

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA
TESE DE DOUTORADO**

ANA LETÍCIA VARGAS BARCELOS

**PERFIL DAS CITOCINAS EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA
E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA GRAVE**

**Porto Alegre
2016**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANA LETÍCIA VARGAS BARCELOS

PERFIL DAS CITOCINAS EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA E
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA GRAVE

Porto Alegre
2016

ANA LETÍCIA VARGAS BARCELOS

**PERFIL DAS CITOCINAS EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA E
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA GRAVE**

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde – Área de Concentração em Clínica Médica – da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande de Sul.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese

Co-orientador: Prof. Dr Jarbas Rodrigues de Oliveira

Porto Alegre
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

B242p Barcelos, Ana Letícia Vargas

Perfil das citocinas em pacientes com síndrome metabólica e doença arterial coronariana grave / Ana Letícia Vargas Barcelos. – Porto Alegre, 2016.

92 f. : il.

Tese (Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde – Área de Concentração em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese.

Co-orientador: Prof. Dr. Jarbas Rodrigues de Oliveira.

1.

Medicina. 2. Cardiologia. 3. Obesidade. 4. Síndrome Metabólica. 5. Doença da Artéria Coronariana. I. Bodanese, Luiz Carlos. II. Oliveira, Jarbas Rodrigues de. III. Título.

CDD 616.12

CDU 616.12

NLM WG 300

**Ficha Catalográfica elaborada por Vanessa Pinent
CRB 10/1297**

ANA LETÍCIA VARGAS BARCELOS

**PERFIL DAS CITOCINAS EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA E
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA GRAVE**

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde – Área de Concentração em Clínica Médica – da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande de Sul.

Aprovada em trinta de março de 2016.

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a. Dra. Loiva Beatriz Dallepiane – UFSM

Prof. Dr. Mário Wiehe – PUCRS

Prof. Dra. Luciana Roesch Schreiner – PUCRS

Prof. Dra. Cassiane Bonatto – PUCRS

Prof. Dr. João Carlos Vieira da Costa Guaragna (suplente) – PUCRS

Dedico esta tese a minha mãe, pelos tantos sonhos renunciados para que os meus fossem realizados, numa prova constante e imensurável de amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sempre iluminar e abençoar meu caminho.

Ao meu pai e a minha mãe, por todo seu amor e ensinamentos.

Ao meu amado Eduardo Nolla, palavras são poucas para expressar minha gratidão por todo teu amor e apoio incondicional neste período de tanta ausência. Obrigada por dividir e vencer tudo isso comigo!

Aos meus orientadores, Professor Dr. Luiz Carlos Bodanese e Dr. Jarbas Rodrigues de Oliveira, pelas orientações, apoio, compreensão e por me oportunizarem este grande aprendizado.

À Rosa Homem, Soili Bergmann e Eduardo Aires de Oliveira, seu apoio, carinho e amizade, foram fundamentais para o sucesso deste trabalho.

Ao grupo de pesquisa do Laboratório de Biofísica da PUCRS, em especial aos meus mais novos amigos Eduardo Caberlon, Gabriela Viegas Hauter, Bianca Andrade, Paula Caruso e Juliana Marques.

Ao Serviço do Ambulatório Cardiometabólico do HSL-PUCRS, pela parceria e colaboração na triagem dos pacientes.

As minhas colegas e amigas, dentre tantas que o doutorado me proporcionou, em especial à Ângela Freitas, Simone Assis, Caroline Venzon, Ana Paula Scherer de Brum, Luana Possamai Menezes e Kesiane Mayra da Costa, a amizade de vocês foi fundamental.

À Simone Aparecida Pereira Vieira, pela amizade eterna.

À minha família, pelo carinho e incentivo.

A todo(a)s o(a)s meus amigo(a)s que de uma forma ou de outra, contribuíram para a concretização deste sonho.

As minhas alunas, que me motivaram e apoiaram, todos os dias.

Por fim, aos pacientes e colaboradores do HSL-PUCRS, que participaram deste trabalho.

“Tudo flui, nada persiste, nem permanece o mesmo.”

(Heráclito)

RESUMO

A Síndrome Metabólica é um problema de saúde pública devido a sua alta prevalência, pois se caracteriza por um conjunto de fatores de risco, que associados predispõe o desenvolvimento de doença aterosclerótica e suas complicações (infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) e Diabetes mellitus tipo 2. Esses fatores de risco estão interligados por aspectos bioquímicos, clínicos, metabólicos e por reações inflamatórias. A inflamação crônica apresenta estreita relação com o tecido adiposo, predispondo a uma indução de diversas citocinas as quais constituem um elo importante entre a resistência à insulina e a disfunção endotelial, precursora da aterosclerose. O objetivo do presente estudo é avaliar o perfil das citocinas em pacientes com síndrome metabólica e doença arterial coronariana grave. Foi realizado um estudo observacional do tipo transversal controlado com abordagem descritivo-analítica em pacientes atendidos no Ambulatório Cardiometabólico do Hospital São Lucas/PUCRS, Porto Alegre, Brasil. A amostra foi composta por três grupos independentes. No grupo 1 (n=30) foram incluídos pacientes com diagnóstico de síndrome metabólica sem doença arterial coronariana grave; no grupo 2 (n=30) pacientes com síndrome metabólica porém com doença arterial coronariana grave e no grupo 3, grupo controle, foram incluídos indivíduos saudáveis. Foram avaliadas as atividades das citocinas pró e anti-inflamatórias, o estresse oxidativo, dados antropométricos e dados bioquímicos. Níveis de interleucinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6, IL-12 apresentaram-se níveis significativamente mais elevados no grupo 1, bem como a IL-10 (anti-inflamatória). O principal achado deste estudo demonstrou que altos níveis de IL-10 em pacientes com síndrome metabólica estão associados a menor incidência de doença arterial coronariana grave. Isto sugere um efeito protetor através de sua atividade anti-inflamatória, mesmo na presença de níveis aumentados de outras citocinas pró-inflamatórias. Baixos níveis de IL-10 estão associados a maior ocorrência de doença arterial coronariana grave nessa população.

Palavras-chave: Síndrome metabólica. Interleucinas. Doença Arterial Coronariana Grave.

ABSTRACT

Metabolic syndrome is a public health problem due to its high prevalence, once it is characterized by a set of risk factors that, when associated, predisposes to the development of atherosclerosis and its complications (acute myocardial infarction and stroke) and diabetes mellitus type 2. These risk factors are interconnected by biochemical, clinical, metabolic and inflammatory reactions. Chronic inflammation is closely related to the adipose tissue, predisposing to an induction of various cytokines which constitutes an important link between insulin resistance and endothelial dysfunction, precursor of atherosclerosis. The aim of this study was to evaluate the profile of cytokines in patients with metabolic syndrome and severe coronary artery disease. This was a controlled cross-sectional study with descriptive-analytic approach in patients treated at the Cardiometabolic Clinic of the Hospital São Lucas / PUCRS, Porto Alegre, Brazil. The sample was composed of three independent groups. Group 1 (n = 30) was composed of patients diagnosed with metabolic syndrome without significant coronary artery disease; group 2 (n = 30) was composed of patients with metabolic syndrome but with severe coronary artery disease; and group 3, control group, comprised healthy individuals. The activities of pro and anti-inflammatory cytokines, the oxidative stress, the anthropometric data and the biochemical data were evaluated. Levels of pro-inflammatory interleukins (TNF- α , IL-6, IL-12) were significantly higher in group 1, and so were IL-10 (anti-inflammatory) levels in this group. The main finding of this study showed that high IL-10 levels in patients with metabolic syndrome are associated with lower incidence of severe coronary artery disease, suggesting a protective effect through its anti-inflammatory activity, even in the presence of increased levels of other pro-inflammatory cytokines. Low IL-10 levels are associated with higher incidence of severe coronary artery disease in this population.

Keywords: Metabolic Syndrome. Interleukins. Coronary Artery Disease. Anthropometry

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Componentes da Síndrome Metabólica segundo International Diabetes Federation (2005)	22
Figura 1	Relação entre o tecido adiposo, SM e citocinas	28
Figura 2	Representação do Índice de Conicidade	40
Gráfico 1	Correlação dos níveis de IL-18 e o indicador RCEst no G1	54
Gráfico 2	Correlação dos níveis de IL-18 e o indicador CC no G1	55
Gráfico 3	Correlação dos níveis de IL-18 e Índice C no G1	55
Gráfico 4	Odds ratio para separatrizes da IL-10 –.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Evolução das definições da Síndrome Metabólica pelos Órgãos Internacionais de Saúde	20
Tabela 2	Valores para circunferência da cintura para cada grupo étnico	21
Tabela 3	Características sociodemográfica, antropométricas, laboratoriais e do uso de medicamentos segundo os grupos	50
Tabela 4	Medidas de tendência central e de variabilidade para IL (8, 12, TNF- α , 6, 1 β , 18 e 10) e indicadores de estresse oxidativo, segundo os grupos	54
Tabela 5	Análise multivariada de regressão logística binária por blocos para descrever a presença de evento cardiovascular	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGL	Ácidos Graxos Livres
AHA	<i>American Heart Association</i>
ANOVA	Análise de Variância
ApoB	Apolipoproteína-B
ATPIII	<i>Adult Treatment Panel III</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CAT	Catalase
CC	Circunferência da Cintura
cm	Centímetro
CONEP	Comissão Nacional de Ética e Pesquisa
CRM	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
CT	Colesterol Total
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
EDTA	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>
EGIR	<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
EP	Erro Padrão
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
FT	Fator Tissular
Gli	Glicose
GLUT-4	<i>Glucose Transporter-4</i>
GPx	Glutathione Peroxidase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HSL	Hospital São Lucas
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAS	<i>International Atherosclerosis Society</i>
IASO	<i>International Association for the Study of Obesity</i>
IC	Intervalo de confiança

ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFN- γ	Interferon-Gama
IL	Interleucina
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-12	Interleucina 12
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-18	Interleucina 18
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice de Massa Corporal
Índice C	Índice de Conicidade
IRS-1	<i>Insulin receptor substrate-1</i>
kg	Kilograma
kg/m ²	Kilograma por metro quadrado
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LPL	Lipoproteína lipase
m	Metro
mcg	Micrograma
MCP-1	<i>Monocyte Chemotactic Protein-1</i>
MDA	Malondialdeido
μ L	Microlitro
MMP	Metaloproteinases
mg	Miligramas
mg/dL	Miligramas por decilitro
mmol/L	Milimol por litro
mL	Mililitro
mmHg	Milímetro de mercúrio
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NK	<i>Natural-killer</i>
nm	Nanômetro

OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
ox-LDL	<i>Oxidized Low Density Lipoprotein</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-I	Plasminogênio-I
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C-reativa
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RCEst	Relação Cintura/Estatura
RCQ	Razão circunferências Cintura/Quadril
RI	Resistência à insulina
RL	Radicais Livres
rpm	Rotações por minuto
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SM	Síndrome metabólica
SOD	Superóxido Dismutase
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TAS	Tecido abdominal subcutâneo
TAV	Tecido adiposo visceral
TG	Triglicerídeos
Th1	<i>T helper-1</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral - alfa
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion protein 1</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHF	<i>World Heart Federation</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 SÍNDROME METABÓLICA	19
1.1.1 Conceitos e critérios para diagnóstico	19
1.1.2 Epidemiologia	24
1.1.3 Fisiopatologia	25
1.2 ATEROSCLEROSE E INFLAMAÇÃO	28
1.3 CITOCINAS	31
1.3.1 Interleucinas pró-inflamatórias	31
1.3.1.1 Interleucina 6 (IL-6)	32
1.3.1.2 Fator de necrose tumoral (TNF- α)	33
1.3.1.3 Interleucina 8 (IL-8)	34
1.3.1.4 Interleucina 12 (IL-12)	34
1.3.1.5 Interleucina 1 β (IL-1 β)	35
1.3.1.6 Interleucina 18 (IL-18)	35
1.3.2 Interleucinas anti-inflamatórias	36
1.3.2.1 Interleucina 10 (IL-10)	36
1.4 ESTRESSE OXIDATIVO	37
1.5 INDICADORES DE GORDURA VISCERAL	39
2 DESENVOLVIMENTO	42
2.1 OBJETIVO GERAL	42
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
2.3 METODOLOGIA	43
2.3.1 Delineamento do estudo	43
2.3.2 População	43
2.3.3 Seleção e critérios de elegibilidade	43
2.3.4 Critérios de inclusão	44
2.3.5 Critérios de exclusão	45
2.3.6 Aspectos éticos	45
2.3.7 Implementação do estudo	45
2.3.8 Análise estatística	48

2.4 RESULTADOS	50
2.5 DISCUSSÃO	59
2.5.1 Limitações	68
3 CONCLUSÃO	69
4 REFERENCIAS.....	70
APÊNDICES	87
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	87
APÊNDICE B – Ficha de coleta de dados.....	88
ANEXOS	89
ANEXO A –Submissão à revista Atherosclerosis.....	89
ANEXO B – Carta de Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa.....	90

1 INTRODUÇÃO

1.1 SÍNDROME METABÓLICA

1.1.1 Conceitos e critérios para diagnóstico

As primeiras descrições sobre Síndrome Metabólica (SM) ocorreram no final da década de 30, com a descrição de Himsworth, de que a absorção de glicose era variável de um indivíduo para o outro, conforme a sensibilidade celular à insulina (REAVEN, 1988).

Em 1988, Reaven chamou a atenção da comunidade científica para o fato de alguns fatores de risco aparecer agrupadamente com certa frequência em determinados indivíduos. Essa condição denominou-se de síndrome da resistência à insulina (Síndrome X), pois os pacientes apresentavam menor sensibilidade à insulina (REAVEN, 1993).

Kaplan (1989) renomeou a síndrome de "Quarteto Mortal", pela combinação entre a obesidade, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial. No entanto, em 1992, foi rebatizada como Síndrome da Resistência à Insulina (HAFFNER et al., 1992).

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde (OMS) apresentou nova definição para esse quadro. Pela primeira vez apresentou-se a terminologia Síndrome Metabólica. Houve a inclusão da obesidade e da microalbuminúria, além da hipertensão arterial e da dislipidemia, também como critérios (ALBERTI; ZIMMET, 1998). No ano de 2001, o *National Institute of Health* (NIH), por meio do *National Cholesterol Education Program* (NCEP), reuniu o *Adult Treatment Panel III* (ATP III) e sugeriu critérios mais simples e práticos de definição para a SM, bem como requereu a retirada da microalbuminúria. Também propôs, para o diagnóstico, no mínimo três dos componentes dos critérios (REAVEN, 2005).

Até esse momento a SM existiu em várias formas e definições, apresentando algumas divergências (KAHN et al., 2005). A principal foi a falta de clareza sobre o seu papel e valor na prática clínica (GAMI et al., 2007). Com isso, surgiu a necessidade de

uma definição global, desenvolvida pelo *International Diabetes Federation* (IDF) e *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI), juntamente com *World Heart Federation* (WHF), *International Atherosclerosis Society* (IAS) e o *International Association for the Study of Obesity* (IASO) (ALBERTI et al., 2009).

As definições dos principais órgãos Internacionais de Saúde (tabela 1) culminaram com a publicação de novos critérios estabelecidos pela IDF, em 2005 (GAMI et al., 2007; ZIMMET et al., 2005). No Brasil, em abril de 2005, publicou-se a Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, com o apoio da Sociedade Brasileira de Cardiologia (LUNA, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2005). Porém, como foi editada no mesmo ano que a IDF, as determinações desta não se incorporaram à diretriz brasileira.

Mancia et al. (2010), em um estudo de corte, com 3200 participantes, avaliou e comparou as três definições de SM, da NCEP/ATP-III, AHA e IDF, para analisar quais apresentaram maior impacto sobre a prevalência da SM: com risco a longo prazo de eventos cardiovasculares e morte e do desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* (DM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Seus resultados demonstraram que os critérios da AHA e da IDF refletem melhor as características clínicas e a prevalência de lesões cardíacas.

De acordo com a definição da *International Diabetes Federation* (2005), a SM é o conjunto de hiperglicemia/resistência à insulina (RI), HAS, obesidade e dislipidemia (HUANG, 2009). A obesidade central e a RI, são reconhecidas como fatores causais importantes (BRUCE; BYRNE, 2009; ANDERSON et al., 2001) porém, devido a dificuldade na mensuração da resistência insulínica na prática clínica, esta não é um requisito essencial (REAVEN, 2006).

A obesidade central é facilmente avaliada através de circunferência da cintura (CC) e realizada antropometricamente, através da aferição do ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior (CARR et al., 2004; LEAN, HAN, MORRISON, 1995). Essa medida é considerada o índice antropométrico mais representativo da gordura intra-abdominal e de aferição mais reprodutível e simples (JANSSEN, KATZMARZYK, ROSS, 2002).

Tabela 1 – Evolução das definições da Síndrome Metabólica pelos Órgãos Internacionais de Saúde.

Critérios	Órgãos Internacionais de Saúde				
	OMS (1999)	EGIR (1999)	NCEPIII (2001)	AHA (2004)	IDF (2005)
Obesidade central	RCQ \geq 0,9 (homens) e \geq 0,85 (mulheres) e/ou IMC $>$ 30 kg/m ²	CC \geq 94 cm (homens) e \geq 80 cm (mulheres)	CC \geq 102 cm (homens) e \geq 88 cm (mulheres)	não se aplica	CC $>$ 94 cm (homens) e $>$ 80 cm (mulheres)*
Pressão arterial	\geq 140/90 mm Hg	\geq 140/90 mm Hg ou em tratamento para hipertensão	$>$ 130/85 mm Hg ou em tratamento para hipertensão	\geq 130/85 mm Hg	\geq 130 mm Hg PAS ou \geq 85 mm Hg PAD ou em tratamento para hipertensão
Dislipidemia	TG \geq 150 mg/dl ou HDL $<$ 35 mg/dl (homens), $<$ 39 mg/dl (mulheres)	TG \geq 177 mg/dl ou HDL $<$ 39 mg/dl	TG \geq 150 mg/dl HDL $<$ 40 mg/dl (homens), $<$ 50 mg/dl (mulheres)	TG \geq 150 mg/dl HDL $<$ 40 mg/dl (homens), $<$ 50 mg/dl (mulheres)	TG \geq 150 mg/dl HDL $<$ 40 mg/dl (homens), $<$ 50 mg/dl (mulheres)
Hiperglicemia	Resistência à insulina obrigatória	Resistência à insulina obrigatória	Glicemia \geq 100 mg/dl Resistência à insulina não se aplica	Glicemia \geq 110 a 126 mg/dl	Glicemia \geq 100 mg/dl Resistência à insulina não se aplica
Outros fatores			Microalbuminúria	IMC \geq 25Kg/m ²	

OMS: Organização Mundial da Saúde; **EGIR:** *European Group for the Study of Insulin Resistance*; **NCEP – ATP III:** *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*; **AHA:** *American Heart Association* **IDF:** *International Diabetes Federation*; **RCQ:** razão circunferências cintura/quadril; **IMC:** Índice de Massa Corporal; **CC:** circunferência da cintura; **TG:** triglicerídeos; **PAS:** pressão arterial sistólica; **PAD:** pressão arterial diastólica. **HDL:** *High Density Lipoprotein*. *Critérios para obesidade central (CC) - específicas para cada população; valores apresentados são de homens e mulheres Europeus.

Fonte: adaptado de Bruce e Byrne (2009); Huang (2009)

Para se diagnosticar uma pessoa com SM, pelos critérios da *International Diabetes Federation* (2005), é necessária, obrigatoriamente, uma CC acima dos pontos de corte estabelecidos e específicos para cada população, onde diferentes etnias e nacionalidades têm diferentes distribuições dessa circunferência (CARR et al., 2004) (Tabela 2). Além disso, é indispensável a combinação de, pelo menos, dois componentes apresentados no Quadro 1.

Tabela 2 – Valores para circunferência da cintura para cada grupo étnico

Países/Grupo étnico	Circunferência da Cintura	
	Homem	Mulher
Europeus	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Estados Unidos da América	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Sul Asiáticos (baseados na população chinesa, malaia e indiana)	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Chineses	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japoneses	≥ 85 cm	≥ 90 cm
América do Sul e Central	Utilizar os parâmetros dos Sul Asiáticos até que dados mais específicos estejam disponíveis.	
Africanos subsaarianos	Utilizar os parâmetros europeus até que dados mais específicos estejam disponíveis.	
Árabes (Oriente Médio e do Mediterrâneo oriental)	Utilizar os parâmetros europeus até que dados mais específicos estejam disponíveis.	

Fonte: Adaptado *International Diabetes Federation* (2005)

Quadro 1 - Componentes da Síndrome Metabólica segundo *International Diabetes Federation* (2005).

