA entre os sexos e seus níveis séricos de sOSMR (receptor solúvel da oncostatina M) em pg/mL. B: Estratificação dos indivíduos controle por sexo (controle masculino (CT (M) e controle feminino (CT (F))) e dos pacientes por grupo e por sexo (síndrome coronariana aguda- masculino (SCA (M)), síndrome coronariana aguda- feminino (SCA (F)), síndrome coronariana crônica- masculino (SCC (M)), síndrome coronariana crônica- feminino (SCC (F)) e seus níveis séricos de sOSMR em pg/mL \*\*\*\*  $p < 0,0001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ .



Fonte: A autora (2020).

#### 4.2.1 Níveis séricos de sOSMR categorizados

As variáveis contínuas (sOSMR e idade) foram categorizadas de acordo com a mediana e com a faixa etária entre adulto e idoso no Brasil, respectivamente (sOSMR  $\leq 242010$ : baixo;  $>242010$ : alto; Idade  $\leq 59$  ou  $>59$ ). As tabelas 2 à 5 demonstram os resultados das relações entre a categoria do sOSMR (baixo ou alto) com as variáveis demográficas, comorbidades e medicamentos utilizados.

A tabela 2 enfatiza que o percentual de pacientes com baixos níveis séricos de sOSMR foi maior entre os que tinham diagnóstico crônico do que agudo (53,0% x 45,7%); entre os pacientes do sexo masculino (56,5% x 38,7%) e entre os que tinham até 59 anos comparado aos que tinham mais de 59 anos (56,3% x 43,4%). Entretanto, para a margem de erro fixada (5%), sexo foi a única variável com associação significativa ( $p < 0,05$ , OR igual a 2,05 e intervalo que exclui o valor 1,00).

**Tabela 2-** Avaliação do sOSMR segundo as variáveis demográficas.

Variável	sOSMR				Total		OR (IC 95%)	Valor p
	Baixo		Alto		N	%		
	N	%	n	%				
<b>Diagnóstico</b>								
Agudo	32	45,7	38	54,3	70	100,0	1,00	
Crônico	53	53,0	47	47,0	100	100,0	1,34 (0,73 a 2,47)	$p^{(1)} = 0,350$

<b>Sexo</b>									
Masculino	61	56,5	47	43,5	108	100,0	2,05 (1,09 a 3,89)	$p^{(1)} = 0,026^*$	
Feminino	24	38,7	38	61,3	62	100,0	1,00		
<b>Idade</b>									
Até 59	49	56,3	38	43,7	87	100,0	1,68 (0,92 a 3,09)	$p^{(1)} = 0,091$	
60 anos ou mais	36	43,4	47	56,6	83	100,0	1,00		

Fonte: A autora (2020).

(\*) Associação associativa a 5%

(<sup>1</sup>) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

Dos resultados contidos na tabela 3, verificou-se associação significativa do sOSMR com hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia (DLP), acidente vascular cerebral (AVC), cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), infarto agudo do miocárdio (IAM) e tabagismo. Para as referidas variáveis, pacientes que tinham HAS (54,1% x 35,1%), que não tinham DLP (56,4% x 35,8%), que não tinham DCV (52,0% x 33,3%), que não tinham AVC (52,2% x 11,1%), que nunca fizeram CRM (52,6% x 27,8%) e que nunca tiveram IAM (56,8% x 32,1%), apresentaram níveis mais baixos de sOSMR. O percentual de pacientes que eram tabagistas (62,9%) também apresentaram níveis mais baixos de sOSMR.

**Tabela 3-** Avaliação do sOSMR segundo as comorbidades.

Variável	sOSMR				Total		OR (95%)	Valor p
	Baixo		Alto		n	%		
	n	%	n	%	n	%		
<b>HAS</b>								
Sim	72	54,1	61	45,9	133	100,0	2,19 (1,02 a 4,64)	$p^{(1)} = 0,041^*$
Não	13	35,1	24	64,9	37	100,0	1,00	
<b>DM</b>								
Sim	34	45,9	40	54,1	74	100,0	1,00	$p^{(1)} = 0,353$
Não	51	53,1	45	46,9	96	100,0	1,33 (0,73 a 2,45)	
<b>DLP</b>								
Sim	19	35,8	34	64,2	53	100,0	1,00	$p^{(1)} = 0,013^*$
Não	66	56,4	51	43,6	117	100,0	2,32 (1,86 a 4,52)	
<b>DCV</b>								
Sim	6	33,3	12	66,7	18	100,0	1,00	$p^{(1)} = 0,135$
Não	79	52,0	73	48,0	152	100,0	2,16 (0,77 a 6,07)	
<b>AVC</b>								
Sim	1	11,1	8	88,9	9	100,0	1,00	$p^{(1)} = 0,016^*$
Não	84	52,2	77	47,8	161	100,0	8,73 (1,07 a 71,39)	
<b>CRM</b>								
Sim	5	27,8	13	72,2	18	100,0	1,00	$p^{(1)} = 0,046^*$
Não	80	52,6	72	47,4	152	100,0	2,89 (0,98 a 8,50)	
<b>IAM</b>								
Sim	18	32,1	38	67,9	56	100,0	1,00	$p^{(1)} = 0,001^*$
Não	67	58,8	47	41,2	114	100,0	3,01 (1,54 a 5,90)	
<b>STENT</b>								
Sim	11	34,4	21	65,6	32	100,0	1,00	$p^{(1)} = 0,050$
Não	74	53,6	64	46,4	138	100,0	2,21 (0,98 a 4,93)	

<b>Tabagismo</b>								
Sim	44	62,9	26	37,1	70	100,0	2,19 (1,06 a 4,49)	<b>p<sup>(1)</sup> = 0,017*</b>
Ex-tabagista	17	37,8	28	62,2	45	1900,0	0,78 (0,35 a 1,75)	
Nunca fumou	24	43,6	31	56,4	55	100,0	1,00	
<b>Etilista</b>								<b>p<sup>(1)</sup> = 1,000</b>
Sim	8	50,0	8	50,0	16	100,0	1,00 (0,36 a 2,80)	
Não	77	50,0	77	50,0	154	100,0	1,00	
<b>Atividade física</b>								
Sim	8	47,1	9	52,9	17	100,0	1,00	
Não	77	50,3	76	49,7	153	100,0	1,14 (0,42 a 3,11)	<b>p<sup>(1)</sup> = 0,798</b>

Fonte: A autora (2020).

(\* **Associação associativa a 5%**

(<sup>1</sup>) **Pelo teste Qui-quadrado de Pearson**

**HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabete Mellitus; DLP: Dislipidemia; DCV: Doença cardiovascular; AVC: Acidente vascular cerebral; CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio; IAM: Infarto agudo do miocárdio.**

Em relação aos medicamentos utilizados, a Tabela 4 mostrou associação significativa do resultado dos níveis séricos de sOSMR com o uso de estatina (59,0% x 42,4%), antiagregante plaquetário (63,2% x 41,2%), insulina (51,8% x 0,0%), ansiolítico (52,6% x 27,8%), bloqueador dos canais de cálcio (BCC) (53,0% x 26,3%), inibidor da bomba H<sup>+</sup> (52,5% x 16,7%) e antidiabético (55,6% x 29,7%). Para as referidas variáveis, pacientes que não faziam uso destas classes medicamentosas quando comparados aos que utilizavam, apresentaram níveis mais baixos de sOSMR.

**Tabela 4-** Avaliação do sOSMR segundo os medicamentos utilizados.

Variável	sOSMR				Total		OR (95%)	Valor p
	Baixo		Alto		n	%		
	n	%	n	%	n	%		
<b>Betabloqueador</b>								
Sim	41	46,6	47	53,4	88	100,0	1,00	
Não	44	53,7	38	46,3	82	100,0	1,33 (0,73 a 2,43)	<b>p<sup>(1)</sup> = 0,357</b>
<b>Estatina</b>								
Sim	39	42,4	53	57,6	92	100,0	1,00	
Não	46	59,0	32	41,0	78	100,0	1,95 (1,06 a 3,60)	<b>p<sup>(1)</sup> = 0,031*</b>
<b>ANTIAGR.</b>								
Sim	42	41,2	60	58,8	102	100,0	1,00	
Não	43	63,2	25	36,8	68	100,0	2,46 (1,31 a 4,62)	<b>p<sup>(1)</sup> = 0,005*</b>
<b>Digitálicos</b>								
Sim	-	-	3	100,0	3	100,0	**	
Não	85	50,9	82	49,1	167	100,0		
<b>Insulina</b>								
Sim	-	-	6	100,0	6	100,0	**	<b>p<sup>(2)</sup> = 0,029*</b>
Não	85	51,8	79	48,2	164	100,0		
<b>Nitratos</b>								
Sim	9	47,4	10	52,6	19	100,0	1,00	
Não	76	50,3	75	49,7	151	100,0	1,13 (0,43 a 2,93)	<b>p<sup>(1)</sup> = 0,808</b>
<b>BCC</b>								
Sim	5	26,3	14	73,7	19	100,0	1,00	
Não	80	53,0	71	47,0	151	100,0	3,15 (1,08 a 9,19)	<b>p<sup>(1)</sup> = 0,028*</b>

<b>Fibratos</b>								
Sim	1	25,0	3	75,0	4	100,0	1,00	p <sup>(2)</sup> = 0,621
Não	84	50,6	82	49,4	166	100,0	3,07 (0,31 a 30,15)	
<b>Anti-iscuêmico</b>								
Sim	2	40,0	3	60,0	5	100,0	1,00	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Não	83	50,3	82	49,7	165	100,0	1,52 (0,25 a 9,32)	
<b>IECA/BRA</b>								
Sim	33	54,1	28	45,9	61	100,0	1,29 (0,69 a 2,42)	p <sup>(1)</sup> = 0,424
Não	52	47,7	57	52,3	109	100,0	1,00	
<b>Antiarrítmico</b>								
Sim	-	-	3	100,0	3	100,0	**	
Não	85	50,9	82	49,1	167	100,0		
<b>ARA</b>								
Sim	15	41,7	21	58,3	36	100,0	1,00	p <sup>(1)</sup> = 0,260
Não	70	52,2	64	47,8	134	100,0	1,53 (0,73 a 3,22)	
<b>Antidiabético</b>								
Sim	11	29,7	26	70,3	37	100,0	1,00	p <sup>(1)</sup> = 0,005*
Não	74	55,6	59	44,4	133	100,0	2,97 (1,35 a 6,49)	
<b>Diurético</b>								
Sim	15	46,9	17	53,1	32	100,0	1,00	p <sup>(1)</sup> = 0,695
Não	70	50,7	68	49,3	138	100,0	1,17 (0,54 a 2,52)	

Fonte: A autora (2020).

(\*) Diferença associativa a 5%

(\*\*) Não pode ser calculada devido a presença de frequência nula

(<sup>1</sup>) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(<sup>2</sup>) Através do teste Exato de Fisher

BCC: Bloqueador dos canais de cálcio; IECA/BRA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina/Bradicinina; ARA: Antagonista do Receptor de Angiotensina.

