



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

EDIVALDO BEZERRA MENDES FILHO

**O PAPEL DA INTERLEUCINA 17 EM PACIENTES COM SÍNDROMES
CORONARIANAS AGUDA E CRÔNICA.**

Recife

2021

EDIVALDO BEZERRA MENDES FILHO

**O PAPEL DA INTERLEUCINA 17 EM PACIENTES COM SÍNDROMES
CORONARIANAS AGUDA E CRÔNICA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Inovação Terapêutica-PPGIT da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Inovação Terapêutica. Área de concentração: Território, Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Saúde.

Orientador (a): Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Recife

2021

Catálogo na fonte:
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Mendes Filho, Edivaldo Bezerra

O papel da interleucina 17 em pacientes com síndromes coronarianas aguda e crônica / Edivaldo Bezerra Mendes Filho - 2021.

67 folhas: il., fig., tab.

Orientador: Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

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

Inclui referências.

1. Doenças cardiovasculares 2. Biomarcadores 3. Interleucina-17
I. Oliveira, Dinaldo Cavalcanti de (Orientador) II. Título

616.1232 CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2021-359

EDIVALDO BEZERRA MENDES FILHO

**O PAPEL DA INTERLEUCINA 17 EM PACIENTES COM SÍNDROMES
CORONARIANAS AGUDA E CRÔNICA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica-PPGIT da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Inovação Terapêutica. Área de concentração: Território, Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Saúde.

Aprovado em: 28/07/2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Michelly Cristiny Pereira (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Esmeralci Ferreira, da Universidade Estadual do Rio de Janeiro
(Examinador Externo)

RESUMO

As Doenças Cardiovasculares (DCV) são as principais causas de óbito exceto pandemia por COVID 19 em 2020-21. A doença isquêmica do coração configura a principal causa mundial isolada de morte e perda de qualidade de vida. O objetivo do estudo foi avaliar Interleucina 17 em pacientes com síndromes coronarianas aguda e crônica. Foi um estudo observacional do tipo caso controle, prospectivo e analítico realizado em um setor de hemodinâmica de Hospital Terciário e analisados no Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas-LINAT, da Universidade de Federal de Pernambuco-UFPE. Os critérios de inclusão foram: idade maior 18 anos, diagnóstico de Síndrome Coronariana Aguda (SCA) sem Supra Desnivelamento do Segmento (ST), Síndrome Coronariana Crônica (SCC) com sintomas refratários ou isquemia grave em teste funcional não invasivo e foram excluídos pacientes com doença reumatológica, câncer ou outras doenças imunológicas. Para termos a referência dos valores considerados normais das IL-17 foram recrutados 100, controles (pareamento por gênero e idade \pm 5 anos) saudáveis. As variáveis clínicas de interesse foram coletadas através da aplicação de questionários previamente validados. Foi definida pelos pesquisadores como amostra do estudo 101 pacientes com SCA, 100 pacientes como SCC e 100 controles. Existe uma grande lacuna na literatura sobre o papel da IL-17 nos pacientes com doença arterial coronariana e infarto agudo do miocárdio. A dosagem de Interleucina IL-17 A foi quantificada através da técnica de ensaio de imunoabsorção enzimática-ELISA sanduíche, utilizando kit Invitrogen todos os reagentes foram utilizados de acordo com a metodologia descrita pelo fabricante. Os estudos na literatura quando analisados em conjunto com o nosso sugerem que a quantidade circulante de IL-17 A em pacientes com SCA sofre variações consideráveis, não havendo um padrão uniforme que permita generalização e padronização. As explicações para tais variações precisam ser mais bem compreendidas, assim como o impacto clínico da presença ou não dessa interleucina no sangue periférico de pacientes que sofreram uma SCA, porém não é possível descartar sua alteração em pacientes com alto perfil inflamatório de Doença Arterial Coronariana (DAC).

Palavras-chave: biomarcadores; interleucina-17; doenças cardiovasculares; síndrome coronariana aguda; medicina.

ABSTRACT

Cardiovascular Diseases (CVD) are the leading causes of death except for the COVID 19 pandemic in 2020-21. Ischemic heart disease is the leading isolated worldwide cause of death and loss of quality of life. The aim of the study was to evaluate Interleukin 17 in patients with acute and chronic coronary syndromes. It was an observational, prospective and analytical case-control study carried out in a hemodynamic sector of a Tertiary Hospital and analyzed at the Laboratory of Immunomodulation and New Therapeutic Approaches-LINAT, of the Federal University of Pernambuco-UFPE. Inclusion criteria were: 18 years of age or older, diagnosis of Acute Coronary Syndrome (ACS) without Supra Segmental Unlevelling (TS), Chronic Coronary Syndrome (CCS) with refractory symptoms or severe ischemia in a non-invasive functional test, and patients with rheumatologic disease, cancer or other immunologic diseases. In order to have the reference of the values considered normal for IL-17, 100 healthy controls (matched by gender and age \pm 5 years) were recruited. The clinical variables of interest were collected through the application of previously validated questionnaires. The researchers defined 101 patients with ACS, 100 patients as SCC and 100 controls as the study sample. There is a large gap in the literature regarding the role of IL-17 in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction. The dosage of Interleukin IL-17 A was quantified using the sandwich ELISA-ELISA technique, using an Invitrogen kit, all reagents were used according to the methodology described by the manufacturer. Studies in the literature, when analyzed together with ours, suggest that the circulating amount of IL-17A in patients with ACS undergoes considerable variations, with no uniform pattern that allows generalization and standardization. The explanations for such variations need to be better understood, as well as the clinical impact of the presence or not of this interleukin in the peripheral blood of patients who have suffered an ACS, but it is not possible to rule out its change in patients with a high inflammatory profile of coronary artery disease (DAC).

Keywords: biomarkers; interleukin-17; cardiovascular diseases; acute coronary syndrome; medicine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Interleucina 17 e célula Th 17 na aterosclerose	22
Figura 2 — Processo celular envolvido na aterosclerose	24
Figura 3 — Imunidade inata e adaptativa na aterosclerose	24
Figura 4 — O processo de evolução de células T	26
Figura 5 — Interleucina 17 e célula Th 17 na aterosclerose	29
Gráfico 1A — Dispersão da troponina e IL-17 na avaliação inicial.....	39
Gráfico 1B — Dispersão da troponina e IL-17 na avaliação final	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Avaliação do perfil da amostra analisada segundo o grupo	35
Tabela 2 –	Avaliação do perfil da amostra analisada segundo o grupo	36
Tabela 3 –	Estatísticas da IL-17A segundo o grupo	38
Tabela 4 –	Correlação de Spearman entre o IL-17A e a troponina no grupo dos Agudos por avaliação.	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AST Aspartato Aminotransferase
AI Angina Instável
ANTI-DM Medicações anti Diabéticas
ARA II Antagonistas de Receptor da Angiotensina
BNP Peptídeos Natriuréticos
BRA Bloqueador de Receptores da Angiotensina
CAEE Centro de Atendimento Educacional Especializado
CK-MB Isoenzima MB da Creatinaquinase
cTnI Troponina de alta sensibilidade
cTnT Troponina de alta sensibilidade tipo T
DCV Doenças Cardiovasculares
DAC Doença Arterial Coronariana
DHL Enzimas Desidrogenase Láctica
ECG Eletrocardiograma
ELISA Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FC Frequência Cardíaca
H-FABP Heart-type fatty acid binding protein
HUOC Hospital Universitário Osvaldo Cruz
IAM Infarto Agudo do Miocárdio
IAMSSST Infarto Agudo do Miocárdio sem Supra de ST
IAMCSST Infarto Agudo do Miocárdio com supra de ST
H-FABP Proteína de Ligação de Ácidos Graxos do Coração
ICP Intervenção coronariana percutânea
IECA Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IL Interleucina
I-TAC Célula alfa quimioatraente de Interferon
LDL Lipoproteína de baixa densidade
LINAT Laboratório de Imunomodulação de Abordagens Terapêuticas
MCP-1 Proteína quimioatraente de monócitos
PA Pressão Arterial
PCR Proteína C Reativa
pg/mL Picograma/mililitro

PMAP Padrão molecular associado ao patógeno
PROCAPE Pronto Socorro Cardiológico do Coração
Rpm Rotações por minuto
SPSS Statistical Packages for the Social Sciences
SCA Síndrome Coronariana Aguda
SCC Síndrome Coronariana Crônica
UFPE Universidade Federal de Pernambuco
 μ L Microlitro
VCAM1 Proteínas 1 de adesão celular vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVOS GERAIS	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3	METODOLOGIA	15
3.1	TIPO DE ESTUDO	15
3.2	LOCAL DO ESTUDO	15
3.3	CRITÉRIOS CLÍNICOS	15
3.4	CRITÉRIOS CLÍNICOS ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS	15
3.5	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	15
3.6	ELISA-Enzyme-linked Immunosorbent Assay	16
3.7	MÉTODOS ESTATÍSTICOS	18
3.8	ETAPAS DO RECRUTAMENTO	19
3.9	ASPÉCTOS ÉTICOS DA PESQUISA	19
4	REFERENCIAL TEÓRICO	20
4.1	ATEROSCLEROSE E INFLAMAÇÃO	20
4.2	CITOCINAS INFLAMATÓRIAS NA ATEROSCLEROSE	22
4.3	ATEROSCLEROSE E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	24
4.4	PROCESSO INFLAMATÓRIO E ENDOTELIO	28
4.5	DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E TIPOS DE INFARTO	29
4.6	BIOMARCADORES NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	33
4.7	ALVOS FARMACOLÓGICOS NA DAC	34
5	RESULTADOS	35
6	DISCUSSÃO	42
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	44
8	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS	46

1. INTRODUÇÃO

As síndromes coronarianas agudas decorrem na sua maioria da doença arterial coronariana (DAC) e são um problema de saúde no mundo porque têm alta taxa de morbimortalidade e custos diretos e indiretos elevados.

Segundo a American Heart Association, a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) é definida como um grupo de sintomas clínicos compatíveis com a isquemia miocárdica aguda, abrange o espectro clínico variando entre condições de Angina Instável (AI) a Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST (IAMSSST) ou Infarto Agudo do Miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST (IAMCSST) (TEICH, 2015).

No ciclo pré pandemia por COVID 19 a doença isquêmica do coração configurou-se a principal causa mundial isolada de morte e perda de qualidade de vida, com elevado impacto clínico e financeiro (WIVIOTT; STEG, 2015). Dados de prevalência no Brasil estimam que 5% a 8% dos adultos acima de 40 anos apresentam SCA. A doença é a principal causa de mortalidade no Brasil e em países desenvolvidos, estima-se que de cada 5 a 7 casos de IAM ocorra um óbito, tendo como período de exceção a pandemia por COVID 19 (Datusus, 2021), (POLANCZYK; RIBEIRO, 2009).

No Brasil, estima-se que ela esteja relacionada a uma taxa anual de aproximadamente 55 óbitos por 100.000 habitantes (WIVIOTT; STEG, 2015; CANTELLE; LANARO, 2011). A maioria dos episódios de morte devido as doenças cardiovasculares encontram-se agregados a fatores de risco previamente estudados (VAN EYKEN; MORAES, 2009).

A SCA tem como principal causa uma instabilidade da placa aterosclerótica com avanço da lesão ou por um aumento da demanda de oxigênio do miocárdio. Podendo apresentar alguns sinais de gravidade como hipotensão (PA < 85 mmHg), crepitações pulmonares e taquicardia (FC > 100 bpm) (HEMAL et al., 2016).

A aterosclerose é a formação de ateroma na íntima das artérias que progride ao longo da vida antes de se manifestar como um evento isquêmico agudo. Alguns fatores são considerados de risco para aterosclerose como, dislipidemia, hipertensão, diabetes e tabagismo (D'ASCENZO et al., 2017).

Um conjunto de substâncias e moléculas que podem circular no plasma sanguíneo marcam aspectos da fisiopatologia das doenças cardiovasculares, dentre essas destacam-se interleucinas, troponinas. (PAREDES et al., 2013).

As Troponinas T são biomarcadores utilizados para a detecção de necrose de miócitos cardíacos.

Além dos marcadores conhecidos na prática clínica outras substâncias associadas ao processo inflamatório estão sendo cada vez mais estudadas. Dentre essas substâncias estão incluídas citocinas, quimiocinas, micro ácido ribonucleico) miRNAs e várias substâncias relacionadas com os diversos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na SCA (CAO et al., 2016).