COMPONENTES	NÍVEIS
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L)*
HDL	
Homens	< 40 mg/dL (1,0 mmol/L)*
Mulheres	< 50 mg/dL (1,3 mmol/L)*
Pressão arterial	
Sistólica	≥130 mm Hg**
Diastólica	≥85 mm Hg**
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) ou diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus tipo 2***

*Ou em tratamento para esta alteração lipídica; **Ou em tratamento para hipertensão arterial sistêmica; ***Valores acima destes, o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) é altamente recomendável, mas não é necessário para definir a presença da síndrome.

Fonte: Adaptado *International Diabetes Federation* (2005)

Segundo Kaur (2014), a SM é um dos principais e crescentes desafios clínicos em saúde pública mundialmente. Comparada a pacientes sem essa síndrome (GEORGE et al., 2005), independentemente de história prévia de eventos cardiovasculares, confere aumento de risco em cinco vezes para o desenvolvimento de Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2); duas a quatro vezes para ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE); três a quatro vezes mais para a ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM); e, duas vezes à mortalidade, após um evento cardiovascular (OLIJHOEK et al., 2004).

Em uma revisão sistemática, Mottillo et al. (2010), identificaram que a SM associa-se ao aumento de duas vezes mais para o risco de doença cardiovascular (DCV) e para a mortalidade por DCV (IAM e AVE). É considerada como um primordial fator de risco para eventos aterotrombóticos. Sua presença ou ausência deve, portanto, ser considerada um indicador de risco de longo prazo. A curto prazo (5-10 anos), a melhor escala para o cálculo de risco de DCV é a de Framingham (GRUNDY, 2006).

Seu principal uso não é o de identificar pacientes em risco de DCV e DM2, mas, identificar um subgrupo específico de pacientes com mecanismos fisiológicos

comuns (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2005). Uma vez que ao considerar esses componentes isolados, os pacientes apresentam riscos. Porém, não tão altos. Um paciente com hipertensão ou hiperlipidemia isoladas, estará em risco de DCV, porém menos do que um paciente que apresenta SM (HUANG, 2009).

Reaven (2006) afirma que estudos sobre a SM apresentam grande importância por três razões principais: a) identificar os pacientes que estão em risco de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica e DM2; b) analisar as relações entre os componentes dessa síndrome, para a melhor compreensão de sua fisiopatologia; c) promover a busca por estudos epidemiológicos, clínicos, farmacológicos, de estilo de vida e de abordagens preventivas.

1.1.2 Epidemiologia

Nas últimas décadas, houve estudos epidemiológicos sobre SM. Concentraram-se na sua prevalência em diversas populações, e a significância dos riscos para o desenvolvimento de doenças, principalmente o DM2 e as DCV, bem como outras, incluindo a esteatose hepática, a colelitíase, a síndrome do ovário policístico, a apnéia obstrutiva do sono e a gota (HUANG, 2009).

A IDF estima que um quarto da população adulta mundial tenha SM (*INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION*, 2005). Segundo Kaur (2014), a prevalência varia de 10% a 56%, dependendo da região, do ambiente (urbano ou rural), sexo, idade, raça, condição sócio-econômica e os critérios utilizados (DESROCHES; LAMARCHE, 2007; KOLOVOU et al., 2007). Em uma visão geral, pode-se dizer que cerca de $\frac{1}{4}$ da população de países desenvolvidos preenchem os critérios de SM (MICCOLI et al., 2005; KRAJA et al., 2005).

Epidemiologicamente, segundo a AHA (2010), estima-se que a prevalência da SM em adultos americanos é de 23,7%, sendo os mexicanos-americanos com prevalência mais elevada: 31,9 %. Em relação ao sexo, 35,1% dos homens americanos e 32,6% das mulheres estão com SM. Prevalência que aumenta com a idade, podendo chegar a 51,5% entre homens e 54,4% entre as mulheres.

No estudo de Georgiopoulos et al. (2016), acompanhou-se 2.176 pacientes hipertensos, por um período médio de 40 meses e se observou uma prevalência de SM em 37,6% da amostra. He et al. (2006) em seu estudo, com a participação de

2.334 indivíduos, avaliou a prevalência da SM e sua associação com a doença cardiovascular (DCV) em idosos chineses. A partir do uso da definição da IDF encontrou-se uma prevalência de 46,3% (34,8% em homens, 54,1% nas mulheres).

Vishram et al. (2014), em seu trabalho analisou dados de 36 estudos de coorte, de 9 países europeus e da Austrália, do projeto MORGAN (EVANS et al., 2005). Observou que, em relação à SM, tendo como base as definições da IDF e do NCEP-ATP III, houve elevada variação entre as populações, com média de 34,5% nos homens e 46,1% nas mulheres.

Na população brasileira ainda não há estudos específicos sobre a prevalência e a incidência da SM. Porém, existem pesquisas de várias regiões, os quais demonstraram elevada prevalência de SM, como relatado no trabalho de Oliveira, Souza e Lima (2006), em uma população do semiárido baiano, ocorreu em 38,4% das mulheres e 18,6% dos homens. Salaroli et al. (2007), em seu estudo realizado em Vitória-ES, com 1.663 indivíduos, demonstrou que aproximadamente 39,1% da população adulta apresentava SM. Já no estudo transversal de Moreira et al (2014), avaliaram 1.369 indivíduos e a prevalência da SM e fatores associados resultou em 22,7% da amostra.

1.1.3 Fisiopatologia

A definição atual de síndrome metabólica apresenta quatro características fisiopatológicas principais: a RI, a obesidade visceral, a dislipidemia e a disfunção endotelial. Destas, as duas primeiras parecem ser absolutamente necessárias para a SM. Como já proposto por Reaven (1988), a RI desempenha papel fundamental e estabelece relações entre os diferentes componentes da SM, mais como mediadora do que consequência (GALLAGHER; LEROITH; KARNIELI, 2011; MIRANDA et al., 2005).

A RI não é fácil de ser definida, porém pode se afirmar que é a falha das células-alvo em responder aos níveis normais de insulina circulantes, resultando hiperinsulinemia compensatória na tentativa de se obter uma resposta fisiológica adequada. Surge de anormalidades no processo e armazenamento dos ácidos graxos e triglicerídeos, moléculas que representam a maior parte da utilização e reserva da energia corporal. Com isso, quando o consumo alimentar é abundante, o

excesso de triglicerídeo (TG) armazena-se nos adipócitos para, posteriormente, mobilizar-se para períodos de déficit energético. Seja na redução do consumo de energia pela redução da ingestão alimentar e/ou no aumento de atividade física. Porém, se a alimentação for excessiva, associada a um estilo de vida sedentário, ocorrerá acúmulo de gordura corporal, resultando na obesidade (DESPRÉS; LEMIEUX, 2006).

O tecido adiposo é uma mistura heterogênea de adipócitos, pré-adipócitos do estroma, células do sistema imunológico e endotélio. Pode responder rápida e dinamicamente a alterações, em excesso, de nutrientes através de hipertrofia e hiperplasia (HALBERG; WERNSTEDT-ASTERHOLM; SCHERER, 2008). Pelo fato de ser um reservatório de energia, apresenta múltiplas funções (KAUR, 2014; GIORGINO; LAVIOLA; ERIKSSON, 2005).

Tem como componente principal o adipócito, que recebe a influência de vários sinais, como do cortisol, das catecolaminas, da insulina. Em resposta secreta uma variedade de substâncias, que participam da regulação de diversos processos como a aterogênese, a função endotelial, a sensibilidade à insulina e a regulação do balanço energético (RIBEIRO FILHO et al., 2006).

De acordo com sua localização, o adipócito exibe características metabólicas diferentes. A adiposidade intra-abdominal (tecido adiposo visceral - TAV) apresenta maior impacto sobre distúrbios metabólicos, como a hiperuricemia, a dislipidemia e as alterações do metabolismo glicêmico (GIORGINO; LAVIOLA; ERIKSSON, 2005).

Estudos realizados em pacientes com sobrepeso/obesidade, em que foi utilizado exames de imagem (ressonância magnética - RM e tomografia computadorizada - TC), o excesso de TAV, e não a quantidade de gordura abdominal subcutânea (tecido abdominal subcutâneo - TAS), que apresenta correlação com as anormalidades metabólicas (DESPRÉS, 2006; GOODPASTER et al., 2003; ROSS et al., 2002; MATSUZAWA et al., 1995).

Essa correlação pode se explicar através de dois pontos:

- (1) O TAV apresenta maior atividade lipolítica. Ao liberar grande quantidade de ácidos graxos livres (AGL) na circulação pela via portal, resultará no prejuízo de vários processos metabólicos hepáticos, que conduzem à hiperinsulinemia (diminuição do *clearance* da insulina), à intolerância à glicose (produção

aumentada de glicose hepática), e à hipertrigliceridemia, pelo aumento da secreção de lipoproteína de muito baixa densidade (*Very Low Density Lipoprotein* – VLDL) (KABIR et al., 2005; WAJCHENBERG, 2000; BJÖNTORP, 1995; DEPRÉS, 1990).

- (2) Por ser uma fonte de adipocitocinas, como a adiponectina e as citocinas inflamatórias, Interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), que contribuem para a RI, atividades pró-inflamatória, pró-trombóticas e estado hipertensivo (DESPRÉS; LEMIEUX, 2008).

Com a hiperplasia ou a hipertrofia dos adipócitos, o fornecimento de sangue se tornou reduzido, com conseqüente hipóxia (CINTI et al., 2005). A hipóxia pode ser apresentada etiologicamente como a incitadora do processo de necrose e infiltração de macrófagos no tecido adiposo. Leva a produção excessiva de metabólitos biologicamente ativos, conhecidos como adipocitocinas, que incluem mediadores pró-inflamatórios TNF- α , IL-6 inibidores do ativador do plasminogênio-I (PAI-I) e a Proteína-C Reativa (PCR) (LAU et al., 2005).

As adipocitocinas atuam na sinalização hormonal endócrina, parácrina e autócrina. Mediam os múltiplos processos que incluem a sensibilidade à insulina o estresse oxidativo, o metabolismo energético, a coagulação do sangue, e as respostas inflamatórias (SALEEM et al., 2009; JACOBS et al., 2009), que estão relacionados à aterosclerose.

A dislipidemia é componente da definição e classificação da SM, pois se caracteriza em um conjunto de anormalidades lipídicas. Reflete em alterações da estrutura, metabolismo, e atividades biológicas, tanto das lipoproteínas aterogênicas, como das anti-aterogênicas (KAUR, 2014). Está intimamente associada a RI, uma vez que aumenta a produção de VLDL e diminui a depuração de VLDL, pois a RI atua diretamente na lipólise, na degradação de apolipoproteína B (ApoB), pelas vias da fosfatidilinositol-3-quinase (*Phosphoinositide 3-Kinase* - PI3K) e na regulação da atividade da lipoproteína lipase (LPL), mediadora do *clearance* de VLDL (GINSBERG; ZHANG; HERNANDEZ-ONO, 2005).

Essas alterações associadas com um aumento do estresse oxidativo e disfunção endotelial reforça a natureza pró-inflamatória de uma doença aterosclerótica. Essa disfunção é a via final comum entre muitos fatores de risco cardiovasculares e o desenvolvimento de aterosclerose. Refere-se a um

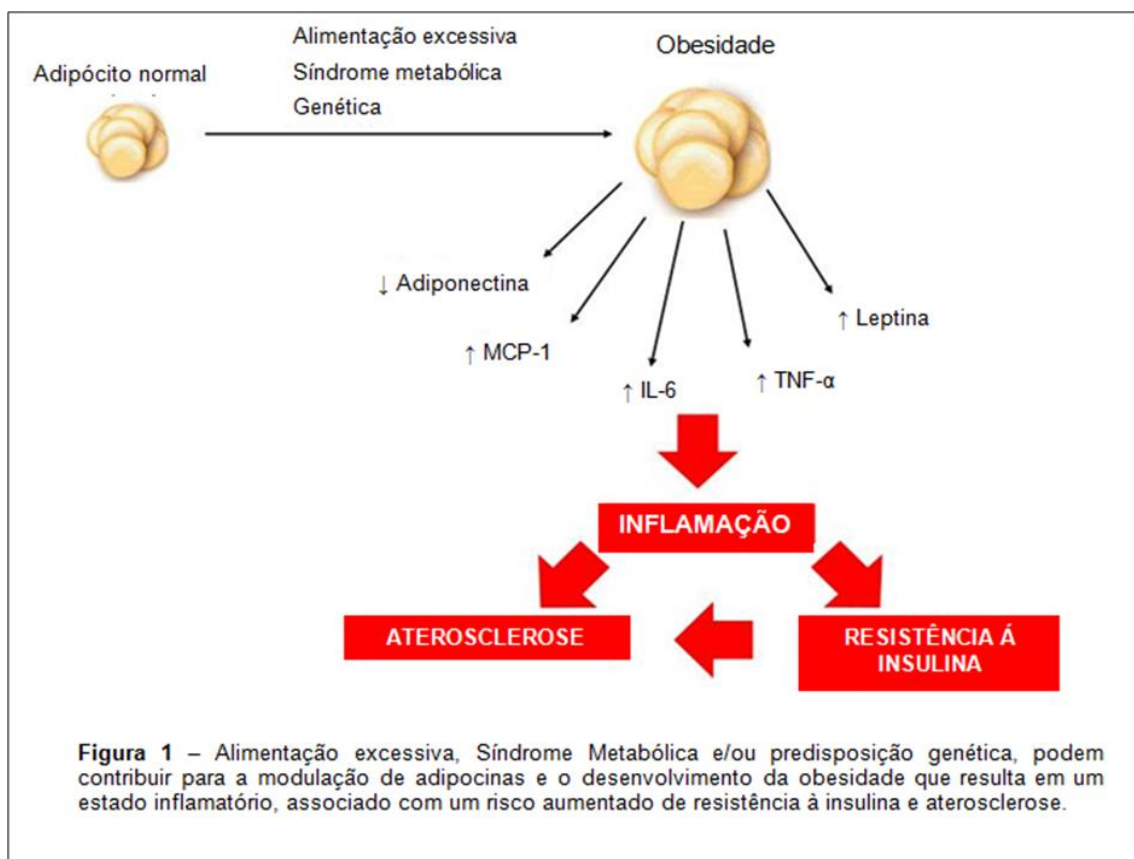
desequilíbrio na produção endotelial de mediadores reguladores de tônus vascular, da agregação plaquetária, da coagulação e da fibrinólise (KIM, J. et al., 2006; HUANG, 2005).

Durante um processo inflamatório, o endotélio expressa moléculas de adesão como a molécula de adesão celular vascular 1 (*Vascular cell adhesion protein 1* - VCAM-1) e a molécula de adesão intercelular 1 (*Intercellular Adhesion Molecule 1* - ICAM-1). Permitem a ativação e aderência de leucócitos à sua superfície. A oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) ativa a proteína-quinase C e o fator de transcrição nuclear (NF- κ B) e, conseqüentemente, leva ao aumento da transcrição de vários genes (enzima de conversão da angiotensina II, moléculas de adesão e citocinas). Dessa forma, a exacerbação desta resposta inflamatória e sua posterior cronicidade conduzem a uma diferenciação das células musculares lisas vasculares e macrófagos. Como consequência tem-se o início da doença aterosclerótica (BAHIA et al., 2006).

1.2 ATEROSCLEROSE E INFLAMAÇÃO

A SM pode ser considerada como um estado de inflamação crônica (KAUR, 2014). Há uma estreita relação com o tecido adiposo. Quando ocorre uma desregulação na homeostase dos adipócitos (genética, consumo alimentar excessivo, entre outros) há uma indução dos leucócitos mononucleares (linfócitos e monócitos) e a liberação de diversas citocinas inflamatórias, como a IL-1 β , IL-18, IL-6, IL-8 e o TNF- α (HARFORD et al., 2011; WEISBERG et al., 2003) (Figura 1). Essas interleucinas constituem um elo entre a resistência à insulina e à disfunção endotelial, precursora da aterosclerose (BARRETO-FILHO, 2004).

Figura 1 – Relação entre o tecido adiposo, SM e citocinas



Fonte: adaptado de Lima et al (2015).

A aterosclerose, assim como a SM, é descrita atualmente como uma doença inflamatória, multifatorial. Envolve processos inflamatórios desde o início de seu desenvolvimento até um evento final. Caracteriza-se, principalmente, por uma resposta inflamatória e fibroproliferativa, devido ao acúmulo de lipídios, de células inflamatórias e componentes fibrosos, que se depositam nas paredes das artérias (LIBBY, 2012).

Essas alterações contribuem para a formação de placas ateroscleróticas, sua desestabilização, por ruptura ou erosão, e, conseqüentemente, a redução significativa e abrupta da luz do vaso, devido à formação local de um trombo. O que resulta em eventos cardiovasculares como a isquemia cerebral ou o IAM (HACKAM; ANAND, 2003).

Dentre os fatores envolvidos no processo aterogênico, está a molécula de LDL colesterol modificada (LDL pequenas e densas). Devido a sua oxidação, glicação, agregação ou a incorporação de moléculas do sistema imune, é um dos componentes mais importantes nesse processo. Está bem estabelecido pelas

pesquisas que a aterosclerose não é mais, somente o acúmulo de gordura nas paredes arteriais. É um processo inflamatório complexo, que envolve em seu cenário as atividades do sistema imune inato e adaptativo (LIMA et al., 2015; HANSSON et al., 2002).

Na opinião dos autores Tabas, Williams e Borén (2007), o processo aterogênico inicia em locais de ocorrência da disfunção endotelial. Há uma alteração da permeabilidade da camada íntima, que favorece a migração de partículas de LDL para o espaço sub-endotelial. Há liberação de moléculas de adesão como a VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina, que atraem leucócitos e monócitos. Por sua vez, aderem ao lúmen endotelial, migram através da parede vascular para a túnica média e se ligam a partículas de LDL oxidada (*Oxidized Low Density Lipoprotein – ox-LDL*), transformando-se em células espumosas (AVEZEDO, VICTOR; OLIVEIRA, 2010; STEFFEL; LÜSCHER, 2009).

Além das moléculas de adesão, também são liberadas citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para a formação de uma cápsula fibrosa do músculo liso e da matriz extracelular em torno do núcleo lipídico. Há, nesse sentido, o comprometimento do lúmen vascular. Evidencia-se, assim, que qualquer elemento envolvido na modulação da resposta inflamatória pode influenciar o desenvolvimento de ateroma (LIBBY et al., 2010).

Como a inflamação exerce uma função-chave na aterosclerose, têm-se despertado a atenção dos pesquisadores. Em alguns estudos desde a década de 80, já se demonstrava que as células endoteliais humanas e células musculares lisas podem induzir mediadores pró-inflamatórios. Ou seja, os produtos de LDL-ox e Angiotensina II, substâncias intimamente relacionadas com fatores de risco clássicos para aterosclerose, como hipertensão e hiperlipidemia, provocam as células da parede vascular à indução da liberação destas citocinas (LIMA et al., 2015; KRANZHÖFER et al., 1999; LIPTON et al., 1995; LIBBY et al., 1986).

Ainda se busca entender melhor a atuação do sistema imunológico no desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares. Principalmente referente ao mecanismo de ação dos AGL, no qual as vias de sinalização aumentam através de uma interação direta com os receptores da família *Toll-like* e, indiretamente, através da liberação de citocina pró-inflamatórias (MARTINS et al., 2012; WEN et al., 2011; HÅVERSEN et al., 2009; HOTAMISLIGIL, 2006).

1.3 CITOCINAS

Citocinas são proteínas de baixo peso molecular. Apresentam diversas funções metabólicas e endócrinas. Não são armazenadas como moléculas pré-formadas e atuam, especialmente, através de mecanismos parácrino e autócrino. Diferentes tipos de células secretam a mesma citocina e uma única pode agir em diversos tipos de células, fenômeno denominado pleiotropia (OLIVEIRA et al. 2011).

Essas substâncias se ligam a receptores específicos. Ativam mensageiros intracelulares reguladores da transcrição gênica e influenciam, assim, a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica. Regulam a produção e a atividade de outras citocinas, que podem aumentar (pró-inflamatórias) ou reduzir (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória (HAFLER, 2007).

Uma reação inflamatória induzida por fatores de risco, com uma resposta imunológica associada, são os principais mecanismos envolvidos nas desordens metabólicas, implicadas na aterogênese de pacientes com SM (WILLERSON; RIDKER, 2004).

1.3.1 Interleucinas pró-inflamatórias

Os macrófagos desempenham um papel importante tanto na inflamação crônica quanto no DM quanto na aterosclerose. São fontes importantes de citocinas pró-inflamatórias, incluindo as interleucinas 1 β , IL-18, IL-6, IL-12 e TNF- α (HAUER et al., 2005). Essas interleucinas atuam como mediadoras de sinais pró-inflamatórios. Apesar de estarem envolvidas na fisiopatologia de uma gama de doenças (WONG et al., 2008), esses marcadores de inflamação são, também, alvos potenciais de estudo para a predição, terapia e/ou prevenção da SM, DM, aterosclerose e suas complicações (KOH; HAN; QUON, 2005; KLEIN et al., 2006).