#### 4.2.1.1 Regressão logística múltipla para o percentual de pacientes com baixos níveis de sOSMR

Das variáveis analisadas no estudo bivariado, 12 apresentaram  $p < 0,20$  e foram incluídas no modelo inicial. Estas variáveis incluíram: sexo, faixa etária, tabagismo, HAS, DLP, DCV, CRM, IAM, uso de antiagregante plaquetário, ansiolítico, BCC e antidiabético. Destas, permaneceram no modelo final 7 variáveis: sexo, faixa etária, HAS, DLP, IAM, antiagregante plaquetário e BCC. Com exceção da variável sexo, as demais foram significativas a 5,0%. Para as variáveis significativas a 5,0% do modelo, foi verificado dos valores dos OR's que o percentual de um paciente da população da qual a amostra foi selecionada ter baixos níveis séricos de sOSMR é maior se: for do sexo masculino, tiver até 59 anos, tiver hipertensão, não tiver dislipidemia, não ter tido IAM, não fizer uso de antiagregante plaquetário e BCC (tabela 5).

Dos resultados do modelo, verificou-se que o mesmo se mostrou bem ajustado segundo o teste de Lemeshow ( $p = 0,785$ ) e classificou corretamente 73,5% dos casos pesquisados.

**Tabela 5-** Resultados da regressão logística para o percentual de pacientes com baixos níveis de sOSMR segundo as variáveis independentes com processo de seleção com  $p < 0,20$  para ser incluída na análise e  $p < 0,20$  para permanecer no modelo.

Variável	Bivariada		Ajustada	
	OR e IC de 95.0%	Valor p	OR e IC de 95.0%	Valor p
<b>Sexo</b>		<b>0,026*</b>		
Masculino	2,05 (1,09 a 3,89)		1,82 (0,89 a 3,75)	0,102
Feminino	1,00		1,00	
<b>Faixa etária (em anos)</b>		0,091		
Até 59	1,68 (0,92 a 3,09)		2,28 (1,12 a 4,65)	<b>0,023*</b>
60 anos ou mais	1,00		1,00	
<b>HAS</b>		0,041*		
Sim	2,19 (1,02 a 4,64)		2,69 (1,15 a 6,30)	<b>0,023*</b>
Não	1,00		1,00	
<b>DLP</b>		0,013*		
Sim	1,00		1,00	
Não	2,32 (1,86 a 4,52)		2,56 (1,19 a 5,51)	<b>0,016*</b>
<b>IAM</b>		0,001*		
Sim	1,00		1,00	
Não	3,01 (1,54 a 5,90)		2,99 (1,41 a 6,32)	<b>0,004*</b>
<b>Antiagregante plaquetário</b>		0,005*		
Sim	1,00		1,00	
Não	2,46 (1,31 a 4,62)		2,56 (1,25 a 5,25)	<b>0,010*</b>
<b>BCC</b>		0,028*		
Sim	1,00		1,00	
Não	3,15 (1,08 a 9,19)		4,13 (1,26 a 13,54)	<b>0,019*</b>

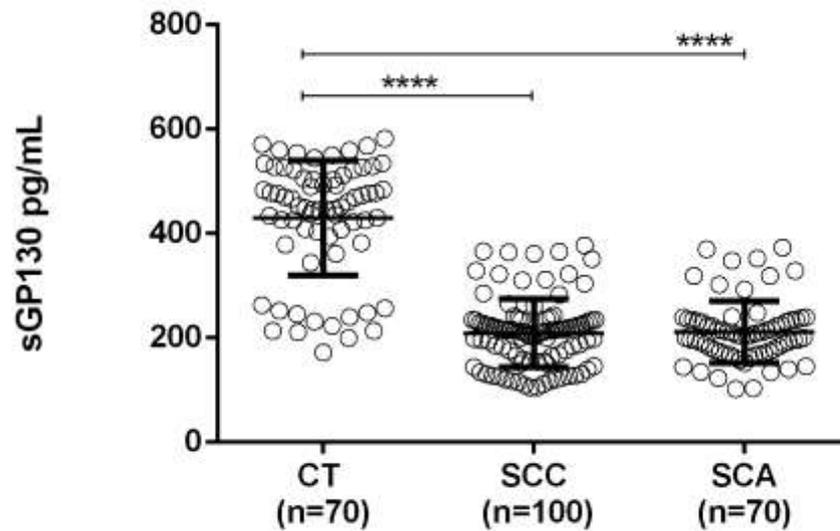
Fonte: A autora (2020).

**HAS:** Hipertensão arterial sistêmica; **DLP:** Dislipidemia; **IAM:** Infarto agudo do miocárdio; **BCC:** Bloqueador dos canais de cálcio.

#### 4.3 NÍVEIS SÉRICOS DE sGP130

Na figura 10, pacientes com SCC e SCA também apresentaram níveis séricos de sGP130 significativamente mais baixos (217,53 [115,98 – 151,4e+006] pg/mL) quando comparados com CT (452,3 [172,62 – 582,55] pg/mL,  $p < 0.0001$ ). Não houve diferença significativa nos níveis séricos de sGP130 entre pacientes com SCC e SCA.

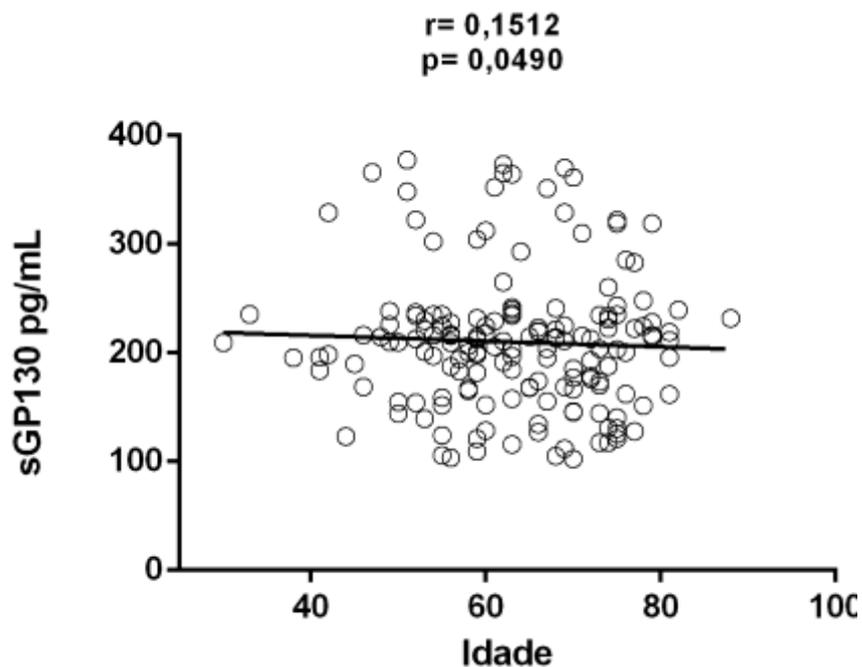
**Figura 11-** Distribuição geral dos indivíduos controle (CT) e dos pacientes entre os grupos síndrome coronariana crônica (SCC) e síndrome coronariana aguda (SCA) e seus níveis séricos de sGP130 (fração solúvel da glicoproteína 130) em pg/mL. \*\*\*\*  $p < 0,0001$ .



Fonte: A autora (2021).

Adicionalmente, os grupos de pacientes (SCC e SCA) também apresentaram fraca correlação estatística positiva significativa entre os níveis de sGP130 e a idade ( $p = 0,0490$  e  $r = 0,1512$ ) (figura 11).

**Figura 12-** Correlação clínica entre os níveis de sGP130 (fração solúvel da glicoproteína 130) em pg/mL e a idade de todos os pacientes com Doença Arterial Coronariana (SCC + SCA).



Fonte: A autora (2021).

#### 4.3.1 Níveis séricos de sGP130 categorizados

A variável contínua sGP130 foi categorizada de acordo com a sua mediana (sGP130 ≤ 21753: baixo; >21753: alto). As tabelas 6 à 9 apresentam os resultados das relações entre a categoria do sGP130 (baixo ou alto) com as variáveis demográficas, comorbidades e medicamentos utilizados.

Na tabela 6, o percentual de pacientes com baixos níveis séricos de sGP130 foi maior entre os que tinham diagnóstico agudo do que crônico (60,0% x 43,0%); entre os pacientes do sexo feminino (51,6% x 49,1%) e entre os que tinham até 59 anos comparado aos que tinham mais de 59 anos (55,2% x 44,6%). Entretanto, para o nível de significância 5%, diagnóstico foi a única variável com associação significativa ( $p < 0,05$ , OR igual a 1,98 e intervalo que exclui o valor 1,00).

**Tabela 6-** Avaliação do sGP130 segundo as variáveis demográficas.

Variável	sGP130				Total		OR (95%)	Valor p
	Baixo		Alto		n	%		
	n	%	n	%	n	%		
<b>Diagnóstico</b>								$p^{(1)} = 0,029^*$
Agudo	42	60,0	28	40,0	70	100,0	1,98 (1,07 a 3,69)	
Crônico	43	43,0	57	57,0	100	100,0	1,00	
<b>Sexo</b>								$p^{(1)} = 0,750$
Masculino	53	49,1	55	50,9	108	100,0	1,00	
Feminino	32	51,6	30	48,4	62	100,0	1,11 (0,59 a 2,07)	
<b>Faixa etária (anos)</b>								$p^{(1)} = 0,167$
Até 59 anos	48	55,2	39	44,8	87	100,0	1,53 (0,84 a 2,80)	
60 anos ou mais	37	44,6	46	55,4	83	100,0	1,00	

Fonte: A autora (2021).

(\*) Associação significativa a 5%

(<sup>1</sup>) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson.

Dos resultados observados na tabela 7, verificou-se associação significativa do sGP130 com angioplastia/STENT (ATC/STENT), etilismo e tabagismo. Para as referidas variáveis, pacientes que não possuíam stent farmacológico (54,3% x 31,3%), que não bebiam (52,6% x 25,0%) e que eram tabagistas (65,7%), apresentaram níveis séricos mais baixos de sGP130.

**Tabela 7-** Avaliação do sGP130 segundo as comorbidades.

Variável	sGP130				Total		OR (95%)	Valor p
	Baixo		Alto		n	%		
	n	%	n	%	n	%		
<b>HAS</b>								$p^{(1)} = 0,353$
Sim	69	51,9	64	48,1	133	100,0	1,41 (0,68 a 2,94)	
Não	16	43,2	21	56,8	37	100,0	1,00	
<b>DM</b>								$p^{(1)} = 0,122$
Sim	32	43,2	42	56,8	74	100,0	1,00	
Não	53	55,2	43	44,8	96	100,0	1,62 (0,88 a 2,98)	

<b>DLP</b>									$p^{(1)} = 0,246$
Sim	23	43,4	30	56,6	53	100,0	1,00		
Não	62	53,0	55	47,0	117	100,0	1,47 (0,76 a 2,83)		
<b>DCV</b>									$p^{(1)} = 0,319$
Sim	7	38,9	11	61,1	18	100,0	1,00		
Não	78	51,3	74	48,7	152	100,0	1,66 (0,61 a 4,50)		
<b>AVC</b>									$p^{(2)} = 0,168$
Sim	2	22,2	7	77,8	9	100,0	1,00		
Não	83	51,6	78	48,4	161	100,0	3,72 (0,75 a 18,47)		
<b>CRM</b>									$p^{(1)} = 0,618$
Sim	8	44,4	10	55,6	18	100,0	1,00		
Não	77	50,7	75	49,3	152	100,0	1,28 (0,48 a 3,43)		
<b>IAM</b>									$p^{(1)} = 0,192$
Sim	24	42,9	32	57,1	56	100,0	1,00		
Não	61	53,5	53	46,5	114	100,0	1,53 (0,80 a 2,92)		
<b>ATC/STENT</b>									$p^{(1)} = 0,019^*$
Sim	10	31,3	22	68,7	32	100,0	1,00		
Não	75	54,3	63	45,7	138	100,0	2,62 (1,15 a 5,94)		
<b>Tabagismo</b>									$p^{(1)} = 0,003^*$
Sim	46	65,7	24	34,3	70	100,0	2,88 (1,38 a 5,97)		
Ex-tabagista	17	37,8	28	62,2	45	100,0	0,91 (0,41 a 2,04)		
Nunca fumou	22	40,0	33	60,0	55	100,0	1,00		
<b>Etilismo</b>									$p^{(1)} = 0,036^*$
Sim	4	25,0	12	75,0	16	100,0	1,00		
Não	81	52,6	73	47,4	154	100,0	3,33 (1,03 a 10,77)		
<b>Atividade física</b>									$p^{(1)} = 0,443$
Sim	7	41,2	10	58,8	17	100,0	1,00		
Não	78	51,0	75	49,0	153	100,0	1,49 (0,54 a 4,11)		

Fonte: A autora (2021).