Várias interleucinas estão associadas ao processo de dano celular e inflamatório causado pelo IAM. Novos estudos buscam investigar a atuação de cada interleucina e a interferência no processo de após o IAM. Dentre elas tem destaque a IL-17, relacionada como mediador crítico de doenças autoimunes e para alguns relacionada ao processo de formação da placa aterosclerótica, principal causa do infarto (GRAEBER; OLSEN, 2012).

Algumas mudanças na matriz extracelular tem a capacidade de promover a retenção da lipoproteína LDL e rigidez vascular, de modo que IL-17 pode estar ligada tanto para aumento da aterosclerose quanto para hipertensão. Em outro modelo de hipertensão em camundongos, a IL-17 foi estabelecida como molécula crítica e pode agir visando a produção de matriz e células do músculo liso vascular (WU et al., 2014).

A IL-17 é produzida por células T anti CD4 β e linfócitos T Helper, TH17. A ação da IL-17 é controversa entre a aterogênica ou ateroprotetora, não havendo conclusões definitivas. Com ação pró aterogênica os papéis são evidenciados na indução da produção de fatores pró-inflamatórios como IL-6, CXCL8 e CXCL10 por VSMC (PIETROWSKI et al., 2011). Tem ainda a capacidade de aumentar a expressão de VCAM1-Proteínas 1 de adesão celular vascular (VCAM-1) na aorta Células musculares vasculares lisas (VSMC), um evento importante para a aderência de células imunes às células endoteliais (ZHANG et al., 2013), em outro estudo realizado por Madhur et al. (2011), a IL-17 não parece contribuir significativamente na progressão da aterosclerose. A família da IL 17 é composta pelas interleucinas 17 A, B, C, D, E e F. Tais interleucinas podem ser produzidas a partir de células Th 17, neutrófilos, monócitos, células NK, etc.

Dessa forma existe a necessidade de mais conhecimentos acerca do papel da IL17 na DAC. Nesse sentido realizamos um estudo que avaliou a citada interleucina em pacientes com SCA e SCC.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Mensurar e comparar os níveis séricos de IL-17 em pacientes com SCA, SCC e população sem doença arterial coronariana.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar possível correlação entre IL-17 e a primeira dosagem de troponina em pacientes com SCA.
- Analisar possível correlação entre IL-17 e pico de troponina em pacientes com SCA.

3. METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional tipo caso controle, prospectivo e analítico

3.2 LOCAL DO ESTUDO

Departamento de Hemodinâmica do complexo Hospital Universitário Osvaldo Cruz-HUOC e Pronto Socorro Cardiológico do Coração-PROCAPE assistencial terciário, e no Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas-LINAT da Universidade Federal de Pernambuco.

3.3 CRITÉRIOS CLÍNICOS

Critérios de inclusão: Pacientes que possuam diagnóstico de síndrome coronariana aguda sem supra do desnivelamento ST, SCC com isquemia severa em teste provocativo ou sintomático a despeito de tratamento clínico otimizado.

Critérios de exclusão: Menores de 18 anos, pacientes oncológicos, pacientes reumatológicos.

Os pacientes foram divididos em dois grupos com 101 pacientes com síndrome coronariana aguda e o outro com 100 pacientes com doença arterial coronariana crônica e 100 pacientes saudáveis (pareamento por idade +/- 5).

3.4 ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS

De cada paciente foram coletados 8 ml de sangue a vácuo em tubo a seco com gel separador, para obtenção do soro. O soro foi obtido após centrifugação a 2500 rpm por 10 minutos, colocado a alíquota em micro tubo para centrifugação (Eppendorf, GER) e armazenado a -80°C para dosagem da IL-17.

3.5 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Foi criado pelo próprio aluno pesquisador um questionário semiestruturado, que contém questões clínicas gerais como hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, diabetes, uso de medicações, além de história familiar e diagnósticos.

3.6 ELISA-Enzyme-linked Immunosorbent Assay

A IL-17 A foi quantificada através da técnica de ELISA sanduíche, utilizando kit Invitrogen todos os reagentes foram utilizados de acordo com a metodologia descrita pelo fabricante. Para realização do Elisa foram utilizadas placas de 96 poços, cada placa com 16 poços para Standard (duplicata), 3 poços para o Branco (ELISpot) e os demais poços com amostras dos pacientes.

As placas foram cotadas utilizando solução Coating Buffer 10x e o anticorpo de captura do kit, para cada placa foram utilizados 5mL da solução Coating Buffer 10X com 20 μ L do anticorpo sendo alíquota 50 μ L em cada poço, incubado Overnight a 4 °C. Após a incubação foram realizadas 3 lavagens das placas utilizando solução Wash Buffer (Phosphate Buffered Saline Concentrate-PBS +Tween 20).

Após as lavagens as placas foram saturadas com solução ELISpot pertencente ao kit, com 100 μ L em cada poço e incubadas por 2 horas em temperatura ambiente, em seguidas lavadas duas vezes com solução Wash Buffer. Como padrão para leitura das absorbâncias é preparado o Standard utilizando o IL-17 A Lyophilized Standard ressuspenso em ELISpot. Para preparação do standard, foram utilizados 8 microtubos. No primeiro tubo foi colocado 300 μ L e nos demais 150 μ L sendo feita uma diluição em cascata a cada diluição utilizando o vórtex para homogeneizar bem.

O standard foi distribuído nas placas, 50 μ L em cada poço seguindo do poço de menor concentração para de maior concentração 3,9 – 500 pg/ml, sendo esse 3,9 pg/ml o limite de detecção do kit. Logo em seguida adicionados os 3 poços contendo a solução correspondente ao branco (ELISpot) e as amostras dos pacientes diluídas 2X na solução ELISpot, distribuídas de acordo com o plano de cada placa, incubados por 2 horas a temperatura ambiente.

Em seguida após a incubação as placas foram submetidas a 3 novas lavagens utilizando solução Wash. O anticorpo de detecção foi preparado adicionando 20 μ L em 5mL de solução ELISpot por placa e distribuído 50 μ L em cada poço, com incubação de 1 hora em temperatura ambiente. Seguida a incubação foram realizadas 5 lavagens utilizando solução Wash buffer, e adicionado a enzima Steptavidin-HRP 20 μ L diluída em 5mL de ELISpot por placa, distribuída 50 μ L por poço, incubando por 30 minutos em temperatura ambiente ao abrigo da luz.

Encerrada a etapa foi seguida de 7 lavagens com Wash buffer e adicionado 50 μ L de Tetramethylbenzide (TMB) em cada poço incubando em seguida por 15 minutos ao abrigo da luz. A reação foi para com uso da solução STOP e leitura realizada em leitor de placa de Elisa à 450 nm, obtendo assim a absorbância correspondente de cada poço. Após coletados os dados de absorbância, os valores foram analisados através de um protocolo estabelecidos sendo assim considerados os valores positivos dentro do ponto mais alto e mais baixo do standard para expressão ou não expressão da IL-17A com valores negativos.

3.7 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os dados foram analisados descritivamente por meio de frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e das medidas: média, desvio padrão (média \pm DP), mediana e percentis 25 e 75 (mediana (P25; P75)) para as variáveis numéricas a depender da normalidade ou não de acordo com o teste de Shapiro Wilk. Para a comparação entre os grupos em relação às variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher (quando a condição para utilização do teste qui-quadrado não foi verificada). E em relação a idade foi utilizado o teste F (ANOVA). Para comparação de variáveis numéricas normais foi utilizado o teste t-Student e para aquelas de distribuição não normal o teste de Mann-Whitney.

Para avaliar o grau da relação entre duas variáveis numéricas foi obtido o coeficiente de correlação de Spearman e o teste t-Student específico para a hipótese de correlação nula.

No caso de diferença significativa pelo teste F (ANOVA) foram obtidas comparações múltiplas (entre pares de grupos) pelo teste de Tukey. A escolha dos testes F (ANOVA) e t-Student ocorreu devido à verificação da normalidade dos dados e testes de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Wilcoxon pareado e o coeficiente de correlação de Spearman foi devido à ausência de normalidade dos dados. A verificação da normalidade foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk e a igualdade de variâncias pelo teste F de Levene.

O nível de significância utilizado na decisão dos testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o IMB SPSS na versão 25.

3.8 ETAPAS DO RECRUTAMENTO

No laboratório de hemodinâmica em pacientes estudados por via percutânea houve análise dos critérios de inclusão e exclusão dos pacientes e aqueles que preencheram tais critérios foram convidados a participar e aos que aceitaram foi explicada a pesquisa e após isso assinaram o termo livre e esclarecido do estudo. Em seguida foram aplicados os questionários de coleta das informações clínicas, coletada amostra sanguínea e após isso os pacientes foram submetidos a angiografia coronariana.

3.9 ASPÉCTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Seguiu conforme resolução n.º 466/2012 (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos), Resolução nº 510/2016 (Normas Aplicáveis a Pesquisas em Ciências Humanas e Sociais), ambas do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e do Ministério da Saúde (MS) e com as diretrizes éticas da Declaração de 1975 de Helsinque.

A ponderação entre riscos e benefícios para os sujeitos da pesquisa, foram comprometidos com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos, assim como também garantiu segurança do paciente sem ventos adversos (beneficência e não maleficência).

Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética do complexo Hospital Universitário Osvaldo Cruz-HUOC e Pronto Socorro Cardiológico do Coração-PROCAPE e pesquisa sob parecer 3.985.753 e Centro de Atendimento Educacional Especializado-CAEE 29977220.9.0000.5192

4. REFERENCIAL TEÓRICO

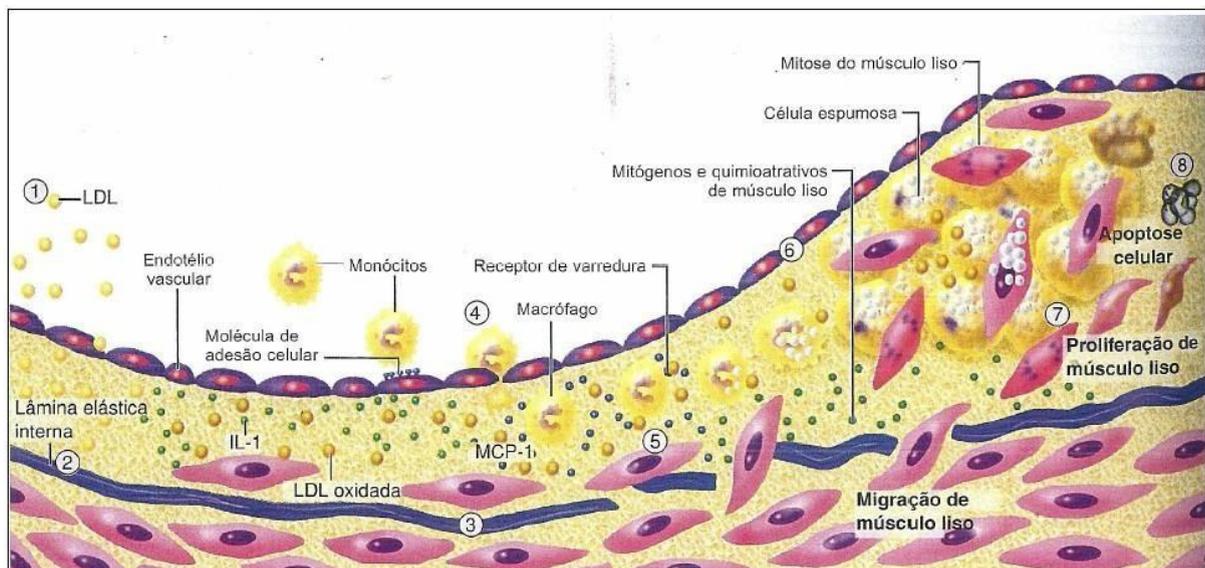
4.1 ATEROSCLEROSE E INFLAMAÇÃO.

Doença cardiovascular e inflamação estão sendo cada vez ao longo do tempo estão sendo mais correlacionados (Libby, 2008)

Nos últimos anos a aterosclerose tem sido base de investigação como causa relacionada a morbidade e mortalidade devido ao processo inflamatório na aterosclerose (Libby, 2008, Hamm et al., 2009).

Na figura 1. identificamos as principais células envolvidas no processo de aterosclerose como macrófagos, célula muscular lisa, célula espumosa, monócitos e célula endotelial onde se observa o processo de migração celular, mitoses e apoptose celular.

Figura 1. Processo celular envolvido na aterosclerose.



Fonte: Adaptado de LIBBY, 2008

Comorbidades e fatores associados ao desenvolvimento da aterosclerose geram lesão e morte endotelial de forma que células endoteliais e primárias, com origem na medula óssea, ajudam na cicatrização do tecido lesado de forma insuficiente (Fuster, 2010).