1.3.1.1 Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica. Desempenha multifunções nos efeitos imunes celulares e humorais relacionados à inflamação, a resposta imunitária e injúria tecidual (FRANCISCO; HERNÁNDEZ; SIMÓ, 2006). É sintetizada por macrófagos, adipócitos, células endoteliais, fibroblastos (SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006) e outras células em resposta a microrganismos e a estimulação de outras citocinas, principalmente a família interleucina-1 e TNF- α (KLEEMANN; ZADELAAR; KOOISTRA, 2008).

É uma reguladora sistêmica da sensibilidade à insulina hepática, tolerância à glicose (SCHELLER, 2011) e do peso corporal. Atua no metabolismo de carboidratos e lipídios. Aumenta a lipólise, com a inibição da LPL, eleva a liberação de AGL e glicerol, reduz a expressão do substrato do receptor de insulina-1 (*Insulin receptor substrate-1* - IRS-1) e do transportador de glicose-4 (*Glucose Transporter-4* - GLUT-4), nos tecidos hepático e muscular. Devido a isso, tem sido muito estudada, pois elevados níveis de IL-6 têm sido descritos e associados às desordens metabólicas (SCHUETT et al., 2009; FERREIRA-HERMOSILLO et al., 2015; SINDHU et al., 2015).

Conseqüentemente, a desregulação da expressão de IL-6 resultará em efeitos patológicos relacionados com a inflamação crônica e a autoimunidade. Clinicamente, os níveis de IL-6 no plasma correlacionam-se positivamente com a adiposidade, de modo que os níveis aumentados de IL-6 são observados em indivíduos obesos e a perda de peso conduz a uma redução destes níveis (ESPOSITO et al., 2003; ZICCARDI et al., 2002; OUCHI et al., 2011).

Segundo Lee et al (2015) pacientes obesos apresentam uma inflamação do fígado e aumento dos níveis plasmáticos dessa interleucina, apresentando-a como um possível biomarcador molecular para a inflamação, induzida pela obesidade.

Pela sua atividade como mediadora de inflamação, tem sido implicada na patogênese da aterosclerose e doença arterial coronariana (DAC) (HARTMAN; FRISHMAN, 2014). Associações positivas entre concentrações plasmáticas elevadas de IL-6 e o risco de DAC são consistentemente observadas. Resultados de alguns estudos sugerem que altos níveis de IL-6 durante síndromes coronárias agudas (SCA) podem se associar a um pior prognóstico em longo prazo (DANESH

et al., 2008; GARCIA-SALAS et al., 2014; KANIKOWSKA et al., 2014; ZAMANI et al., 2013; SU et al., 2013).

Além disso, Souza et al. (2008) referem que a IL-6 desempenha papel importante no processo de ruptura ou erosão da placa de aterosclerose e tem seus valores séricos aumentados nesses eventos.

1.3.1.2 Fator de necrose tumoral (TNF- α)

O TNF- α é uma citocina multifuncional, secretada por macrófagos, linfócitos e monócitos. Seu principal efeito fisiológico é promover a resposta imune e inflamatória. Está envolvido na indução de efeitos pró-inflamatório na aterosclerose e em outros distúrbios metabólicos, como na obesidade e na RI, fatores de risco para as doenças cardiovasculares (KLEEMANN; ZADELAAR; KOOISTRA, 2008).

Esse mecanismo explica-se através de sua ligação a receptores específicos transmembrânicos. Ativam diferentes cascatas de sinalização, o que estimula múltiplas respostas biológicas. Isso aumenta o recrutamento de monócitos no desenvolvimento de lesões ateroscleróticas. Atua na aceleração da aterogênese, por meio da: a) indução da expressão de VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 e E-selectina; b) redução da biodisponibilidade do óxido nítrico nas células endoteliais; c) promoção da disfunção endotelial e apoptose das células endoteliais (GOMES et al., 2010).

Kleemann, Zadelaar e Kooistra (2008), observaram que a TNF- α associa-se ao aumento do risco de IAM recorrente, distúrbios da homeostase de TG e glicose. Em estudos experimentais, sua associação com o acúmulo de LDL em artérias de ratos sugere que seu papel no processo da inflamação na aterosclerose mostra-se mais elevado na fase inicial (NIEMANN-JONSSON et al., 2000; KOH; HAN; QUON, 2005; TAMARIZ; HARE, 2010).

Outros estudos sugerem que em indivíduos saudáveis o aumento dos níveis plasmáticos circulantes dessa citocina, preveem riscos de doenças cardiovasculares (KLEINBONGARD; SCHULZ; HEUSCH, 2011; HEDAYAT et al., 2010; DINH et al., 2009; SAFRANOW et al., 2009; NIKOLOPOULOU et al., 2008). Particularmente em homens (TUOMISTO et al., 2006). Bennet et al. (2006) relatam que níveis elevados são preditores independentes de doença cardiovascular, sendo, também, um marcador de eventos coronários recorrentes após um IAM.

1.3.1.3 Interleucina 8 (IL-8)

Por apresentar múltiplas atividades biológicas e ser ativamente secretada no espaço extracelular como resultado de uma variedade de estímulos celulares (WAUGH; WILSON, 2008), essa interleucina tem sido descrita como participante ativa nas fases da aterosclerose. Isso inclui o recrutamento de neutrófilos e linfócitos T no espaço subendotelial, adesão de monócitos ao endotélio e inflamação vascular (APOSTOLAKIS et al., 2009; VELÁSQUEZ, et al., 2014).

Na década de 90, dois estudos identificaram que os macrófagos são a principal fonte de IL-8 em placas ateroscleróticas e há uma produção ainda maior dessa citocina em comparação aos monócitos sanguíneos normais (APOSTOLOPOULOS; DAVENPORT; TIPPING, 1996). Da mesma forma, um ano depois, Liu, Hulten e Wiklund (1997) detectaram níveis elevados de IL-8 em células espumosas.

Também está implicada em uma reação inflamatória, aguda e crônica, na parede do vaso, por mediar a liberação dos monócitos da MCP-1 e da IL-6 e participar no aumento de moléculas de adesão nos leucócitos e células endoteliais. Bem como na indução da infiltração leucocitária dentro do endotélio vascular (SCHOMIG et al., 2006).

Há provável relação entre a obesidade e a maior liberação de IL-8 em pacientes que apresentam obesidade abdominal elevada. Esses achados sugerem a possibilidade da conexão da elevação da IL-8 com o aumento da adiposidade, assim, contribuindo com patologias relacionadas (BRUUN et al., 2004; BOEKHOLDT et al., 2004).

1.3.1.4 Interleucina 12 (IL-12)

A IL-12 é uma importante citocina produzida por células dendríticas, macrófagos e células *natural-killer* (NK). Suas atividades primordiais são exercidas sobre as NK e as células T. Principalmente na diferenciação das células T para o padrão de linfócitos Th1 (facilitam a resposta imune celular ou citotóxica), que participa da ativação de macrófagos (WEN et al., 2006). A partir disso, tem emergido como uma importante via de relação ao diabetes autoimune, assim como a

inflamação crônica, associada com aterosclerose (ALLEVA et al., 2000; HANSSON, 2005).

Em seu estudo Strissel et al. (2010), percebeu que, ao alimentar ratos com uma dieta de alto teor de gordura, houve aumento dessa interleucina no tecido adiposo visceral epididimal dos animais, bem como relação com a ativação de mediadores pró-inflamatórios em macrófagos. Além disso, a produção de IL-12 pode associar-se a um estímulo direto pela resistina, uma adipocitocina pró-inflamatória que mostrou importante elevação dos níveis séricos em ratos obesos (SUÁREZ-ÁLVAREZ et al., 2013).

1.3.1.5 Interleucina 1 β (IL- 1 β)

A interleucina-1 (IL-1) representa uma família importante de citocinas derivadas de células mononucleares biologicamente ativas. Estão envolvidas nas reações inflamatórias e resposta imune. A IL-1 β pertence a essa família. É produzida por monócitos e macrófagos, mas também por outras células, como as musculares lisas, endoteliais e plaquetas ativadas (FRANCISCO; HERNÁNDEZ; SIMÓ, 2006).

Essa citocina, em conjunto com o TNF- α , estimula a produção de IL-6 por células musculares lisas e aumenta a expressão de macrófagos e de moléculas de adesão endoteliais. Facilita a agregação de outras células inflamatórias no endotélio (LAMKANFI; DIXIT, 2009).

1.3.1.6 Interleucina 18 (IL- 18)

A IL-18 também é pertencente à família de citocinas da IL-1. Embora não tenha a atividade pirogênica da IL-1 β , é conhecida, principalmente, pelas suas funções biológicas, que são: a mais potente indutora da produção e secreção do interferon-gama (IFN- γ); e, de induzir a produção de IL-12 e TNF- α e de favorecer a liberação de interleucinas anti-inflamatórias como a IL-10, IL-4, IL-5 e IL-13. Também se encontra envolvida na indução de quimiocinas: moléculas de adesão celular e na síntese do óxido nítrico (HAW; LAMKANFI; KANNEGANTI, 2010).

Como a maioria das citocinas, apresenta ação pleiotrópica, envolvida em importantes funções regulatórias na resposta imune. Sendo assim, considerada um

marcador inflamatório (HUNG et al., 2005). Tem recebido interesse especial em pesquisas, em relação ao seu papel na patogênese da aterosclerose, pois as citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , TNF- α e IL-6, induzem a expressão da IL-18 por macrófagos (FRANCISCO; HERNÁNDEZ; SIMÓ, 2006).

Níveis elevados de IL-18 também foram detectados em lesões ateroscleróticas em seres humanos e pode indicar instabilidade da placa (MALLAT et al., 2001). Em modelos experimentais, o aumento da expressão de IL-18, resultou no aumento da produção de moléculas de adesão do endotélio, infiltração de macrófagos da parede do vaso sanguíneo e anormalidades vasculares (TAN et al., 2010; NETEA et al., 2006; ELHAGE et al., 2003).

Esta interleucina também é relatada, por ser produzida através de células adiposas (WOOD et al., 2005; OUCHI et al., 2011). No estudo de Esposito et al. (2002) os níveis séricos de IL-18 encontravam-se elevados em indivíduos obesos, havendo um declínio significativo após a perda de peso.

1.3.2 Interleucina anti-inflamatória

1.3.2.1 Interleucina 10 (IL-10)

Durante a reação inflamatória, citocinas anti-inflamatórias também são produzidas e tendem a modular as vias de sinalização celulares inflamatórias, como a IL-10. Esta é uma citocina pleiotrópica produzida por linfócitos T e B, monócitos e macrófagos. Possui propriedades anti-inflamatórias, cuja principal função é a regulação do sistema imune. Inibe de maneira potente a expressão e/ou a produção de citocinas pró-inflamatórias como o IFN- γ , IL-2, IL-12, TNF- β (YOON et al., 2007).

A IL-10 tem ganhado destaque e pode ter papel importante na fisiopatologia de doenças cardiovasculares. Apresenta uma potente propriedade de inibir a ativação de células inflamatórias e de apresentar um efeito antitrombótico (RAJAPPA; SEM; SHARMA, 2010).

Exerce, também, efeitos anti-aterogênicos durante o desenvolvimento da placa, nas diferentes fases da aterosclerose, uma vez que a aterogênese é iniciada pelo recrutamento de monócitos para a íntima. Segue uma ativação inflamatória que diferencia os monócitos recrutados para macrófagos. Os macrófagos da camada

íntima incorporam-se as LDL, tais como partículas de LDL-ox através de receptores regulados positivamente. Desse modo promove o transporte de colesterol e a formação de células espumosas de no núcleo da placa (HAN; BOISVERT, 2015).

A IL-10 influencia no processo inflamatório local, no interior da lesão aterosclerótica, devido a atividade dos macrófagos. Porém, como sua produção é ocasionada também nestas células, ocorrerá a modulação da reação inflamatória local, tanto nos macrófagos quanto nas células T (HAWRYLOWICZ; O'GARRA, 2005).

Os mecanismos pelos quais a IL-10 pode proteger contra a aterogênese caracterizam-se em cinco aspectos gerais da função de macrófagos: 1) têm propriedades anti-inflamatórias; 2) pela inibição de metaloproteinases da matriz (MMPs) e o fator tissular (FT); 3) característica anti-apoptótica; 4) efeitos sobre a polarização de macrófagos; 5) a modulação do metabolismo dos lipídios (AIT-OUFELLA et al., 2011).

Segundo Nishida et al. (2007) a IL-10 tem propriedades anti-inflamatórias multifacetadas, como a inibição da atividade de macrófagos e células T e efeito protetor contra aterogênese. A adiponectina, que é uma importante adipocina anti-inflamatória, induz a expressão de IL-10 em macrófagos humanos. Aparentemente, parte dos efeitos anti-aterogênicos da adiponectina são mediados pela IL-10 (SPERETTA; LEITE; DUARTE, 2014).

Lopes et al. (2010) demonstraram que em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), uma diminuição na concentração plasmática de IL-10 foi correlacionada positivamente com uma piora no quadro.

1.4 ESTRESSE OXIDATIVO

As espécies reativas de oxigênio (ERO) são moléculas com número ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica, o que lhe concede alta reatividade. Durante o metabolismo celular aeróbio, o oxigênio sofre redução, resultando na formação de água. Durante esse processo, cerca de 2 a 3% desse oxigênio molecular sofre redução incompleta. Origina intermediários reativos, tais como o radical superóxido (O_2^-), hidroperoxil ($HO_2 \cdot$), hidroxil (OH) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (FERREIRA et al, 1997).

Em condições normais, as ERO no organismo são neutralizadas por substâncias antioxidantes. Agem enzimaticamente e detoxificam antes da ocorrência de uma lesão. Frente a isso estão a glutathiona peroxidase (GPx), a catalase (CAT) e a superóxido dismutase (SOD). Quando isso não ocorre, há um desequilíbrio no balanço redox. Cria-se assim um estado denominado de estresse oxidativo, com efeitos deletérios, relacionados com a etiologia de várias doenças, tais como as cardiopatias e a aterosclerose (HALLIWELL, 2006; VASCONCELOS et al., 2007).

O papel do estresse oxidativo na SM e aterosclerose é bem relatado (CERIELLO; MOTZ, 2004) devido a disfunção endotelial em pacientes obesos ser mediada também pelo estresse oxidativo (URAKAWA et al., 2003). Assim como em pacientes com SM (FORD et al., 2003; GRATAGLIANO et al., 2008). Heitzer et al. (2001) relatam que o aumento do estresse oxidativo é responsável por uma parcela significativa de disfunção endotelial. O aumento da produção de radicais livres derivados de oxigênio, tais como (O_2^-) tem sido associado à redução da função vasomotora endotelial, em modelos experimentais de aterosclerose.

A produção de EROs aumentam com o acúmulo de gordura, pois os AGL ativam sua produção através do tecido adiposo. Estimulam o NADPH-oxidase e diminuem a expressão das enzimas anti-oxidantes (FURUKAWA et al., 2004). Quando os tecidos adiposos são expostos ao estresse oxidativo, há diminuição na adiponectina (SOARES et al., 2005). Por isso, na SM, há o aumento da produção de EROs, como resultado de níveis elevados de citocinas inflamatórias (OTANI, 2011).

Alguns dos biomarcadores sanguíneos de estresse oxidativo, são utilizados para avaliar os danos causados pelas ERO. A peroxidação lipídica (LPO) avalia o estresse oxidativo, pela reação dos radicais livres (RL) com os lipídeos insaturados presentes nas membranas. Resulta na formação de hidro ou lipoperóxidos, altamente reativos e pode iniciar uma cascata oxidativa, com severos danos a integridade dessa membrana. Nessa reação ocorre à liberação de produtos de degradação de ácidos graxos, como o malondialdeído (MDA). A quantificação desse composto tem sido utilizada para avaliar a extensão do dano oxidativo (MARNETT, 1999).

As enzimas antioxidantes servem como linha primária de defesa na destruição dos RL, a CAT é uma delas. Apresenta a função de catalisar a redução do peróxido de hidrogênio a água e oxigênio (FERREIRA et al, 1997).

1.5 INDICADORES DE GORDURA VISCERAL

Existem diversos indicadores de obesidade central e total. O IMC é o mais utilizado em estudos populacionais para avaliar a obesidade total, porém para a obesidade central existem outros índices que a avaliam. A gordura visceral possui um efeito deletério sobre parâmetros metabólicos e hemodinâmicos. Representa um elo importante entre as diversas facetas da SM (VASQUES et al., 2010). É considerada como um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (NICKLAS et al., 2006).

Desde a década de 40, há interesse sobre a importância da obesidade abdominal, em relação ao desenvolvimento de doenças crônicas. Estudos apontam uma associação entre o aumento da adiposidade abdominal e distúrbios metabólicos (LUKSIENE et al. 2015; DESPRÉS et al. 2008; WAJCHENBERG, 2000; FUJIMOTO et al. 1999; LARSSON et al. 1984; VAGUE, 1956).

Surgem então métodos alternativos para avaliar a distribuição da gordura abdominal, que podem determinar, de forma indireta, a identificação de indivíduos com excesso de gordura abdominal visceral, os susceptíveis ao desenvolvimento de doenças metabólicas e aos eventos cardiovasculares (HELKE; ABBASI; REAVEN, 2006).

Dentre os métodos antropométricos atualmente utilizados, para estimar a gordura visceral (além da CC, que é estabelecida nos critérios de SM) estão a: Relação Cintura-Estatura (RCEst) (VALDEZ et al., 1993) e o Índice de Conicidade (Índice C) (HO et al., 2003). Possuem características de facilidade aplicação, baixo custo, não invasivos, com boa acurácia e precisão. Por isso, de maior aplicabilidade tanto na prática clínica quanto em estudos epidemiológicos (VASQUES et al. 2009).

A RCEst compreende a razão entre a CC (cm) e a estatura (cm). Essa razão sugere que a CC de um indivíduo não deve ser superior à metade do valor da sua estatura (KOCH et al., 2007). Baseia-se no pressuposto de que, para determinada estatura, há um grau aceitável de gordura armazenada na porção superior do corpo. Alguns autores afirmam a influência da estatura na magnitude da CC, ao longo do crescimento e também na vida adulta (VASQUES et al., 2010; PARIKH et al., 2007).

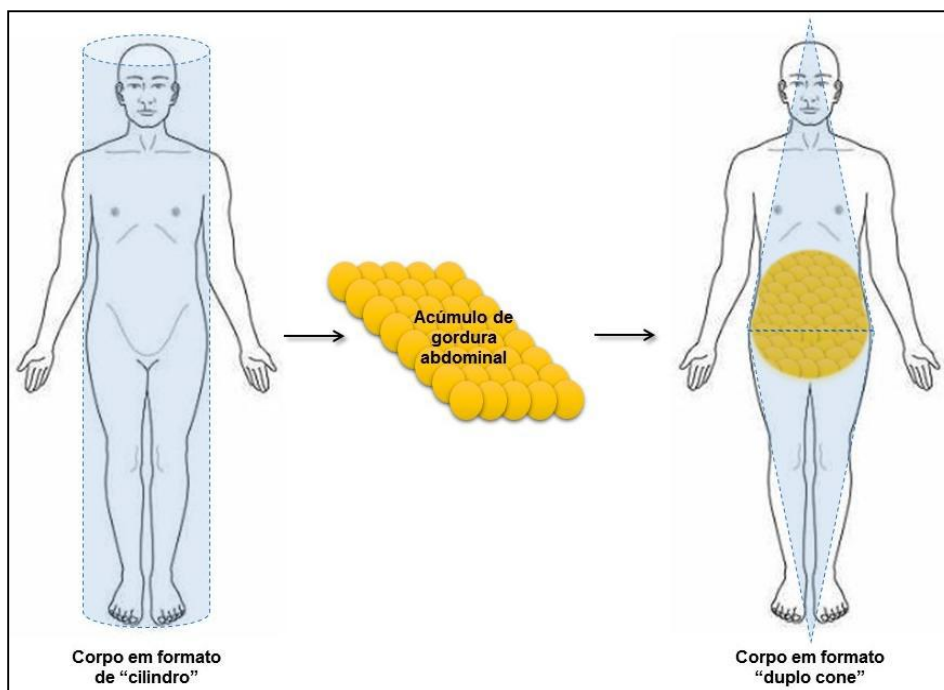
Ashwell e Hsieh (2005) identificaram um ponto de corte único (0,5), que indica risco a saúde para homens e mulheres, em diferentes ciclos de vida e grupos

étnicos. Assim, permite sua utilização em populações diferenciadas. Este ponto de corte também foi sugerido em outros estudos (KOCH et al., 2008; ASHWELL; HSIEH, 2005; HSIEH; YOSHINAGA; MUTO, 2003).