(\*) Associação significativa a 5%

(<sup>1</sup>) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(<sup>2</sup>) Pelo teste Exato de Fisher

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; DLP: Dislipidemia; DCV: Doença cardiovascular; AVC: Acidente vascular cerebral; CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio; IAM: Infarto agudo do miocárdio.

Em relação aos medicamentos utilizados, a Tabela 8 demonstrou associação significativa dos níveis séricos de sGP130 com o uso de antiagregante plaquetário (61,8% x 42,2%), inibidor da enzima conversora de angiotensina/bradicinina (IECA/BRA) (64,7% x 40,2%), antagonista do receptor de angiotensina (ARA) (55,2% x 30,6%) e antidiabético (52,6% x 27,8%). Para as referidas variáveis, pacientes que não faziam uso destas classes medicamentosas quando comparados aos que utilizavam, apresentaram níveis mais baixos de sGP130.

**Tabela 8-** Avaliação do sGP130 segundo os medicamentos utilizados.

Variável	sGP130				Total		OR (95%)	Valor p
	Baixo		Alto		n	%		
	n	%	N	%				
<b>Beta-bloqueador</b>								$p^{(1)} = 0,759$
Sim	43	48,9	45	51,1	88	100,0	1,00	
Não	42	51,2	40	48,8	82	100,0	1,09 (0,60 a 2,01)	

<b>Estatina</b>								$p^{(1)} = 1,000$
Sim	46	50,0	46	50,0	92	100,0	1,00 (0,57 a 1,83)	
Não	39	50,0	39	50,0	78	100,0	1,00	
<b>ANTIAGR.</b>								$p^{(1)} = 0,012^*$
Sim	43	42,2	59	57,8	102	100,0	1,00	
Não	42	61,8	26	38,2	68	100,0	2,22 (1,18 a 4,15)	
<b>Digitálicos</b>								$p^{(2)} = 1,000$
Sim	1	33,3	2	66,7	3	100,0	**	
Não	84	50,3	83	49,7	167	100,0		
<b>Insulina</b>								$p^{(2)} = 0,682$
Sim	2	33,3	4	66,7	6	100,0	1,00	
Não	83	50,6	81	49,4	164	100,0	2,05 (0,36 a 11,49)	
<b>Nitratos</b>								$p^{(1)} = 0,088$
Sim	6	31,6	13	68,4	19	100,0	1,00	
Não	79	52,3	72	47,7	151	100,0	2,37 (0,86 a 6,58)	
<b>BCC</b>								$p^{(1)} = 0,808$
Sim	9	47,4	10	52,6	19	100,0	1,00	
Não	76	50,3	75	49,7	151	100,0	1,13 (0,43 a 2,93)	
<b>Fibratos</b>								$p^{(2)} = 0,621$
Sim	1	25,0	3	75,0	4	100,0	**	
Não	84	50,6	82	49,4	166	100,0		
<b>Anti – isquêmico</b>								$p^{(1)} = 0,368$
Sim	4	80,0	1	20,0	5	100,0	4,15 (0,45 a 37,90)	
Não	81	49,1	84	50,9	165	100,0	1,00	
<b>IECA/BRA</b>								$p^{(2)} = 0,002^*$
Sim	41	40,2	61	59,8	102	100,0	1,00	
Não	44	64,7	24	35,3	68	100,0	2,73 (1,46 a 5,15)	
<b>Antiarrítmico</b>								$p^{(1)} = 1,000$
Sim	1	33,3	2	66,7	3	100,0	**	
Não	84	50,3	83	49,7	167	100,0		
<b>ARA</b>								$p^{(2)} = 0,009^*$
Sim	11	30,6	25	69,4	36	100,0	1,00	
Não	74	55,2	60	44,8	134	100,0	2,80 (1,28 a 6,16)	
<b>Antidiabético</b>								$p^{(2)} = 0,016^*$
Sim	12	32,4	25	67,6	37	100,0	1,00	
Não	73	54,9	60	45,1	133	100,0	2,54 (1,17 a 5,47)	
<b>Diurético</b>								$p^{(2)} = 0,695$
Sim	15	46,9	17	53,1	32	100,0	1,00	
Não	70	50,7	68	49,3	138	100,0	1,17 (0,54 a 2,52)	

Fonte: A autora (2021).

(\*) Associação significativa a 5%

(\*\*) Não foi calculada devido à ocorrência de frequência reduzida

<sup>(1)</sup> Pelo teste Exato de Fisher

<sup>(2)</sup> Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

BCC: Bloqueador dos canais de cálcio; IECA/BRA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina/Bradicinina; ARA: Antagonista do Receptor de Angiotensina.

#### 4.3.1.1 Regressão logística múltipla para o percentual de pacientes com baixos níveis de sGP130

Das variáveis analisadas no estudo bivariado, 13 apresentaram  $p < 0,20$  e foram incluídas no modelo inicial. Estas variáveis incluíram: faixa etária, diagnóstico, DM, IAM, ATC/STENT, tabagismo, etilismo, antiagregante plaquetário, nitratos, inibidor da bomba de H, IECA/BRA, ARA e antidiabético. Destas, por meio do

processo de seleção passo para trás com  $p < 0,20$  para continuar no modelo, permaneceram no modelo final 7 variáveis: faixa etária, diagnóstico, DM, ATC/STENT, etilismo, antiagregante plaquetário e IECA/BRA. Apenas as variáveis faixa etária, diagnóstico e IECA/BRA foram significativas a 5,0%.

Para as variáveis significativas a 5,0% do modelo, foi verificado dos valores dos OR's que o percentual de um paciente da população da qual a amostra foi selecionada ter baixos níveis séricos de sGP130 é maior se: tiver até 59 anos, ter o diagnóstico de SCA e não fizer uso de IECA/BRA (tabela 9).

Dos resultados do modelo, verificou-se que o mesmo se mostrou bem ajustado segundo o teste de Lemeshow ( $p = 0,530$ ) e classificou corretamente 68,2% dos casos pesquisados.

**Tabela 9-** Resultados da regressão logística para o percentual de pacientes com baixos níveis de sGP130 segundo as variáveis independentes com processo de seleção com  $p < 0,20$  para ser incluída na análise e  $p < 0,20$  para permanecer no modelo.

Variável	Bivariada		Ajustada	
	OR e IC de 95.0%	Valor p	OR e IC de 95.0%	Valor p
<b>Faixa etária (anos)</b>		0,167		<b>0,045*</b>
Até 59 anos	1,53 (0,84 a 2,80)		2,00 (1,02 a 3,97)	
60 anos ou mais	1,00		1,00	
<b>Diagnóstico</b>		029*		<b>0,037*</b>
Agudo	1,98 (1,07 a 3,69)		2,09 (1,04 a 4,20)	
Crônico	1,00		1,00	
<b>DM</b>		0,122		0,185
Sim	1,00		1,00	
Não	1,62 (0,88 a 2,98)		1,58 (0,80 a 3,12)	
<b>ATC/STENT</b>		0,019*		0,180
Sim	1,00		1,00	
Não	2,62 (1,15 a 5,94)		1,86 (0,75 a 4,61)	
<b>Etilismo</b>		0,036*		0,083
Sim	1,00		1,00	
Não	3,33 (1,03 a 10,77)		3,16 (0,86 a 11,61)	
<b>Antiagregante plaquetário</b>		0,012*		0,062
Sim	1,00		1,00	
Não	2,22 (1,18 a 4,15)		1,96 (0,97 a 3,96)	
<b>IECA/BRA</b>		0,002*		<b>0,006*</b>
Sim	1,00		1,00	
Não	2,73 (1,46 a 5,15)		2,62 (1,31 a 5,26)	

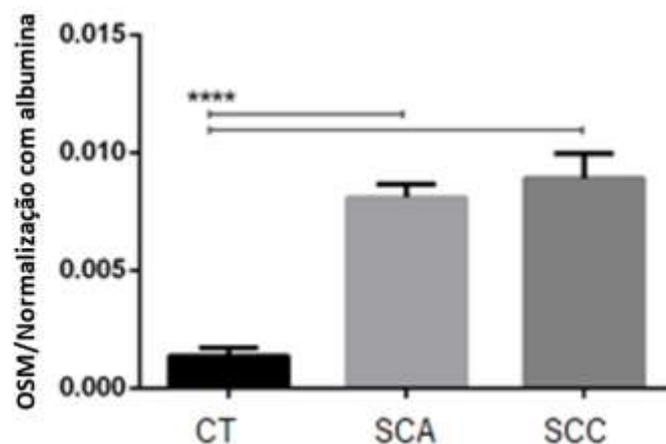
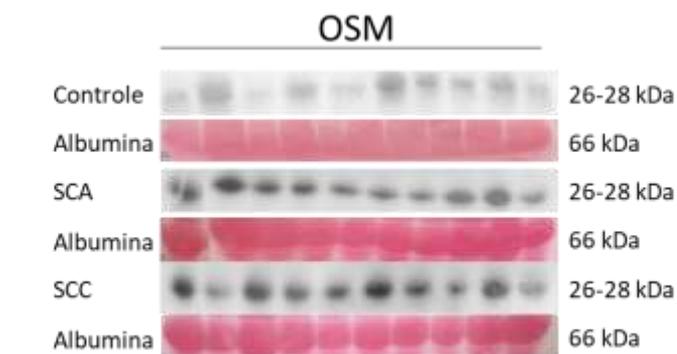
Fonte: A autora (2021).

DM: Diabetes Mellitus; ATC/STENT: Angioplastia com STENT; IECA/BRA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina/Bradicinina.

#### 4.4 NÍVEIS SÉRICOS DE OSM

Foram escolhidos o soro de 10 pacientes de cada grupo seguindo os critérios de representatividade amostral: a maioria homens, hipertensos, que possuíam diabetes (exceto o grupo controle), tabagistas, com idade média de 60,5; 65,2 e 63,9 para os grupos controle, agudo e crônico, respectivamente, e que majoritariamente faziam uso das classes farmacológicas beta-bloqueador, estatina, antiagregante plaquetário e IECA (quadro descritivo dos pacientes no apêndice B). Na figura 13, os pacientes com SCA e SCC apresentaram uma expressão proteica de OSM muito mais elevada quando comparada aos pacientes do grupo controle (ambos  $p < 0,0001$ ). Não houve diferença significativa dos níveis séricos de OSM entre os grupos SCA e SCC.

