

Parâmetros Hemorreológicos e Glicêmicos e HDL- Colesterol para a Predição de Eventos Cardiovasculares

Hemorheological and Glycemic Parameters and HDL Cholesterol for the Prediction of Cardiovascular Events

Sung Woo Cho^{1,2}, Byung Gyu Kim¹, Byung Ok Kim¹, Young Sup Byun¹, Choong Won Goh¹, Kun Joo Rhee¹, Hyuck Moon Kwon³, Byoung Kwon Lee³

Division of Cardiology – Department of Internal Medicine – Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine¹, Seoul; Division of Cardiology – Department of Medicine – Samsung Medical Center², Seoul; Division of Cardiology – Department of Internal Medicine – Gangnam Severance Hospital – Yonsei University College of Medicine³, Seoul – Korea

Resumo

Fundamento: Parâmetros hemorreológicos e glicêmicos e o HDL-colesterol são utilizados como biomarcadores da aterosclerose e trombose.

Objetivo: Investigar a associação e a relevância clínica da velocidade de hemossedimentação (VHS), fibrinogênio, glicose de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e HDL-colesterol na predição de eventos adversos cardiovasculares (EAC) importantes em pacientes ambulatoriais.

Métodos: 708 pacientes estáveis ambulatoriais foram incluídos no estudo e acompanhados por um período médio de 28,5 meses. Os pacientes foram subdivididos em pacientes sem EAC e pacientes com EAC, que incluíram morte súbita cardíaca, infarto agudo do miocárdio, doença coronariana recém-diagnosticada, e acidente vascular cerebral. Comparamos os parâmetros hemorreológicos, glicêmicos, e perfis lipídicos entre os grupos.

Resultados: Pacientes com EAC apresentaram níveis significativamente mais elevados de VHS, fibrinogênio, glicose de jejum, e HbA1c, e níveis mais baixos de HDL-colesterol em comparação a pacientes sem EAC. VHS e níveis de fibrinogênio elevados, e baixos níveis de HDL-colesterol aumentaram significativamente o risco de EAC em análise de regressão multivariada. Além disso, VHS e fibrinogênio correlacionaram-se positivamente com HbA1c e negativamente com HDL-colesterol, mas não se correlacionaram com glicose de jejum.

Conclusão: Distúrbios hemorreológicos, baixo controle glicêmico e baixo nível de HDL-colesterol correlacionam-se entre si e podem ser usados como marcadores substitutos simples, úteis, e como preditores de EAC e doença coronariana em pacientes ambulatoriais. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(1):56-61)

Palavras-chave: Aterosclerose; Doença Arterial Coronariana; Sedimentação Sanguínea; Fibrinogênio; Doenças Cardiovasculares / eventos adversos.

Abstract

Background: Hemorheological and glycemic parameters and high density lipoprotein (HDL) cholesterol are used as biomarkers of atherosclerosis and thrombosis.

Objective: To investigate the association and clinical relevance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen, fasting glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), and HDL cholesterol in the prediction of major adverse cardiovascular events (MACE) and coronary heart disease (CHD) in an outpatient population.

Methods: 708 stable patients who visited the outpatient department were enrolled and followed for a mean period of 28.5 months. Patients were divided into two groups, patients without MACE and patients with MACE, which included cardiac death, acute myocardial infarction, newly diagnosed CHD, and cerebral vascular accident. We compared hemorheological and glycemic parameters and lipid profiles between the groups.

Results: Patients with MACE had significantly higher ESR, fibrinogen, fasting glucose, and HbA1c, while lower HDL cholesterol compared with patients without MACE. High ESR and fibrinogen and low HDL cholesterol significantly increased the risk of MACE in multivariate regression analysis. In patients with MACE, high fibrinogen and HbA1c levels increased the risk of multivessel CHD. Furthermore, ESR and fibrinogen were significantly positively correlated with HbA1c and negatively correlated with HDL cholesterol, however not correlated with fasting glucose.