Essas lesões teciduais e posteriormente morte endotelial geram a ativação leucocitária onde ocorre migração para região lesada com adesão por ação de imunoglobulinas que são as proteínas 1 de adesão celular vascular (VCAM1) e a Molécula de adesão intercelular (ICAM1) contribuindo para adesão e imobilidade, já as selectinas (P-selectina e E-selectina) ajudam na locomoção em “saltos e rolante” (CybulskyMI, 2004; Ley, 2003).

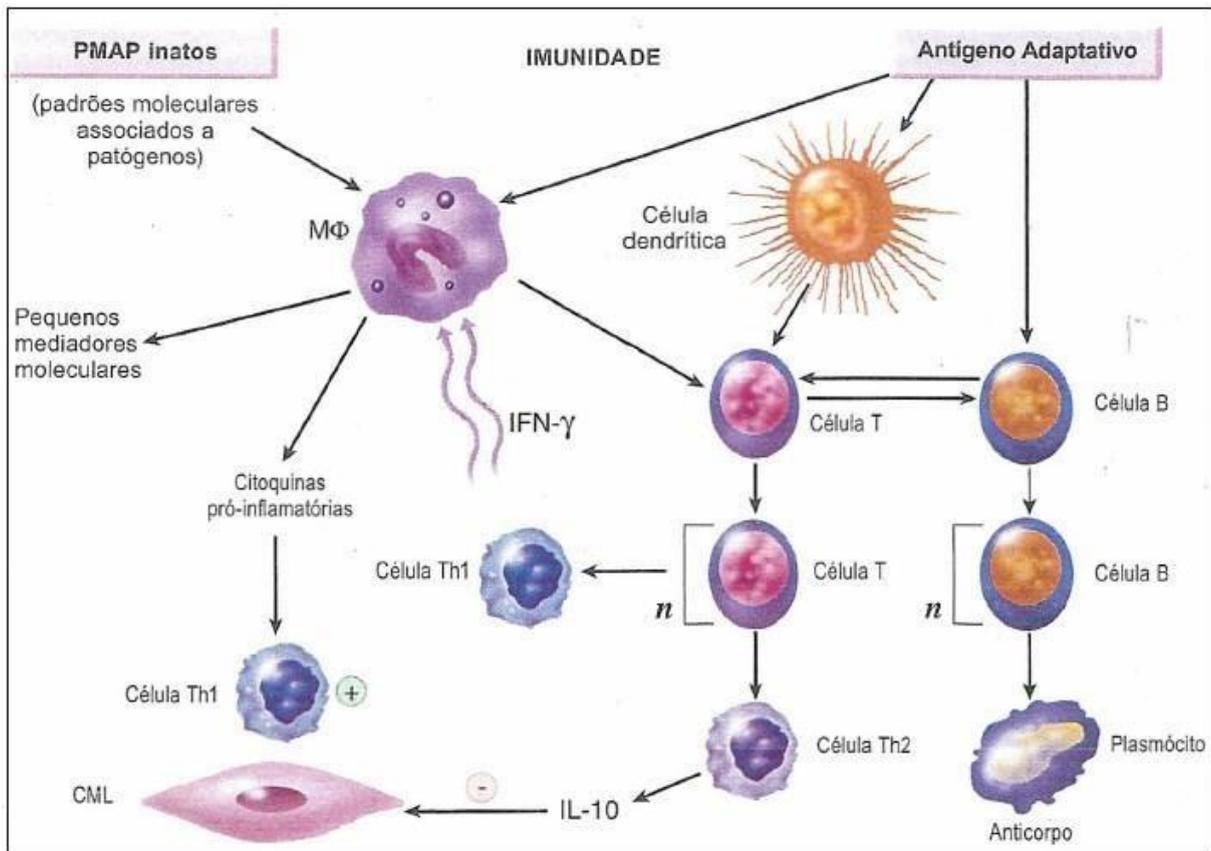
Além das citadas anteriormente a proteína quimio atraente de monócitos (MCP-1), Interleucina 8, IL-8, Interleucina 10, IL-10, além da célula alfa quimio atraente de Interferon (I-TAC) e interferon gama contribuem para ativação leucocitária, fagocitando lipídeos e modificando em células espumosas. (Libby,2002).

Macrófagos contribuem para imunidade inata com células e fator de crescimento compondo o desenvolvimento da aterosclerose. Existe uma relação direta entre imunidade e aterosclerose.(adaptado Hansson et al., 2002; Binder et al.,2002; Rackley,2013).

4.2 CITOCINAS INFLAMATÓRIAS NA ATEROSCLEROSE

Na figura 2 identificamos a cascata de imunidade com seus precursores que agem diretamente na imunomodulação do processo arteriosclerótico, identificando que células T apresentam papel chave no padrão molecular associado ao patógeno, PMAP.

Figura 2. Imunidade inata e adaptativa na aterosclerose.



Fonte: Adaptado de LIBBY, 2008.

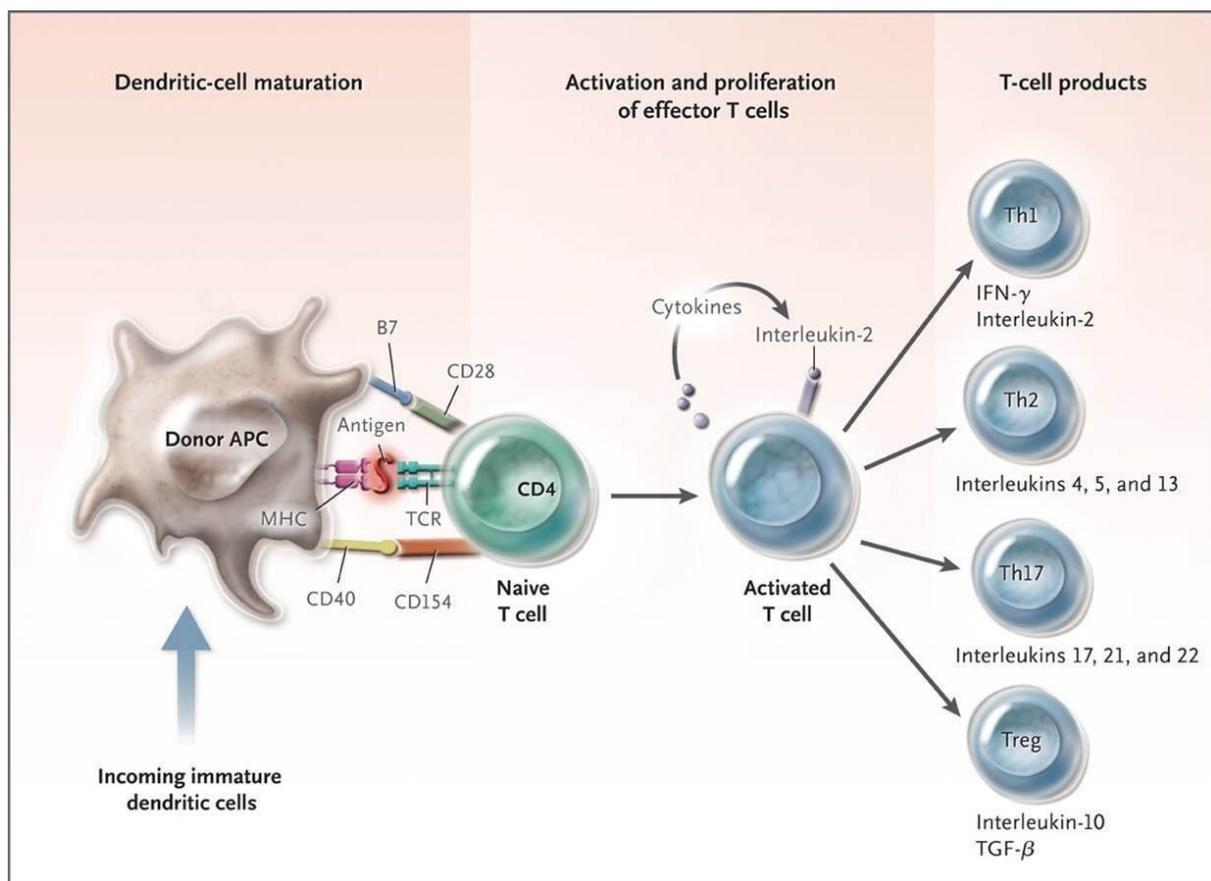
Citocinas inflamatórias como IL-6, IL-12, IL-1B, fator de necrose tumoral), MCP-1, proteína inflamatória do macrófago, ocitocinas anti-inflamatórias (por exemplo, IL-1, IL-4, IL-10) sinalizados através de receptores Toll-Like não tendo ainda papel totalmente bem delimitado (Wyss et al.,2010).

Os linfócitos T auxiliares CD4 recebem sinalização através de células como macrófagos e células endoteliais que os subtipos TH1, TH2 e TCD8 já foram identificados em relação aterosclerose. Estabilização e capacidade de

trombogenicidade da placa estão mais relacionados aos linfócitos TH1, as citocinas inflamatórias estão relacionadas ao TH2 as células T citotóxicas estão bem definidas na relação com citólise e apoptose celular (Hansson et al., 2002; Rackley,2013; Wyss et al.,2010; Pei et al.,2009; Geng,2002)

Na figura identificamos que as interleucinas são derivadas das células T ativadas e esta tem origem da célula T nativa onde sofre sinalização pela célula ativadora de antígeno. As células Th1, Th2, células T TREG, várias citocinas, moléculas de adesão e outras substâncias e células estão envolvidas na gênese e evolução da placa aterosclerótica.

Figura 3. O processo de evolução de células T da célula apresentadora de antígeno.



Fonte: Adaptado de NANKIVELL, 2010.

4.3 ATEROSCLEROSE E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Aterosclerose tem como maior causa o LDL colesterol devido a capacidade de infiltração arterial sendo oxidado e em seguida agregação plaquetária. A imunidade reconhece as partículas modificadas de LDL induzindo musculatura e endotélio a expressarem adesão chamando migração de macrófagos e demais células. (Steinberg,2010; Libby, 2011; Subramanian,2014)

As relações entre o LDL na íntima arterial é fase chave na cascata inicial da doença arteriosclerótica. Modificações no endotélio promovem mais retenção de LDL na região de forma que quanto mais retenção mais a doença avança (Skalen et al.,2002; Tabas,2007).

Os macrófagos sinalizados permitem várias expressões fenotípicas na fisiopatologia da doença como por exemplo fenótipo M1-like (pró-inflamatório) que reconhece LDL por receptores como o Toll – like, secretando por exemplo a citocina 1B, fator de necrose tumoral alfa, enzimas e espécies reativas do oxigênio que modificam o LDL. Não somente o M1- like, mas também ativadores do plasminogênio, catepsinas, e matriz metaloproteinases são ativados ou induzidos (Leitinger,2013; Bouhlel et al.,2007; Stoger et al.,2012).

O M2-like também é outro tipo de fenótipo de macrófagos gerando fator de crescimento beta, pró-revolvedores de lipídeos.

O desenvolvimento de células espumosas através de macrófagos e células dendríticas sendo depositados na íntima ainda não está totalmente esclarecido, mas o papel do LDL colesterol oxidado e agregados de colesterol fazem parte deste processo. O colesterol também pode se depositar na musculatura lisa da região. (Kunjathoor et al.,2002; HAKA et al.,2009; Witztum,2005).

As estrias de gordura são criadas através das células espumosas associadas aos proteoglicanos na região arterial. As estrias podem virar placa de ateroma esses processos acabam lesionando a íntima arterial. (Witztum,2005)

Na fisiopatologia da aterosclerose coronariana têm destaque a disfunção endotelial, partículas de LDL, a resposta imunológica e a inflamatória. Apesar de classicamente a LDL oxidada que é fagocitada por macrófagos dando origem as células espumosas ser considerada uma das marcas dessa doença, recentemente tem sido reconhecido que o LDL nativo parece ser aquele que desencadeia a resposta da imunidade adaptativa.

A resposta inflamatória permite a associação entre fatores de risco clássicos para DAC e os lipídeos. Além disso os indicadores de inflamação predizem o risco de doenças cardiovasculares independente dos fatores de risco.

O ateroma coronariano não cresce de forma contínua e sim em períodos de crises, que podem ser desencadeadas por inflamação sistêmica ou regional distantes das áreas de aterosclerose. A hematopoiese representa um fator de ligação entre a inflamação, o estímulo ambiental e a aterosclerose.