**Figura 13-** Expressão proteica da oncostatina M (OSM) entre indivíduos controle, pacientes com síndrome coronariana aguda e pacientes com síndrome coronariana crônica após normalização com a albumina pela técnica do ponceau.



Fonte: A autora (2020).

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstramos pela primeira vez que as concentrações circulantes de sOSMR e sGP130 são significativamente menores e as concentrações de OSM significativamente maiores em pacientes com SCC e SCA do que entre indivíduos sem manifestações clínicas de DAC. As variáveis sexo, faixa etária, HAS, DLP, IAM e os medicamentos antiagregantes plaquetários e BCC permaneceram independentemente associados aos baixos níveis circulantes de sOSMR.

De acordo com Poling e colaboradores (2014), OSM é uma citocina rara que eleva-se no coração após um dano cardíaco, a fim de promover sobrevivência celular e reparo tecidual. Hu et al. (2017) constataram que o ligante OSM atenuou o remodelamento ventricular esquerdo (conjunto de modificações genéticas, moleculares, neurohumorais, celulares e intersticiais cardíacas, apresentadas clinicamente como alterações de tamanho, massa, geometria e função do coração, em resposta a um determinado dano) (PONTES, LEÃES, 2004), assegurou a função cardíaca e restabeleceu a densidade das cristas mitocondriais. Paralelamente, segundo Diveu et al. (2006) foi identificada uma forma fragmentada do receptor de OSM, que seria a sua forma solúvel (sOSMR), responsável por atuar como um receptor antagonista para o ligante OSM.

Em nossa amostra, embora os níveis séricos de OSM não pudessem ser detectados por ELISA em pacientes com DAC ou sem manifestações clínicas de DAC, esses níveis foram detectados por western blot. Na literatura, uma possível explicação para a discrepância entre esses resultados é que pode haver uma diferença no reconhecimento do epítipo do anticorpo usado no Western blot e ELISA [dados não encontrados no datasheet] ou os níveis séricos do OSM podem estar abaixo do limite de detecção do ELISA. Vários outros fatores, incluindo a presença de receptores solúveis e antagonistas, também são conhecidos por influenciar a quantificação de citocinas no soro (BIENVENU et al., 1998)

Diante disto, evidenciando que sOSMR e OSM são inversamente proporcionais, os resultados encontrados neste trabalho corroboram com os estudos prévios acima. Para uma explicação, a hipótese seria que os altos níveis de sOSMR e os baixos níveis de OSM no grupo controle, explicam o fato deste receptor solúvel estar ligado à citocina OSM. Consequentemente, sugere-se que a ligação desta citocina ao receptor membranar (OSMR $\beta$ ) esteja interrompida. Dessa maneira, a

ativação e os efeitos da via do OSM permaneceriam bloqueados; explicando o fato de que indivíduos sem manifestações clínicas de DAC não necessitariam de reparo tecidual. Na verdade, o fato dos pacientes com DAC apresentarem a tendência oposta, ou seja, por necessitarem de um OSM aumentado para promover o reparo a fim de salvar o tecido lesado, assegura esta hipótese. O bloqueio da sinalização OSM requer a ação do sGP130 além do sOSMR (WEST et al., 2018). De fato, no presente estudo observamos que pacientes com DAC também apresentaram baixos níveis de sGP130 quando comparados a controles sem manifestações clínicas de DAC.

Em relação ao sexo dos pacientes, os resultados evidenciaram que as mulheres apresentam maiores níveis séricos de sOSMR quando comparado aos homens. Assim sendo, vale ressaltar que os estrógenos desempenham uma importante função reguladora sobre diversos fatores metabólicos, como lipídios, marcadores inflamatórios e o sistema coagulante. Além disso, eles exercem um efeito vasodilatador pela presença dos receptores  $\alpha$  e  $\beta$  na parede dos vasos (OSSEWAARDE et al., 2005).

De acordo com Ahem et al (2010), a presença do hormônio estrógeno durante o período fértil retarda o aparecimento da doença aterosclerótica nas mulheres. Um estudo clínico de Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), em 2003, comprovou que mulheres jovens, com carência endógena de estrógeno, manifestam um aumento de mais de sete vezes o risco de desenvolver aterosclerose. A hipótese de proteção hormonal, poderia explicar o fato dos homens apresentarem menores níveis de sOSMR em relação às mulheres, já que devido a ausência do papel protetor do hormônio no homem, supõe-se que é necessário a ativação da via do OSM para substituir este efeito do hormônio.

Sobre os resultados relacionados a faixa etária, tanto na análise univariada quanto na multivariada, foi verificado que a idade tem correlação significativa com os baixos níveis de sOSMR e sGP130. Possivelmente, pacientes com idade até 59 anos (considerados adultos) apresentam a via do OSM mais ativa, o que agrega um fator protetor, visto que quanto maior a idade, maior a chance de ter DAC. Segundo Madhavan e colaboradores (2018), a prevalência de DAC sintomática aumenta com a idade. De acordo com Shah e Sikkell (2013), a via final comum responsável pela morte e outros sintomas da DAC (incluindo angina e infarto do miocárdio) é uma diminuição no fluxo sanguíneo para o miocárdio. Geralmente, o aumento da idade relacionado à

severidade da doença, tem sido conferido a uma alta prevalência de obstrução física das artérias coronárias provocada pela aterosclerose.

Adicionalmente, segundo Pathak et al (2017), as mulheres apresentam sua primeira manifestação clínica da doença em torno de 10 anos depois que os homens, normalmente após a menopausa. Apesar desse atraso, as mulheres morrem mais do que os homens. Vaccarino e colaboradores (1995) também constataram que a mortalidade por IAM em mulheres com faixa etária menor que 50 anos era o dobro dos homens e, no geral, a mortalidade em mulheres é limitada a <60 anos; após essa idade a taxa de mortalidade iguala entre os sexos.

Os resultados descritos anteriormente corroboram com o achado neste estudo, o qual homens com idade até 59 anos são mais protegidos de uma eventual mortalidade por DAC do que as mulheres, uma vez que o efeito protetor do estrógeno na mulher, mascara os sintomas da DAC e retarda a procura médica.

Em relação a HAS, os resultados apontaram que pacientes que apresentam esta comorbidade, possuem menores níveis séricos de sOSMR quando comparados aos pacientes sem HAS. Segundo Bhandari et al (2016), a atividade da renina plasmática (PRA) está elevada em pacientes com HAS. Além disso, foi verificado no estudo realizado por Gonzalez e colaboradores (2011), que os valores de PRA estão relacionados a um risco aumentado de eventos cardiovasculares e à mortalidade em indivíduos com doença cardiovascular preexistente.

Dessa forma, sugerindo que a via do OSM esteja ativada, os altos níveis dessa citocina nesse grupo de pacientes estão relacionados a um mecanismo compensatório de sobrevivência celular. Segundo Wahl e Wallace (2001), a OSM pode equilibrar as respostas inflamatórias e em modelos murinos de doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatóide (AR) e esclerose múltipla, ela comprovou suprimir a inflamação.

Paralelamente, também foi verificado baixos níveis de sOSMR em pacientes não dislipidêmicos. De acordo com Stawski et al (2019), as funções biológicas da OSM nos locais de injúria tecidual dependem do microambiente celular. Surpreendentemente, estes pesquisadores descobriram que a OSM apresentava propriedades pró e anti-inflamatórias. Esta divergência de função pode ser explicada pela ativação de vias de sinalização distintas (OSMR $\beta$  ou LIFR).

Ainda segundo Keulen et al (2018), a OSM pode estar envolvida no estágio inicial de formação da placa aterosclerótica. A inflamação crônica de forma insistente,

acelera a progressão das lesões ateroscleróticas na parede da artéria ao longo dos diferentes estágios da doença. Também foi visto que um alto nível de OSM no soro está associado à dimensão da aterosclerose coronariana (Zhang et al., 2017).

Diante do exposto e dos resultados apresentados, sabendo-se que ter altos níveis de LDL é um fator importante para o início da formação da placa aterosclerótica, e que a maioria dos pacientes (68,8%) dizem não ter colesterol alto, existe a possibilidade de que essas pessoas ainda estejam na fase inicial de formação da placa com níveis de LDL dentro dos normais ou dentro dos limítrofes; que o “status” dislipidemia não corresponda ao real, já que a LDL não foi mensurada no soro; ou ainda, é importante ressaltar que mais da metade dos pacientes (54,11%) faziam uso de estatinas, controlando os níveis de LDL ao valor normal. Sendo assim, outros fatores causadores da disfunção endotelial (como aumento da expressão e liberação de moléculas de adesão por citocinas inflamatórias ou lipopolissacarídeos bacterianos) estariam previamente associados ao desenvolvimento da aterosclerose e seriam os responsáveis pelo aumento dos níveis de OSM neste grupo de pacientes.

Outro resultado demonstrado neste trabalho foi em relação ao IAM. Pacientes que nunca tiveram um IAM apresentaram baixos níveis de sOSMR. De acordo com um estudo realizado por Zhang et al (2014), foi descrito que a OSM favoreceu o processo de reparo dos cardiomiócitos e reduziu a apoptose e fibrose do músculo cardíaco após o infarto do miocárdio. Além disso, também foi verificado que a OSM protegeu a função cardíaca. No entanto, estes resultados positivos de melhora da função cardíaca só foram comprovados 28 dias após a ocorrência do infarto.

Estes dados sugerem o porquê de pacientes que tiveram IAM, neste estudo, ainda não apresentarem altos níveis de OSM, uma vez que a coleta do sangue nesses pacientes foi realizada com no máximo 3 dias após a ocorrência do infarto.

Em outro estudo realizado por Kubin et al (2011), foi verificado que tanto nas doenças crônicas como nas doenças de condições agudas (IAM), a OSM está positivamente associada com a desdiferenciação de cardiomiócitos. Porém, seus resultados comprovaram que a princípio, esta desdiferenciação parcial de cardiomiócitos protege o miocárdio lesionado, mas em seguida desempenha efeitos adversos, estimulando insuficiência cardíaca em uma fase crônica caracterizada por indução prolongada da desdiferenciação. Hu et al (2017), também comprovaram que o IAM geralmente direciona a insuficiência cardíaca crônica grave. Isto promove uma

alteração adversa do ventrículo esquerdo caracterizada por dilatação da cavidade ventricular e consequente diminuição da função cardíaca.

Estes estudos também corroboram no fato de que pacientes que não tiveram IAM apresentaram altos níveis de OSM porque sua função cardíaca está preservada. Além disso, é compreendido o motivo pelo qual pessoas que tiveram IAM serem mais sujeitas a ter um segundo infarto, já que a desdiferenciação prolongada de cardiomiócitos induz cardiomiopatia dilatada crônica.

As plaquetas possuem função na hemostasia normal e na patogênese de acontecimentos aterotrombóticos, como a SCA. Depois que ocorre a ruptura da placa, as plaquetas ligam-se à matriz subendotelial, ficam ativadas e agrupam-se para formar uma área protrombótica que favorece a formação de coágulos e sucessivamente a oclusão vascular (UENO et al., 2011).

Segundo Kastl et al (2017), a ruptura de lesões ateroscleróticas graves induz a ativação da cascata de coagulação, levando a formação de trombina e posteriormente em aterotrombose. Sucessivamente, ocorre o aparecimento das complicações clínicas, como AVC, angina instável, IAM e morte súbita. Além disso, eles constataram que a OSM está relacionada com a trombogenicidade da placa, promovendo a expressão do fator tecidual em células musculoesqueléticas.