A RCEst tem sido descrita como um indicador antropométrico de distribuição de gordura visceral para identificar o risco cardiovascular (CAN, BERSOT, GONEN, 2008; LIN et al., 2002). Alguns estudos demonstraram forte associação desse método antropométrico, com o risco coronariano elevado, sendo maior do que em outros indicadores de antropometria (LUKSIENE et al., 2015; KOCH et al., 2008).

Proposto por Valdez et al (1991), o Índice C representa um indicador de obesidade abdominal. Pitanga e Lessa (2005) o consideram o indicador de obesidade central, que melhor discrimina o elevado risco coronariano no sexo masculino.

Esse índice baseia-se no pressuposto de o perfil morfológico do corpo humano, ao acumular gordura central, apresenta formato de duplo cone, enquanto os indivíduos com menor gordura abdominal exibem formato de cilindro (Figura 2) (CORDEIRO et al., 2010). Utiliza como variáveis o peso, a estatura e a circunferência da cintura. Valdez et al. (1993) sugere a faixa teórica de 1,00, no qual o perfil morfológico é similar ao de um cilindro, indicando baixo risco. Já valores aproximados a 1,73 o perfil é similar a de um duplo cone. O calcula faz-se através da seguinte equação: circunferência da cintura (m)/[0,109 x $\sqrt{(\text{peso (kg)}/\text{altura (m)})}$].

Figura 2 - Representação do índice de conicidade

Fonte: Adaptado de Cordeiro et al (2010)

Portanto, a SM, o processo inflamatório e a adiposidade abdominal parecem exercer um papel crítico no desenvolvimento e na progressão de fatores de risco cardiometabólicos. O processo aterosclerótico decorre, não apenas do acúmulo de lipídeos, mas também como uma consequência da disfunção endotelial e da ativação do sistema inflamatório. A associação da aterosclerose com a inflamação leva a busca de marcadores envolvidos no processo inflamatório e que possam prever o risco de DAC grave.

A alta prevalência de indivíduos com SM e o potencial risco que estão sujeitos, estimulou essa pesquisa, uma vez que não existem dados consistentes na literatura e em nossa população, que apresenta características étnicas e regionais distintas de outras partes do mundo, cujos resultados poderão contribuir para melhorar o entendimento dessa situação e fornecer elementos para definir estratégias e elaborar propostas de atenção à saúde da população.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil das citocinas em pacientes com síndrome metabólica e doença arterial coronariana (DAC) grave

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o perfil de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-18, IL-6, IL-8, IL-12 e TNF α) e da IL-10 entre os grupos de pacientes com SM, com e sem doença isquêmica cardíaca grave e controle;
- Avaliar as variáveis de estresse oxidativo (TBARS e catalase) nesses pacientes;
- Correlacionar as interleucinas com os dados bioquímicos e antropométricos de cada grupo.

2.3 METODOLOGIA

2.3.1 Delineamento do estudo

Este estudo caracterizou-se como um estudo observacional do tipo transversal controlado com abordagem descritivo-analítica.

2.3.2 População

A população que integrou a casuística desse estudo foi originária do Ambulatório de Risco Metabólico do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUC/RS (HSL-PUC/RS).

2.3.3 Seleção e critérios de elegibilidade

A seleção da amostra caracterizou-se como não probabilística, de forma consecutiva. Avaliou-se o paciente que, no dia do processo de seleção, encontrava-se em consulta no Ambulatório Cardiometabólico do HSL/PUC-RS. Realizou-se entre os períodos de março de 2013 a outubro de 2014, nas quintas-feiras, horário de funcionamento deste ambulatório. Após a triagem, houve a abordagem individual, onde se apresentou o delineamento do estudo e realizou-se o convite para participação deste.

2.3.4 Amostra

A amostra apresenta-se em três grupos independentes. O grupo 1(G1) caracteriza-se por pacientes com diagnóstico de SM, sem DAC grave. O grupo 2 (G2) com o mesmo diagnóstico, porém os indivíduos apresentaram DAC grave. E o grupo 3 (G3), grupo controle, sendo constituído por pacientes hígidos – sem critérios de SM ou outras comorbidades.

Para determinação do tamanho mínimo de amostra, inicialmente, assumiu-se o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$), e um poder amostral de 90% ($\beta=0,10$), para ser detectada uma diferença de 0,7 unidades de desvio padrão entre os três grupos.

O resultado foi de 50 pacientes em cada grupo. Em função de limitações observadas no transcorrer da abordagem dos investigados, o número de casos alcançou o máximo de 30 integrantes por grupo, totalizando 90 indivíduos. Dentre as limitações estão os rígidos e limitantes critérios de inclusão, bem como a escassez de recursos materiais e humanos.

O número de pacientes reduziu o poder amostral ($1-\beta$) de 90 % para 80% ($\beta=0,20$), não implicando no comprometimento da validade dos resultados obtidos. Buscando reduzir as fontes de viés possivelmente inerente a esse estudo, realizou-se a estratificação criteriosa das amostras por sexo. Essa estratificação visou à comparação entre os indivíduos, segundo as variáveis objetivadas no presente estudo.

2.3.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse estudo os pacientes que preencheram os seguintes critérios:

- Para os três grupos: condição geral - pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, que aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A);

- Para o G1 e G2: condição geral e apresentar diagnóstico de SM, segundo critérios do *International Diabetes Federation* (2005);

- Para o G2: condição geral, apresentar diagnóstico de SM e DAC grave, sendo considerado para esse diagnóstico: história prévia de infarto agudo do miocárdio (IAM), confirmada por eletrocardiograma, cintilografia miocárdica ou cineangiocoronariografia; cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) prévia; revascularização por cateter (angioplastia com ou sem colocação de *stent*); pacientes com no mínimo 03 meses de intervalo entre o evento cardiovascular/necessidade de revascularização percutânea ou cirúrgica e a seleção;

- Para o G3: condição geral e pacientes hígidos.

2.3.5 Critérios de exclusão

Para exclusão do estudo considerou-se outras patologias que cursam com participação do sistema imune, com conseqüente produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como: hipotireoidismo, doenças auto-imunes, insuficiência renal, hepatopatias, neoplasias, gota, sepse e síndrome da imunodeficiência adquirida.

2.3.6 Aspectos éticos

Os pacientes formalizaram sua adesão ao estudo após a explicação detalhada dos objetivos e procedimentos da pesquisa, da leitura e da assinatura do TCLE. Obteve-se a adesão, de cada um dos participantes, antes de sua inclusão.

Esse estudo embasou-se em preceitos éticos, como rege a Declaração de Helsinki e da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Foi submetido e aprovado pela Comissão Científica do Hospital São Lucas – HSL/PUCRS e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, sob o parecer nº 261.855.

2.3.7 Implementação do estudo

Para a aplicação deste projeto foram realizadas as seguintes etapas descritas e detalhadas a seguir:

Utilização de fármacos: foi realizado através do relato dos pacientes e da análise dos prontuários.

Antropometria: o peso e a altura foram aferidos em balança de plataforma mecânica, com capacidade máxima de 150 kg (divisão de 100 g) e segundo protocolos preconizados pelo protocolo do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN (BRASIL, 2008):

- Peso: foi verificado se a balança estava calibrada. Após foi posicionado o avaliado, que estava descalço e com roupas leves. Sobre a plataforma da balança e apoiado no centro, orientou-se ao paciente para ficar ereto, com o peso corporal igualmente distribuído em ambos os pés, como os pés junto e os braços estendidos ao longo do corpo, estando totalmente parado. Realizou-se a leitura e o registro da medida obtida. Foram feitas duas medidas sucessivas, em que deveriam estar

próximas de 100g uma da outra, para se obtivesse maior veracidade do resultado. Para a finalização e obtenção do resultado final, calculou-se a média aritmética dessas duas medidas.

- Altura: os avaliados foram colocados em pé, descalços, com os calcanhares juntos, braços soltos e posicionados ao longo do corpo, com as palmas das mãos voltadas para as coxas, pernas retas, ombros relaxados e cabeça no plano horizontal de Frankfurt. Os calcanhares, a panturrilha, as nádegas, a escápula e a parte posterior da cabeça estavam encostadas à superfície vertical do antropômetro, respeitando as dificuldades individuais. Foi solicitado ao avaliado que respirasse profundamente, segurando a respiração e mantendo a postura ereta. Finalizando a aferição, o participante desencostou-se da parede para assim ser realizada a leitura e anotado o resultado.

A avaliação do estado nutricional foi realizada através do IMC. Para o cálculo desse indicador utilizou-se as medidas de peso e altura, de acordo com a seguinte fórmula: $IMC = \text{peso (kg)}/\text{altura (cm)}$. Os pontos de corte de IMC adotados foram os preconizados pela *World Health Organization* - WHO (1995): baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$); eutrofia ($IMC 18,5 \text{ Kg/m}^2 - 24,99 \text{ Kg/m}^2$); sobrepeso ($IMC 25 \text{ Kg/m}^2 - 29,99 \text{ Kg/m}^2$) e obesidade ($IMC \geq 30,00 \text{ Kg/m}^2$). Para participantes idosos, foi determinado, segundo classificação proposto por Lipschitz (1994): desnutrido: $IMC < 22 \text{ kg/m}^2$; eutrofia: IMC entre 22 – 27 Kg/m^2 e obesidade: $IMC > 27 \text{ Kg/m}^2$.

- Circunferência da cintura (CC): obtida durante a expiração normal. Utilizou-se uma fita métrica flexível e inelástica, com extensão de 2m, de escala milimétrica. A medida foi tomada no ponto médio, entre a última costela e a crista ilíaca. Os pontos de corte adotados para CC foram os preconizados pelo *International Diabetes Federation* (2005).

- Relação Cintura/Estatura (RCEst): determinada pela divisão da CC (cm) pela altura (cm). O ponto de corte utilizado como parâmetro foi 0,5, segundo Aswell e Hsieh (2005).

- Índice de conicidade (Índice C): calculado pela fórmula $\text{circunferência da cintura (m)}/[0,109 \times \sqrt{(\text{peso (kg)}/\text{altura (m)})}]$, com variação de 1,0 – 1,73 (VALDEZ et al, 1993; VALDEZ, 1991).

Análises laboratoriais: após a triagem, abordagem e avaliação nutricional, foi efetuada a coleta sanguínea, através de punção venosa de 10 mL de sangue de periférico, sendo 5 mL em tubo contendo EDTA como anticoagulante e 5 mL em tubo sem anticoagulante. Os tubos foram centrifugados a 2000 rpm, por 10 minutos, separando-se soro e plasma, respectivamente, que foram, posteriormente, congelados (-80°C) separadamente, em alíquotas de 0,5 mL, em microtubos para análises posteriores.

O CT, HDL e TG foram avaliados através do método colorimétrico enzimático, em equipamento automático (Modelo BioSystems 310), de acordo com as recomendações do fabricante do kit Labtest®. Para o cálculo do LDL-c, foi utilizada a fórmula de Friedewald:

LDL colesterol mg/dL= Colesterol total - HDL - (TG/5) (válida para valores de TG menores que 400mg/dL)

Análise de citocinas: foi utilizado para a quantificação das citocinas IL-8, IL-12, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-18 e IL-10, o kit BD™ *Cytometric Bead Array (CBA) - Human Inflammatory Cytokines*. Sete populações de *beads* com distintas intensidades de fluorescência são conjugadas com um anticorpo de captura específico para cada citocina, misturadas para formar o CBA e lidas no canal FL3 do citômetro de fluxo. As populações de *beads* foram visualizadas de acordo com as suas respectivas intensidades de fluorescência: da menos brilhante para a mais brilhante. No CBA, as *beads* de captura das citocinas são misturadas com o anticorpo de detecção e depois incubadas com as amostras para formar o ensaio "em sanduíche". O mesmo procedimento foi realizado para a obtenção da curva-padrão. Os tubos foram homogenizados e incubados por três horas, em temperatura ambiente, no escuro. Os resultados foram gerados em gráficos e tabelas utilizando-se o software CellQuest (BD).

Avaliação de marcadores de estresse oxidativo:

- **Avaliação da taxa de peroxidação lipídica:** foi avaliada pela mensuração das substâncias reativas ao ácido tiobárbiturico (TBARS). Baseia-se na reação de duas moléculas do TBARS com uma de malondialdeído (MDA), produzindo um complexo de coloração rósea que pode ser quantificado pela leitura em espectrofotômetro.

Para a determinação das concentrações de TBARs, as amostras de soro foram colocadas em Eppendorf® gelados contendo 1,5 ml de tampão fosfato 0,05 N (composição, em g/L: KH₂PO₄, 1,34 e NaHPO₄·2H₂O, 7,1), homogeneizadas em Polytron® e centrifugadas durante cinco minutos a 10.000 rpm. Após foi realizado a leitura através de um espectrofotômetro, em um comprimento de onda de 532nm. Foi utilizado para esta dosagem o kit da Cayman Chemical® (Michigan, EUA).

- Mensuração de substância antioxidante – CATALASE: foi determinada em aparelho de espectrofotometria com comprimento de onda de 230nm a 30°C, avaliando-se o consumo de H₂O₂ por 8 minutos. O meio de reação continha 10µL de plasma, tampão Trisaminometano/EDTA (concentração final de 50nM e 250nM respectivamente), pH 8,0 e 900µM de H₂O₂ (concentração final de 9,0nM). Para os cálculos de concentração, utilizou-se o valor 0,071M·1cm⁻¹ como coeficiente de extinção molar do H₂O₂. A concentração de catalase foi expressa por ng/mL de plasma. Foi utilizado para esta dosagem o kit da Cayman Chemical® (Michigan, EUA).

A parte experimental deste estudo foi realizada no Laboratório de Pesquisa em Biofísica Celular e Inflamação da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUC/RS.

2.3.8 Análise estatística

O processamento da base de dados foi feito utilizando o software Excel® para Windows®. As análises estatísticas realizadas pelo software SPSS *Statistical Package for Social Sciences* versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2010). Para critérios de decisão estatística adotou-se o nível de significância de 5%.

A organização dos resultados deu-se através da estatística descritiva, com valores de média, erro padrão e mediana. A distribuição de normalidade foi verificada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* com correção de *Lillifors*. As variáveis categóricas foram apresentadas pelas distribuições absoluta e relativa.

Na comparação das variáveis contínuas entre os grupos utilizou-se a Análise de Variância (*One Way*) / Correção de *Welch – Post Hoc Tukey*. O emprego desse conjunto de testes mostrou-se robusto, pois foi gerado paralelamente ao teste de *Kruskal Wallis – Post Hoc Dunn*, em que se obtiveram os mesmos resultados.

Quando a comparação ocorreu entre os grupos e as variáveis categóricas, fez-se uso dos testes Qui-quadrado de *Pearson* ou Exato de *Fisher* (simulação de Monte Carlo). Na comparação de dois grupos principais – G1 e G2 - em relação aos medicamentos empregaram-se os testes Qui-quadrado de *Pearson*, com correção de continuidade ou exato de *Fisher*. A relação de linearidade entre as interleucinas e as variáveis antropométricas e bioquímicas foi estimada através do coeficiente de correlação de *Pearson*.

Para identificar os fatores de maior impacto, com a finalidade de descrever o desfecho: DAC severa, implementou-se a técnica de Análise de Regressão Logística Binária (método *Stepwise*) por blocos: antropometria e interleucinas, com seleção dos estratos por características comuns das variáveis. Vale salientar que os indicadores de *Odds Ratio* (*OR*) com valores inferiores a 1 no resultado da regressão logística foram convertidos por meio da fórmula “1/valor da *OR*”, com a intenção de facilitar a interpretação do índice como fator de proteção.

2.4 RESULTADOS

Nesse estudo, os resultados apresentados referem-se a uma amostra de 90 observações, distribuídas entre três grupos independentes, com 30 indivíduos em cada. Para o G1, a amostra compreendeu um grupo de pacientes com SM e sem DAC grave. No G2, apresentam-se pacientes com SM e com DAC grave. O G3 refere-se ao grupo controle, com indivíduos hígidos.

Ao analisar os dados sociodemográficos, observou-se que em relação ao sexo, houve distribuição semelhante entre os grupos, em virtude do pareamento, sendo: 63,3% (n=19) mulheres e 36,7% (n= 11) homens. A maior média de idade foi no G1 com 64,3 e a menor foi no G3 com 49,5.

Na avaliação do estado nutricional, segundo a classificação do IMC, foi necessário realizar uma divisão entre indivíduos adultos e idosos, pois os pontos de corte são diferenciados. Nos grupos G1 e G2, entre os adultos não houve pacientes com eutrofia. Porém as características de sobrepeso resultaram em: 60,0% (n=6) do G1 e em 38,5% (n=5) do G2. Quanto à obesidade esta alcançou 40,0% (n=4) dos pacientes do G1, 61,5% (n=8) do G2 e sem ocorrência dessa classificação no grupo controle, em que todos os indivíduos eram eutróficos. Nos pacientes idosos, a característica de eutrofia acometeu 25,0% (n=5) no G1 e em 35,3% (n=6) no G2. No G3 esta característica ocorreu em sua totalidade. Para a obesidade houve prevalência no G1 em 75,0% (n=15) e 64,7% (n=11).

Ao comparar os grupos estudados frente à antropometria e indicadores de obesidade central, observou-se diferenças significativas em relação ao IMC, RCEst e na CC (sexo feminino), as médias foram mais elevadas nos grupos G1 e G2 quando comparadas ao grupo G3 ($p<0,001$). Em relação ao CC para o sexo masculino, o G1 diferiu significativamente do G3 ($p<0,003$), mas não diferiu do G2 (Tabela 3).

Em relação aos pontos de corte para a CC e o Índice C, todos os grupos apresentaram valores acima dos parâmetros. Na RCEst, somente um paciente, pertencente ao grupo controle, ficou abaixo do ponto de corte.

Tabela 3 – Características sociodemográfica, antropométricas, laboratoriais e do uso de medicamentos segundo os grupos

Variáveis	Grupos			p
	G1 (n=30) Média±EP	G2 (n=30) Média±EP	G3 (n=30) Média±EP	
Idade (anos)	64,3±1,4a	61,5±1,4a	49,5±1,3b	<0,001¥
Faixa Etária*				
Ate 59 anos	10 (33,3)	13 (43,3)	26 (86,7)	<0,001¥
60 anos ou mais	20 (66,7)	17 (56,7)	4 (13,3)	
Sexo*				
Feminino	19 (63,3)	19 (63,3)	19 (63,3)	>0,999€
Masculino	11 (36,7)	11 (36,7)	11 (36,7)	
Dados antropométricos				
IMC (kg/m ²)	30,6±0,8a	30,1±0,7a	24,0±0,5b	<0,001¥
CC (cm)				
Feminino	100,7±3,1a	99,9±3,4a	86,7±0,6b	0,001¥
Masculino	112,0±2,6a	106,0±2,2ab	101,2±0,5b	0,003¥
RCEst	0,64±0,01a	0,63±0,01a	0,55±0,006b	<0,001¥
Índice C	1,36±0,02	1,35±0,02	1,34±0,01	0,724¥
Dados laboratoriais				
CT (mg/dL)	190,9±10,7a	158,5±6,5b	174,9±5,3ab	0,018¥
HDL (mg/dL)				
Feminino	48,2±3,4	46,3±2,3	52,8±2,3	0,232¥
Masculino	33,9±2,5c	41,8±1,3b	50,1±1,9a	<0,001¥
TG (mg/dL)	283,0±46,1a	204,3±19,3ab	125,0b±3,8b	0,001¥
LDL (mg/dL)	128,9±6,6a	101,7±3,7b	113,6±1,7a	<0,001¥
Glicose (mg/dL)	130,0±9,94a	145,5±11,97a	98,15±0,95b	0,001¥
Diagnóstico*				
HAS	30 (100,0)	30 (100,0)	---	>0,999€
DM2	18 (60,0)	25 (83,3)	---	0,079€
Fármacos em uso*				
Betabloqueadores	22 (73,3)	29 (96,7)	---	0,026£
Antiagregantes plaquetários	20 (66,7)	29 (96,7)	---	0,003£
Estatina	28 (93,3)	30 (100,0)	---	0,492£
IECA/BRA	27 (90,0)	26 (86,7)	---	1,000£
Hipoglicemiantes orais	13 (43,3)	17 (56,7)	---	0,302£
Insulina	5 (16,7)	8 (26,7)	---	0,347£

*Resultado apresentado da forma n (%).

EP: Erro padrão.

¥: Análise de Variância One Way – Post Hoc Tukey, onde médias seguidas de letras iguais, na mesma linha, não diferem a uma significância de 5%.

€: Teste Qui-quadrado de Pearson.