Nesse contexto da aterosclerose coronariana ainda é necessário melhor entendimento sobre a IL17 e as células Th 17. A família da IL 17 é composta pelas interleucinas 17 A, B, C, D, E e F. Tais interleucinas podem ser produzidas a partir de células Th 17, y células T, neutrófilos, monócitos, células NK etc. Estudos revelaram que as IL 17 A e IL 17 F existem em placas ateroscleróticas. Para alguns autores as IL 17 podem ser o link entre as imunidades inata e adaptativa.

A figura 4. demonstra as subdivisões do CD4 nativo dando origem aos linfócitos T até fatores de crescimento, interleucinas, interferon y na resposta imunológica.

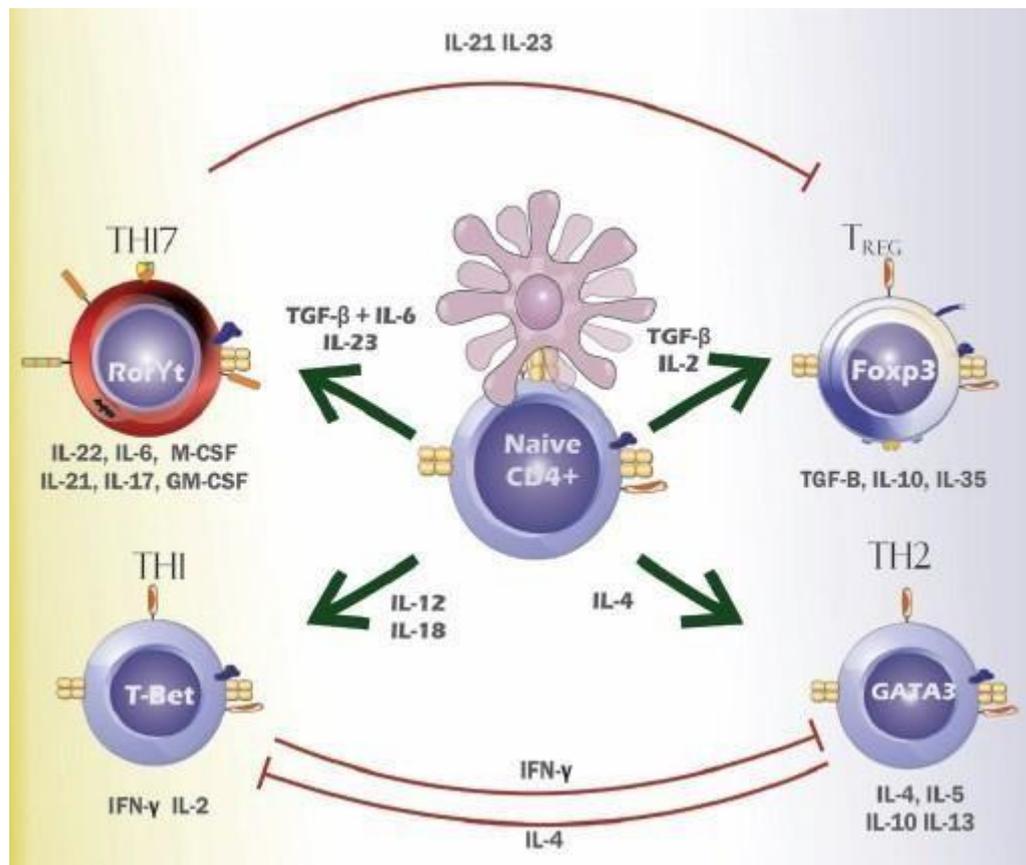


Figura 4. Processo de origem das interleucinas a partir dos linfócitos T.

Fonte: Sistema Imunitário – O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade.

A IL 17 dentre outras funções ativa fatores de transcrição (ex NK k B), mitogen-activated kinases, activator protein 1, stimulates epitelial and myeloid cells, estimula produção de outras interleucinas, indiretamente estimula atração de neutrófilos e monócitos, induz liberação de quimiocinas, produção de metaloproteinases, induz apoptose de células vasculares etc. Portanto, diante do exposto o debate se essa interleucina é aterogênica ou ateroprotetiva permanece.

Nesse contexto alguns pesquisadores passaram a investigar se era possível ser identificada a IL 17 em sangue periférico de pacientes com DAC, e se tal achado estaria relacionado a característica específica da DAC ou de sua evolução.

A placa de ateroma de capa fina é uma consequência da morte celular e necrose das células espumosas e musculatura lisa (Moore,2011; Clarke,2009).

O processo de inflamação e tentativa de controle do apoptose leva a um balanço entre recrutamento imunológico e proliferação de macrófagos (Myoishi et al.,2007; Seimon et al.,2010; Lutgens et al.,1999)

A placa de ateroma de capa fina onde é iniciado a apoptose de macrófagos de células musculares lisas aumentam sua formação e geram inflamação da placa devido a ineficiência do sistema imune (Schrijvers et al.,2005).

É possível que outros lipídeos participem da placa de ateroma de capa fina como ésteres de colesterol do LDL e colesterol livre das membranas dos eritrócitos decorrentes de hemorragias intraplacas. Os macrófagos podem catalisar reações de hidrólise dos agregados de LDL, talvez por isso altas concentrações destes na região (Guyton,2001; Kolodgie et al.,2003; Haka et al.,2013)

A vasavasorum tem como origem a placa aterosclerótica, sendo uma via alternativa para a entrada de monócitos e células (Kumamoto,1995; Sluimer et al.,2009; Davies,1984).

No processo aterosclerótico os sais minerais como o cálcio se depositam na lesão graças ao fluxo de migração endotelial com neovascularização e junção de mediadores. (Libby,2008; Hamm et al.,2009).

4.4 PROCESSO INFLAMATÓRIO E ENDOTELIO

A lesão endotelial gera hipóxia induzindo a produção de Fator I alfa que estimula a angiogênese da vasavasorum, além de migração (Fuster,2010).

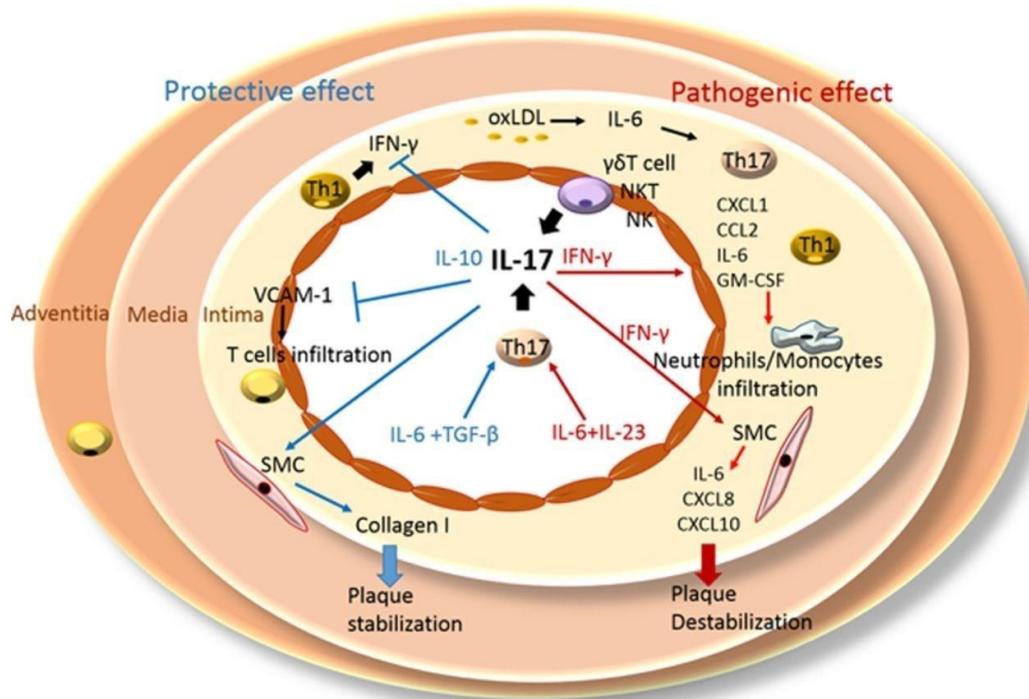
A lesão endotelial devido a fragilidade da neovascularização faz com que sejam extravasadas proteínas plasmáticas e hemácias gerando expansão da placa de ateroma de camada fina e promovendo inflamação. (Falk,1983).

Muitos pacientes com doença arterial coronariana apresentam comorbidades como diabetes tipo II gerando inflamação adicional e aumentando o risco para desenvolver uma maior resposta inflamatória intraplaca (Purushothaman et al.,2012; Cahill et al.,2013).

A matriz celular é o maior componente de uma placa aterosclerótica tendo o colágeno tipo I e III, proteoglicanas e fibras de elastina como principais componentes. Os linfócitos T sinalizam para fatores de crescimento derivados das plaquetas e TGF Beta que estimulam as CMLs a produzirem matriz extracelular, esta via determina a produção de matriz, certas enzimas conhecidas como matriz metaloproteinases agem dissolvendo a. Portanto a quantidade de matriz extracelular depende do balanço entre as citadas vias de produção e degradação (Dollery,2006)

Com o avanço da idade e aumento da aterosclerose as calcificações tendem a aumentar. Restos de células apoptóticas, matriz extracelular e ateroma de capa fina contribuem para formação de tecido mais calcificado e a próprio ateroma de capa fina sofre processo completo de calcificação (Otsuka et al.,2014; Stary,2001; Qiao et al.,1995).

A figura 5. tenta sintetizar os principais efeitos da interleucina 17 com seus potenciais efeitos patogênico e protetivo no endotélio, onde pode identificar a presença de neutrófilos, monócitos, VCAM-1, infiltração de células T entre outras interleucinas.



Fonte: Interleucina 17 e célula Th 17 na aterosclerose, Soraya et al, 2014.

Existe a necessidade do vaso se remodelar para acomodar a placa recém instalada de forma que não compromete o lúmen arterial (Glagov et al.,1987).

Placas fibro calcificadas apresentam remodelamento negativo, no qual o vaso pode diminuir o diâmetro e aterosclerose pode encurtar luz arterial. (Nishioka et al.,1996; Varnava,2002; BURKE,2002).

A DAC pode ainda se manifestar clinicamente como síndrome coronariana crônica (SCC), caracterizada por sintomas demanda dependente. Angina por exemplo pode ser determinada pela obstrução do fluxo coronariano de forma intermitente que já começa a limitar a vida dos pacientes acometidos (Davies,2000).

4.5 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E TIPOS DE INFARTO

Síndromes coronarianas agudas estão relacionadas ao bloqueio trombo-luminal ou uma hemorragia súbita na placa associada ou não a vasoconstrição. Quando existe supra desnivelamento do segmento supra ST, na maioria das vezes existe um trombo oclusivo, porém, quando não existe supra desnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma a oclusão é parcial. (Davies,2000; Libby,2006).

A maioria dos casos de Infarto Agudo do Miocárdio é causada pela oclusão de uma artéria coronária. A ruptura da placa gera embolização com obstrução e redução do fluxo coronariano devido ao trombo oclusivo e vasoconstricção pode estar associada. (NICOLAU et al., 2007).

Os infartos agudos do miocárdio podem ser classificados da seguinte forma:

Tipo I: Relacionado com ruptura, fissura, erosão ou dissecção de placa aterosclerótica resultando em formação de trombo.

Tipo II: Desequilíbrio entre oferta e consumo como ocorre em anemia, hipotensão, falência respiratória

Tipo III Morte cardíaca possivelmente de origem isquêmica com alteração do ECG, mas sem resultado de marcador sérico;

Tipo IV a: Relacionado a Implante Percutâneo (ICP) com aumento de 5 vezes troponina associado a sintoma de isquemia, alteração Eletrocardiograma (ECG), redução patência do vaso, ou imagem revelando perda de massa miocárdica;

Tipo IV b: Associada a trombose de Stent (angiografia ou necrópsia) com elevação de marcadores séricos;

Tipo IV c: Associada a reestenose de ICP com elevação de marcadores séricos;

Tipo V: Após cirurgia de revascularização do miocárdio associado ao aumento 10 vezes da troponina, alteração no ECG, redução patência de vaso ou imagem revelando perda de massa miocárdica.

A rotura da placa é a causa geral mais frequente de trombose. Existe uma rotura da placa fibrosa e a exposição de material subcapsular altamente trombogênico pode ser liberado na corrente sanguínea. (Libby,2006; Falk,1995; Schaar et al.,2004; Falk,2013).

Alguns estudos têm revelado que o diabetes mellitus (DM), o tabagismo e a dislipidemia (DLP) estão associados com níveis de trombose nas SCA por rotura da placa (Schaar et al.,2004; Falk,2013).

A rotura da placa ocorre onde a capa é mais fina e mais infiltrada por células espumosas (Falk,1995).