No estudo realizado por Xie et al (2017), foi verificado que a OSM prejudica a cicatrização de tecidos lesionados mediante o recrutamento de macrófagos M1 e M2 no IAM. Também foi constatado que além de seu papel na resposta pró-inflamatória, OSM estimula a trombogênese aterosclerótica rompendo a homeostase entre o fator tecidual e os inibidores da via do fator tecidual, causando assim, um aumento da atividade da cascata de coagulação exógena que pode ocasionalmente induzir trombose. Diante do exposto, é plausível que, neste trabalho, os pacientes que não faziam uso de antiagregantes plaquetários apresentaram baixos níveis séricos de sOSMR, sendo mais susceptíveis a um ataque trombogênico. Ao contrário, pacientes que fazem uso desta classe terapêutica possuem níveis mais elevados de sOSMR e um menor risco de ter trombose, já que esses medicamentos são recomendados na prática clínica com o intuito de evitar a formação de trombos.

O cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) é um dos íons responsáveis por mediar a função do miócito cardíaco. Particularmente, ele permite a conexão entre os sinais elétricos que ocorrem no coração e a contração dos miócitos para bombear o sangue. Pequenas alterações nos constituintes do mecanismo cardíaco de sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$ , seja por

alguma doença, mutação gênica ou alteração crônica hemodinâmica, podem ter graves consequências para a função e o fenótipo dos miócitos (FEARNLEY et al., 2011).

No estudo de Molкетин et al (2006), foi constatado que as mudanças no ciclo do  $\text{Ca}^{2+}$  favorecem a resposta hipertrófica. E que apesar das variações do manejo do  $\text{Ca}^{2+}$  serem favoráveis, conforme o coração progride para a insuficiência, elas podem colaborar para uma resposta patológica. Os BCC possibilitam o relaxamento das células cardíacas e musculares lisas, impedindo o influxo de cálcio pelos canais de cálcio e a sua liberação pelas reservas intracelulares. Esta classe terapêutica provou ser eficaz em pacientes com hipertensão, angina de peito e arritmias cardíacas (MATSUMORI et al., 2010).

Considerando o fato de que altos níveis de OSM prejudicam a cicatrização de tecidos lesionados e que em condições patológicas cardíacas os níveis de  $\text{Ca}^{2+}$  também estão altos, os resultados mostrados neste trabalho corroboram em apresentar que pacientes que não fazem uso de BCC apresentem baixos níveis de sOSMR. O oposto é verdadeiro ao demonstrar que pacientes que fazem uso desta classe terapêutica, ao bloquear os canais de cálcio do tipo L, diminuem os níveis de OSM e apresentem melhora clínica dos sintomas cardiovasculares.

Ressalta-se que apesar de ter encontrado significância estatística nas variáveis: ocorrência de AVC, uso de insulina, uso do inibidor da bomba de  $\text{H}^+$  e uso de estatinas, a não inclusão das mesmas foi devido aos pequenos números de casos, ou por ser um medicamento utilizado pelos pacientes que apresentam dislipidemia e estaria muito interrelacionado (no caso da estatina).

As principais limitações encontradas neste estudo foram: uma pequena quantidade de amostra para uma doença tão prevalente (por exemplo, porque alguns pacientes se recusaram a participar), a heterogeneidade do tipo de medicamento usado pelos participantes e a distribuição dos participantes em grupos bastante pequenos. Além disso, dada a falta de estudos comparáveis na literatura, mais pesquisas são necessárias para elucidar o papel do sOSMR como um possível biomarcador de DAC.

**Tabela 10-** Discussão compilada dos principais resultados do estudo.

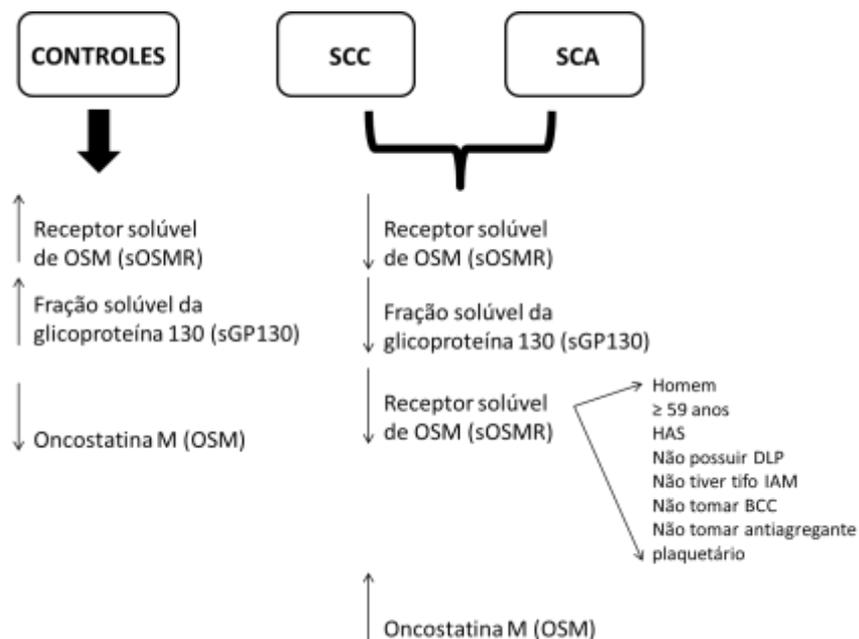
Variável	Discussão
• <b>Oncostatina M</b>	Como é uma citocina de reparo e sobrevivência celular, indivíduos controles apresentaram baixos níveis, uma vez que não necessitam de reparo tecidual; ao passo que pacientes com SCC e SCA, apresentaram altos níveis, já que necessitam de reparo tecidual.
• <b>sOSMR</b>	Possui efeito antagonista de OSM. Indivíduos controles apresentaram altos níveis séricos e pacientes com SCC e SCA apresentaram baixos níveis. Baixos níveis podem estar relacionados a um biomarcador de dano cardíaco.
• <b>Sexo</b>	Mulheres apresentaram altos níveis séricos de sOSMR em relação aos homens. O estrógeno desempenha papel protetor nas mulheres. A hipótese da proteção hormonal poderia explicar o fato dos homens apresentarem menores níveis de sOSMR em relação às mulheres, já que devido a ausência do papel protetor do hormônio no homem, supõe-se que é necessário a ativação da via do OSM para substituir este efeito do hormônio.
• <b>Faixa etária</b>	Pacientes até 59 anos apresentam possivelmente a via dos OSM mais ativa, o que agrega um fator protetor, visto que quanto maior a idade, maior a chance de ter DAC.
• <b>Hipertensão</b>	Pacientes que possuem HAS apresentaram altos níveis séricos de sOSMR em relação aos que não possuem, sugerindo que a via do OSM esteja aumentada, e esteja relacionada com um mecanismo compensatório de sobrevivência celular.
• <b>Dislipidemia</b>	Pacientes não dislipidêmicos apresentaram menores níveis de sOSMR em relação aos dislipidêmicos, sugerindo que a via do OSM esteja ativa neste primeiro grupo de pacientes. A maioria dos pacientes (68,8%) falaram não ter colesterol alto, porém elas poderiam estar na fase inicial de formação da placa; o “status” dislipidemia pode não corresponder ao real, já que a LDL não foi mensurada no soro; ou ainda, o uso de estatinas tenham controlado os níveis de LDL ao normal. Sendo assim, outros fatores causadores da disfunção endotelial estariam previamente associados ao desenvolvimento da aterosclerose e seriam os responsáveis pelo aumento dos níveis de OSM neste grupo de pacientes.
• <b>Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)</b>	Pacientes que nunca tiveram um IAM apresentaram baixos níveis de sOSMR. Apesar de OSM favorecer o reparo dos cardiomiócitos, foi verificado que OSM favoreceu a função cardíaca apenas 28 dias após o infarto. Neste estudo, a coleta de sangue foi realizada no máximo 3 dias após o infarto, o que explicaria o fato do porquê pacientes que tiveram um IAM ainda não apresentaram altos níveis de OSM.

Fonte: A autora (2021).

## 6 CONCLUSÃO

- Níveis séricos do receptor solúvel de OSM (sOSMR) e da fração solúvel da glicoproteína 130 (sGP130) são inversamente proporcionais aos níveis do ligante OSM;
- Níveis séricos de OSM foram maiores nos pacientes com SCA e SCC comparados aos controles;
- Verificou-se níveis séricos menores de sOSMR e sGP130 nos pacientes com SCA e SCC comparados aos controles;
- As variáveis: ser homem, ter até 59 anos, possuir HAS, não possuir DLP, nunca tiver tido IAM e não fazer uso dos medicamentos antiagregantes plaquetários e BCC, foram associados significativamente a baixos níveis séricos de sOSMR;
- Níveis séricos mais elevados de OSM, assumindo o efeito protetor para o sistema cardiovascular, podem se correlacionar com uma maior probabilidade de sobrevida pós-incidente em pacientes com DAC;
- sOSMR pode ser um candidato biomarcador de resposta ao dano para esta doença;
- Estudos funcionais que demonstram os mecanismos moleculares da via do OSM *in vitro* ainda são necessários para confirmar ou não estas hipóteses.

**Figura 14-** Representação esquemática da conclusão do estudo.



**Fonte:** A autora (2021).

## REFERÊNCIAS

- ALBASANZ-PUIG, A. et al. Oncostatin M is expressed in atherosclerotic lesions: a role for Oncostatin M in the pathogenesis of atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 216, n. 2, p. 292-298, 2011.
- AHEM, M. et al. Gender differences in coronary heart disease. **Netherlands Heart Journal**, v. 18, n. 12, p. 598-602, 2010.
- ALBRECHT, S. et al. The Pathophysiology and Treatment of Stable Angina Pectoris. **U.S Pharmacist**, v. 38, n. 2, p. 43-60, 2013.
- ASSUNÇÃO, F. B. Ressonância magnética cardíaca e tomografia computadorizada na cardiomiopatia isquêmica: atualidades. **Radiologia Brasileira**, v. 49, n. 1, 2016.
- AYDIN, S. et al. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. **Vasc. Health Risk Manag.**, v. 15, p. 1-10, 2019.
- BAARDMAN, J. et al. A defective pentose phosphate pathway reduces inflammatory macrophage responses during hypercholesterolemia. **Cell Reports**, v. 25, n. 8, p. 2044-2052, 2018.
- BACHUR, C. K. et al. Incidence and Characteristics Angiographic of Patients with Acute Myocardial. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 3, n. 5, 2018.
- BAIREY MERZ, C. N. B. et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, n. 3, p. 413-419, 2003.
- BECKSTROM, B. W. et al. Correlation between carotid área calcifications and periodontitis: a retrospective study of digital panoramic radiographic findings in pretreatment cancer patients. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 103, n. 3, p. 359-366, 2007.
- BENJAMIN, E. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 137, n. 12, p. e67-e492, 2018.
- BHARADWAJ, U. et al. Monoclonal antibodies specific for STAT3 $\beta$  reveal its contribution to constitutive STAT3 phosphorylation in breast cancer. **Cancers**, v. 6, n. 4, p. 2012–2034, 2014.
- BHANDARI, S. K. et al. Plasma renin activity and risk of cardiovascular and mortality outcomes among individuals with elevated and nonelevated blood pressure. **Kidney Research and Clinical Practice**, v. 35, n. 4, p. 219-228, 2016.
- BIENVENU, J. A. Cytokine assays in human sera and tissues. **Toxicology**, v. 129, n. 1, p. 55-61, 1998.
- BILSBOROUGH, J. et al. "IL-31 receptor (IL-31RA) knockout mice exibem elevada responsiveness to oncostatin M". **The Journal of Immunology**, v. 185, n. 10, p. 6023-6030, 2010.
- CAFFAREL, M. M. et al. Oncostatin M receptor is a novel therapeutic target in cervical squamous cell carcinoma. **The Journal of Pathology**, v. 232, n. 4, p. 386-390, 2014.