Conclusion: Hemorheological abnormalities, poor glycemic control, and low HDL cholesterol are correlated with each other and could serve as simple and useful surrogate markers and predictors for MACE and CHD in outpatients. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(1):56-61)

Keywords: Atherosclerosis; Coronary Artery Disease; Blood Sedimentation; Fibrinogen; Cardiovascular Diseases / adverse events.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Byoung Kwon Lee •

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine. CEP 135-720, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu – Seoul

E-mail: cardiobk@yuhs.ac

Artigo recebido em 09/06/15; revisado em 07/10/15; aceito em 14/10/15.

DOI: 10.5935/abc.20150146

Introdução

A aterosclerose, a trombose, e a formação de placa são consequências dinâmicas e progressivas das complexas interações entre disfunção endotelial, inflamação, e fatores hemorreológicos. Os distúrbios hemorreológicos podem elevar a força de cisalhamento do endotélio vascular pelo aumento da agregação de eritrócitos e da viscosidade sanguínea local, promovendo, assim, lesão endotelial.¹ Essas alterações podem, ainda, induzir a ruptura da instável, rica em lipídios, lesão aterosclerótica, levando à formação de trombos e dos sintomas clínicos da síndrome coronária aguda.^{2,3} Tais fenômenos são indicados por parâmetros hemorreológicos, incluindo a velocidade de hemossedimentação (VHS) e fibrinogênio,^{1,4} os quais são reactantes de fase aguda e, portanto, preditores e biomarcadores de eventos adversos cardiovasculares (EAC) importantes, síndrome coronária aguda, doença coronariana, e acidente vascular cerebral isquêmico.⁵⁻¹⁴

Distúrbios hemorreológicos, tais como maior viscosidade plasmática e sanguínea, agregação eritrocitária aumentada, e deformidade eritrocitária reduzida foram descritas em pacientes com diabetes mellitus (DM).^{15,16} Complicações crônicas do DM incluem disfunção macro e microvascular, o qual pode aumentar o potencial para trombose e formação de placas e, por fim, aumentar a mortalidade cardiovascular. Além disso, anormalidades na reologia sanguínea são importantes em pacientes com controle glicêmico comprometido.¹⁵ De fato, a hemoglobina glicada (HbA1c), a qual é parâmetro do controle glicêmico, foi indicada como um preditor e fator de risco para EAC, síndrome coronária aguda e doença coronariana, tanto em pacientes diabéticos como em não diabéticos.¹⁷⁻²² Ainda, está bem estabelecido que baixo nível de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) é um fator de risco cardiovascular, negativamente correlacionado com viscosidade sanguínea.²³

Estudos prévios relataram correlações entre distúrbios hemorreológicos, baixo controle glicêmico, e baixos níveis de HDL-colesterol.^{17,24,25} Contudo, poucos estudos abordaram essa relação considerando os três fatores de risco simultaneamente.²⁵ No presente estudo, nós investigamos a associação de parâmetros hemorreológicos e glicêmicos com o HDL-colesterol, bem como a relevância clínica desses fatores na predição de EAC e doença coronariana em pacientes ambulatoriais.

Métodos

População e delineamento do estudo

No período entre fevereiro de 2007 e janeiro de 2009, 708 pacientes estáveis atendidos no ambulatório foram incluídos no estudo e acompanhados até junho de 2010. Pacientes com infecção aguda ou crônica, doença inflamatória, insuficiência hepática, insuficiência renal, ou câncer foram excluídos da análise. Hipertensão foi considerada como a presença de medidas repetidas de pressão sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg, ou de tratamento com drogas hipertensivas. DM foi definida como presença de concentração sanguínea de glicose ≥ 126 mg/dL ou uso de drogas anti-hiperglicemiantes. Tabagismo foi avaliado por um questionário autoaplicado, e tabagismo atual foi definido como qualquer uso de cigarros no último ano.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, pacientes com EAC e pacientes sem EAC. Os EAC incluíram morte cardíaca, infarto agudo do miocárdio (IAM), doença coronariana recém-diagnosticada, e acidente vascular cerebral (AVC). Pacientes com IAM foram diagnosticados com base na apresentação clínica, alterações eletrocardiográficas específicas, e níveis séricos de enzimas cardíacas. A doença coronariana foi diagnosticada por angiografia coronária ou por angiografia por tomografia computadorizada (TC). Para a definição de artéria significativamente doente, considerou-se estenose $\geq 50\%$ em pelo menos um dos segmentos. Pacientes com AVC foram diagnosticados com base na apresentação clínica e exames de imagem cerebral, tais como TC ou ressonância magnética.