As estatinas agem protegendo contra eventos agudos deste tipo de inflamação é derivado de lipoproteínas associada a células espumosas. Macrófagos secretores MMP-9 em modelos animais degradam a matriz extracelular e produz afinamento da capa fibrosa aumentando a chance de rotura da mesma. (Falk,1983; Van Der Wal et al.,1994; Gough et al., 2006).

A ruptura de placa é um evento espontâneo, mas estresse emocional ou físico pode desencadear o evento. Outros fatores como ansiedade, estresses no trabalho, terremotos, guerras, ataques terroristas, mudanças de temperatura, infecções e uso de cocaína. O ritmo do ciclo circadiano pode desencadear o rompimento da placa, que ocorre predominantemente pela manhã devido as regulações hormonais. (Mittleman,2011; Muller et al.,1985; Martin et al.,2012).

O mecanismo que determina a trombose sem rotura da placa segue sem conhecimento definido. Existe a possibilidade de reações inflamatórias existentes abaixo do trombo. O Vasoespasmo foi associado a lesão endotelial e consequentemente a trombose. (Libby,2006; Kramer et al.,2010; Virmani et al.,2006).

A grande maioria das roturas ou erosões não geram evento clínico vistos em autópsia. Existe grande variação na resposta do trombo após rompimento da placa. (Davies et al.,1989; Mann,1999).

Não existe clareza entre o tempo rotura da placa e sintomas, sendo que o material da placa pode ser encontrado dentro do trombo mostrando formação recente (Falk 1983; Van Der Wal et al.,1994).

Podem ocorrer simultaneamente trombose associada a vasoespasmos determinando alterações de fluxo e formação tardia do trombo. Apesar de lesão rota e um trombo sub oclusivo o fluxo sanguíneo segue, mas associado a micro embolizações lesionando o miocárdio. (Falk,1985).

Devido ao perfil do colágeno tipo 1 ou do tipo 3 indica cicatrização de uma placa rota e sendo identificada em muitas placas, particularmente, naqueles que provocam alto percentual de estenose (Libby,2006; MANN,1999).

A multifatorialidade da aterosclerose pode afetar toda a região vascular do organismo tendo uma elevada quantidade de placa representando doença avançada em qualquer território vascular susceptível. (Otsuka et al.,2012; Sillesen et al 2012).

Com o avanço da aterosclerose e a necessidade de tratamento do processo inflamatório pode se diminuir bastante lentamente os riscos de eventos agudos relacionados aterosclerose evitando situações que possam terminar em morbidade e mortalidade (Kragel et al.,1989; Gonçalves et al.,2010).

Os biomarcadores e exames de imagem poderiam avaliar atividade de doença de forma que pudéssemos controlar possíveis efeitos clínicos que possam ocorrer (Kini et al.,2013; Björkegren et al.,2014).

Entender os riscos das placas que sofrem ruptura, onde são chamadas de placas vulneráveis, ou seja, aquelas que têm alta chance de trombose num curto intervalo de tempo (Schaar et al.,2004).

Placa vulnerável está bem relacionada ao evento clínico agudo. Tendo correlação com a quantidade, vulnerabilidade numa propensão trombótica sistêmica e uma susceptibilidade do miocárdio a isquemia e a arritmia (Schaar et al.,2004).

Aspectos hidro hemodinâmicos são relevantes no processo aterosclerótico. A superóxido dismutase ativada pelo estresse laminar, óxido nítrico sintetase, fator KupferLike 2 com ação anti inflamatória e anti trombótica e vasodilatadora, I κ B2 (age na diminuição do fator nuclear Kappa Beta), leva diminuição do estado inflamatório e pró-trombótico) e diminui o TxNIP (atuando no aumento de tioredoxina, determinando efeito anti inflamatório e reduzindo ASK e JNK/p38) (Falk,1983; Libby,2006).

Já na SCC ou com isquemia silenciosa ou síndrome coronariana aguda são variáveis da doença arterial coronariana baseada em momentos clínicos distintos com repercussões clínicas variáveis (Hani et al.,2012, Stephan et al.,2012).

No perfil do doente crônico com doença arterial coronariana ocorre crescimento de placa gerando isquemia quando atinge entorno de 70% do vaso gerando um aumento das necessidades de oxigênio e nutrientes (isquemia de demanda). (Hani et al.,2012, Patrick et al., 2012;).

O paciente pode ter sintomas de isquemia e exames complementares ajudam a identificar (isquemia silenciosa) (Hani et al.,2012; Patrick et al., 2012;).

Nas síndromes coronarianas geralmente não chega a 70% do lúmen arterial. Tal placa sofre rotura da capa fibrosa e existe exposição de material trombogênico ao sangue circulante (Hani et al.,2012; Stephan et al.,2012).

A oclusão súbita de uma artéria coronariana pelo mecanismo descrito acima pode levar o paciente a de forma inesperada, o que é denominado morte súbita. (Hani et al.,2012; Patrick et al., 2012).

4.5 BIOMARCADORES NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

O primeiro biomarcador relatado para dano miocárdico foi a lactato desidrogenase (LDH) em 1967, que superou a baixa correlação da autópsia e eletrocardiograma no diagnóstico de IAM. Em seguida o Creatina Quinase (CK-MB) foi relatado associando-se ao IAM na década de 1970 (KUBASIK et al., 1978; ROGERS et al., 1977). Na década de 1980, cTnI e cTnT substituíram CK-MB por causa de sua maior especificidade e sensibilidade para a detecção precoce de danos às células cardíacas resultante do IAM (CUMMINS; AUCKLAND; CUMMINS, 1987; KATUS et al., 1989). Com alto valor prognóstico de danos celulares do miocárdio os mais usados atualmente são cTnI e cTnT e um marcador relativamente mais recente Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP), (CAO et al., 2016). Troponina ultrasensível tem sido atualmente a mais utilizada pelo menor tempo de reposta, porém aumenta bastante a sensibilidade do teste e pode gerar falsos positivos.

Parece haver contribuição de mastócitos na aterosclerose, pois são encontrados e acredita ser que a liberação de citocinas possa causar inflamação pela secreção de citocinas atraindo fatores imunológicos alterando atividade endotelial (Rackley,2008).

Quando ocorre queixa clínica do paciente pode apresentar alterações eletrocardiográficas e de enzimas cardíacas específicas que dividem os pacientes naqueles com infarto agudo do miocárdio (oclusão total da artéria) ou com angina instável (sub oclusão da artéria). (Hani et al.,2012; Patrick et al., 2012).

Uma linhagem de linfócitos T, chamados de T_H17 têm sido relacionadas à doença aterosclerótica coronariana. IL-17A, IL-21, IL-22 são produzidos por estes linfócitos.

Expressões de IL-6, IL-8, IL-1β, TNF, Proteína C, Moléculas de adesão quimiocinas, prostaglandinas E₂, ciclooxigenase, óxido nítrico, além de matriz de metaloproteinases e células endoteliais, tendo também macrófagos e células musculares lisas.

Níveis de IL-17 e Linfócitos T_H17 foram identificados por Hashimi et al em 2006, fato que foi confirmado em sangue periférico por Cheng et al. em 2008 ambos usando pacientes com síndrome coronariana aguda.

4.6 ALVOS FARMACOLÓGICOS NA DAC

Os principais alvos farmacológicos nos pacientes com doença arterial coronariana são: anti agregantes plaquetários (aspirinas, clopidogrel, ticagrelol e prasugrel), anticoagulantes (heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux e bivalirudina), anti isquêmicos (nitratos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio) e outras medicações como exemplo: vastatinas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antiarrítmicos, etc. (Hani et al.,2012).

Os tipos de medicações utilizados no tratamento dos pacientes dependem dos tipos de manifestações clínicas e de características próprias dos pacientes que devem ser avaliados de forma individualizada levando em consideração comorbidades. (Hani et al.,2012; Patrick et al., 2012; Stephan et al.,2012).

5. RESULTADOS

A comparação entre as características clínicas dos pacientes com síndrome coronariana aguda e crônica revelou: idade (62 ± 12.4 vs 63.3 ± 9.8 , $p = 0.4$), masculino (63.4% vs 58%, $p = 0.4$) Hipertensão (85.1% vs 79%, $p = 0.1$), Dislipidemia (48% vs 31%, $p = 0.01$), Diabetes Mellitus (47.5% vs 41%, $p = 0.3$), infarto agudo do miocárdio prévio (57.4% vs 40%, $p = 0,01$), smoking (29.7% vs 38%, $p = 1$).

As comparações das variáveis de interesse do estudo entre SCA e SCC são demonstradas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Avaliação do perfil da amostra analisada segundo o grupo.

Variável	Grupo		Valor de p	OR (IC à 95%)
	Agudos n (%)	Crônicos n (%)		
TOTAL	101 (100,0)	100 (100,0)		
Faixa etária			$p^{(1)} = 0,053$	
27 a 49	18 (17,8)	7 (7,0)		2,6 (0,9 a 7,0)
50 a 59	20 (19,8)	32 (32,0)		0,6 (0,3 a 1,3)
60 a 69	32 (31,7)	30 (30,0)		1,1 (0,5 a 2,2)
70 a 88	31 (30,7)	31 (31,0)		1,0
Idade: média \pm DP	62,02 \pm 12,41	63,32 \pm 9,81	$p^{(2)} = 0,411$	
Sexo			$p^{(1)} = 0,436$	
Masculino	64 (63,4)	58 (58,0)		1,3 (0,7 a 2,2)

Feminino	37 (36,6)	42 (42,0)			1,0
HAS	86 (85,1)	79 (79,0)	0,156	p ⁽¹⁾ = 3,2	1,5 (0,7 a
DM	48 (47,5)	41 (41,0)	0,352	p ⁽¹⁾ = 2,3	1,3 (0,7 a
DLP	48 (47,5)	31 (31,0)	0,016*	p ⁽¹⁾ = 3,6	2,0 (1,1 a
DCV	25 (24,8)	12 (12,0)	0,020*	p ⁽¹⁾ = 5,1	2,4 (1,1 a
AVC	5 (5,0)	6 (6,0)	0,744	p ⁽¹⁾ =	1,0
CRM	13 (12,9)	12 (12,0)	0,852	p ⁽¹⁾ = 2,5	1,1 (0,5 a
IAM	58 (57,4)	40 (40,0)	0,013*	p ⁽¹⁾ = 3,5	2,0 (1,2 a
Câncer	13 (12,9)	22 (22,0)	0,088	p ⁽¹⁾ =	1,0

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Pelo teste t-Student com variâncias iguais.

Tabela 2 – Avaliação do perfil da amostra analisada segundo o grupo.

Variável	Grupo		Valor de p	Valor 95%)	OR (IC à
	Agudos n (%)	Crônicos n (%)			
TOTAL	101 (100,0)	100 (100,0)			
ATC-Stent	47 (46,5)	18 (18,0)	0,001*	p ⁽¹⁾ < 7,5	4,0 (2,1 a
Tabagismo			0,010*	p ⁽¹⁾ =	

Fumante	30 (29,7)	38 (38,0)		1,0
Ex-fumante	18 (17,8)	30 (30,0)		0,8 (0,4 a
Nunca fumou	53 (52,5)	32 (32,0)		2,1 (1,1 a
Etilismo	3 (3,0)	13 (13,0)	0,009*	p ⁽¹⁾ = 1,0
Atividade física	4 (4,0)	14 (14,0)	0,013*	p ⁽¹⁾ = 1,0

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson.

No grupo de pacientes com SCA na fase hospitalar não houve óbitos, AVC, cirurgia de revascularização de emergência, infarto agudo do miocárdio relacionado a procedimento no laboratório de hemodinâmica. Houve um hematoma menor que 5 centímetros em 1 paciente (procedimento realizado por via femoral). A via de acesso radial foi utilizada em 91% dos pacientes.

Nos pacientes com SCC na fase hospitalar não houve óbitos, AVC, cirurgia de revascularização de emergência, infarto agudo do miocárdio relacionado a procedimento no laboratório de hemodinâmica ou complicações no sítio vascular de acesso. A via de acesso radial foi utilizada em 74% dos pacientes.

Na tabela 3 são apresentadas as comparações dos valores numéricos da ILA17a entre os grupos de SCA e SCC.

Tabela 3 – Estatísticas da IL-17A segundo o grupo.

Agudos (n = 101)	Crônicos (n = 100)	Valor de p
Média ± DP	Média ± DP	
Mediana (P25; P75)	Mediana (P25; P75)	
5,36 ± 8,83	6,69 ± 17,92	p ⁽¹⁾ =
3,90 (3,90; 3,90)	3,90 (3,90; 3,90)	0,665

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Pelo teste Kruskal Wallis

Obs. Se as letras entre parênteses são todas distintas, comprova-se diferença significativa entre os grupos correspondentes pelas comparações pareadas dos referidos testes.