£: Teste Exato de Fisher.

Fonte: autora (2016).

Quanto aos resultados dos dados laboratoriais, em relação ao CT verificou-se que a média no G1 foi significativamente maior quando comparada ao G2 ($p < 0,018$). Porém ambos não diferem do G3. Para o HDL, nos dados em relação ao sexo feminino não ocorreram diferenças significativas. No entanto para o sexo masculino a diferença significativa apontou que os três grupos diferem entre si, sendo a média mais elevada observada entre o G2 e o G3, e a menor média no G1 ($p < 0,001$). Em relação aos níveis séricos de TG, o G1 apresentou uma média superior quando comparada ao G3 ($p = 0,001$). Entre G1 e G3 não houve diferença do G2.

Para os valores de LDL, a diferença significativa apontou que as médias do G1 e G3 mostraram-se mais elevadas quando comparadas ao G2 ($p < 0,001$). Sobre os níveis de glicose a diferença significativa apontou médias maiores no G1 e G2 quando comparados ao G3 ($p = 0,001$) (Tabela 4).

Quanto aos medicamentos utilizados pelos grupos com SM, se observou diferença significativa entre os grupos em relação ao uso de beta-bloqueadores e antiagregantes plaquetários.

Na tabela 4, observam-se os resultados da análise estatística comparativa entre as médias e medianas para as variáveis interleucina (pró-inflamatória e anti-inflamatória) e estresse oxidativo. Os resultados referentes a IL-8, IL-12, TNF- α , IL-6 e IL-10 apontaram diferença significativa entre os grupos.

Para a IL-8, a diferença significativa apontou médias superiores no G1 ($23,56 \pm 2,6$; $p < 0,05$) e no G2 ($23,32 \pm 3,3$; $p < 0,05$) quando comparados ao G3 ($14,61 \pm 2,2$) ($p = 0,018$). Entre G1 e G2 as médias não diferiram.

Foram observados na comparação das interleucinas pró-inflamatórias IL-12, TNF- α e a IL-6, que o G1 apresentou média superior ao G3 ($p = 0,003$), ($p = 0,002$) e ($p = 0,001$) respectivamente. Na IL-12, a média do G1 ($7,74 \pm 1,7$) mostrou-se significativamente mais elevada quando comparada ao G2 ($3,10 \pm 0,8$) e G3 ($2,10 \pm 0,9$) ($p = 0,018$). Para o TNF- α , novamente a média do G1 ($78,35 \pm 14,0$) foi significativamente mais elevada quando comparada ao G2 ($39,98 \pm 8,3$) e G3 ($26,80 \pm 7,0$) ($p = 0,007$). E para a IL-6, a média do grupo G1 ($6,50 \pm 1,3$) também foi significativamente mais elevada quando comparada ao G2 ($2,96 \pm 0,6$) e G3 ($1,80 \pm 0,7$) ($p = 0,010$). Para estas três interleucinas, entre o G2 e o G3 as diferenças significativas não se configuraram.

Quanto à citocina anti-inflamatória, IL-10, o G1 apresentou média maior ($10,61 \pm 1,5$; $p < 0,003$) em comparação ao G2 ($5,86 \pm 0,9$; $p = 0,014$) e G3 ($4,14 \pm 0,9$; $p = < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos G2 e G3 quando comparados entre si.

Em relação as IL-1 β e IL-18, as variações detectadas nas médias entre os grupos não se mostraram expressivas, implicando em ausência de diferenças significativas.

Para o TBARS, a média no grupo G3 ($9,00 \pm 0,5$) foi menor ($p < 0,001$) quando comparada a média dos grupos G1 ($24,2 \pm 2,8$; $p = 0,004$) e G2 ($28,20 \pm 3,2$; $p = 0,018$). O G1 e G2 não apresentaram diferença significativa entre si. Quanto a CAT, o G2 apresentou menores valores ($1,03 \pm 0,1$; $p < 0,001$) em relação aos grupos G1 ($1,75 \pm 0,4$; $p = 0,162$) e G3 ($1,91 \pm 0,4$; $p < 0,05$).

Tabela 4 – Medidas de tendência central e de variabilidade para IL (8, 12, TNF- α , 6, 1 β , 18 e 10) e indicadores de estresse oxidativo, segundo os grupos.

Variáveis	GRUPOS						p \neq
	G1 (n=30)		G2 (n=30)		G3 (n=30)		
	Média \pm EP	Mediana (1 ^o -3 ^o quartil)	Média \pm EP	Mediana (1 ^o -3 ^o quartil)	Média \pm EP	Mediana (1 ^o -3 ^o quartil)	
Interleucinas pró-inflamatórias							
IL-8 (pg/ml)	23,56 \pm 2,6a	18,04 (13,51-31,50)	23,32 \pm 3,3a	14,93 (10,29-30,29)	14,61 \pm 2,2b	9,80 (7,94-17,43)	0,018
IL-12 (pg/ml)	7,74 \pm 1,7a	4,97 (0,37-12,84)	3,10 \pm 0,8b	1,16 (0,04-4,72)	2,10 \pm 0,9b	0,04 (0,04-1,05)	0,018
TNF- α (pg/ml)	78,35 \pm 14,0a	56,90 (22,49-108,88)	39,98 \pm 8,3b	22,54 (4,07-61,93)	26,80 \pm 7,0b	15,94 (4,07-29,83)	0,007
IL-6 (pg/ml)	6,50 \pm 1,3a	3,60 (0,70-9,79)	2,96 \pm 0,6b	1,75 (0,02-5,25)	1,80 \pm 0,7b	0,02 (0,002-1,84)	0,010
IL-1 β (pg/ml)	17,46 \pm 3,3	11,63 (5,34-15,71)	13,45 \pm 2,7	11,63 (0,88-21,32)	13,40 \pm 2,7	7,34 (1,99-20,97)	0,583
IL-18 (pg/ml)	214,58 \pm 19,9	186,36 (146,43-264,11)	205,86 \pm 11,9	189,50 (160,11-258,51)	175,70 \pm 18,6	162,43 (114,71-190,01)	0,302
Interleucina anti-inflamatória							
IL-10 (pg/ml)	10,61 \pm 1,5a	9,40 (3,41-15,71)	5,86 \pm 0,9b	4,56 (1,17-8,37)	4,14 \pm 0,9b	2,05 (1,17-5,63)	0,003
Indicadores de estresse oxidativo							
TBARS	24,2 \pm 2,8a	18,60 (13,75-32,10)	28,20 \pm 3,2a	23,50 (4,07-61,93)	9,0 \pm 0,5b	8,25 (6,85-10,63)	<0,0001
CATALASE (ng/mL)	1,75 \pm 0,4a	1,50 (0,69-1,84)	1,03 \pm 0,1b	0,92 (0,46-1,38)	1,91 \pm 0,4a	1,84 (1,15-2,30)	<0,0001

¥: Análise de Variância One Way (correções de Welch) – Post Hoc Tukey, onde médias seguidas de letras iguais, na mesma linha, não diferem a uma significância de 5%.

EP: Erro padrão.

Fonte: autora (2016).

Para testar relação de linearidade entre os dados antropométricos e bioquímicos em comparação as interleucina pró e anti-inflamatórias, foram realizadas a análise de correlação estratificada por grupo. Entre os resultados foram detectados correlações estatisticamente significativas e positivas, somente no G1, entre a IL-18 e as medidas antropométricas: RCEst (Gráfico 1); CC (Gráfico 2) e Índice C (Gráfico 3).

Gráfico 1 – Correlação dos níveis de IL-18 e o indicador RCEst no G1.

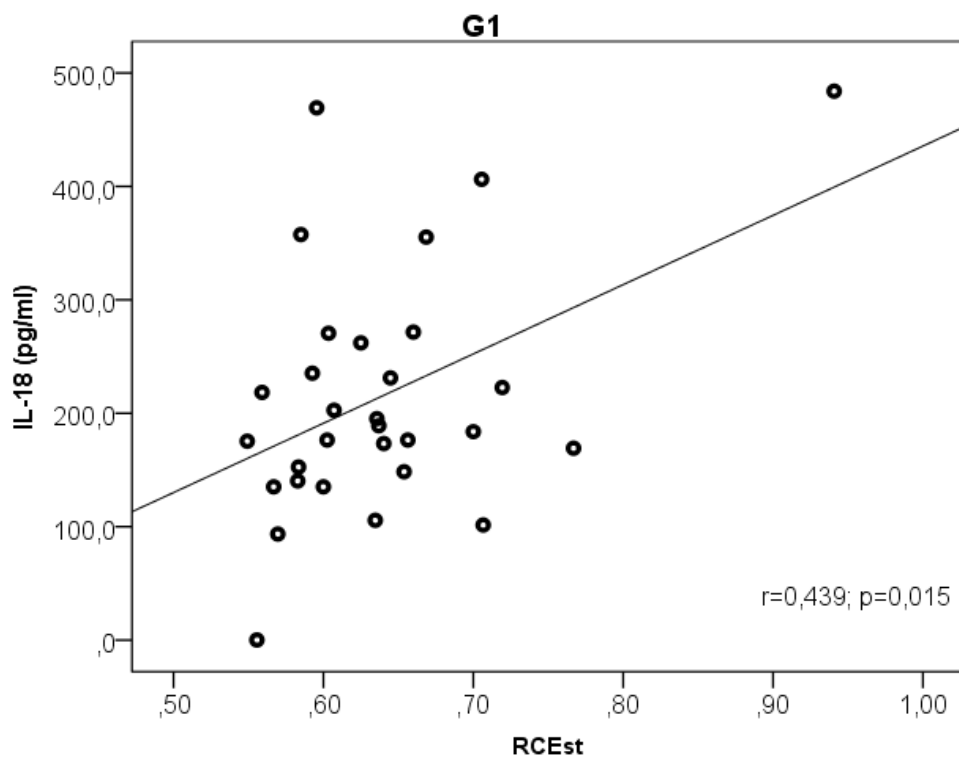


Gráfico 2 – Correlação dos níveis de IL-18 e o indicador CC no G1.

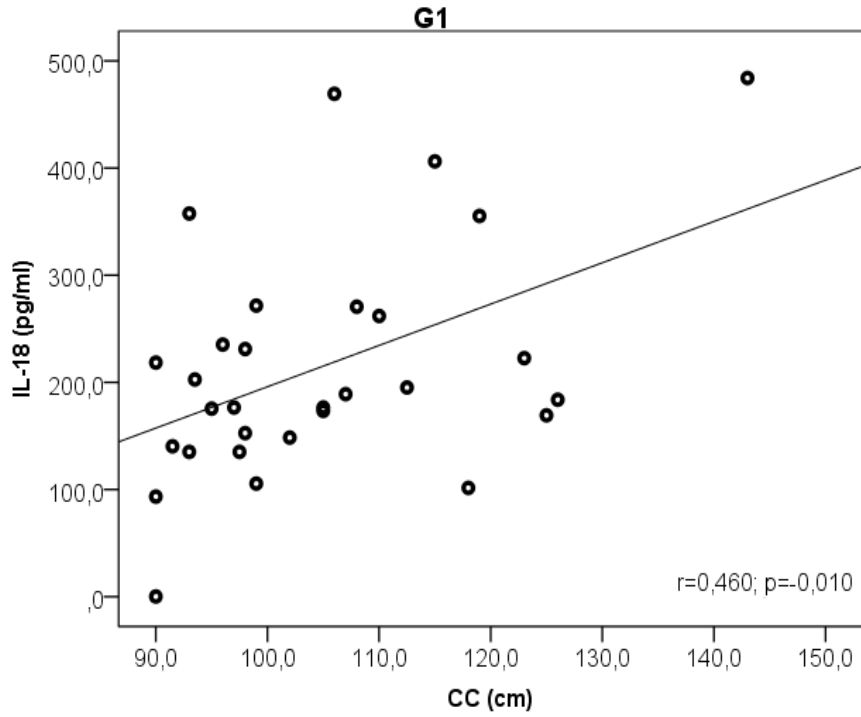
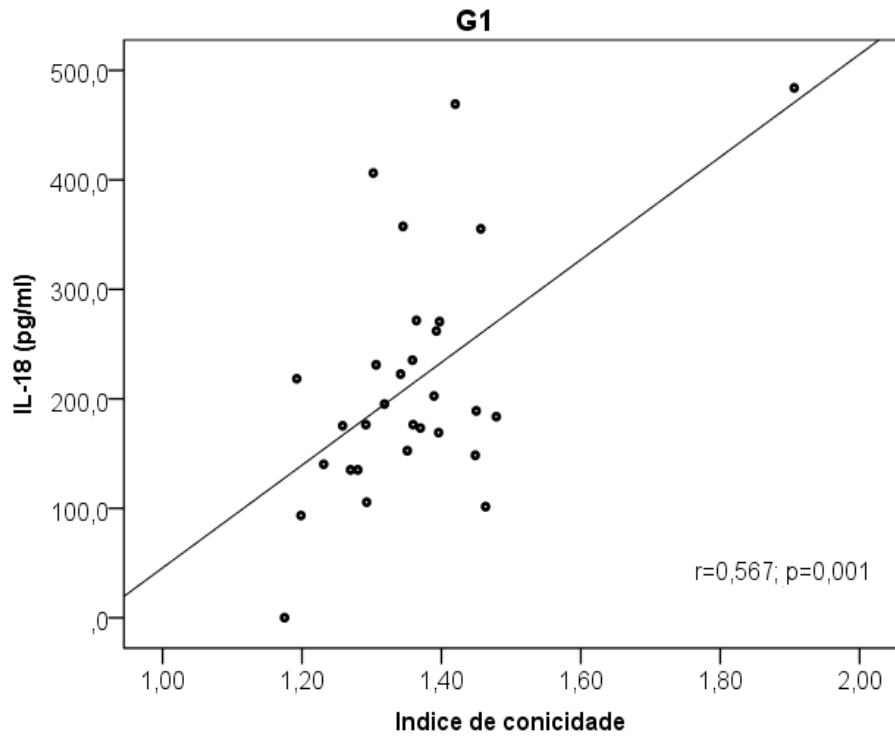


Gráfico 3 – Correlação dos níveis de IL-18 e Índice C no G1



No modelo de regressão logística foi analisado as interleucinas (IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α) e os marcadores antropométricos (IMC, CC, RCEst, Índice C). Verificou-se que em relação às interleucinas, somente a IL-10 mostrou-se significativa para explicar a prevalência de DAC grave sendo apontada como um fator de proteção (OR: 0,896; IC95%: 0,818 – 0,981), ou seja, pacientes com baixos níveis de IL-10 apresentaram 1,12 vezes (inverso do OR – $1/0,896=1,12$) mais chance de desenvolver a doença isquêmica grave quando comparados aos outros pacientes com níveis de IL-10 elevados (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise multivariada de regressão logística binária por blocos para descrever a presença de evento cardiovascular

Variáveis	OR	IC95%	p§	
Dados antropométricos^A				
IMC (kg/m ²)	0,985	0,854	1,137	0,841
CC (cm)	0,936	0,852	1,027	0,162
RCEst	2,174	0,002	2,950	0,224
Interleucinas (IL)^B				
IL-1 β	0,997	0,943	1,054	0,916
IL-12	0,910	0,679	1,219	0,526
IL-6	0,963	0,741	1,253	0,781
IL-10	0,896	0,818	0,981	0,018
IL-8	1,023	0,982	1,066	0,280
IL-18	0,998	0,992	1,004	0,540
TNF- α	1,014	0,979	1,050	0,435

OR: Odds ratio ajustado para as variáveis do modelo;

§: Regressão logística binária por blocos.

Parâmetros dos modelos:

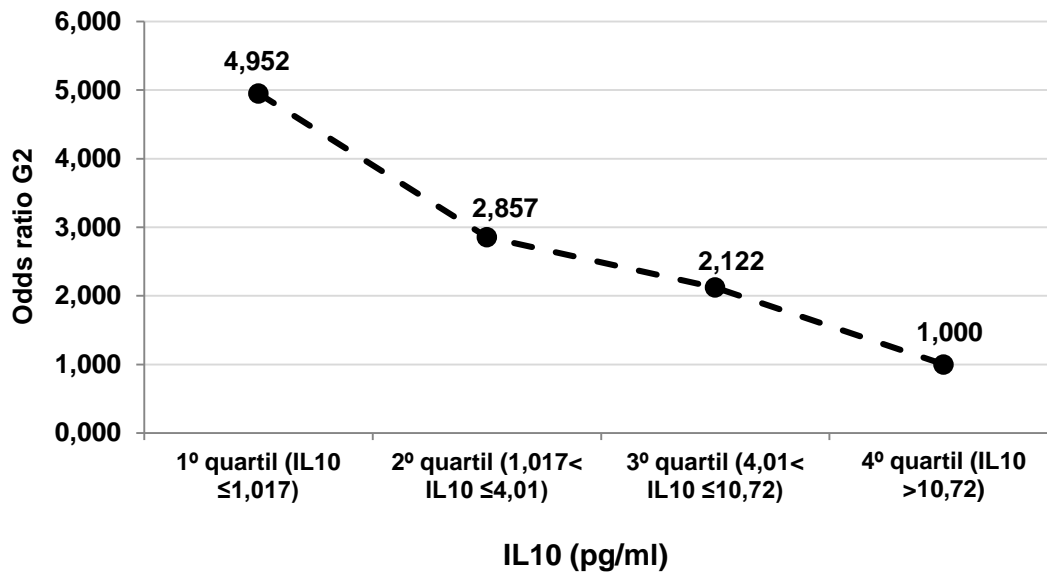
(A) R² de Nagelkerke =0,148; Prova de Hosmer-Lemeshow p = 0,109;

(B) R² de Nagelkerke =0,206; Prova de Hosmer-Lemeshow p = 0,491.

Considerando-se que apenas a IL10 mostrou-se significativa para indicar a prevalência de DAC grave, os valores desta interleucina foram categorizados de acordo

com quartis. No gráfico 4, pode-se verificar que, quanto menores os níveis de IL-10 maior é o risco (OR) para pertencer ao G2. No 1º quartil o risco de apresentar DAC grave foi quase cinco vezes maior quando comparado ao grupo com níveis de interleucina no 4º quartil, que é o grupo com menor probabilidade de desenvolver evento cardiovascular ou necessidade de revascularização.

Gráfico 4 - Odds ratio para separatrizes da IL-10



2.5 DISCUSSÃO

A SM é um problema de saúde pública devido a sua alta prevalência. Apresenta um conjunto de fatores de risco importantes, os quais podem identificar pacientes com chances aumentadas de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica e diabetes tipo 2 (DM2). Estes fatores de risco interligam-se através de aspectos bioquímicos, clínicos, metabólicos e por reações inflamatórias (BARBALHO et al., 2015).

Esse estudo teve como objetivo principal avaliar o perfil das citocinas em pacientes com SM e DAC grave. Os resultados mostraram que existe uma relação entre essas variáveis e o desfecho, pois pacientes que não apresentaram DAC grave obtiveram níveis séricos, de algumas interleucinas pró-inflamatórias elevadas, da mesma forma que a IL-10 (anti-inflamatória). Chang e Leong (2010) afirmam que o estudo sobre esses biomarcadores é importante, no que tange a melhora na precisão do diagnóstico da doença aterosclerótica, como também para fornecer maiores informações sobre essa enfermidade.

Ao analisar os dados demográficos do estudo atual, observou-se que houve predominância do sexo feminino. Fato confirmado ao se comparar com estudos multicêntricos realizados nas populações: oriental (China, Taiwan, and Hong Kong) (HE et al., 2006; GU et al., 2005); na Europa (Dinamarca, Finlândia, França, Itália, Lituânia, Irlanda do Norte, Polônia, Rússia, Escócia, Suécia e País de Gales e Austrália) (VISHRAM et al., 2014; EVANS et al., 2005); nos Estados Unidos da América (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2010) e no Brasil (MOREIRA et al., 2014; MARQUEZINE et al., 2008; NAKAZONE et al., 2007; SALAROLI et al., 2007; OLIVEIRA, SOUZA e LIMA, 2006). Em todos resultou uma prevalência mínima de 37,8% e máxima 51,3%, no sexo feminino para o diagnóstico de SM, frente a uma mínima de 18,3% e máxima 35% no sexo masculino.

Tanto o sexo quanto a idade, interagem na associação entre SM e o risco de DCV. Como nas mulheres, também em pacientes idosos esse risco se apresenta fortemente aumentado (MOTTILLO et al., 2010; GAMI et al., 2007; GALASSI; REYNOLDS; HE, 2006; FORD, 2005; McNEILL et al., 2005; HUNT et al., 2004).

Demonstrou-se nessa pesquisa que nos grupos com SM, diferentemente do grupo controle, houve maior número de pacientes idosos. O estudo de Hildrum et al. (2007), corrobora ao mostrar uma variação na prevalência da SM de 9 a 16% em homens, com idade superior a 40 anos e de 34 a 45% em homens com idades entre 60 a 69 anos. E em correspondentes idades supracitadas, ocorreu uma prevalência em mulheres, de 5 a 8% e de 35 a 46%, consecutivamente.