Recebemos a aprovação do comitê de revisão do Hospital Sanggye Paik da Universidade de Inje, Seul, Coreia do Sul, para realizar todas as análises. Todos os indivíduos incluídos forneceram seu consentimento declarado no momento do exame.

Coleta e preparo das amostras de sangue

As amostras de sangue foram colhidas por punção venosa após jejum noturno. Concentrações séricas de jejum de glicose, colesterol total, triglicerídeos, HDL-colesterol, lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), nitrogênio da ureia sanguínea (BUN), e creatinina foram medidas usando-se reagentes específicos e analisador bioquímico automático (AU 5400, Beckman-Coulter, Fullerton, CA, USA). A contagem de células sanguíneas foi realizada usando-se o XE-2100 (Sysmex cooperation, Kobe, Japan). A VHS foi medida pelo analisador Test-1 (Alifax, Padova, Italy), e o fibrinogênio determinado por técnicas de coagulometria em um analisador automático CA-1500 (Sysmex). HbA1c foi medida por cromatografia líquida de alta pressão (G8 system, Tosoh, Japan). Todos os testes foram realizados no laboratório central do Hospital Sanggye Paik da Universidade de Inje.

Análise estatística

Todos os dados foram analisados pelo programa PASW 18.0. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens, e as variáveis contínuas em médias \pm desvio padrão. Variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas pelo teste t de Student não pareado, e as variáveis categóricas pelo teste do chi-quadrado. Foi realizada análise de regressão logística binária multivariada, iniciando-se com um modelo que incluía os fatores de confusão em potencial (idade, gênero, hipertensão, diabetes, e níveis de colesterol total). Análises de correlação das variáveis contínuas foram conduzidas pelo teste de correlação de Spearman. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

Resultados

EAC e características clínicas basais da população estudada

O período médio de seguimento dos pacientes foi de 28,5 meses, e EAC ocorreram em 60 pacientes nesse período.

Três pacientes morreram (um por morte súbita cardíaca e dois por insuficiência cardíaca), um paciente foi internado por IAM, 53 foram recentemente diagnosticados com doença coronariana, e 3 foram internados por AVC (Tabela 1).

Pacientes com EAC eram significativamente mais velhos, e apresentaram uma incidência significativamente maior de hipertensão e DM em comparação a pacientes sem EAC. Além disso, os pacientes com EAC apresentaram níveis mais baixos de hemoglobina, hematócrito, plaquetas, e HDL-colesterol, e níveis mais altos de VHS, fibrinogênio, glicose de jejum, e HbA1c em comparação aos pacientes sem EAC. As características clínicas basais dos pacientes estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 1 – Frequência (%) de eventos em 60 pacientes com eventos adversos cardíacos

Eventos	N (%)
Morte	3 (5 %)
Infarto agudo do miocárdio	1 (1,7 %)
Doença coronariana	53 (88, 3%)
Acidente vascular cerebral	3 (5 %)