CAMICI, P. G. et al. Non-invasive anatomic and functional imaging of vascular inflammation and unstable plaque. **European Heart Journal**, v. 33, n. 11, p. 1309-1317, 2012.

CARVALHO, A. C. A. et al. Desenvolvimento de placas de ateroma em pacientes diabéticos e hipertensos. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, 9(Supl.1):73-77, 2010.

CHANDRASHEKHAR, Y. Diagnostic Testing in Coronary Artery Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 18, p. 2135-2138, 2018.

CHATZIZISIS, Y. S. et al., Augmented Expression and Activity of Extracellular Matrix-Degrading Enzymes in Regions of Low Endothelial Shear Stress Colocalize With Coronary Atheromata With Thin Fibrous Caps in Pigs. **Circulation**, v. 123, n. 6, p. 621-630, 2011.

CHOLLANGI, S. et al. A unique loop structure in oncostatin M determines binding affinity toward oncostatin M receptor and leukemia inhibitory factor receptor. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 39, p. 32848-32859, 2012.

COHEN, M. et al. Defining and managing patients with non-ST-elevation myocardial infarction: Sorting through type 1 vs other types. **Clinical Cardiology**, p. 1-9, 2019.

CURRY, S. J. et al. Risk Assessment for Cardiovascular Disease With Nontraditional Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA**, v. 320, n. 3, p. 272-280, 2018.

CWIKIEL, J. et al. Effect of strenuous exercise on mediators of inflammation in patients with coronary artery disease. **Cytokine**, v. 105, p. 17-22, 2018.

DEMYANETS, S. et al. Oncostatin M-enhanced vascular endothelial growth factor expression in human vascular smooth muscle cells involves PI3K-, p38 MAPK-, Erk1/2- and STAT1/STAT3-dependent pathways and is attenuated by interferon- $\gamma$ . **Basic Research in Cardiology**, v. 106, n. 2, p. 217-231, 2011.

DIVEU, C. et al. Molecular and Functional Characterization of a Soluble Form of Oncostatin M/Interleukin-31 Shared Receptor. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 48, p. 36673-36682, 2006.

DOUGLAS, P. S. et al. ACCF/ ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/ SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 24, n.3, p. 229-267, 2011.

DO VALE, G. T. et al. Three Generations of  $\beta$ -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. **Current Hypertension Reviews**, v. 15, n.1, p. 22-31, 2019.

- DUNBAR, S. B. et al. Projected Costs of Informal Caregiving for Cardiovascular Disease: 2015 to 2035: A Policy Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 137, n. 19, p. e558-577, 2018.
- ELIAS, P. T. B. et al. Adequação das indicações de coronariografia eletiva para o diagnóstico de doença arterial coronária no sistema público de saúde brasileiro. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, v. 25, n. 1-4, p. 2-6, 2017.
- FEARNLEY, C. J. et al. Calcium Signaling in Cardiac Myocytes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 3, n. 11, p. a004242, 2011.
- FERREIRA, A. G. et al. A doença arterial coronariana e o envelhecimento populacional: como enfrentar esse desafio? **Revista HUPE**, v. 12, Supl. 1, p. 13-24, 2013.
- FERREIRA, A. M. et al. Cost-Effectiveness of Different Diagnostic Strategies in Suspected Stable Coronary Artery Disease in Portugal. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, n. 4, 2014.
- FOREMAN, R. D. et al. Mechanisms of Cardiac Pain. **Comprehensive Physiology**, v. 5, n. 2, p. 929-960, 2015.
- FOX, C. S. et al. Lifetime Risk of Cardiovascular Disease Among Individuals With and Without Diabetes Stratified by Obesity Status in the Framingham Heart Study. **Diabetes Care**, v. 31, n. 8, p. 1582-1584, 2008.
- FRANCISCHETTI, I. et al. Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperfusão. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 25, n. 4, p. 575-854, 2010.
- GABRIEL-COSTA, D. The pathophysiology of myocardial infarction-induced heart failure. **Pathophysiology**, v. 25, n. 4, p. 277-284, 2018.
- GO, A. S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 Update. A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 129, n. 3, p. e28-e292, 2013.
- GOFF, D. C. Jr. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 129, v. 25 Suppl 2, p. S49-S73, 2014.
- GONZALEZ, M. C. et al. Enduring direct association of baseline plasma renin activity with all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. **American Journal of Hypertension**, v. 24, n. 11, p. 1181-1186, 2011.
- GREGERSEN, I. et al. Inflammatory Mechanisms in Atherosclerosis. **Atherosclerosis- Yesterday, Today and Tomorrow**, capítulo 3, 2018.
- HAGHIKIA, A. et al. STAT3, a key regulator of cell-to-cell communication in the heart. **Cardiovascular Research**, v. 102, n. 2, p. 281-289, 2014.
- HOWLETT, J. G. Considerações sobre a Doença Arterial Coronariana (DAC). **Manual MSD Versão Saúde para a família**, 2016.
- HU, J. et al. OSM mitigates post-infarction cardiac remodeling and dysfunction by up-regulating autophagy through Mst1 suppression. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1863, n. 8, p. 1951-1961, ago. 2017.

JaFFER F.A. et al. Molecular Imaging of Atherosclerosis: Clinical State-of-the-Art. **Education in Heart**, v. 100, n. 18, p. 1469-1477, 2014.

JAYARAJ, J. C. et al. Epidemiology of Myocardial Infarction. **Myocardial Infarction**, capítulo 2, 2018.

KASTL, S. P. et al. Thrombin induces the expression of oncostatin M via AP-1 activation in human macrophages: a link between coagulation and inflammation. **Thrombosis and Hemostasis**, v. 114, n. 13, p. 2812-2818, 2017.

KAVOUSHI, M. et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. **JAMA**, Roterdã, v. 311, n. 14, p. 1416-1423, 2014.

KEULEN, D. van. et al. Inflammatory cytokine oncostatin M induces endothelial activation in macro- and microvascular endothelial cells and in APOE3Leiden.CETP mice. **PLoS One**, v. 13, n. 10, 2018.

KEULEN, D. van. et al. Oncostatin M reduces atherosclerosis development in APOE\*3Leiden.CETP mice and is associated with increased survival probability in humans. **PLoS One**, v. 14, n. 8:e0221477, 2019.

KHAN, M. A. et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. **Cureus**, v. 12, n. 7:e9349, 2020.

KNUUTI, J et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. **European Heart Journal**, v. 41, p. 407-477, 2020.

KUBIN, T. et al. Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling. **Cell Stem Cell**, v. 9, n. 5, p. 420-432, 2011.

KURDI, M. et al. Recent Developments on the Crosstalk Between STAT3 and Inflammation in Heart Function and Disease. **Frontiers in Immunology**, n. 9, p. 3029, 2018.

LE GOFF, B. et al. Oncostatin M acting via OSMR, augments the actions of IL-1 and TNF in synovial fibroblasts. **Cytokine**, v. 68, n. 2, p. 101-109, 2014.

LEVINE, G. N. et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions. **Circulation**, v. 87, n. 6, p. 1001-1010, 2016.

LEVINE, S. J. Molecular Mechanisms of Soluble Cytokine Receptor Generation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 21, p. 14177-14181, 2008.

LI, L. et al. Ginsenoside Rg1 Ameliorates Rat Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Modulating Energy Metabolism Pathways. **Frontiers in Physiology**, v. 6, n. 78, p. 1-14, 2018.

- LI, S. M. et al. A New Perspective for Chinese Medicine Intervention for Coronary Artery Disease: Targeting Inflammation. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, v. 25, n. 1, p. 3-8, 2019.
- LI. X. et al. Relationship between serum oncostatin M levels and degree of coronary stenosis in patients with coronary artery disease. **Clinical Laboratory**, v. 60, n. 1, p. 113-118, 2014.
- LIBBY, P. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 32, n. 9, p. 2045-2051, 2012.
- LIBBY, P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n.2, p. 456S-460S, 2006.
- LLOYD-JONES, D. M. et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. **Circulation**, v. 121, n.4, p.586-613, 2010.
- LU, L. et al. Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 72, n. 3, p. 865-867, 2015.
- MADHAVAN, M. V. et al. Coronary Artery Disease in Patients  $\geq 80$  Years of Age. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 18, p. 2015-1040, 2018.
- MARTÍNEZ, G. J. et al. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. **Atherosclerosis**, v. 269, p. 262-271, 2018.
- MATSUMORI, A. et al. Calcium Channel Blockers Differentially Modulate Cytokine Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells. **Vascular Medicine**, v. 74. n. 3, p. 567-571, 2010.
- MELO, N. Doença arterial coronariana: manifestações clínicas e diagnóstico. **Revista UNIPLAC**, v. 3, n.1, 2015.
- MIRANDA, M. R. et al. Biochemical markers of acute myocardial infarction. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 1, p. 95-102, 2014.
- MOLKENTIN, J. D. Dichotomy of  $Ca^{2+}$  in the heart: contraction versus intracellular signaling. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 3, p. 623-626, 2006.
- NAGATA, T. et al. Oncostatin M, an Interleukin-6 Family Cytokine, Upregulates Matrix Metalloproteinase-9 Through the Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase-Extracellular Signal-Regulated Kinase Pathway in Cultured Smooth Muscle Cells. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 23, n. 4, p. 588-593, 2003.
- NDREPEPA, G. et al. Impact of therapy with statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors on plasma myeloperoxidase in patients with coronary artery disease. **Clinical Research in Cardiology**, v. 100, n. 4, p. 327-333, 2011.
- NIKOLAOS, G. et al. Pathophysiology of Myocardial Infarction. **Comprehensive Physiology**, v. 5, n. 4, p. 1841-1875, 2015.