As classificações do estado nutricional de sobrepeso e obesidade, sobretudo em pacientes que apresentam acúmulo de gordura na região abdominal, apontam maiores chances de desenvolver SM e conseqüentemente aumentam o risco de DCV (PODANG; SRITARA; NARKSAWAT, 2013). Isto pode ser observado nesta amostra, onde houve um predomínio destas classificações nos participantes dos grupos com SM.

Este achado pode ser apoiado por estudos recentes, realizados em diversos países, os quais descrevem que, a maior prevalência da SM ocorre em indivíduos com sobrepeso e obesos, em todas as faixas etárias, levando a maior morbidade e mortalidade (MOREIRA et al., 2014; SY et al., 2014; LIU et al., 2013; AL-DAGHRI et al., 2013).

Apesar da importância dada à CC, é relevante destacar que um IMC elevado não é um fenótipo sem risco. Pelo contrário, deve ficar claro que IMC elevado é preditivo para o aumento da probabilidade de encontrar anormalidades metabólicas. No entanto, para qualquer valor de IMC, avaliar a localização do excesso de gordura corporal, refina a análise do risco, ao se utilizar indicadores específicos para este fim. Sendo a aferição da CC, muito utilizada (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2005; POIRIER, 2007).

Neste estudo objetivou-se também relacionar as interleucinas com os dados bioquímicos e antropométricos de cada grupo. Observou-se que a obesidade central ficou evidente entre os três grupos estudados, principalmente no G1. Esse grupo apresentou uma média bem mais elevada para os três índices analisados. No G2 obteve-se médias semelhantes ao G1 para CC (sexo feminino) e RCEst. Apesar de apresentar um média mais baixa, o grupo controle, figura com índices um pouco elevado para CC (ambos os sexos, principalmente no masculino) e RCEst.

Para justificar tais observações, postula-se que as alterações dos valores de CC entre os grupos, incluindo o controle, ocorrem por considerar como pontos de cortes para a população brasileira, os indicados pela IDF (2005). Isto pode ser reforçado pelo estudo de Lima et al. (2011), os quais concluíram que os pontos de corte, propostos pela IDF (2005), é resultado de um consenso internacional, avalizado pelo Brasil. É recomendada enquanto outros valores específicos para nossa população não sejam estabelecidos.

A CC apresentou-se tanto nesta pesquisa, como em outras como um marcador de risco cardiometabólicos. Confirma-se isso apoiado em estudos como: o IDEA (BALKAU et al., 2007), o qual se associa a outros trabalhos como: o INTERHEART (YUSUF et al., 2004, 2005) que objetivou o desfecho do IAM; estudos prospectivos em homens americanos no estudo *Health Professional's Follow-Up Study* (WANG et al., 2005) e em mulheres no *Nurses Health Study* (CAREY et al. 1997). Todos encontraram consistente associação entre a CC e o DM, e em todos os estágios das DCV. Estes dados epidemiológicos são suportados também por estudos com modelos experimentais, em que a gordura visceral apresenta positiva associação com a inflamação e distúrbios da insulina e homeostase da glicose (BOUCHER et al. 2005).

Ao avaliar e analisar os outros índices de avaliação de gordura visceral, a amostra atual mostrou que os valores da RCEst foram muito similares nos grupos de indivíduos com SM. Isto reforça a relação deste indicador com os fatores de risco, ocasionados pela presença desta síndrome. Estudos que apoiam este achado foram realizados em Taiwan, com pacientes de ambos os sexos, incluindo adultos e idosos, em que observou-se forte associação da RCEst com hipertensão arterial, intolerância à glicose, diabetes e dislipidemias (LIN et al., 2002; HUANG et al., 2002). Também Ho, Lam e Janus (2003) e He et al. (2012) observaram que a RCEst apresentou-se como melhor indicador antropométrico de obesidade para discriminar fatores cardiometabólicos.

Apesar do Índice C, segundo Cordeiro (2010) se apresentar como um bom parâmetro para avaliar o acúmulo de gordura abdominal, nessa amostra não foi observado relação entre os grupos e a SM.

Dados interessantes surgiram neste trabalho, ao relacionar os indicadores antropométricos e as interleucinas. Somente no G1, a RCEst, a CC e o Índice C foram positivamente correlacionadas com a IL-18. Esse resultado propõe que há possível relação entre a adiposidade abdominal e biomarcadores pró-inflamatórios. Neste caso, especificamente com a IL-18. Hung et al. (2005), descreveram que níveis de IL-18 elevadas podem estar ligada a fatores de risco cardiometabólicos, pois em seu estudo houve correlação entre essa interleucina e a CC. No estudo de Blankenberg et al. (2002) seus resultados mostraram uma associação dos níveis plasmáticos de IL-18, com a morte cardiovascular em pacientes com DAC e com eventos coronarianos em homens aparentemente saudáveis.

Os pacientes do G1 apesar de estarem possivelmente em risco pode-se perceber que há uma atividade biológica protetora evitando o desfecho. Em que para essa amostra postula-se que seja a IL-10. A IL-18 é considerada uma potente indutora da produção de IL-12 e TNF- α , o que favorece a liberação de interleucinas anti-inflamatórias, como a IL-10 (HAW; LAMKANFI; KANNEGANTI, 2010; FRANCISCO; HERNÁNDEZ; SIMÓ, 2006).

Diferentemente destes achados, a correlação da obesidade visceral com a IL-6 e o TNF- α está bem estabelecida. O tecido adiposo, dentre outras funções que exerce, é uma fonte de adipocitocinas, como a adiponectina e citocinas inflamatórias tais como a interleucina a IL-6 e a TNF- α , que contribuem para a resistência à insulina, atividades pró-inflamatórias e aterogênicas, estado hipertensivo e obesidade visceral (LEAL; MAFRA, 2013; CAMPANA et al., 2014; MIRAGLIA et al., 2015). Möller et al (2015) encontraram em seu estudo que os níveis de TNF- α e IL-6, estão aumentados nos adipócitos intra-abdominais.

No presente estudo, o perfil lipídico apresentou valores referenciais desejáveis para o CT e para o HDL (no sexo feminino) em todos os grupos. Porém no G1, destaca-se uma média de alterações para os níveis sanguíneos de HDL (no sexo masculino). Quanto ao LDL, no grupo com SM e com evento cardiovascular, os níveis encontravam-se ótimo e desejável para o G1, pois a maioria dos pacientes utilizam estatinas (inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A - HMG CoA redutase).

A redução do LDL-c por estatinas permanece sendo a terapia mais validada por estudos clínicos para reduzir a incidência de eventos cardiovasculares (XAVIER et al., 2013; BAIGENT et al., 2010). Esse medicamento também reduz os níveis plasmáticos de TG e elevam os níveis de HDL-C.

Em relação aos níveis de TG os grupos com SM, mostraram valores acima dos recomendados (≥ 150 mg/dl). As estatinas atuam na redução dos TG mediante o aumento da expressão de LDL-R e, conseqüentemente, pela remoção de lipoproteínas ricas em TG do plasma. Porém, nesta amostra fatores tanto ambientais quanto constitucionais podem estar influenciando nestes níveis inadequados.

O nível sérico de glicose em ambos os grupos com SM, apresentaram-se acima do preconizado, sendo mais elevado nos paciente que já tiveram um evento cardiovascular. Isto demonstra que a RI ou DM2 encontram-se como um fator de risco para doenças cardiovasculares. A ação da hiperglicemia sobre os vasos sanguíneos e a resistência insulínica, a qual se apresenta como um distúrbio metabólico se manifesta por redução na utilização da glicose pelo músculo esquelético periférico (HOTAMISLIGIL, 2006) e tem sido fortemente associado à disfunção endotelial, preditivo de uma doença aterosclerótica (SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006). Indivíduos com DM2 possuem comumente, uma dislipidemia aterogênica, caracterizada por valores elevados de triglicérides e baixos de HDL-colesterol, assim como de LDL-colesterol (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2005).

Nesse estudo mensuraram-se, simultaneamente, os níveis plasmáticos de sete citocinas. Dentre as quais seis pró-inflamatórias e uma anti-inflamatória. Foi demonstrado que quatro dessas: IL-8, IL-12, TNF- α e IL-6 e uma anti-inflamatória (IL-10), encontram-se com níveis mais elevados nos pacientes do G1.

Ao analisar isoladamente os resultados de cada uma, pode-se perceber que a IL-8, em ambos os grupos que apresentam SM, encontram-se níveis elevados. Esse resultado se justifica pelo fato dessa interleucina desempenhar um papel importante na migração de monócitos no espaço subendotelial, processo crucial para o início das fases da aterosclerose (APOSTOLAKIS, et al., 2009).

Estudos corroboram ao apresentá-la como um poderoso preditor independente de outras citocinas, como da PCR, pois é produzida por vários tipos de células

(endotélio vascular, células musculares lisas vasculares e monócitos do sangue periférico) envolvidas na aterosclerose (INOUE et al., 2008). Kim et al. (2006) demonstrou que níveis elevados de IL-8 relacionam-se a índices também alterados de IMC, CC, IL-6, PCR e HOMA. Demonstram que o tecido adiposo visceral libera mais do que o subcutâneo e a IL-8 circulante é elevada na obesidade.

No estudo de Shin et al. (2009), pacientes com insuficiência cardíaca e SM apresentaram níveis plasmáticos de IL-8 ($p < 0.05$) significativamente maiores do que naqueles sem SM. Também a IL-8 aparece relatada em alguns estudos com uma forte atuação em pacientes hipertensos (MARTYNOWICZ et al., 2014).

Observou-se que níveis elevados das IL-12, TNF- α e IL-6, foram encontrados em pacientes do grupo com SM e sem DAC grave. Justificável pela estreita relação dessas interleucinas com a resistência à insulina e a obesidade. Resultados apoiados por um recente estudo experimental, que demonstrou consistente relação entre o DM e os níveis de IL-12. A glicemia elevada e DM2 foram apresentadas como promotores na expressão do gene dessa citocina e assim na estimulação da apoptose das células- β do pâncreas (WEAVER, NADLER, TAYLOR-FISHWICK, 2015).

No estudo de Wen et al. (2006), níveis elevados de glicose elevada induziram a um aumento significativo na expressão de RNAm de citocinas pró-inflamatórias importantes, incluindo IL-1 β , IL-6, IL-12 e TNF- α . Além da indução a um aumento expressivo da produção dos níveis de IL-12, produzido por macrófagos. Outros trabalhos sugerem que a glicose apresenta uma forte relação na indução de IL-12, a qual pode estar envolvida tanto em curto, como a longo prazo, nas complicações vasculares relacionadas ao diabetes (CHU et al., 2014; Wu et al., 2010; WEGNER et al., 2008; HAUER et al., 2005).

Existe uma forte relação entre a IL-12 e o TNF- α , pois a IL-12 é uma citocina com a capacidade de induzir a síntese de IFN- γ , células T e células NK (*Natural Killer*) (TRINCHIERI, 2003). Em que IFN- γ é um mediador chave na liberação de TNF- α por macrófagos ativado classicamente (ODEGAARD; CHAWLA, 2008). Em alguns estudos pode-se verificar que em pacientes obesos, quando há um consumo de dieta hiperlipídica, são ativadas células pró-inflamatórias TH1 e macrófagos, com consequente produção de IFN- γ , TNF- α e IL-12 (SCHMIDT et al., 2015; KINTSCHER et

al. 2008; LUMENG; BODZIN; SALTIEL, 2007). Enquanto que a diferenciação de células T *naïve* em TH2 têm suas atividades reduzidas pela redução das interleucinas anti-inflamatórias, dentre elas a IL-10 (SCHIPPER et al. 2012).

O TNF- α é uma citocina potente que induz a produção de IL-6, principalmente em indivíduos obesos. Enquanto que IL-4, IL-5, IL-12, IL-13 e IFN- γ elevam-se na presença da SM, onde destaca-se um aumento expressivo da IL-12, em indivíduos, que além de apresentarem obesidade, não praticam atividade física (SUÁREZ-ÁLVAREZ et al., 2013)

Bulló et al. (2003) realizaram um estudo com 100 sujeitos de ambos os sexos, e a análise de seus resultados sugerem que leptina e TNF- α , encontram-se aumentados na obesidade e induzem a produção de IL-6, PCR e outros fatores inflamatórios de fase aguda. Concluíram que há uma relação positiva de PCR, IL-6 e outros reagentes da fase aguda com vários componentes do perfil lipídico, suportando assim a hipótese de que a inflamação desempenha um papel direto na etiologia da doença cardiovascular.

Ainda, segundo Bennet et al. (2006) os níveis elevados de TNF- α estão associados com o risco aumentado de IAM. Relata também que indivíduos obesos com níveis elevados desta interleucina e portadores de polimorfismos, são particularmente suscetíveis.

Em relação a presente amostra estudada, os pacientes que foram acometidos pelo evento cardiovascular (DAC grave), apresentaram níveis séricos de IL-6 com uma média mais baixa, semelhante ao do grupo controle. Isso pode ser explicado devido à estabilização do quadro desses pacientes, através de monitoramento e tratamento clínico otimizado. Também por essa citocina ser relatada em alguns estudos que níveis elevados estão presentes nas fases aguda da DAC.

Corroboram com este estudo os resultados encontrados por O'Malley et al. (2001), onde em sua pesquisa, os pacientes instáveis, em comparação aos controles (pacientes saudáveis), mostraram níveis significativamente maiores de IL-6 na internação, seguidos por queda em três meses, quando os níveis de IL-6 em ambos os grupos tornaram-se similares. Mouco et al. (2006) analisaram níveis de IL-6 entre pacientes com evento cardiológico (angina recorrente, re-hospitalização e infarto do miocárdio) e um grupo controle com indivíduos saudáveis, com similar sexo e idade.

Identificaram que pacientes com evento obtiveram uma diminuição significativa nos níveis de IL-6 entre a alta hospitalar e os três meses de seguimento.

Anderson et al. (2013) encontraram um aumento destes níveis no momento do IAM e em 24h após. E que a elevação da PCR-us 24 h após IAM é secundário e reflete que a IL-6 estimulou sua produção hepática como um reagente de fase aguda. Gomes, Macêdo Neto e Bispo (2009), observaram que homens aparentemente saudáveis, apresentando níveis elevados de IL-6, estão associados ao risco aumentado de futuras isquemias miocárdicas. No estudo de Ridker et al., 2000, os níveis séricos elevados de IL-6 foram associados a um risco aumentado de um futuro IAM em homens saudáveis. Por isto, tem sido referido como um fator de risco independente para a DAC, considerada um bom marcador inflamatório de aterosclerose (KLEEMANN; ZADELAAR; KOOISTRA, 2008).

Em relação à análise do estresse oxidativo neste estudo, o TBARS foi avaliado e apresentou-se elevado tanto no G1 como no G2, o que indica que nestes pacientes suas células estão sofrendo danos oxidativo. Este marcador avalia o dano oxidativo através da reação dos radicais livres com os lipídeos presentes na membrana e que iniciam uma reação oxidativa, a peroxidação lipídica (MARNETT, 1999). Por outro lado, os níveis de CAT encontram-se também elevados, confirmando que da mesma forma que estes pacientes podem estar sofrendo danos celulares, há uma produção de substâncias e/ou atividades antioxidantes que estão protegendo as suas células destes danos. Isso implica na sugestão de que, como os níveis de IL-10 também estão elevados no G1, há uma ação anti-inflamatória, possivelmente também anti-aterogênica.

Apesar de, nos últimos anos, a grande maioria dos estudos sobre DCV ter se concentrado nas citocinas pró-inflamatórias, atualmente as citocinas anti-inflamatórias, em especial a IL-10, tem ganhado destaque e podem ter um papel importante na fisiopatologia da SM e DCV.

Esta proposta é reforçada pelo recente estudo, Kishore et al. (2015), o qual indica que a IL-10 apresenta atividade na regulação da autofagia patológica pela ativação das vias de sinalização do PI3K / Akt / mTORC1. Como a autofagia excessiva ou deficiente contribui para o desenvolvimento da remodelação cardíaca patológica,

agentes que manipulam as vias de sinalização para regular a autofagia durante o estresse patológico.

Estudos em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) encontraram baixos níveis séricos de IL-10 associados ao risco aumentado de eventos cardiovasculares futuros. Níveis elevados de IL-10 com uma redução desses eventos (JUN et al., 2014; DOMINGUEZ-RODRIGUEZ et al., 2007). Estudos em animais, observações em seres humanos, mostraram que os níveis IL-10 foram menores nos SCA, em comparação com aqueles que tinham angina estável. Também que níveis de IL-10 têm alguma implicação no prognóstico da doença da artéria coronária (SMITH et al., 2001).

Em outro trabalho Petska et al. (2004), relata que a IL-10 é uma citocina anti-inflamatória, que inibe a produção de uma variedade de citocinas inflamatórias e está fortemente associada com melhor prognóstico entre aqueles pacientes com síndromes isquêmicas agudas. Segundo Petersen e Pedersen (2005), concentrações fisiológicas de IL-6 parecem estimular o aparecimento na circulação das citocinas anti-inflamatórias: receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra) e IL-10.

Em uma meta-análise realizada por Kleemann, Zadelaar e Kooistra (2008) revelaram que existem indícios em que a inflamação vascular local e as citocinas expressas em placas ateroscleróticas, revelaram que há um equilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias e que este equilíbrio é crucial no desenvolvimento de lesões. Entre as citocinas anti-inflamatórias relatadas encontra-se a IL-10, considerada, com efeito, ateroprotetor ao neutralizar a atividade de citocinas inflamatórias produzidas pelo Th1 (ROBERTSON, HANSSON, 2006).

Por fim, algumas questões permanecem por serem esclarecidas. Não está claro como a atividade anti-inflamatória da IL-10 atua no estado inflamatório de um indivíduo. Mais pesquisas são necessárias para poder elucidar o quanto estes dois biomarcadores podem influenciar no organismo de pacientes com SM ou na atuação de risco cardiometabólico. E também para definir em qual estágio de desenvolvimento da placa esta relação entre interleucinas pró e anti-inflamatórias está atuando, e também em que fases, aguda ou crônica.

2.5.1 Limitações

Entre as limitações, podemos citar o tamanho amostral que fez parte de um grupo inicial oriundo do Ambulatório Cardiometabólico do HSL/PUCRS. Também avaliamos apenas alguns marcadores inflamatórios implicados na SM e não a sua totalidade, entre eles o PCR-US, LDL-ox pequenas e densas e outras citocinas por reduzida disponibilidade de recursos disponíveis. Entendemos que mesmo com essas limitações conseguiu-se demonstrar em uma população de pacientes com SM e com e sem doença isquêmica cardíaca grave algumas associações entre determinados marcadores inflamatórios e desfechos cardiovasculares.

Mais estudos são necessários para melhor definir o papel das citocinas nos mecanismos fisiopatológicos de progressão da doença aterosclerótica em pacientes com SM.

3 CONCLUSÃO

Os achados deste estudo permitiram formular as seguintes conclusões:

1) As citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-12 e TNF- α) apresentaram níveis significativamente maiores nos indivíduos com SM e sem DAC grave quando comparados ao grupo com SM e DAC grave;

2) Nenhuma diferença significativa foi evidenciada com relação aos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e IL-18) entre os grupos com SM;

3) Houve correlação entre a IL-18 com a CC, a RCEst e o Índice C nos pacientes com SM, sem evento.

4) A IL-10 apresentou níveis significativamente maiores nos indivíduos com SM sem eventos cardiovasculares quando comparados ao grupo com SM e com evento cardiovascular. Sugere-se a ocorrência de uma atividade anti-inflamatória e anti-aterogênica desta citocina.

REFERÊNCIAS

- AHA. American Heart Association - Metabolic Syndrome — Statistics. 2010; <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1260809371480FS15META10.pdf>. (acessado em abril, 2015).
- AIT-OUFELLA, H. et al. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 31, n. 5, p. 969-979, 2011.
- ALBERTI K. G. M. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v.120, p.1640–1645, 2009.
- ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, n.15, p.539-553, 1998.
- AL-DAGHRI, N. M. et al. Selected dietary nutrients and the prevalence of metabolic syndrome in adult males and females in Saudi Arabia: a pilot study. **Nutrients**, v. 5, p. 4587–4604, 2013.
- ALLEVA, D. G. et al. Aberrant macrophage cytokine production is a conserved feature among autoimmune prone mouse strains. **Diabetes**, v. 49, p. 1106–1115, 2000.
- ANDERSON, D. R. et al. IL-6 and its receptors in coronary artery disease and acute myocardial infarction. **Cytokine**, v. 62, p. 395–400, 2013.
- ANDERSON, P. J. et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord**, v.25, n. 12, p.1782-1788, Dec. 2001.
- APOSTOLAKIS, S. et al. Interleukin 8 and cardiovascular disease. **Cardiovasc. Res.**, v. 84, n. 3, p. 353-360, 2009.
- APOSTOLOPOULOS, J.; DAVENPORT, P.; TIPPING, P. G. Interleukin-8 production by macrophages from atheromatous plaques. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 16, p. 1007-1012, 1996.
- ASHWELL, M.; HSIEH, S. D. Six reasons why the waist-to-height ratio is rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. **Int. J. Food Sci. Nutr.**, v. 56, n. 5, p. 303-307, Aug. 2005.