Tabela 2 – Característica clínicas basais da população do estudo

Variável	EAC (-) (n = 648)	EAC (+) (n = 60)	Valor de p
Idade (anos)	60,2 ± 13,5	66,1 ± 9,7	0,001
Gênero (masculino), n (%)	336 (51,9%)	31 (51,7%)	1,00
Hipertensão, n (%)	452 (69,8%)	50 (83,3%)	0,026
Diabetes mellitus, n (%)	125 (19,3%)	21 (35,0%)	0,007
IAM prévio, n (%)	76 (11,7%)	8 (13,3%)	0,68
Doença coronariana prévia, n (%)	147 (22,7%)	20 (33,3%)	0,08
Tabagismo, n (%)	242 (37,3%)	26 (43,3%)	0,40
Hemoglobina (g/dL)	13,9 ± 1,7	13,4 ± 1,7	0,027
Hematócrito (%)	41,7 ± 4,4	40,2 ± 4,7	0,03
Contagem de leucócitos (mm ³)	6596 ± 1732	7096 ± 2041	0,07
Plaquetas (×10 ³ /mm ³)	239,8 ± 60,0	219,3 ± 46,7	0,002
VHS (mm/h)	14,6 ± 13,3	21,3 ± 17,3	0,005
Fibrinogênio (mg/dL)	292,4 ± 69,6	318,6 ± 58,2	0,002
Glicose de jejum (mg/dL)	106,4 ± 28,6	117,0 ± 47,5	0,011
HbA1c (%)	5,9 ± 0,9	6,2 ± 1,0	0,014
Colesterol (mg/dL)	191,4 ± 39,0	186,3 ± 52,9	0,35
LDL-colesterol (mg/dL)	121,1 ± 31,2	121,3 ± 42,5	0,95
HDL-colesterol (mg/dL)	48,8 ± 11,2	43,2 ± 9,2	< 0,001
Triglicerídeos (mg/dL)	156,5 ± 88,7	171,1 ± 115,2	0,24
BUN (mg/dL)	16,6 ± 5,8	16,8 ± 5,4	0,76
Creatinina (mg/dL)	1,07 ± 0,3	1,12 ± 0,3	0,28

EAC: eventos adversos cardiovasculares; IAM: infarto agudo do miocárdio; VHS: velocidade de hemossedimentação; HbA1c: hemoglobina glicada; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; BUN: nitrogênio da ureia sanguínea. Dados em média ± desvio padrão.

Predição de EAC, parâmetros hemorreológicos e HDL-colesterol

Análise de regressão logística foi realizada para identificar a associação entre parâmetros hemorreológicos, parâmetros glicêmicos, e o risco de EAC (Tabela 3). Em análise univariada, níveis mais elevados de VHS (OR 1,026, $p = 0,001$), fibrinogênio (OR 1,005, $p = 0,006$), glicose de jejum (OR 1,008, $p = 0,016$), e HbA1c (OR 1,358, $p = 0,007$) aumentaram o risco de EAC. No entanto, em análise multivariada, somente a VHS (OR 1,021, $p = 0,013$) e o fibrinogênio (OR 1,004, $p = 0,04$) estavam significativamente associados com o risco de EAC. Além disso, níveis mais baixos de HDL-colesterol aumentaram o risco de EAC tanto na análise univariada (OR 0,945, $p < 0,001$) como na análise multivariada (OR 0,948, $p = 0,001$).

Predição da gravidade de doença coronariana, parâmetros hemorreológicos e glicêmicos

Entre os 53 pacientes recém-diagnosticados com doença coronariana, 25 pacientes tinham doença uniarterial e 28 pacientes tinham doença multiarterial. Os pacientes com doença multiarterial apresentaram níveis significativamente mais elevados de fibrinogênio, glicose de jejum e HbA1c, em comparação a pacientes com doença uniarterial (Tabela 4). Entre os parâmetros hemorreológicos e glicêmicos, níveis

Tabela 3 – Odds ratios para a associação entre parâmetros hemorreológicos, parâmetros glicêmicos, e o risco de eventos adversos cardiovasculares

Variável	Análise univariada		Análise multivariada*	
	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p
VHS	1,026 (1,011-1,042)	0,001	1,021 (1,004-1,038)	0,013
Fibrinogênio	1,005 (1,001-1,008)	0,006	1,004 (1,000-1,008)	0,04
Glicose de jejum	1,008 (1,001-1,014)	0,016	1,004 (0,997-1,012)	0,26
HbA1c	1,358 (1,087-1,697)	0,007	1,225 (0,890-1,684)	0,21
HDL-colesterol	0,945 (0,917-0,974)	< 0,001	0,948 (0,918-0,979)	0,001

*idade, gênero, hipertensão, diabetes mellitus, e colesterol foram incluídos no modelo inicial. IC: intervalo de confiança; VHS: velocidade de hemossedimentação; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade.

Tabela 4 – Valores médios dos parâmetros hemorreológicos e glicêmicos de acordo com doença arterial (uniarterial ou multiarterial)

Variável	Doença uniarterial (n = 25)	Doença multiarterial (n = 28)	Valor de p
VHS (mm/h)	19,4 ± 11,6	22,8 ± 20,3	0,46
Fibrinogênio (mg/dL)	300,9 ± 46,7	336,1 ± 60,3	0,021
Glicose de jejum (mg/dL)	104,2 ± 23,7	133,3 ± 63,1	0,035
HbA1c (%)	5,9 ± 0,6	6,7 ± 1,3	0,014
HDL-colesterol (mg/dL)	44,0 ± 9,6	41,7 ± 8,9	0,37

VHS: velocidade de hemossedimentação; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade. Dados em média ± desvio padrão.

mais altos de fibrinogênio (OR 1,013, $p = 0,031$ e OR 1,017, $p = 0,032$) e de HbA1c (OR 2,519, $p = 0,027$ e OR 16,45, $p = 0,015$) aumentaram o risco de doença multiarterial tanto em análise univariada como por análise multivariada, respectivamente (Tabela 5).

Correlação de parâmetros hemorreológicos e glicêmicos com HDL-colesterol

Análise (univariada) de correlação de Spearman dos parâmetros hemorreológicos e glicêmicos encontra-se na Tabela 6. Uma correlação positiva significativa foi observada entre VHS e fibrinogênio ($r = 0,67$, $p < 0,001$). A VHS ($r = 0,247$, $p < 0,001$) e o fibrinogênio ($r = 0,254$, $p < 0,001$) correlacionaram-se significativamente com HbA1c, mas não com glicose de jejum. Ainda, o HDL-colesterol apresentou correlação significativa negativa com a VHS ($r = -0,079$, $p = 0,038$), fibrinogênio ($r = -0,18$, $p < 0,001$), glicose de jejum ($r = -0,158$, $p < 0,001$), e HbA1c ($r = -0,194$, $p < 0,001$).

Discussão

No presente estudo, investigamos a associação entre parâmetros hemorreológicos, parâmetros glicêmicos e HDL-colesterol, bem como a relevância clínica desses fatores para a predição de EAC e doença coronariana em pacientes ambulatoriais.

VHS, fibrinogênio, e proteína C reativa são proteínas de fase aguda, cujas concentrações aumentam em resposta à inflamação. Como a inflamação crônica está envolvida na progressão de aterosclerose e trombose, a VHS e o fibrinogênio

estão elevados em pacientes com doença cardiovascular e DM.^{6,12} Nossos resultados também demonstraram que a VHS e fibrinogênio elevados são fatores de risco independentes para EAC. A VHS é controlada por um equilíbrio entre fatores pró-sedimentação, principalmente fibrinogênio, e os fatores resistentes à sedimentação, principalmente a carga negativa na superfície dos eritrócitos.² Na presença de um processo inflamatório, a concentração aumentada de fibrinogênio no sangue promove adesão entre os eritrócitos. Portanto, a VHS e o fibrinogênio são parâmetros hemorreológicos representados por agregação eritrocitária e viscosidade sanguínea e plasmática. Além disso, nossos resultados mostraram que a VHS apresentou correlação significativa positiva com o fibrinogênio.

DM é o fator de risco associado à doença cardiovascular mais importante, e suas complicações crônicas afetam muitos sistemas. Os mecanismos precisos da disfunção celular e vascular no DM ainda estão sendo investigados. Entre muitos mecanismos, distúrbios hemorreológicos parecem contribuir com a disfunção vascular.¹⁵ No entanto, há poucos estudos sobre a relação entre fatores hemorreológicos e o status do controle glicêmico.²⁶ Um resultado marcante em nosso estudo foi a associação significativa positiva de VHS e fibrinogênio com HbA1c, sendo que tal associação não foi encontrada com glicose de jejum. Além disso, elevadas concentrações de fibrinogênio e de HbA1c são fatores de risco independentes para doença multiarterial em pacientes com EAC. Portanto, esses dados indicaram claramente que o baixo controle glicêmico pode causar anormalidades hemorreológicas e, assim, aumentar o risco de doença coronariana.