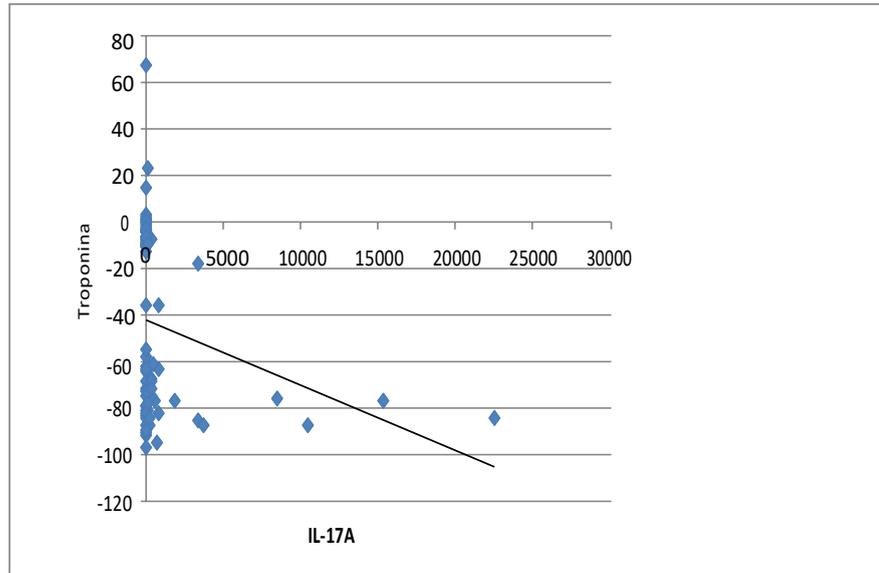
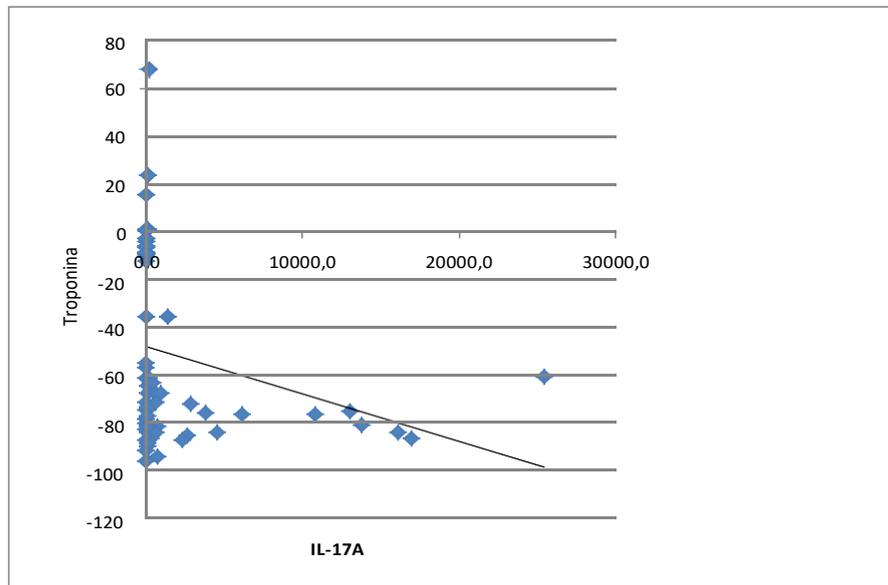
Na Tabela 4 se apresenta a correlação entre o IL-17A e a troponina no grupo dos Agudos por avaliação onde não foram verificadas correlações estatisticamente diferentes de zero em cada avaliação ($p > 0,05$).

Tabela 4 – Correlação de Spearman entre o IL-17A e a troponina no grupo dos Agudos por avaliação.

Troponina	
Inicial	Final
0,100 (0,392)	0,059 (0,643)

(1) Estatisticamente diferente de zero.

O valor inicial médio da troponina nos pacientes com SCA foi 23, enquanto o valor médio do pico foi 68. O gráfico 1 demonstra as correlações de Spearman entre os valores iniciais da troponina com a IL17A e dos valores de pico da troponina com a IL17A.

Gráfico 1A – Dispersão da Troponina e IL-17 na avaliação inicial.**Gráfico 1B – Dispersão da troponina e IL-17 na avaliação final.**

Na Tabela 5 se apresenta os resultados das medicações utilizadas segundo o grupo onde se verificam diferenças significativas entre os grupos nas variáveis: estatina, beta bloqueador, IECA-BRA, ARA II e anti DM e nas medicações citadas se enfatiza que o percentual de pacientes que fazia uso foi: menos elevado no grupo Controle do que nos outros dois grupos em: estatina (12,9% nos Controles e variou de 54,5% a 59,0% nos outros dois grupos), beta bloqueador (11,4% nos Controles e 48,5% a 51,0% nos outros dois grupos); IECA-BRA (12,9% nos Controles e 38,0% a 43,6% nos outros dois grupos); o percentual que fazia uso de ARA foi menos elevado no grupo dos Agudos (9,9%) e variou de 25,0% a 30,0% nos outros dois grupos; antidiabéticos com apenas um (1,4%) paciente no grupo Controle, 22,0% nos Crônicos e 16,8% nos Agudos; o percentual que fazia uso de diuréticos foi menos elevado nos Agudos (13,9%) e variou de 21,0% a 22,9% nos outros dois grupos.

Tabela 5 – Avaliação da medicação utilizada segundo o grupo

Variável	Grupo			Valor de p
	Agudos	Crônicos	Controle	
	n (%)	n (%)	n (%)	
TOTAL	101 (100,0)	100 (100,0)	70 (100,0)	
Estatina				
Sim	55 (54,5)	59 (59,0)	9 (12,9)	p ⁽¹⁾ < 0,001*
Beta-bloqueador				
Sim	49 (48,5)	51 (51,0)	8 (11,4)	p ⁽¹⁾ < 0,001*
IECA-BRA				
Sim	44 (43,6)	38 (38,0)	9 (12,9)	p ⁽¹⁾ < 0,001*
ARA				

Sim	10 (9,9)	25 (25,0)	21 (30,0)	0,002*	p ⁽¹⁾ =
Diuréticos					
Sim	14 (13,9)	21 (21,0)	16 (22,9)	0,261	p ⁽¹⁾ =
Anti-DM					
Sim	17 (16,8)	22 (22,0)	1 (1,4)	0,001*	p ⁽¹⁾ =
Bloqueadores de canais de cálcio					
Sim	6 (5,9)	10 (10,0)	4 (5,7)	0,451	p ⁽¹⁾ =
Inibidores de bombas de prótons					
Sim	3 (3,0)	6 (6,0)	1 (1,4)	0,271	p ⁽²⁾ =

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Pelo teste Exato de Fisher.

6. DISCUSSÃO

Os principais achados desse estudo foram: não existiram diferenças na IL 17 A circulante entre pacientes com SCC e SCA, não foram encontradas diferenças na dosagem sérica de IL 17 A e que não existiu correlação entre os valores de IL 17 A e o pico de troponina em pacientes com SCA.

Xiaoyan min 2017, estudaram 201 pacientes submetidos a angiografia coronariana, sendo 45 com SCC, 54 com SCA e 52 com coronárias normais. Os resultados revelaram que houve maior valor da IL 17 circulante naqueles pacientes com DAC mais severa e nos com SCA. Não houve diferenças nas concentrações de IL 17 entre pacientes com SCC e controles.

Cheng et al.2008, realizaram um estudo que recrutou 85 pacientes submetidos a angiografia coronariana e demonstraram que naqueles com SCA as concentrações séricas de IL 17 estavam elevadas quando comparadas a de pacientes com SCC e controles. Nesse estudo não houve diferenças entre pacientes com SCC e controles. De forma concordante com esses achados o estudo de Hashmi et al.2006, que incluiu 58 pacientes também submetidos a angiografia coronariana, revelou que a IL 17 estava elevada em pacientes com SCA, mas não naqueles com SCC.

Por outro lado, Eid et al. 2009, avaliaram 108 pacientes também submetidos a estudo angiográficos das artérias coronárias e demonstraram não ter havido diferenças nas concentrações séricas de IL 17 entre pacientes com DAC e controles, entre aqueles com SCA e SCC e ainda revelaram não haver qualquer diferença de acordo com a gravidade angiográfica da doença.

O estudo de Patel et al., 2005 que avaliou 100 pacientes, não encontrou expressão de IL 17 em pacientes com SCA. O autor destaca que o tipo de plataforma para dosagem sérica da IL 17, o tempo de coleta da amostra sanguínea (< 48 horas vs \geq 48 horas), a ação de estatinas suprimindo a expressão da IL 17 e variações das etnias podem ser fatores que expliquem as diferenças entre os estudos citados.

Um estudo que utilizou o banco de soro do registro Frances de SCA avaliou 981 pacientes com seguimento clínico de 2 anos. A mediana da IL 17 do grupo total de pacientes foi 6,26 pg/ml. Ao final do segundo ano de seguimento houve 176 pacientes (18%) haviam falecido ou sofrido um infarto do miocárdio.

Os autores observaram que a prevalência desses eventos naqueles com IL 17 abaixo da mediana foi menor (21% vs 15%, $p = 0.02$). Apresentar IL 17 abaixo da mediana de 6,26 pg/ml foi associada a maior chance de morte ou infarto do miocárdio mesmo após ajustes para variáveis confundidoras (HR = 1,4 (1,03 – 1,91, $p = 0,03$). Nesses pacientes a amostra sanguínea que foi utilizada para dosagem da interleucina foi coleta dentro das primeiras 48 horas da entrada no serviço Hospitalar.

De forma concordante os estudos da literatura e em comparação com o nosso revelam que em pacientes com SCC não tem sido possível a detecção em nível significativo da IL 17 A.

A maioria dos pacientes do nosso estudo não tiveram detectada a IL 17 circulando em sangue periférico. Dessa forma, não existe diferenças de IL 17 A circulante entre pacientes com SCC e controles.

Em pacientes com SCA alguns estudos que avaliaram pacientes com DAC documentada angiograficamente sugeriram um aumento da IL 17 circulante, e associavam esse achado ao possível efeito pró-inflamatório, apoptótico. dessa interleucina. Entretanto os estudos de Patel et.al. 2010 e de Oliveira et al. 2021, não confirmaram tais achados. Dentre as possíveis explicações para tais diferenças a que parece mais atrativa é a relacionada ao tempo da coleta do sangue dentro ou não das primeiras 48 h do evento cardíaco, pois isso estaria associado a inflamação aguda, porém no estudo de Oliveira et al. 2021, mesmo tendo havido a coleta dentro das 48 h não houve diferenças.

No nosso estudo a amostra sanguínea foi coletada dentro das primeiras 48 horas e não houve aumento da IL 17 nas SCA.

O estudo do registro Francês de SCA revela que em pacientes nos quais a coleta foi nas primeiras 48 horas, existem aqueles que tem expressão da IL 17 e os que não tem. Dessa forma podemos entender que os estudos apresentados, incluindo o nosso, não são contraditórios, mas que existem variações na expressão da IL 17 nos pacientes com SCA. É necessário um melhor conhecimento das razões pelas quais existem essas variações, sendo que fato de tomar estatinas pode ser um dos responsáveis por esses achados. Podemos ainda acreditar que a presença de outras doenças inflamatórias, autoimunes, o uso de medicações e a faixa etária do paciente também possam ter influência na expressão da IL 17 A circulante.

Portanto, os estudos na literatura e o nosso quando analisados em conjunto sugerem que a quantidade circulante de IL 17 A em pacientes com SCA sofre variações, não havendo um padrão uniforme que permita generalização.

As explicações para tais variações precisam ser mais bem compreendidas, assim como o impacto clínico da presença ou não dessa interleucina no sangue periférico de pacientes que sofreram uma SCA.

A necessidade de novos marcadores que possam identificar com antecipação processos inflamatórios no sistema cardiovascular com eficácia e eficiência pode mudar o prognóstico de eventos agudos.

De forma concordante com alguns estudos da literatura e o nosso revelam que em pacientes com SCC não tem sido possível a detecção em nível significativo da IL 17 A. Mais de 80% dos pacientes do nosso estudo não tiveram detectada a IL 17 circulando em sangue periférico. Dessa forma, não existiu diferenças de IL 17 A circulante entre pacientes com SCC e controles.