- OSSEWAARDE, M. E. et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. **Epidemiology**, v. 16, n. 4, p. 556-562, 2005.
- PATHAK, L. A. et al. Coronary artery disease in women. **Indian Heart Journal**, v. 69, n. 4, p. 532-538, 2017.
- PIEGAS, L. S. et al. Risk Factors for Myocardial infarction in Brazil. **American Heart Journal**, v. 146, n.2, p. 331-338, 2003.
- PINHEIRO, PEDRO. ANGINA – TIPOS, CAUSAS, SINTOMAS E TRATAMENTO. md saúde <acessado em 23 de janeiro de 2020>.
- PIPICZ, M. Effects of Cardiovascular Risk Factors on Cardiac STAT3. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, 2018.
- POÖLING, J. et al. Therapeutic targeting of the oncostatin M receptor- $\beta$  prevents inflammatory heart failure. **Basic Research in Cardiology**, v. 109, n. 1, p. 396, 2014.
- PONTES, M. R. N; LEÃES, P. E. Remodelamento Ventricular: dos Mecanismos Moleculares e Celulares ao Tratamento. **Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, ano XIII nº 03 Set/Out/Nov/Dez 2004.
- PREUSCH, M. R. Dabigatran etexilate retards the initiation and progression of atherosclerotic lesions and inhibits the expression of oncostatin M in apolipoprotein E-deficient mice. **Drug Designer, Development and Therapy**, n. 9, p. 5203-5211, 2015.
- ROUSAN, T. A. Stable Angina Medical Therapy Management Guidelines: A Critical Review of Guidelines from the European Society of Cardiology and National Institute for Health and Care Excellence. **European Cardiology Review**, v. 14, n. 1, p. 18-22, 2019.
- SALEH, M. et al. Understanding myocardial infarction [version 1]. **F1000 Research**, v. 7, set. 2018.
- SEGARRA-ADRIAN, J. M. et al. The AB loop and D-helix in binding site III of human Oncostatin M (OSM) are required for OSM receptor activation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 293, n. 18, p. 7017-7029, 2018.
- SHAH, M. et al. Coronary artery disease and age: beyond atherosclerosis. **The Journal of Physiology**, v. 591, n. 23, p. 5807-5808, 2013.
- SHAHWAN, A. J. et al. Epidemiology of coronary artery disease and stroke and associated risk factors in Gaza community –Palestine. **PLoS One**, v. 14. n. 1, p. e0211131, 2019.
- SHARMA, K. et al. Coronary Artery Disease in Women: A 2013 Update. **Global Heart**, v. 8, n. 2, p. 105-112, 2013.
- SILVA, S. H. et al. Biomarcadores cardíacos na avaliação da síndrome coronariana aguda. **Scientia Medica**, v. 21, n. 3, p. 132-142, 2011.
- SMIT, M. The Pathophysiology of Myocardial Ischemia and Perioperative Myocardial Infarction. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. S1053-0770, n. 19, p. 31038-31029, 2019.

Sociedade Brasileira de Cardiologia.

<<http://sociedades.cardiol.br/socerj/publico/dica-coronariana.asp>>. Acessado em 10 de janeiro de 2020.

SUN, D. et al. Oncostatin M (OSM) protects against cardiac ischaemia/reperfusion injury in diabetic mice by regulating apoptosis, mitochondrial biogenesis and insulin sensitivity. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 19, n. 6, p. 1296-12307, 2015.

TABAS, I. et al. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. **Journal of Cell Biology**, v. 209, n. 1, p. 13-22, 2015.

TEY, N. P. et al. 2016. The debilitating effects of chronic diseases among the oldest old in China. **Maturitas**, v. 94, p. 39-45, 2016.

TONINO, P. A. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 25, p. 2816-2821, 2010.

TOUSOULIS, D. Fisiopatologia da aterosclerose: o papel da inflamação. **Current Pharmaceutical Design**, v. 17, n. 37, p. 4089-4110, 2011.

TROITSKAYA, M. et al. Interleukin-17 (IL-17) Expression Is Reduced during Acute Myocardial Infarction: Role on Chemokine Receptor Expression in Monocytes and Their in Vitro Chemotaxis towards Chemokines. **Toxins**, v. 4, n. 12, p. 1427-1439, 2012.

UENO, M. et al. Role of Platelets and Antiplatelet Therapy in Cardiovascular Disease. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 18, n. 6, p. 431-442, 2011.

VACCARINO, V. et al. Sex differences in mortality after myocardial infarction: is there evidence for an increased risk for women? **Circulation**, v. 91, n. 6, p. 1861-1871, 1995.

XIE, J. et al. Oncostatin M was associated with thrombosis in patients with atrial fibrillation. **Medicine**, v. 96, n. 18, p. e6806, 2017.

YLÄ-HERTTUALA, S. et al. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. **European Heart Journal**, v. 34, n. 42, p. 3251-3258, 2013.

YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, v. 364, n. 9438, p. 937-952, 2004.

WAHL, A. F. et al. Oncostatin M in the anti-inflammatory response. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 60, Suppl. 3, p. 75-80, 2001.

WANG, C; JING, Q. Non-coding RNAs as biomarkers for acute myocardial infarction. **Acta. Pharmacol. Sin.**, v. 39, n. 7, p. 1110-1119, 2018.

WEST, N .R. et al. The oncostatin M-stromal cell axis in health and disease. **Scand. J. Immunol.**, v. 88, n. 3, p. e12964, 2018.

ZHANG, X. et al. Oncostatin M receptor  $\beta$  deficiency attenuates atherogenesis by inhibiting JAK2/STAT3 signaling in macrophages. **Journal of lipid Research**, v. 58, n. 5, p. 895-906, 2017.

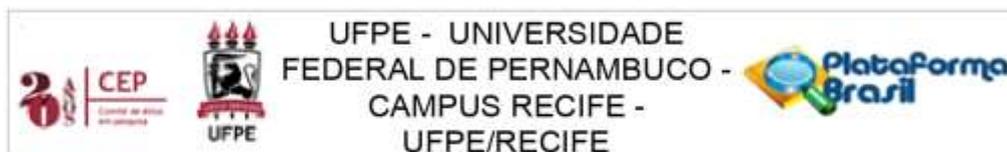
ZHANG, X. et al. OSM Enhances Angiogenesis and Improves Cardiac Function after Myocardial Infarction. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1-10, 2014.

ZHANG, W. et al. Critical Roles of STAT3 in  $\beta$ -Adrenergic Functions in the Heart. **Circulation**, v. 133, n. 1, p. 48-61, 2016.

**APÊNDICE A – Tabela descritiva dos pacientes selecionados para o western blot**

	Idade	Sexo	Hipertensão	Diabete	Dislipidemia	Doença Cardiovascular	CRM	IAM	ATC/STENT	Etilista	Tabagismo	Medicações
<b>Controle (CT)</b>												
CT1	55	M	+	-	-	-	-	-	-	-	-	ARA
CT2	63	F	+	-	-	-	-	-	-	-	-	ARA, Diuretico
CT3	50	F	-	-	+	-	-	-	-	-	-	Levotiroxina, Estatina
CT4	59	F	+	-	-	-	-	-	-	-	-	Diuretico
CT5	64	F	+	-	+	-	-	-	-	-	+	ARA, Estatina, $\beta$ -bloqueador, Metildopa
CT6	48	M	+	-	-	-	-	-	-	-	-	IECA
CT7	61	M	+	-	-	-	-	-	-	-	-	ARA
CT8	44	M	+	-	+	-	-	-	-	+	-	IECA
CT9	41	M	+	-	+	-	-	-	-	+	-	IECA, Diuretico, $\beta$ -bloqueador, BCC
CT10	65	M	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
<b>Síndrome Coronariana Aguda (SCA)</b>												
A1	67	M	+	-	-	-	-	-	-	-	+	$\beta$ -bloqueador, IECA
A2	79	M	+	+	+	-	-	-	-	-	+	$\beta$ -bloqueador, Estatina, AAS
A3	81	M	+	+	-	-	-	-	-	-	+	$\beta$ -bloqueador, Estatina, ARA, Antidiabético, AAS, Antiagregante plaquetário
A4	61	M	+	+	+	+	+	+	+	-	-	AAS
A5	75	M	+	-	-	-	-	-	-	-	+	AAS
A6	70	M	+	-	-	-	-	-	-	-	+	$\beta$ -bloqueador, Estatina, IECA, AAS
A7	33	F	+	-	-	-	-	-	-	-	+	$\beta$ -bloqueador, IECA, Fibratos
A8	48	F	+	-	-	-	-	-	-	+	+	$\beta$ -bloqueador, AAS, IECA, Diuretico, Antidiabético, Glicosídeos digitálicos
A9	56	F	+	+	+	+	-	+	-	-	+	AAS, Estatina, Antiagregante plaquetário
A10	82	F	+	-	+	+	-	-	-	-	+	ARA, Diuretico
<b>Síndrome Coronariana Crônica (SCC)</b>												
C1	59	M	+	-	-	-	-	-	-	-	+	$\beta$ -bloqueador, IECA, AAS
C2	73	M	+	+	-	-	-	-	-	-	+	$\beta$ -bloqueador
C3	53	M	+	+	-	-	-	-	-	-	+	IECA, Estatina
C4	79	F	+	-	-	-	-	-	-	-	+	IECA, Diuretico
C5	49	M	-	-	-	-	-	+	-	-	+	Estatina, AAS
C6	79	M	+	+	-	-	-	-	-	-	+	AAS
C7	70	M	+	+	-	-	-	-	-	-	+	IECA, Estatina, AAS
C8	59	M	-	+	-	-	-	-	-	-	-	Antidiabético
C9	55	M	+	-	-	-	-	-	-	-	+	IECA, Diuretico
C10	63	M	-	-	-	-	-	+	+	+	+	$\beta$ -bloqueador, Estatina, AAS, ARA, Nitrato, Antiagregante plaquetário, Benzodiazepínico

## ANEXO A – PARECER FINAL DO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação dos mecanismos anti-apoptóticos envolvidos na Doença Arterial Coronariana

**Pesquisador:** VANESSA MYLENNA FLORENCIO DE CARVALHO

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 16356619.7.0000.5208

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.585.389

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Projeto de Mestrado do Programa de Pós-Graduação Inovação Terapêutica do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco. O projeto é apresentado pela aluna Vanessa Mylenna Florêncio de Carvalho, sob orientação da Profa. Dra. Maira Galdino da Rocha Pitta e co-orientação Profa. Dra. Michelly Cristiny Pereira e do Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira. Trata-se de um estudo com uma abordagem do tipo experimental analítica-quantitativa. O trabalho será desenvolvido no Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas- LINAT pertencente ao Núcleo de Pesquisa e Inovação Terapêutica Suely Galdino (NUPIT-SG). O delineamento metodológico do estudo prevê uma etapa ex vivo e in vitro. A etapa ex vivo contará com a participação do Hospital Hapvida Ilha do Leite, isto é, como instituição coparticipante, onde amostras serão coletadas. A etapa in vitro será realizada no NUPIT-SG. O número amostral de pacientes será de acordo com a demanda ambulatorial, sendo previsto um total de 300 pacientes distribuídos da seguinte forma: Doença Arterial Coronariana Estável Crônica (n=150) e Síndrome Coronariana Aguda (n=150). O estudo busca potenciais biomarcadores envolvidos na fisiopatologia da Doença Arterial Coronariana após um modelo de injúria cardíaca. Para isso, pretende investigar a participação de proteínas anti e pró-apoptóticas na fisiopatologia da Doença Arterial Coronariana. O estudo pretende incluir pacientes com idade > 18 anos, com diagnóstico clínico de DAC, prova indutora de isquemia com moderada ou grande área de

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepocs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.585.389

miocárdio isquêmico e indicação realização de cine ou pacientes com idade > 18 anos, com diagnóstico de síndrome coronariana aguda sem supra desnivelamento do ST e escores de Grace ou TIMI de alto risco. Serão excluídos pacientes com revascularização cirúrgica ou percutânea do miocárdio, hepatopatia grave, doença renal crônica, discrasia sanguínea, câncer ativo, metástase ativa, sob intervenção quimioterápica ou radioterápica, expectativa de vida < 1 ano, ou sob tratamento farmacológico de imunossupressão. Os dados obtidos nesta pesquisa ficarão armazenados sob a responsabilidade do pesquisador principal localizado no 1º andar do Prédio da Diretoria de Inovação e Empreendedorismo - DINE, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego S/N - Cidade Universitária, CEP: 50.670-901 Recife - PE, pelo período de mínimo 5 anos.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a participação de proteínas anti e pró-apoptóticas na fisiopatologia da doença arterial coronariana.