AZEVEDO, S.; VICTOR, E. G.; OLIVEIRA, D. C. Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral. **Rev. Bras. Clin. Med.**, São Paulo, v. 8, n. 6, p. 520-526, Nov-Dec. 2010.

BAHIA, L. et al. O Endotélio na Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, n. 2, p. 291-303, 2006.

BAIGENT, C. et al. Cholesterol Treatment Trialist's (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. **Lancet**, v. 376, n. 9753, p. 1670-1681, 2010.

BARBALHO, S. M., et al. Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável? **J. Vasc. Bras.**, v. 14, n. 4, p. 319-327, Out. 2015.

BARRETO-FILHO, J. A. S. Síndrome metabólica: um estado pró-trombótico. **Revista da Sociedade de Cardiologia de São Paulo**, v. 14, n. 4, p. 590-595, 2004.

BENNET, A. M. et al. Association of TNF-alpha serum levels and TNFA promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction. **Atherosclerosis**, v. 187, n. 2, p. 408–414, 2006.

BJÖNTORP, P. Liver triglycerides and metabolism. **In. J. Ob.**, v. 19, p.839-840, 1995.

BLANKENBERG, S. et al. AtheroGene Investigators. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. **Circulation**, v.106, p. 24 –30, 2002).

BOEKHOLDT, S. M. et al. IL-8 Plasma Concentrations and the Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women - The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 24, p.1503-1508, 2004.

BOUCHER, J. et al. Adipokine expression profile in adipocytes of different mouse models of obesity. **Horm. Metab. Res.**, v. 37, p. 761–767, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Protocolos do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN na assistência à saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde.** Departamento de Atenção Básica.– Brasília:Ministério da Saúde, 2008.

BROWNING, L. M.; HSIEH, S. D.; ASHWELL, M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. **Nutrition Research Reviews**, v. 23, p. 247–269, 2010.

BRUCE, K. D.; BYRNE, C. D. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. **Postgrad Med J**, v.85, p.614–621, 2009.

BRUUN, J. M. et al. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 286, p. 8-13, 2004.

BULLÓ, M. et al. Systemic Inflammation, Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor, and Leptin Expression. **Obesity Research**, v. 11, n. 4, Apr. 2003.

CAMPANA, E. M. G. et al. Pressão Arterial na adolescência. Adipocinas e Inflamação no adulto jovem. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 102, n. 1, p. 60-69, . 2014.

CAN, A. S.; BERSOT, T. P.; GONEN, M. Anthropometric indices and their relationship with cardiometabolic risk factors in a sample of Turkish adults. **Public Health Nutrition**, v. 12, n. 4, p. 538–546, 2008.

CAREY, V. J. et al. Body fat distribution and risk of non-insulindependent diabetes mellitus in women. The Nurse's Health Study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 145, p. 614–619, 1997.

CARR, D. B. et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. **Diabetes**, v.53, n.8, p.2087-2094, 2004.

CERIELLO, A.; MOTZ, E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 24, n. 5, p. 816–823, 2004.

CHAN, D.; LEONG, L. N. Biomarkers in acute myocardial infarction. **BMC Medicine**, v. 8, n. 34, p. 1-11, 2010.

CHU, C. M. et al. Glucose Increases Interleukin-12 Gene Expression and Production in Stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells of Type 2 Diabetes Patients. **Biomed.**

CINTI, S. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. **Journal of Lipid Research**, v. 46, n. 11, p. 2347-2355, 2005.

CORDEIRO, A. C. et al. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein–energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 25, p. 562-568, 2010.

DANESH, J. et al: Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. **PLoS Med.**, v. 5, n. 4, p. 600-610, 2008.

DEPRÉS, J. P. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. **Arteriosclerosis**, v. 10, p. 497-511, 1990.

DESPRÉS, J. P. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? **Ann. Med.**, v.38, p. 52– 63, 2006.

DESPRÉS, J.; LEMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. **Nature**. v. 444, p. 881-887, Dec. 2006.

DESPRÉS, J.; LEMIEUX, I. et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 28, p.1039-1049, 2008.

DESROCHES, S.; LAMARCHE, B. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 32, n. 1, p. 23–32, 2007.

DINH, W. et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. **Cardiovasc. Diabetol.**, v. 8, n. 58, p. 1-7, 2009.

DOMINGUEZ-RODRIGUEZ, A. et al. Soluble CD40 ligand: interleukin-10 ratio predicts in-hospital adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. **Thromb. Res.**, v. 121, p. 293-299, 2007.

ELHAGE, R. et al. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. **Cardiovasc. Res.**, v. 59, p. 234–240, 2003.

ESPOSITO, K. et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. **JAMA**, v. 289, p. 1799–1804, 2003.

ESPOSITO, K. et al. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. 3864-3866, 2002.

EVANS A. et al. MORGAM (an international pooling of cardiovascular cohorts). **Int. J. Epidemiol.**, v. 34, p. 21–27, 2005.

FERREIRA-HERMOSILLO, A. et al. Inflammatory cytokine profile associated with metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes. **J. Diabetes Res.**, p. 1-7, 2015.

FORD, E. S. et al. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the third national health and nutrition examination survey. **Diabetes**, v. 52, n. 9, p. 2346-2352, 2003.

FORD, E. S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 28, p. 1769–1778, 2005.

FRANCISCO, G.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. **Clin. Chim. Acta.**, v. 369, p. 1-16, 2006.

FUJIMOTO, W. Y. et al. Visceral Adiposity and Incident Coronary Heart Disease in Japanese-American Men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. **Diabetes Care**, v. 22, p. 1808-1812, 1999.

- FURUKAWA, S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **J. Clin. Invest.**, v. 114, p. 1752-1761, 2004.
- GALASSI, A.; REYNOLDS, K.; HE, J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease. A meta-analysis. **Am. J. Med.**, v. 119, p. 812–819, 2006.
- GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D.; KARNIELI, E. The metabolic syndrome--from insulin resistance to obesity and diabetes. **Med. Clin. North Am.**, v. 95, p. 855-873, 2011.
- GAMI, A. S. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v.49, p. 403–414, 2007.
- GARCIA-SALAS, J. M. et al. Interleukin-6 as a predictor of cardiovascular events in troponin-negative non-ST elevation acute coronary syndrome patients. **Int. J. Clin. Pract.**, v. 68, p. 294–303, 2014.
- GEORGE, K. et al. The metabolic syndrome - a new worldwide definition **The Lancet**, v. 366, n. 9491, p.1059–1062, 2005.
- GEORGIPOULOS, G. et al. Metabolic syndrome, independent of its components, affects adversely cardiovascular morbidity in essential hypertensives. **Atherosclerosis**, v. 244, p. 66-72, 2016.
- GINSBERG, H. N.; ZHANG, Y.-L.; HERNANDEZ-ONO, A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. **Archives of Medical Research**, v. 36, n. 3, p. 232–240, 2005.
- GIORGINO, F.; LAVIOLA, L.; ERIKSSON, J. W. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from *in vivo* and *in vitro* studies. **Acta Physiol Scand.**, v. 183, p. 13-30, 2005.
- GOMES, F. et al. Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 94, n. 2, p. 273-279, 2010.
- GOMES, M. A. M.; MACÊDO NETO, N. C.; BISPO, I. G. A. Interleucina-6, moléculas de adesão intercelular-1 e microalbuminúria na avaliação da lesão endotelial. **Rev. SOCERJ**, v. 22, n. 6, p. 398-403, 2009.
- GOODPASTER, B.H. et al. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. **Diabetes Care**, v. 26, p. 372–379, 2003.
- GRATTAGLIANO, I. et al. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 19, p. 491–504, 2008.
- GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. **Journal of the American College of Cardiology**. v. 47, n. 6, p. 1093–1100, 2006.

GU, D. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. **Lancet**, v. 365, p. 1398-1405, 2005.

HACKAM, G. D.; ANAND, S. S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. **JAMA**, v.290, p. 932-940, 2003.

HAFFNER, S. M. et al. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (Syndrome X). **Diabetes**, New York, v. 41, n. 6, p.715–722, 1992.

HAFNER, D. A. et al. Cytokines and cytokine therapies. (Special issue). **Nat. Rev. Immunol.**, v. 7, p. 423–65, 2007.

HALBERG, N.; WERNSTEDT-ASTERHOLM, I.; SCHERER, P. E. The adipocyte as an endocrine cell **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**. v. 37, n. 3, p. 753–768, 2008.

HALLIWELL, B. Proteasomal dysfunction; a common feature of all neurodegenerative diseases? Implications for the environmental origins of neurodegeneration. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 8, p. 11-12, 2006.

HAN, X.; BOISVERT, W. A. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function. **Thromb. Haemost.**, v. 113, p.1-8, 2015.

HANSSON, G. K. et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. **Circ. Res.**, v. 91, p. 281–291, 2002.

HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 352, p. 1685-1695, 2005.

HARFORD, K. A. et al. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 70, p. 408-417, 2011.

HARTMAN, J.; FRISHMAN, W. H. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. **Cardiol. Rev.**, v. 22, n. 3, p. 147–151, 2014.

HAUER, A. D. et. al. Blockade of interleukin-12 function by protein vaccination attenuates atherosclerosis. **Circulation**, v. 112, p. 1054-1062, 2005.

HÅVERSEN, L. et al. Induction of pro inflammatory cytokines by long-chain saturated fatty acids in human macrophages. **Atherosclerosis**, v. 202, p. 382-393, 2009.

HAW, P. J; LAMKANFI, M.; KANNEGANTI, T. NOD-like receptor signaling beyond the inflammasome. **Eur. J. Immunol.**, v. 40, n. 3, p. 624-627, Mar. 2010.

HAWRYLOWICZ, C. M.; O’GARRA, A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 5, p. 271-283, 2005.

- HE, Y. et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome and its Relation to Cardiovascular Disease in an Elderly Chinese Population. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 8, p.1588–1594, Apr. 2006.
- HE, Y. H. et al. Evaluation of anthropometric indices for metabolic syndrome in Chinese adults aged 40 years and over. **Eur. J. Nutr.**, v. 51, p. 81–87, 2012.
- HEDAYAT, M. et al. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. **Heart Fail Rev.**, v. 15, n. 6, p. 543–562, 2010.
- HEITZER, T. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. **Circulation**, v. 104, n. 22, p. 2673-2678, 2001.
- HELKE, M. F. F.; ABBASI, F.; REAVEN, G. M. Comparison of Body Mass Index Versus Waist Circumference with the Metabolic Changes That Increase the Risk of Cardiovascular Disease in Insulin-Resistant Individuals. **Am. J. Cardiol.**, v. 98, p. 1053-1056, 2006.
- HILDRUM, B. et al. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. **BMC Public Health**, v. 7, n. 220, p. 1-9, 2007.
- HO, S. Y.; LAM, T. H.; JANUS, E. D. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. **Ann. Epidemiol.**, v. 13, n. 10, p. 683-689, 2003.
- HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, p. 860-867, 2006.
- HUANG, K. C. et al. Four anthropometric indices and cardiovascular risk factors in Taiwan. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 26, n. 8, p. 1060-1068, 2002.
- HUANG, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. **Disease Models & Mechanisms**, v.2, p.231-237, 2009.
- HUANG, P. L. Unraveling the links between diabetes, obesity, and cardiovascular disease. **Circ. Res.**, v. 96, p. 1129-1131, 2005.
- HUNG, J. et al. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 25, p. 1268-1273, 2005.
- HUNT, K. J. et al. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. **Circulation**, v. 110, p. 1251–1257, 2004.
- INOUE, T. et al. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. **International Journal of Cardiology**, v. 124, p. 319–325, 2008.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14, 2005:

http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf (acessado em abril, 2015).

JACOBS, M et al. Low-grade inflammation can partly explain the association between the metabolic syndrome and either coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study. **European Journal of Clinical Investigation**. v. 39, n. 6, p. 437-444, 2009.

JANSSEN, I.; KATZMARZYK, P.T.; ROSS, R. Body mass index, waist circumference, and health risk. **Arch. Intern. Med.**, v.162, p. 2074–2079, 2002.

JUN, L. et al. Serum interleukin-10 levels and adverse events in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Chin. Med. J.**, v. 127 (1), 2014.

KABIR, M et al. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v.288, p. 454-61, 2005.

KAHN, R. et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetologia**, Berlin, v. 48, n. 9, p. 1684-1699, Sept. 2005.

KANIKOWSKA, D. et al. Age-related limitations of interleukin-6 in predicting early mortality in acute ST-elevation myocardial infarction. **Immun. Ageing**, v. 11, n. 1, p. 1-5, 2014.

KAPLAN, N. M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 149, n. 7, p.1514–1520, 1989.

KAUR, J. A. Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. **Cardiology Research and Practice**, p. 1-21, 2014.

KIM, C. S. et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity related parameters. **International Journal of Obesity**, v. 30, p. 1347-1355, 2006.

KIM, J. A et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. **Circulation**, v. 113, p. 1888-1904, 2006.

KIM, Y. H. et al. Upregulation of Interleukin-8/CXCL8 in Vascular Smooth Muscle Cells from Spontaneously Hypertensive Rats. **Hypertens. Res.**, v. 31, p. 515-523, 2008.

KINTSCHER, U. et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 28, p. 1304-1310, 2008.

- KISHORE, R. et al. Interleukin-10 inhibits chronic angiotensin II-induced pathological autophagy. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 89, p. 203–213, 2015.
- KLEEMANN, R.; ZAELAAR, S.; KOOISTRA, T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. **Cardiovascular Research**, v. 79, p. 360–376, 2008.
- KLEIN, J. et al. Adipose tissue as source and target for novel therapies. **Trends Endocrinol. Metab.**, v.17, n.1, p.1-7, 2006.
- KLEINBONGARD, P.; SCHULZ, R.; HEUSCH, G. TNF- α in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure. **Heart Fail Rev.**, v. 16, p. 49–69, 2011.
- KOCH, E. et al. Razón cintura-estatura como un predictor de mortalidad en población chilena: un estudio de 8 años de seguimiento en la cohorte del proyecto San Francisco. **Revista Chilena de Cardiología**, v. 26, n.4, p. 415-428, 2007.
- KOCH, E. et al. Razón cintura-estatura: Un mejor predictor antropométrico de riesgo cardiovascular y mortalidad en adultos chilenos. Nomograma diagnóstico utilizado en el Proyecto San Francisco. **Revista Chilena de Cardiología**, v. 27, n. 1, p. 23-35, 2008.
- KOH, K. K.; HAN, S. H.; QUON, M. J. Inflammatory markers and metabolic syndrome. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 46, n. 11, p. 1978-1985, 2005.
- KOLOVOU, G. D. et al. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. **The American Journal of the Medical Sciences**. v. 333, n. 6, p. 362–371, 2007.
- KRAJA, A. T. et al. An evaluation of the metabolic syndrome in a large multi-ethnic study: the family blood pressure program. **Nutr. Metab.**, London, v. 2, n. 17, p.1-13, 2005.
- KRANZHÖFER, R. et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.19, p. 1623–1629, 1999.
- LAMKANFI, M.; DIXIT, V. M. Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity. **Immunological Reviews**, v. 227, p. 95-105, 2009.
- LARSSON, B. et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13-year follow-up of participants in the study of men born in 1923. **British Medical Journal**, v. 288, p. 1401-1404, 1984.
- LAU, D. C. W. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. **The American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**. v. 288, n. 5, p. 2031–2041, 2005.
- LEAL, V. O; MAFRA, D. Adipokines in obesity. **Clinica Chimica Acta**, v. 419, p. 87–94, 2013.

LEAN, M. E. J.; HAN, T. S.; MORRISON, C. E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **Brit. Med. J.**, v. 311, p.158–161, 1995.

LEE, S. et al. Hyperproduction of IL-6 caused by aberrant TDP-43 overexpression in high-fat diet-induced obese mice. **FEBS Letters**, v. 589, p. 1825–1831, 2015.

LIBBY, P. et al. Inducible interleukin-1 expression in human vascular smooth muscle cells. **J. Clin. Invest.**, v. 78, p. 1432–1438, 1986.

LIBBY, P. et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. **Circ. J.** v. 74, p. 213–220, 2010.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 32, p. 2045-2051, 2012.

LIMA, L. C. F. et al. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. **Frontiers in Physiology**. v. 6, n. 304, p. 1-15, 2015.

LIN, W. Y., et al. Optimal cut-off values for obesity: using simple anthropometric indices to predict cardiovascular risk factors in Taiwan. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 26, n. 9, p.1232-1238, 2002.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary care**, v. 21, n. 1, p. 55-67, 1994.

LIPTON, B. A. et al. Components of the protein fraction of oxidized low density lipoprotein stimulate interleukin-1 alpha production by rabbit arterial macrophage-derived foam cells. **J. Lipid. Res.**, v. 36, p. 2232–2242, 1995.

LIU, M. et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in a chinese elderly population: 2001–2010. **PLOS ONE**, v. 8, n. 6, p. 1-6, June. 2013.

LIU, Y.; HULTÉN, L. M.; WIKLUND, O. Macrophages isolated from human atherosclerotic plaques produce IL-8, and oxysterols may have a regulatory function for IL-8 production. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 17, p. 317-323, 1997.

LOPES, R. D. et al. Alterações na Produção de IL-10 e TNF- α no Músculo Esquelético em Ratos com Insuficiência Cardíaca Secundária ao Infarto do Miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 94, n. 3, p. 313-320, 2010.

LUKSIENE, D. et al. Anthropometric trends and the risk of cardiovascular disease mortality in a Lithuanian urban population aged 45–64 years. **Scandinavian Journal of Public Health**, v. 43, p. 882–889, 2015.

LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **J. Clin. Invest.**, v. 117, p. 175–184, 2007.

LUNA, R. L. Síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.88, n.5, p.124-126, 2007.

MALLAT, Z. et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. **Circulation**, v. 104, p. 1598-1603, 2001.

MANCIA, G. et al. Impact of different definitions of the metabolic syndrome on the prevalence of organ damage, cardiometabolic risk and cardiovascular events. **J. Hypertens.**, v. 28, p. 999–1006, 2010.

MANFROI, W. C. et al. Infarto Agudo do Miocárdio. Primeira Manifestação da Cardiopatia Isquêmica e Relação com Fatores de Risco. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 78, n. 4, p. 388-91, 2002.

MARQUEZINE, G. F. et al. Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: Social class and gender-specific interaction. **Int. J. Cardiol.**, v.129, n. 2, p. 259-265, 2008.

MARTINS, A. R. et al. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function. **Lipids Health Dis.**, p. 11-30, 2012.

MARTYNOWICZ, H. et al. The Role of Chemokines in Hypertension. **Adv. Clin. Exp. Med.** v. 23, n. 3, p. 319–325, 2014.

MATSUZAWA, Y. et al. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. **Obes. Res.**, v. 3, p.187–194, 1995.

McNEILL, A. M. et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. **Diabetes Care**, v. 28, p. 385–390, 2005.

MICCOLI, R. et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, v. 15, n. 4, p. 250–254, 2005.

MIRANDA, P. J. et al. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. **Am. Heart J.**, v. 149, n. 1, p. 33-45. Jan. 2005.

MOREIRA, G. C. et al. Prevalence of Metabolic Syndrome: Association with Risk Factors and Cardiovascular Complications in an Urban Population. **PLOS ONE**, v. 9, n. 9, p. 1-10, Sept. 2014.

MOTTILLO, S. et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 14, p. 1113-1132, Sept. 2010.

MOUCO, O. M. C. C. et al. Análise de Marcadores de Estabilização da Placa Aterosclerótica após Evento Coronariano Agudo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 1, Jul. 2006.

NAKAZONE, M. A. et al. Prevalence of metabolic syndrome using NCEP-ATPIII and IDF definitions in Brazilian individuals. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 53, n.5, p. 407-13, 2007.