Em pacientes com SCA alguns estudos que avaliaram pacientes com DAC documentada angiograficamente sugeriram um aumento da IL 17 circulante, e associavam esse achado ao possível efeito pro inflamatório, apoptótico etc. dessa interleucina. Entretanto os estudos de Patel e de Oliveira não confirmaram tais achados. Dentre as possíveis explicações para tais diferenças a que parece mais atrativa é a relacionada ao tempo da coleta do sangue dentro ou não das primeiras 48 h pois isso estaria associado a inflamação aguda. Porém no estudo de Oliveira et al mesmo tendo havido a coleta dentro das 48 h não houve diferenças. No nosso estudo a amostra sanguínea foi coletada dentro das primeiras 48 horas e não houve aumento da IL 17 nas SCA.

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Diante do estudo encontramos dificuldades como encontrar o kit de detecção Interleucina 17 em período de pandemia por COVID 19 visto que no local de estudo não tínhamos disponível.

Necessidade de monitorização dos pacientes com SCA no serviço de urgência 24h para coleta do material pós cateterismo cardíaco. Controle da agenda de pacientes com SCC e coleta de material após entrevista.

Aceitação do paciente e registro no termo de consentimento livre e esclarecido-TCLE sobre potenciais complicações da punção venosa.

8. CONCLUSÃO

Portanto, os estudos na literatura e o nosso quando analisados em conjunto sugerem que a quantidade circulante de IL 17 A em pacientes com SCA sofre variações, não havendo um padrão uniforme que permita generalização. As explicações para tais variações precisam ser mais bem compreendidas, assim como o impacto clínico da presença ou não dessa interleucina no sangue periférico de pacientes que sofreram uma SCA.

REFERÊNCIAS

American Heart Association professional [Http.heart.org/en/guidelines-and-statements](http://heart.org/en/guidelines-and-statements)

BINDER C.J., et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med.* 2002; 8: 1218-1226.

BJÖRKEGREN JL, et al. Plasma cholesterol-induced lesion networks activated before regression of early, mature, and advanced atherosclerosis. *PLoS Genet.* 2014;10:e1004201.

BOUHLEL MA, et al. PPARgamma activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. *Cell Metab.* 2007; 6: 137-143.

BURKE AP, et al. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 297-303.

CAHILL LE, et al. Haptoglobin genotype is a consistent marker of coronary heart disease risk among individuals with elevated glycosylated hemoglobin. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 728-737.

CANTELE, Carolina Ferreira; LANARO, Rafael. Indicadores Bioquímicos do Infarto Agudo do Miocárdio/Biochemical Indicators of Acute Myocardial Infarction. **Revista Ciências em Saúde**, [S.L.], v. 1, n. 3, p. 65-76, 27 out. 2011. *Revista Ciências em Saude.* <http://dx.doi.org/10.21876/rcsfmit.v1i3.53>.

CAO, Richard y et al. Prognostic value of plasma biomarkers in patients with acute coronary syndrome: a review of advances in the past decade. **Biomarkers In Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 525-535, maio 2016. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/bmm-2015-0029>.

CLARKE MC, BENNETT MR. Cause or consequence: what does macrophage apoptosis do in atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:153-155.

CYBULSKYMI, WON D., HAIDARI M. Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. *Can J Cardiol*. 2004; 20 Suppl B: 24B.

COSTA, Jorge V. V. P. Novos biomarcadores da insuficiência cardíaca. 2015. 30 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, 2015.

CUMMINS, Bernadette; AUCKLAND, Margaret Lucy; CUMMINS, Peter. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. **American Heart Journal**, [S.L.], v. 113, n. 6, p. 1333-1344, jun. 1987. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(87\)90645-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(87)90645-4).

D'ASCENZO, Fabrizio et al. Incidence and Management of Restenosis After Treatment of Unprotected Left Main Disease With Second-Generation Drug-Eluting Stents (from Failure in Left Main Study With 2nd Generation Stents—Cardiogroup III Study). **The American Journal Of Cardiology**, [S.L.], v. 119, n. 7, p. 978-982, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.12.005>.

DAVIES MJ, THOMAS A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med*. 1984; 310: 1137-1140.

DOLLERY CM, LIBBY P. Atherosclerosis and proteinases activation. *Cardiovas Res*.2006;69:625-635.

FALK E SHAH PK, FUSTER V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-671

FALK E, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013;34:719-728.

FALK, 1883, Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thromb. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. Br Heart J. 1983;50:127-134.

FUSTER V., LOIS F., FRANCO M. Early identification of atherosclerotic disease by noninvasive imaging. Nat. Rev. Cardiol. 2010;7:327-333.

Raymond E. Eid , Deepak A. Rao , Jing Zhou , Sheng-fu L. Lo , Hooman Ranjbaran , Amy Gallo , Seth I. Sokol , Steven Pfau , Jordan S. Pober , and George Tellides Interleukin-17 and Interferon- γ Are Produced Concomitantly by Human Coronary Artery–Infiltrating T Cells and Act Synergistically on Vascular Smooth Muscle Cells

GENG Y.J., LIBBY P. Progression of atheroma. A struggle between death and procreation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:1370-1380.

GLAGOV S, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 1987;316:1371-1375.

GONÇALVES I, et al. Short communication: dating components of human atherosclerotic plaques. Circ Res. 2010;106:1174-1177.

GOUGH PJ, et al. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice. J Clin Invest. 2006;116:59-69.

GRAEBER, Kristen E.; OLSEN, Nancy J.. Th17 cell cytokine secretion profile in host defense and autoimmunity. **Inflammation Research**, [S.L.], v. 61, n. 2, p. 87-96, 25 dez. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-011-0419-1>.

GUYTON JR. Phospholipid hydrolytic enzymes in a 'cesspool' of arterial intimal lipoproteins: a mechanism for atherogenic lipid accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2001;21:884-886.

HAKA AS, et al. Plasmin promotes foam cell formation by increasing macrophage catabolism of aggregate low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2013;33:1768-1778.

HAMM C.W., et al. Acute coronary Syndromes. In: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Editors: Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW. Second edition 2009. Oxford University Press Inc, New York, USA.

HANI JNEID, et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Disponível:

<<http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/07/16/CIR.0b013e318256f1e0.citation>.>
> Acesso em: 20 fevereiro 2014.

HANSSON G.K., et al. Innate and adaptative immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2002;91: 281-291.

HEMAL, Kshipra et al. Sex Differences in Demographics, Risk Factors, Presentation, and Noninvasive Testing in Stable Outpatients With Suspected Coronary Artery Disease. **Jacc: Cardiovascular Imaging**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 337-346, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.001>.

HUANG, Li-Hao et al. Interleukin-17 Drives Interstitial Entrapment of Tissue Lipoproteins in Experimental Psoriasis. **Cell Metabolism**, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 475-487, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2018.10.006>.

KATUS, H et al. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. **Journal Of Molecular And Cellular Cardiology**, [S.L.], v. 21, n. 12, p. 1349-1353, dez. 1989. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-2828\(89\)90680-9](http://dx.doi.org/10.1016/0022-2828(89)90680-9).

KINI AS, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:21-29.

KRAGEL AH, et al. Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circulation*.1989;80:1747-1756.

KUBASIK, N P et al. Radioimmunoassay of serum myoglobin: evaluation and modification of a commercial kit and assessment of its usefulness for detecting acute myocardial infarction. **Clinical chemistry** v.24, n.11, p. 2047-2049, 1978.

KUMAMOTO M, NAKASHIMA Y, SUEISHI K. Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance. *Hum Pathol*. 1995;26:450-456.

KUNJATHOOR VV, et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J. Biol. Chem*.2002;277:49982-49988.

KRAMER MC, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:122-132.

MADHUR, Meena S. et al. Role of Interleukin 17 in Inflammation, Atherosclerosis, and Vascular Function in Apolipoprotein E-Deficient Mice. **Arteriosclerosis,**

MYOISHI M, et al. increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome.*Circulation*.2007;116:1226-1233.

MANN J, DAVIES MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart*. 1999;82:265-268.

MARTIN JF, et al. The causal role of megakaryocyte-platelet hyperactivity in acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*.2012;9:658-670.

MITTLEMAN MOSTOFSKY E. Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: preventive strategies. *Circulation*. 2011; 124:346-354.

MULLER JE, et al. Circadian Variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1315-1322.

Thrombosis, And Vascular Biology, [S.L.], v. 31, n. 7, p. 1565-1572, jul. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.111.227629>.

OTSUKA F, et al. Omnipresent atherosclerotic disease: time to depart from analysis of individual vascular beds. *Mt Sinai J Med*. 2012;79:642-653.

LEY K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med*. 2003;9:263.

LEITINGER N, SCHULMAN IG. Phenotypic polarization of macrophages in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2013;33:1120-1126.

LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868.

LIBBY P, AIKAWA M, JAIN MK. Vascular endothelium and atherosclerosis. *HandbExp Pharmacol*. 2006;285-306.

LIBBY P. The vascular biology of atherosclerosis. In: Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Editors: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Eighth edition 2008.Saunders Elsevier, Philadelphia, USA.

LUTGENS E, et al. Biphasic pattern of cell turnover characterizes the progression from fatty streaks to ruptured human atherosclerotic plaques. *Cardiovasc Res.* 1999;41:473-479.

MOORE KJ, TABAS I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell.* 2011;145:341-355.

NICOLAU, J., C. et al. Guidelines for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition, 2007). **Arq Bras Cardiol**, v.9, n.4, p.89-131, 2007.

NISHIOKA T, et al. Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *J A, Coll Cardiol.* 1996;27:1571-1576.

OTSUKA F, et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:724-736.

PAREDES, Alejandro C. et al. Utilidad de los biomarcadores en insuficiencia cardiaca en la práctica clínica. **Revista Médica de Chile**, [S.L.], v. 141, n. 12, p. 1560-1569, dez. 2013. SciELO Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID). <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872013001200010>.

Patel KD, Murphy RT, White M, Gasparro D, Kelleher DP, Ryan T, McManus R, Ryan AW. Interleukin 17: an unlikely marker of acute coronary syndrome? *Atherosclerosis.* 2009;205(1):33–34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.022.

PATRICK T. et al. Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/12/17/CIR.0b013e3182742cf6.citation>
> Acesso em: 20/02/2014.

PIETROWSKI, Eweline et al. Pro-Inflammatory Effects of Interleukin-17A on Vascular Smooth Muscle Cells Involve NAD(P)H- Oxidase Derived Reactive Oxygen Species. **Journal Of Vascular Research**, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 52-58, 2011. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000317400>.

POLANCZYK, C., A.; RIBEIRO, J., P. Coronary artery disease in Brazil: contemporary management and future perspectives. **Heart**, [S.L.], v. 95, n. 11, p. 870-876, 3 mar. 2009. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2008.155853>.

PURUSHOTHAMAN M, et al. Genotypedependent impairment of hemoglobin clearance increases oxidative and inflammatory response in human diabetic atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2012;32:2769-2775.

RACKLEY CE. Pathogenesis of atherosclerosis. Disponível em: www.uptodate.com/acesso em 20/05/2013.

ROGERS, W J et al. Correlation of angiographic estimates of myocardial infarct size and accumulated release of creatine kinase MB isoenzyme in man. **Circulation**, [S.L.], v. 56, n. 2, p. 199-205, ago. 1977. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.56.2.199>.

Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease Satwat Hashmia and Qiu Tang Zengb

SCHAAR JA, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18,2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J.* 2004;25:1077-1082.

SILLESEN H, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque Biolmage study. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging.*2012;5:681-689.

SCHRIJVERS DM, et al. Phagocytosis of apoptotic cells by macrophages is impaired in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2005;25:1256-1261.

SEIMON TA, et al. Atherogenic lipids and lipoproteins trigger CD36-TLR2-dependent apoptosis in macrophages undergoing endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab.*2010;12:467-482.

SKALEN K, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Natura.* 2002;417:750-754.

SLUIMER JC, et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *J Am Coll Cardiol.*2009;53:1517-1527.

Soraya Taleb , Alain Tedgui e Ziad Mallat. IL-17 and Th17 Cells in Atherosclerosis, 2014.

STARY HC. The development of calcium deposits in atherosclerotic lesions and their persistence after lipid regression. *Am J Cardiol.* 2001;88:16E-19E.

STEPHAN D, et al. 2012.CCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery.Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons.Disponível<<http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/11/19/CIR.0b013e318277d6a0.citation>> Acesso em: 20/02/2014

STEINBERG D., WITZTUM J.L. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc boil.*2010;30:2311-2316.

STOGER JL, et al. Distribution os macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012;225:461-468.

SUBRAMANIAN M, TABAS I. Dendritic cells in atherosclerosis. *Semin Immunopathol.*2014;36:93-102.