Tabela 5 – Odds ratios para a associação entre parâmetros hemorreológicos, parâmetros glicêmicos, e o risco de doença coronária multiarterial

Variável	Análise univariada		Análise multivariada *	
	Odds ratio (IC95%)	Valor de p	Odds ratio (IC95%)	Valor de p
VHS	1,014 (0,978-1,051)	0,47	1,022 (0,975-1,071)	0,36
Fibrinogênio	1,013 (1,001-1,024)	0,031	1,017 (1,001-1,033)	0,032
Glicose de jejum	1,017 (0,999-1,036)	0,07	1,017 (0,997-1,038)	0,10
HbA1c	2,519 (1,111-5,712)	0,027	16,45 (1,704-158,75)	0,015
HDL-colesterol	0,972 (0,915-1,033)	0,36	0,940 (0,872-1,012)	0,10

*idade, gênero, hipertensão, diabetes mellitus, e colesterol foram incluídos no modelo inicial. IC: intervalo de confiança; VHS: velocidade de hemossedimentação; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade.

Tabela 6 – Resultados da correlação de Spearman entre cada parâmetro

Variável	VHS	Fibrinogênio	Glicose de jejum	HbA1c
Fibrinogênio	0,67 p < 0,001			
Glicose de jejum	0,003 p = 0,94	0,06 p = 0,12		
HbA1c	0,247 p < 0,001	0,254 p < 0,001	0,514 p < 0,001	
HDL-colesterol	-0,079 p = 0,038	-0,18 p < 0,001	-0,158 p < 0,001	-0,194 p < 0,001

VHS: velocidade de hemossedimentação; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade.

Além disso, nosso estudo mostrou que baixos níveis de HDL-colesterol aumentaram significativamente o risco de EAC, e se observou uma correlação significativa negativa do HDL-colesterol com VHS, fibrinogênio, glicose de jejum e HbA1c. Este resultado sugere uma interação entre parâmetros hemorreológicos, parâmetros glicêmicos e HDL-colesterol, que poderia contribuir para a progressão de aterosclerose e trombose.

Uma limitação deste estudo foi o fato de não havermos medido parâmetros reológicos diretos, tais como deformidade eritrocitária, viscosidade plasmática, e força de cisalhamento. Além disso, o período de acompanhamento dos pacientes foi relativamente curto comparado ao de estudos prévios. Ainda, o tamanho amostral era pequeno, e não pudemos comparar nossos achados com os de estudos que usaram diferentes métodos de rastrear pacientes com EAC. No entanto, a VHS e o fibrinogênio são marcadores rápidos e de baixo custo, que podem ser facilmente medidos em ambulatório. Assim, nossos resultados baseados em um grupo de pacientes ambulatoriais trazem evidências contundentes de que a VHS e o fibrinogênio auxiliam no rastreamento de pacientes de alto risco e na tomada de decisões sobre as intervenções terapêuticas.

Conclusão

Distúrbios hemorreológicos, baixo controle glicêmico e baixo nível de HDL-colesterol correlacionam-se entre si e