- NETEA, M. G. et al. Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. **Nature Med.**, v. 12, p. 650–656, 2006.
- NICKLAS, B. J. et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for chronic heart failure in older people. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 54, n. 3, p. 413-420, 2006.
- NIEMANN-JONSSON, A. et al. Accumulation of LDL in rat arteries is associated with activation of tumor necrosis factor-expression. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 20, p. 2205–2211, 2000.
- NIKOLOPOULOU, A. et al. Common community infections and the risk for coronary artery disease and acute myocardial infarction: evidence for chronic over-expression of tumor necrosis factor alpha and vascular cells adhesion molecule-1. **Int. J. Cardiol.**, v. 130, n. 2, p. 246-250, Nov. 2008.
- NISHIDA, M. et al. Interleukin-10 Associates With Adiponectin Predominantly in Subjects With Metabolic Syndrome. **Circ. J.**, v. 71, p. 1234–1238, 2007.
- O'MALLEY, T. et al. Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): potential risk factor for the acute coronary syndromes. **Eur. Heart J.**, v. 22, p. 1226-1234, 2001.
- ODEGAARD, J. I., ANDCHAWLA, A. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance. **Nat.Clin.Pract. Endocrinol.Metab.** v.4, p. 619–626, 2008.
- OLIJHOEK, J. K. et al. The Metabolic Syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. **European Heart Journal**, v. 25, n. 4, p. 342–348, 2004.
- OLIVEIRA, C. M. B. et al. Citocinas e Dor. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 61, n. 2, p. 255-265, 2011.
- OLIVEIRA, E. P. de, SOUZA, M. L. A. de, LIMA, M. D. A. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 50: p. 456-65, 2006.
- OTANI, H. Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome. **Antioxid. Redox Signal**, v. 15, p. 1911-1926, 2011.
- OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 11, n. 2, p. 85–97, Feb. 2011.
- PARIKH, R. M. et al. Index of central obesity: a novel parameter. **Med. Hypotheses**, v. 68, n. 6, p. 1272-1275, 2007.
- PESTKA, S. et al. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 22, p. 929-979, 2004.
- PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J. Appl. Physiol.**, v. 98, n. 4, p. 1154-1162, Apr. 2005.

PIATTI, P. et al. Relationship between endothelin-1 concentration and metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. **Metabolism.**, v. 49, p. 748-752, 2000.

PITANGA, F. J. G.; LESSA, I. Indicadores antropométricos de obesidade como instrumento de triagem para risco coronariano elevado em adultos na cidade de Salvador-Bahia. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 85, n. 1, p. 26-31, 2005.

PODANG, J., SRITARA, P., NARKSAWAT, K. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome among a group of Thai working population: a cross sectional study. **J. Med. Assoc. Thai.**, v. 96, p.33–41, 2013.

POIRIER P. Adiposity and cardiovascular disease: are we using the right definition of obesity? **Eur. Heart J.**, v. 28, p. 2047-2048, 2007.

RAJAPPA, M.; SEM, S. K.; SHARMA, A. Role of Pro-/Anti-Inflammatory cytokines and their correlation with established risk factors in South Indians with Coronary Artery Disease. **Angiology**, v. 60, n. 4, p. 419-426, Aug./Sept. 2009.

REAVEN, G. M. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, New York, v. 37, p. 1596-1607, 1988.

REAVEN, G. M. Role of Insulin Resistance in Human Disease (Syndrome X): an expanded definition. **Annual review of medicine**, Palo Alto, Calif., v. 44, p. 121-131, 1993.

REAVEN, G. M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 83, p. 1237-1247, 2006.

REAVEN, G. M. The metabolic syndrome: requiescant in pace. **Clinical Chemistry**, v.51, n. 6, p. 931-938, June. 2005.

RIBEIRO FILHO, F. F. et al. Gordura Visceral e Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, n. 2, p. 230-238. Apr. 2006.

RIDKER, P. M. et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. **Circulation**, v. 101, p. 1767–1772, 2000.

ROSS, R. et al. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 282, p. 657–663, 2002.

SAFRANOW, K. et al. Plasma concentrations of TNF- α and its soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 in patients with coronary artery disease. **Tissue Antigens**, v. 74, n. 5, p.386–392, 2009.

SALAROLI, L. B.; BARBOSA, G.C.; MILL, J.G., MOLINA, M.C.B. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES – Brasil. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 7, p. 1143-1152, 2007.

- SALEEM, U. et al. Plasma carboxy-terminal proavopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 7, p. 2558–2564, 2009.
- SHELLER, J. et al. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. **Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.**, v. 1813, p. 878–888, 2011.
- SCHIPPER, H. S. et al. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immune metabolism. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 23, n. 8, p. 407-415, 2012.
- SCHMIDT, F. M. et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. **PLOS ONE**, v. 10, n. 3, p. 1-17, 2015.
- SCHOMIG, K. et al. Interleukin-8 is associated with circulating CD133+ progenitor cells in acute myocardial infarction. **Eur. Heart J.**, v. 27, n. 9, p. 1032-1037, 2006.
- SCHUETT, H. et al. How much is too much? Interleukin-6 and its signaling in atherosclerosis. **Thromb. Haemost.**, v. 102, p. 215–222, 2009.
- SHIN, M. J. et al. Circulating IL-8 levels in heart failure patients with and without metabolic syndrome. **Clinica Chimica Acta**, v. 405, p. 139–142, 2009.
- SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **J. Clin. Invest.**, v. 116, p. 1793–1801, 2006.
- SILVA, D.; LACERDA, A. P. Proteína C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doença coronária. **Rev. Port. Cardiol.**, v. 31, n. 11, p. 733-745, 2012.
- SINDHU, S. et al. Obesity is appositive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic in inflammation. **PLOS ONE**, v. 10, n. 7, p. 1-17, 2015.
- SMITH D. A. et al. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. **Circulation**, v. 104, p. 746-749, 2001.
- SOARES, A. F. et al. Effects of oxidative stress on adiponectin secretion and lactate production in 3T3-L1 adipocytes. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 38, p. 882-889, 2005.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.84 (supl I), p.1-28, 2005.
- SOUZA, J. R. M et al. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína-C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supra desnivelamento do ST em pacientes com diabete tipo 2. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 90, n. 2, p. 94-99, 2008.
- SPERETTA, G. F. F.; LEITE, R. D.; DUARTE, A. C. G. O. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 61-69, 2014.

STEFFEL, J.; LÜSCHER, T. F. Predicting the development of atherosclerosis. **Circulation**, v. 119, p. 919-92, 2009.

STRISSEL, K. J. et al. T-cell recruitment and Th1 polarization in adipose tissue during diet-induced obesity in C57BL/6 mice. **Obesity**, v. 18, n. 10, p. 1918–1925, 2010.

SU, D. et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease. **Mediators Inflamm.**, p. 1-7, 2013.

SUÁREZ-ÁLVAREZ, K. et al. Serum IL-12 Is Increased in Mexican Obese Subjects and Associated with Low-Grade Inflammation and Obesity-Related Parameters. **Mediators of Inflammation**, p. 1-8, 2013.

SY, R. G., et al. Socio-demographic factors and the prevalence of metabolic syndrome among Filipinos from the LIFE CARE cohort. **J. Atheroscler. Thromb.**, v. 21, p. 9-17, 2014.

TABAS, I.; WILLIAMS, K. J.; BORÉN, J. Sub endothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. **Circulation**, v. 116, p. 1832–1844, 2007.

TAMARIZ, L.; HARE, J. M. Inflammatory cytokines in heart failure: roles in an etiology and utility as biomarkers. **Eur. Heart J.**, v. 31, p. 768–770, 2010.

TAN, H. W. et al. IL-18 overexpression promotes vascular inflammation and remodeling in a rat model of metabolic syndrome. **Atherosclerosis**, v. 208, p. 350–357, 2010.

TRINCHIERI, G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. **Nat. Rev. Immunol.**, v.3, p.133–146, 2003.

TUOMISTO, K. et al. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. **Thromb. Haemost.**, v. 95, p. 511–518, 2006.

URAKAWA, H. et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n.10, p. 4673–4676, 2003.

VAGUE, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, gout, and uric acid disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 4, p. 20- 34, 1956.

VALDEZ R. A simple model-based index of abdominal adiposity. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 44, p. 955-956, 1991.

VALDEZ, R. et al. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross population study. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v.17, n. 2, p. 77-82, 1993.

- VASCONCELOS, S. M. L. et al. Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and markers of oxidative damage in human blood: main analytical methods for their determination. **Quimica Nova**, v. 30, n. 5, p. 1323-1338, 2007.
- VASQUES, A. C. J. et al. Habilidade de indicadores antropométricos e de composição corporal em identificar a resistência à insulina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 53, n. 1, p. 72-79, 2009.
- VASQUES, A. C. J. et al. Utilização de medidas antropométricas para a avaliação do acúmulo de gordura visceral. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 23, n. 1, p. 107-118, 2010.
- VELÁSQUEZ, I. M. et al. Association of interleukin 8 with myocardial infarction: Results from the Stockholm Heart Epidemiology Program. **International Journal of Cardiology**, v. 172, p. 173–178, 2014.
- VISHRAM, J.K.K. et al. Impact of Age and Gender on the Prevalence and Prognostic Importance of the Metabolic Syndrome and Its Components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. **PLOS ONE.**, v. 9, n. 9, p.1-11, 2014.
- WAJCHENBERG, B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocrine Rev.**, v. 21, p. 697-738, 2000.
- WANG, Y. et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 81, p. 555-563, 2005.
- WAUGH, J. J. D.; WILSON, C. The interleukin-8 pathway in cancer. **Clin. Cancer Res.**, v.14, p. 6735–6741, 2008.
- WEAVER, J. R.; NADLER, J. L.; TAYLOR-FISHWICK, D. A. Interleukin-12 (IL-12)/STAT4 Axis is an important element for β -Cell dysfunction induced by inflammatory cytokines. **PLOS ONE**, v. 10, n. 11, p. 1-20, 2015.
- WEGNER, M. et al. IL-12 serum levels in patients with type 2 diabetes treated with sulphonylureas. **Cytokine**, v. 42, p. 312–316, 2008.
- WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J. Clin. Invest.** v. 112, p. 1796-1808, 2003.
- WEN, H. et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. **Nat. Immunol.**, v. 12, p. 408-415, 2011.
- WEN, Y. et al. Elevated glucose and diabetes promote interleukin-12 cytokine gene expression in mouse macrophages. **Endocrinology**, v. 147, n. 5, p. 2518-2525, May. 2006.
- WILLERSON, J. T.; RIDKER, P. M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. **Circulation**, v. 109, p. 2-10, 2004.
- WONG, E. et al. Epidemiology of Cytokines. The Women On the Move through Activity and Nutrition (WOMAN) Study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 168, p. 443–453, 2008.

- WOOD, I. S. et al. The pro-inflammatory cytokine IL-18 is expressed in human adipose tissue and strongly upregulated by TNF α in human adipocytes. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 337, p. 422–429, 2005.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical Status: the use and interpretation of anthropometry**. WHO Technical Report Series n^o 854. Geneva, Switzerland: WHO, 1995.
- WU, H. P. et al. High interleukin-12 production from stimulated peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes patients. **Cytokine**, v. 51, p. 298-304, 2010.
- XAVIER, H. T. et al. (coord.) V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v.101 (supl.I), n.4, Out. 2013.
- YOON, B. S. et al. Expression of human leukocytes antigen-G and its correlation with interleukin-10 expression in cervical carcinoma. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**,v. 98, n. 1, p. 48-53, Jul. 2007.
- YUSUF, S. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27.000 participants from 52 countries: a case-control study. **Lancet**, v. 366, p. 1640-1649, 2005.
- YUSUF, S.; et al. Effect of otentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**. v. 364, p. 937-952, 2004.
- ZAMANI, P. et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators: Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. **J. Am. Heart Assoc.**, v. 2, n. 1, p. 1-8, Jan. 2013.
- ZHONGHUA, Y. et al. Further Study of Risk Factors for Stroke and Coronary Heart Disease Cooperation Group. The prevalence of metabolic syndrome in a 11 provinces cohort in China. **Chinese journal of preventive medicine**, v. 36, p. 298-300, 2002.
- ZHU, Q. et al. Waist-to-height ratio is an appropriate index for identifying cardiometabolic risk in Chinese individuals with normal body mass index and waist circumference. **Journal of Diabetes**, v. 6, p. 527–534, 2014.
- ZICCARDI, P. et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. **Circulation**, v. 105, p. 804–809, 2002.
- ZIMMET, P. et al. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, Tokio, v.12, n.6, p.295-300, 2005.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **“Análise da ativação e expressão protéica do inflamassomo *Nlrp3* em pacientes com evento cardiológico e Síndrome Metabólica.”**

I. A JUSTIFICATIVA E OS OBJETIVOS DA PESQUISA: O motivo que nos leva a propor este estudo é devido aos casos de Síndrome Metabólica, a qual corresponde a um conjunto de doenças como: obesidade, diabetes, hipertensão e alterações nos níveis sanguíneos de colesterol e triglicerídeos. E essa síndrome está associada a um maior número de eventos cardiovasculares. O objetivo desse projeto é avaliar determinada substância presente em nossas células, chamados de inflamassomos, para que se possa, compreender quais mecanismos estão associados a esta síndrome, bem como seus eventos cardiológicos. E assim, poder contribuir com a ciência e a medicina na busca de melhores tratamentos tanto preventivos como terapêuticos.

II. OS PROCEDIMENTOS A SEREM UTILIZADOS: O(s) procedimento(s) de coleta de dados serão da seguinte forma: será coletado uma pequena amostra de sangue, através de uma seringa em uma veia do seu braço. Essas amostras serão congeladas e armazenadas para que possam ser realizados os testes.

III. OS DESCONFORTOS OU RISCOS ESPERADOS: A sua participação nesse estudo pode gerar algum tipo de desconforto no momento da coleta, onde você poderá sentir dor no local em que for colocada a agulha. Após a coleta, o local da picada ficará vermelho por algumas horas. Na região em que o sangue foi retirado poderá haver formação de uma mancha roxa, que desaparecerá sozinha ao longo de horas ou dias. A quantidade de sangue retirada, por ser muito pequena (10 ml), não afetará sua saúde.

IV. OS BENEFÍCIOS QUE SE PODE OBTER: Este desconforto citado acima é considerado mínimo e não supera os benefícios, de melhor compreensão dos mecanismos que ocorrem em nosso organismo em relação a essa síndrome. Ressalta-se ainda que a concordância em participar desse estudo e realizar a coleta de sangue não implica necessariamente em qualquer modificação no tratamento que já está sendo feito. A não concordância em participar desse estudo também não irá alterar de nenhuma maneira o tratamento que já está fazendo.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você poderá solicitar esclarecimento sobre a pesquisa em qualquer etapa do estudo. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação na pesquisa a qualquer momento, seja por motivo de constrangimento e ou outros motivos. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar desse estudo. Esse consentimento está impresso e assinado em duas vias. Uma cópia será fornecida a você e a outra ficará com o pesquisador(es) responsável(is).

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponibilizada nenhuma compensação financeira. Caso existirem danos a sua saúde, causados diretamente pela pesquisa, terá direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei.

DECLARAÇÃO DO SUJEITO PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELO SUJEITO PARTICIPANTE:

Eu,
(paciente ou responsável) fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito do tratamento recebido e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu o desejar. **Caso tiver novas perguntas** sobre este estudo, posso chamar o Dr. **Luiz Carlos Bodanese, pelo telefone: (51) 3320-5120 e Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, no telefone (51) 3320-3345.** Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar **Ana Leticia Vargas Barcelos, pelo telefone (49) 9929-5359.**

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Assinatura do sujeito pesquisado ou impressão dactiloscópica.

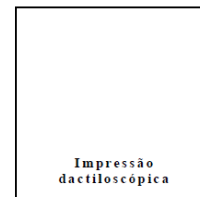
Assinatura: _____

Nome legível: _____

Endereço: _____

Fone: _____

Data ____/____/____



Nome do pesquisador responsável: Dr. Luiz Carlos Bodanese

Assinatura do pesquisador responsável

Data ____/____/____

Este formulário foi lido para em/...../.....
pelo(a) (nome do pesquisador(a)) enquanto eu estava presente.

Nome da testemunha:

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

ANEXO A – Submissão à revista Atherosclerosis

From: **Atherosclerosis** <simona.negrini@usz.ch>

Date: 2016-02-27 18:17 GMT-03:00

Subject: Submission Confirmation for "Role of interleukin-10 on the occurrence of severe coronary artery disease in patients with metabolic syndrome"

To: alvbarcelos@gmail.com, cardiologia-hsl@pucrs.br

Cc: eduardo.aires@acad.pucrs.br, gabriela.viegas2@gmail.com, leopedrazza@gmail.com, jarbas@pucrs.br, lcbodanese@pucrs.br

Dear Mrs. Ana Leticia Vargas Barcelos,

We have received your article "Role of interleukin-10 on the occurrence of severe coronary artery disease in patients with metabolic syndrome" for consideration for publication in Atherosclerosis.

Your manuscript will be given a reference number once the submission has been checked and an Associate Editor has been assigned.

To track the status of your paper, please follow these instructions:

1. Go to: <http://ees.elsevier.com/ath/>

2. Enter these login details:

Your username is: alvbarcelos@gmail.com

If you need to retrieve password details, please go to:

http://ees.elsevier.com/ath/automail_query.asp

3. Click [Author Login]

This takes you to the Author Main Menu.

4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to Atherosclerosis.

Kind regards,

Elsevier Editorial System

Atherosclerosis

ANEXO B – Carta de Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA ATIVAÇÃO E EXPRESSÃO PROTÉICA DO INFLAMASSOMO NLRP3 EM PACIENTES COM EVENTO CARDIOLÓGICO E SÍNDROME METABÓLICA

Pesquisador: LUIZ CARLOS BODANESE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12139613.2.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 261.855

Data da Relatoria: 29/04/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto de doutorado, bem elaborado. N=150. Pesquisa experimental aplicada, transversal, de cunho quantitativo. metodologia e análise de dados bem definidas e claras.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a ativação do inflamassomo NLRP3 em grupos de pacientes com diagnóstico de síndrome metabólica com e sem eventos cardiovasculares.

Objetivo Secundário:

- Avaliar as variáveis metabólicas para aterosclerose dos pacientes diagnosticados com síndrome metabólica; - Dosar a interleucina pró-fibrogênica

TGF β do plasma dos pacientes em estudo; - Analisar a expressão proteica dos inflamossomos (NLRP3) em células monucleadas de sangue periférico (PMBC) e sua relação com a ativação da caspase-1, a IL-1 β e IL-18; - Avaliar o estresse oxidativo dos pacientes nos diferentes grupos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A participação dos pacientes nesse estudo poderá gerar um pequeno desconforto, que ocorrerá somente no momento da coleta. Caracterizando-se como dor no local em que for colocada a

Endereço: Av. Ipiranga, 6681

Bairro:

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)320-3345

Fax: (513)320-3345

E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 261.855

agulha e/ou vermelhidão. Na região em que o sangue foi retirado poderá haver formação de uma mancha roxa, que desaparecerá sozinha ao longo de horas ou dias. A quantidade de sangue retirada, por ser muito pequena (20 ml) e não afetará sua saúde.

Benefícios:

Este desconforto citado acima é considerado mínimo e não supera os benefícios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Busca-se através desse projeto de pesquisa, quais as variáveis metabólicas de pacientes com síndrome metabólica que apresentam maior associação com os níveis de inflamação; os níveis da interleucina pró-fibrogênica TGF β do plasma dos pacientes com evento cardiovascular e sua associação com o NLRP3; como ocorre a ativação do inflamação NLRP3 em grupos de pacientes com diagnóstico de síndrome metabólica com e sem eventos cardiovasculares.

-Critério de Inclusão:

Pacientes de ambos os sexos, com idades a partir de 18 anos, com diagnóstico de síndrome metabólica, com e sem evento cardiovascular, variáveis metabólicas com alterações (COL Total, LDL-col, HDL-col, triglicerídeos, pressão arterial, Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), glicemia em jejum) e que aceitem participar e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Critério de Exclusão:

Pacientes com idade abaixo de 18 anos e com outros diagnósticos além dos caracterizados nos critérios de inclusão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- TCLE, ok;
- Lattes, ok;
- Carta da CC da FAMED, ok;
- Carta do chefe de serviço do Laboratório de Biofísica celular e de inflamação, ok;
- Carta do chefe de serviço do ambulatório de risco metabólico do serviço de cardiologia do HSL, ok;
- Termo de confidencialidade de dados, ok;
- Orçamento, corre por conta do pesquisador;

Recomendações:

Todas as recomendações foram acatadas pelo pesquisador, conforme carta anexada a plataforma.

Endereço: Av. Ipiranga, 6681
Bairro: CEP: 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)320-3345 **Fax:** (513)320-3345 **E-mail:** cep@puhrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 261.855

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem mais pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 02 de Maio de 2013

Assinador por:
caio coelho marques
(Coordenador)

Endereço: Av.Ipiranga, 6681

Bairro:

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)320-3345

Fax: (513)320-3345

E-mail: cep@pucrs.br