Objetivo Secundário:

Quantificar a produção de OSM e PAR-4 no soro de pacientes com doença arterial coronariana estável crônica e síndrome coronariana aguda;

Correlacionar os achados sorológicos com os parâmetros clínicos; Avaliar a expressão gênica e proteica de OSM, NRF2, PAR4 e GRP78 em modelo in vitro de isquemia/ reperfusão cardíaca; Avaliar a modulação funcional de OSM, PAR4, GRP78, NRF2 na resposta ao modelo in vitro de injúria cardíaca.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

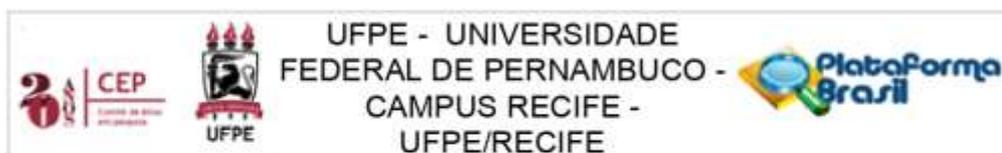
Riscos:

- Riscos individuais: Os riscos envolvidos nesse projeto se referem à coleta de sangue, que pode ser desconfortável e o braço pode ficar um pouco dolorido e apresentar hematoma que é uma área arroxeadada no local da coleta. Antes de iniciar a coleta, nós limparemos o braço com álcool, e todo material usado na coleta é descartável. A coleta será feita por profissionais treinados, competentes e orientados para reduzir os riscos (flebotomista).

Caso ocorra a formação do hematoma, será aplicada compressa gelada para reduzir a vermelhidão.

- Riscos dos prontuários: Os riscos podem se referir a quebra de sigilo das informações contidas

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.585.389

ou extravio. No entanto, para minimizar esse risco, a pesquisadora responsável se compromete a manusear e guardar os prontuários com o máximo de cuidado e manter a confidencialidade das informações obtidas.

**Benefícios:**

Com relação aos benefícios da pesquisa, eles não são individuais. Toda e qualquer descoberta de novos biomarcadores ou alternativas terapêuticas para a Doença Arterial Coronariana devem beneficiar a sociedade com essa importante descoberta. Os resultados obtidos poderão propiciar avanços para a terapia cardiovascular e assim fornecer uma alternativa capaz de apresentar resultados mais eficazes que os medicamentos atualmente disponíveis no mercado.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa apresenta um excelente referencial teórico. O mérito científico é inquestionável uma vez que sua justifica e seus embasamentos não apresentam qualquer tipo de inconsistência. Do ponto de vista ético não suscita qualquer dúvida.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresenta a documentação necessária.

**Recomendações:**

Sem Recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem Pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

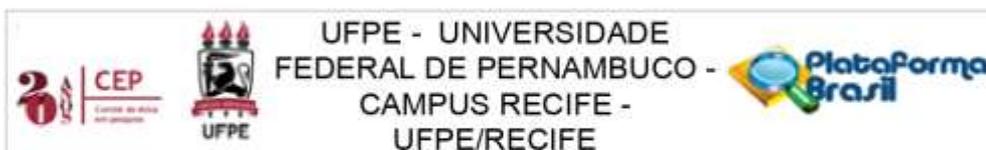
As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



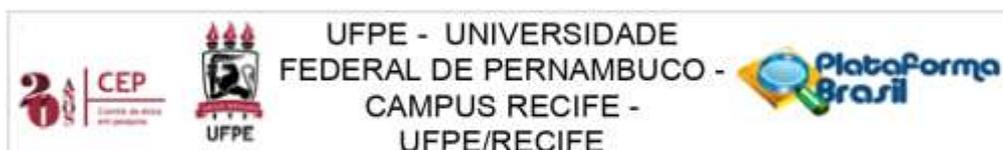
Continuação do Parecer: 3.585.389

Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1314968.pdf	17/09/2019 16:57:07		Aceito
Outros	CARTA_DE_RESPOSTA_AS_PENDENCIAS.docx	17/09/2019 16:56:34	VANESSA MYLENNIA FLORENCIO DE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	17/09/2019 16:55:57	VANESSA MYLENNIA FLORENCIO DE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NAO_ALFABETIZADOS.doc	17/09/2019 16:55:30	VANESSA MYLENNIA FLORENCIO DE CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ALFABETIZADOS.doc	17/09/2019 16:55:11	VANESSA MYLENNIA FLORENCIO DE CARVALHO	Aceito
Outros	Prontuario_Medico.docx	10/09/2019 20:21:40	VANESSA MYLENNIA FLORENCIO DE	Aceito
Outros	Declaracao_de_vinculo.pdf	25/06/2019 13:35:34	VANESSA MYLENNIA FLORENCIO DE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Compromisso_e_Confidencialidade.pdf	25/06/2019 13:34:32	VANESSA MYLENNIA FLORENCIO DE CARVALHO	Aceito
Outros	Curriculo_Pablo_Ramon_Gualberto_Cardoso.pdf	25/06/2019 13:32:57	VANESSA MYLENNIA	Aceito

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.585.389

Outros	Curriculo_Pablo_Ramon_Gualberto_Cardoso.pdf	25/06/2019 13:32:57	CARVALHO	Aceito
Outros	Curriculo_Priscilla_Stela_Santana_de_Oliveira.pdf	25/06/2019 13:32:16	VANESSA MYLENNA FLORENCIO DE	Aceito
Outros	Curriculo_Vanessa_Mylenna_Florencio_de_Carvalho.pdf	25/06/2019 13:31:47	VANESSA MYLENNA FLORENCIO DE	Aceito
Outros	Curriculo_Dinaldo_Cavalcanti_de_Oliveira.pdf	25/06/2019 13:30:34	VANESSA MYLENNA FLORENCIO DE	Aceito
Outros	Curriculo_Michelly_Cristiny_Pereira.pdf	25/06/2019 13:30:01	VANESSA MYLENNA FLORENCIO DE	Aceito
Outros	Curriculo_Maira_Galdino_da_Rocha_Pitanga.pdf	25/06/2019 13:29:14	VANESSA MYLENNA FLORENCIO DE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_NUPIT.pdf	25/06/2019 13:28:51	VANESSA MYLENNA FLORENCIO DE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_HAPVIDA.pdf	25/06/2019 13:28:35	VANESSA MYLENNA FLORENCIO DE	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTRO.pdf	25/06/2019 13:16:17	VANESSA MYLENNA FLORENCIO DE	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 19 de Setembro de 2019

Assinado por:  
**LUCIANO TAVARES MONTENEGRO**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** ospccs@ufpe.br

## ANEXO B – Percentual dos níveis de sOSMR e sGP130 referente as variáveis categorizadas

**Tabela 6-** Características das variáveis categorizadas.

<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<b>TOTAL</b>	<b>170</b>	<b>100,0</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	108	63,5
Feminino	62	36,5
<b>Idade (anos)</b>		
Até 59	87	51,2
60 anos ou mais	83	48,8
<b>Grupo</b>		
Agudo	70	41,2
Crônico	100	58,8
<b>sOSMR e sGP130</b>		
Baixo	85	50,0
Alto	85	50,0

**Tabela 7-** Relação da comorbidades e prática de atividade física.

<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<b>TOTAL</b>	<b>170</b>	<b>100,0</b>
<b>HAS</b>		
Sim	133	78,2
Não	37	21,8
<b>DM</b>		
Sim	74	43,5
Não	96	56,5
<b>DLP</b>		
Sim	53	31,2
Não	117	68,8
<b>DCV</b>		
Sim	18	10,6
Não	152	89,4
<b>AVC</b>		
Sim	9	5,3
Não	161	94,7
<b>CRM</b>		
Sim	18	10,6
Não	152	89,4
<b>IAM</b>		
Sim	56	32,9
Não	114	67,1
<b>ATC_STENT</b>		
Sim	32	18,8
Não	138	81,2
<b>Hábito de tabagismo</b>		
Tabagista	70	41,2
Ex-tabagista	45	26,5
Nunca fumou	55	32,3
<b>Etilista</b>		
Sim	16	9,4
Não	154	90,6
<b>Atividade física</b>		
Sim	17	10,0
Não	153	90,0

**Tabela 8-** Relação das medicações utilizadas.

<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<b>TOTAL</b>	<b>170</b>	<b>100,0</b>
<b>Beta bloqueador</b>		
Sim	88	51,8
Não	82	48,2
<b>Estatina</b>		
Sim	92	54,1
Não	78	45,9
<b>ANTIAG.</b>		
Sim	102	60,0
Não	68	40,0
<b>Levotiroxina</b>		
Sim	1	0,6
Não	169	99,4
<b>Digitálicos</b>		
Sim	3	1,8
Não	167	98,2
<b>Insulina</b>		
Sim	6	3,5
Não	164	96,5
<b>Ansiolítico</b>		
Sim	18	10,6
Não	152	89,4
<b>Nitratos</b>		
Sim	19	11,2
Não	151	88,8
<b>BCC</b>		
Sim	19	11,2
Não	151	88,8
<b>Fibratos</b>		
Sim	4	2,4
Não	166	97,6
<b>Bifosfanatos</b>		
Sim	1	0,6
Não	169	99,4
<b>Antirretroviral</b>		
Sim	1	0,6
Não	169	99,4
<b>Inibidor bomba H</b>		
Sim	12	7,1
Não	158	92,9
<b>Anti – isquêmico</b>		
Sim	5	2,9
Não	165	97,1

## Continuação da tabela 8

**Tabela 8-** Relação das medicações utilizadas.

<i>Variável</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<b>TOTAL</b>	<b>170</b>	<b>100,0</b>
<b>IECA/BRA</b>		
Sim	61	35,9
Não	109	64,1
<b>BZD</b>		
Sim	2	1,2
Não	168	98,8
<b>AINES</b>		
Sim	4	2,4
Não	166	97,6
<b>Antiarrítmico</b>		
Sim	3	1,8
Não	167	98,2
<b>Anticoagulante</b>		
Sim	2	1,2
Não	168	98,8
<b>Mod. motilidade gástrica</b>		
Sim	3	1,8
Não	167	98,2
<b>Anti- hipertensivo</b>		
Sim	4	2,4
Não	166	97,6
<b>ARA</b>		
Sim	36	21,2
Não	134	78,8
<b>Antidiabético</b>		
Sim	37	21,8
Não	133	78,2
<b>Diurético</b>		
Sim	32	18,8
Não	138	81,2

## Alternativa para a tabela 8

**Tabela 8b-** Relação das medicações utilizadas.

<i>Medicamentos utilizados</i>	<i>N</i>	<i>%<sup>(1)</sup></i>
<b>TOTAL</b>	<b>170</b>	<b>100,0</b>
Antiagregante plaquetário	102	60,0
Estatina	92	54,1
Beta bloqueador	88	51,8
IECA/BRA	61	35,9
Antidiabético	37	21,8
ARA	36	21,2
Diurético	32	18,8
Nitratos	19	11,2
BBC	19	11,2
Ansiolítico	18	10,6
Inibidor bomba H	12	7,1
Insulina	6	3,5
Anti-esquêmico	5	2,9
Fibratos	4	2,4
AINES	4	2,4
Anti-hipertensivo	4	2,4
Digitálicos	3	1,8
Antiarrítmico	3	1,8
Mod. motilidade gástrica	3	1,8
BZD	2	1,2
Anticoagulante	2	1,2
Levotiroxina	1	0,6
Bifosfanatos	1	0,6
Antirretroviral	1	0,6

(1) Considerando que um mesmo paciente poderia utilizar mais de um medicamento a soma das frequências é superior ao total.