podem ser usados como marcadores substitutos simples, úteis, e como preditores de EAC e doença coronariana em pacientes ambulatoriais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, e obtenção dos dados: Cho SW, Kwon HM, Lee BK; Análise e interpretação dos dados: Cho SW, Kwon HM, Lee BK; Análise estatística: Cho SW, Kim BG; Redação do manuscrito: Cho SW, Lee BK; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Kim BO, Byun YS, Goh CW, Rhee KJ, Kwon HM, Lee BK.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Danesh J, Collins R, Peto R, Lowe GD. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2000;21(7):515-20.
2. Kesmarky G, Kenyeres P, Rabai M, Toth K. Plasma viscosity: a forgotten variable. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;39(1-4):243-6.
3. Kim J, Chung H, Cho M, Lee BK, Karimi A, Shin S. The role of critical shear stress on acute coronary syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;55(1):101-9.
4. Lee BK, Durairaj A, Mehra A, Wenby RB, Meiselman HJ, Alexy T. Hemorheological abnormalities in stable angina and acute coronary syndromes. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;39(1-4):43-51.
5. Gillum RF, Mussolino ME, Makuc DM. Erythrocyte sedimentation rate and coronary heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(3):353-61.
6. Erikssen G, Liestol K, Bjornholt JV, Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J*. 2000;21(19):1614-20.
7. Andresdottir MB, Sigfusson N, Sigvaldason H, Gudnason V. Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: The Reykjavik Study. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):844-51.
8. Swartz JE, Jacobson BF, Connor MD, Bernstein PL, Fritz VU. Erythrocyte sedimentation rate as a marker of inflammation and ongoing coagulation in stroke and transient ischaemic attack. *S Afr Med J*. 2005;95(8):607-12.
9. Natali A, L'Abbate A, Ferrannini E. Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *Eur Heart J*. 2003;24(7):639-48.
10. Assayag EB, Bova I, Kesler A, Berliner S, Shapira I, Bornstein NM. Erythrocyte aggregation as an early biomarker in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Dis Markers*. 2008;24(1):33-9.
11. Yayan J. Erythrocyte sedimentation rate as a marker for coronary heart disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:219-23.
12. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1310-20.
13. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engstrom G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA*. 2009;302(1):49-57.
14. Singh AS, Atam V, Yathish BE, Das L, Koonwar S. Role of erythrocyte sedimentation rate in ischemic stroke as an inflammatory marker of carotid atherosclerosis. *J Neurosci Rural Pract*. 2014;5(1):40-5.
15. Le Devehat C, Vimeux M, Khodabandehlou T. Blood rheology in patients with diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;30(3-4):297-300.
16. Cho M, Shin S, Kwon HM, Chung H, Lee BK. Effect of clinical and RBC hemorheological parameters on myocardial perfusion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biorheology*. 2014;51(2-3):215-26.
17. Gustavsson CG, Agardh CD. Inflammatory activity increases with haemoglobin A1c in patients with acute coronary syndrome. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43(6):380-5.
18. Ashraf H, Boroumand MA, Amirzadegan A, Taleh SA, Davoodi G. Hemoglobin A1C in non-diabetic patients: an independent predictor of coronary artery disease and its severity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;102(3):225-32.
19. Garg N, Moorthy N, Kapoor A, Tewari S, Kumar S, Sinha A, et al. Hemoglobin A(1c) in nondiabetic patients: an independent predictor of coronary artery disease and its severity. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(7):908-16.
20. Hong LF, Li XL, Guo YL, Luo SH, Zhu CG, Qing P, et al. Glycosylated hemoglobin A1c as a marker predicting the severity of coronary artery disease and early outcome in patients with stable angina. *Lipids Health Dis*. 2014;13:89.
21. Jia EZ, An FH, Chen ZH, Li LH, Mao HW, Li ZY, et al. Hemoglobin A1c risk score for the prediction of coronary artery disease in subjects with angiographically diagnosed coronary atherosclerosis. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(3):672-80.
22. Ma J, Wang X, Wang Y, Zhao Y, Gao M, Li X. The relationship between glycated hemoglobin and complexity of coronary artery lesions among older patients with diabetes mellitus. *PloS One*. 2014;9(3):e91972.
23. Stamos TD, Rosenson RS. Low high density lipoprotein levels are associated with an elevated blood viscosity. *Atherosclerosis*. 1999;146(1):161-5.
24. Vaya A, Hernandez-Mijares A, Bonet E, Sendra R, Sola E, Perez R, et al. Association between hemorheological alterations and metabolic syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;49(1-4):493-503.
25. Pacilli A, De Cosmo S, Trischitta V, Bacci S. Role of relationship between HbA1c, fibrinogen and HDL-cholesterol on cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):247-8.
26. Yunyun W, Tong L, Yingwu L, Bojiang L, Yu W, Xiaomin H, et al. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:179.