TABAS I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat,rev Immunol.*2010;10:36-46.

TEICH, Vanessa et al. Acute Coronary Syndrome Treatment Costs from the Perspective of the Supplementary Health System. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], p. 339-344, 2015. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150129>.

QIAO JH, et al. Genetic determination of cartilaginous metaplasia in mouse aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*1995;15:2265-2272.

VAN DER WAL AC, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation.* 1994;89:36-44.

VIRMANI R, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.*2006;47:C13-C18.

VAN EYKEN, Elisa Beatriz Braga Dell'Orto; MORAES, Claudia Leite. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares entre homens de uma população urbana do Sudeste do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 111-123, jan. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2009000100012>

VARNAVA AM, MILLS PG, DAVIES MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation.* 2002;105:939-943.

WIVIOTT, Stephen D; STEG, Philippe Gabriel. Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. **The Lancet**, [S.L.], v. 386, n. 9990, p. 292-302, jul. 2015. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60213-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60213-6).

WYSS C.A., et al. Cellular actors, Toll-like receptors, and local cytokine profile in acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2010;31:1457-1469.

WITZTUM JL. You are right too. *J clin Invest*.2005;115:2072-2075.

WU, Jing et al. Inflammation and Mechanical Stretch Promote Aortic Stiffening in Hypertension Through Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. **Circulation Research**, [S.L.], v. 114, n. 4, p. 616-625, 14 fev. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.114.302157>.

Xiaoyan Min, Miao Lu, Su Tu, Xiangming Wang, Chuanwei Zhou, Sen Wang, Sisi Pang, Jin Qian, Yiyue Ge, Yan Guo, Di Xu, and **Kejiang Cao** Serum Cytokine Profile in Relation to the Severity of Coronary Artery Disease

ZHANG, H. et al. IL-17 Induces Expression of Vascular Cell Adhesion Molecule Through Signalling Pathway of NF- κ B, but not Akt1 and TAK1 in Vascular Smooth Muscle Cells. **Scandinavian Journal Of Immunology**, [S.L.], v. 77, n. 4, p. 230-237, 26 mar. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/sji.12030>.

ANEXO A**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

Data:

Nome:

Documento de identidade:

Endereço:

Naturalidade:

Estado

civil:

Cor/raça:

Escolaridade:

Data de nascimento:

Telefone:

Religião:

Profissão:

Renda média mensal:

DADOS CLÍNICOS

Peso: Altura: IMC:

Fumante:

()

SIM

()

NÃO

Quantos cigarros/dia:

Etilista:

()

SIM

()

NÃO

Quantas doses/semana:

Há quanto tempo:

Há quanto tempo: O senhor(a) tem algumas das doenças abaixo:

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

SIM NÃO Não sabe

Há quanto tempo:

Diabetes Mellitus (DM)

SIM NÃO Não sabe

Há quanto tempo:

Depressão

SIM NÃO Não sabe

Há quanto tempo:

Ansiedade

SIM NÃO Não sabe

Há quanto tempo:

Doença na Tireóide

SIM NÃO Não sabe

Há quanto tempo:

Insuficiência Renal

SIM NÃO Não sabe

Há quanto tempo:

O senhor(a) já fez algum dos procedimentos abaixo:

Cirurgia de Revascularização Miocárdica (Ponte de Safena) Angioplastia Coronariana

() Nenhum dos procedimentos acima
 () Não sabe

MEDICAÇÕES EM USO

Beta-bloqueador (Atenolol, Propranolol, Selozok, Nebivolol, Carvedilol)

() SIM () NÃO Qual:

Bloqueador de canais de Cálcio (Nifedipina, Diltiazem, Anlodipina, Verapamil

() SIM () NÃO
 Qual:

Inibidor da ECA (Captopril, Enalapril, Perindopril, Ramipril)

() SIM () NÃO

Qual:

Bloqueador do receptor da Angiotensina (Losartan, Valsartan, Candesartan, Telmisartan, Olmesartan)

() SIM () NÃO
 Qual:

Diurético (Furosemida, Hidroclorotiazida, Moduretic, Indapamida)

() SIM () NÃO
 Qual:

Ansiolíticos (Diazepan, Clonazepan, Bromazepan, Lorazepan)

() SIM () NÃO
 Qual:

Anti-depressivos (Fluoxetina, Sertralina, Venlafaxina, Duloxetina, Bupropiona, Paroxetina, Citalopram, Escitalopran, Amitriptilina)

() SIM () NÃO

Qual:

Hipolipemiantes orais (Sinvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina, Livalo, Vytorin, Ezetimiba, Zetia) () SIM () NÃO

Qual:

ANTECEDENTES

FAMILIARES

DIAGNÓSTICOS



Universidade Federal de Pernambuco

Centro de Biociências

Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CIDADÃOS
NÃO ALFABETIZADOS**

**« Interleucina 17 em pacientes com síndromes coronárias aguda e
crônica? »**

Nós o convidamos a participar de uma pesquisa que visa estudar o que acontece no corpo fazendo com que a Doença Arterial Coronariana se desenvolva. Como pesquisadores responsáveis deste estudo, nosso objetivo é descobrir o que está desregulado no seu corpo, levando ao desenvolvimento da doença. Também pretendemos buscar novos biomarcadores que possam, no futuro, ser alternativas terapêuticas para o tratamento da sua doença. Nesta pesquisa só será realizado testes com as células presentes no seu sangue. Deste modo, nenhum medicamento será administrado em você durante toda a pesquisa.

É importante ressaltar que:

1. Sua participação é inteiramente **voluntária**;
2. Você pode deixar de participar do estudo a qualquer momento que quiser;
3. Nós solicitaremos novamente sua aprovação (verbal) no momento de cada coleta;
4. Suas informações nunca serão divulgadas, ou seja, permanecerão confidenciais;
5. Faremos um banco de dados e caso a pesquisa traga bons resultados, você será um dos primeiros beneficiados.

A doença arterial coronariana é causada quando disfunções na parede da artéria provocam o acúmulo de placas ateroscleróticas, levando a constricção da luz do vaso e limitando o seu fluxo sanguíneo. A principal consequência do comprometimento do fluxo sanguíneo é a isquemia cardíaca, a qual leva a lesão tecidual e a morte dos cardiomiócitos por apoptose devido aos longos períodos de hipóxia. A abordagem terapêutica mais utilizada ainda são os anticoagulantes, hipolipemiantes, nitratos, antagonistas dos canais de cálcio e dentre outros. Nos casos mais graves, há indicação da terapia invasiva, destacando a cirurgia de revascularização do miocárdio e o cateterismo. No entanto, nenhuma dessas opções de tratamento conseguem reverter o processo de apoptose que ocorre nos cardiomiócitos, e desta forma, a busca de biomarcadores e novos alvos terapêuticos para a doença é uma demanda urgente e necessária.

Portanto, nós solicitamos a sua colaboração e participação neste estudo porque você é **um voluntário portador desta doença**. Este estudo inclui a participação de 200 indivíduos.

Para este estudo, precisamos coletar algumas células do seu sangue. Esta amostra será coletada por profissional capacitado flebotomista, não havendo necessidade de nenhum procedimento adicional.

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. Com relação aos benefícios, você será submetido a uma avaliação clínica e, caso seja detectada alguma alteração, será encaminhado para um acompanhamento adequado.

Os dados coletados pelo estudo ficarão armazenados em pastas de arquivos no Laboratório de Imunomodulação e Novas abordagens Terapêuticas-LINAT sob a responsabilidade da mestrando Vanessa Mylenna Florêncio de Carvalho. Os resultados deste estudo serão apresentados em congressos, conferências ou em revistas médicas, mas não aparecerá seu nome. Suas informações nunca serão divulgadas, permanecerão confidenciais.

Você tem alguma pergunta sobre a sua participação neste estudo?

Se você tiver alguma pergunta mais tarde, poderá conversar com um dos membros da nossa equipe, podendo contatar:

Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, Médico do Hospital Ilha do Leite. R. Dr. João Asfora, 35 - Ilha do Leite, Recife - PE, CEP: 50070-430. E-mail: dinaldo@cardiol.br. Telefone/Fax: 55 (81) 3454.0155.

Pesquisador Edivaldo Bezerra Mendes Filho, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego S/N - Cidade Universitária, CEP: 50.670-901 Recife – PE. E-mail: vanessamylenna@hotmail.com. Telefone/Fax 55 (81) 2126-8346

Assim como, o coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/CCS, o **Professor Dr. Geraldo Bosco Lindoso Couto**, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, situado na Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Telefone/Fax: 55 (81) 2126-8588.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO

(A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo Interleucina 17 é um biomarcador da síndrome coronariana aguda? Como voluntário (a).

Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa

e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

Impressão
digital



Universidade Federal de Pernambuco

Centro de Biociências

Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ALFABETIZADOS

« Interleucina 17 em pacientes com síndromes coronarianas aguda e crônica »

Nós o convidamos a participar de uma pesquisa que visa estudar o que acontece no corpo fazendo com que a Doença Arterial Coronariana se desenvolva. Como pesquisadores responsáveis deste estudo, nosso objetivo é descobrir o que está desregulado no seu corpo, levando ao desenvolvimento da doença. Também pretendemos buscar novos biomarcadores que possam, no futuro, ser alternativas terapêuticas para o tratamento da sua doença. Nesta pesquisa só será realizado testes com as células presentes no seu sangue. Deste modo, nenhum medicamento será administrado em você durante toda a pesquisa.

É importante ressaltar que:

6. Sua participação é inteiramente **voluntária**;
7. Você pode deixar de participar do estudo a qualquer momento que quiser;
8. Nós solicitaremos novamente sua aprovação (verbal) no momento de cada coleta;
9. Suas informações nunca serão divulgadas, ou seja, permanecerão confidenciais;
10. Faremos um banco de dados e caso a pesquisa traga bons resultados, você será um dos primeiros beneficiados.

A doença arterial coronariana é causada quando disfunções na parede da artéria provocam o acúmulo de placas ateroscleróticas, levando a constricção da luz do vaso e limitando o seu fluxo sanguíneo. A principal consequência do comprometimento do fluxo

sanguíneo é a isquemia cardíaca, a qual leva a lesão tecidual e a morte dos cardiomiócitos por apoptose devido aos longos períodos de hipóxia. A abordagem terapêutica mais utilizada ainda são os anticoagulantes, hipolipemiantes, nitratos, antagonistas dos canais de cálcio e dentre outros. Nos casos mais graves, há indicação da terapia invasiva, destacando a cirurgia de revascularização do miocárdio e o cateterismo. No entanto, nenhuma dessas opções de tratamento conseguem reverter o processo de apoptose que ocorre nos cardiomiócitos, e desta forma, a busca de biomarcadores e novos alvos terapêuticos para a doença é uma demanda urgente e necessária.

Portanto, nós solicitamos a sua colaboração e participação neste estudo porque você é **um voluntário portador desta doença**. Este estudo inclui a participação de 200 indivíduos.

Para este estudo, precisamos coletar algumas células do seu sangue. Esta amostra será coletada por profissional capacitado, não havendo necessidade de nenhum procedimento adicional.

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. Com relação aos benefícios, você será submetido a uma avaliação clínica e, caso seja detectada alguma alteração, será encaminhado para um acompanhamento adequado.

Os dados coletados pelo estudo ficarão armazenados em pastas de arquivos no Laboratório de Imunomodulação e Novas abordagens Terapêuticas-LINAT sob a responsabilidade do mestrando Edivaldo Bezerra Mendes Filho, médico clínico. Os resultados deste estudo serão apresentados em congressos, conferências ou em revistas médicas, mas não aparecerá seu nome. Suas informações nunca serão divulgadas, permanecerão confidenciais.

Você tem alguma pergunta sobre a sua participação neste estudo?

Se você tiver alguma pergunta mais tarde, poderá conversar com um dos membros da nossa equipe, podendo contatar:

Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, Médico do Hospital Ilha do Leite. R. Dr. João Asfora, 35 - Ilha do Leite, Recife - PE, CEP: 50070-430. E-mail: dinaldo@cardiol.br. Telefone/Fax: 55 (81) 3454.0155.

Pesquisador: Edivaldo Bezerra Mendes Filho, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego S/N - Cidade Universitária, CEP: 50.670-901 Recife – PE. E-mail: edivaldobezerramendes@gmail.com Telefone/Fax 55 (81) 2126-8346

Assim como, o coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/CCS, o **Professor Dr. Geraldo Bosco Lindoso Couto**, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, situado na Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Telefone/Fax: 55 (81) 2126-8588.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO

(A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo Interleucina 17 é um marcador de síndrome coronariana aguda? como voluntário(a).

Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa

e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura: