

Fatores de Risco Cardiovasculares em Lesões Coronarianas Críticas: Mito ou Realidade?

Cardiovascular Risk Factors in Critical Coronary Lesions: Myth or Reality?

Fernando Augusto Alves da Costa, Cibele Emilia Torres Clemente, Fernando Henrique Ueno, André Renzi Motta

Faculdade de Medicina – Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A doença cardiovascular (DCV) é responsável pelos maiores índices de morbimortalidade em todo o mundo, sendo o infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente isquêmico cerebral, suas principais manifestações. Os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da doença são amplamente conhecidos, porém resta a dúvida se maior quantidade de fatores de risco explica doenças mais graves ou o impacto isolado de um fator de risco poderia também ser determinante nos pacientes.

Objetivo: O estudo correlaciona os fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC) em indivíduos submetidos à angioplastia e/ou revascularização miocárdica (RM) devido a lesões coronarianas críticas, esclarecendo o papel dos fatores de risco clássicos para DCV, e também analisa se a condição gênero, estado marital e nível de escolaridade estariam relacionados com maior presença desses fatores de risco.

Métodos: Foram aplicados questionários de fatores de risco para DCV em pacientes do departamento de Hemodinâmica e Cirurgia Cardíaca do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, na cidade de São Paulo, Brasil, seguida de análise estatística dos dados.

Resultados: em nossa amostra de pacientes a maioria apresentou dois fatores de risco para DCV, sendo hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus os mais prevalentes nesta população.

Conclusão: Confirmou-se o papel dos fatores clássicos de risco na DCV como não sendo mito e sim realidade, principalmente quando pacientes com menor número de fatores apresentaram situações obstrutivas semelhantes aos dos pacientes com maior número fatores de risco presente. (Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(5):378-384)

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares, Infarto do Miocárdio / cirurgia, Fatores de Risco, Revascularização do Miocárdio.

Abstract

Background: Cardiovascular disease (CVD) is responsible for the greatest morbidity and mortality rates in the world, and acute myocardial infarction (AMI) and cerebral ischemic attack are its main manifestations. Risk factors that contribute to the development of the disease are widely known, but there remains the question of whether a higher number of risk factors explains more serious illnesses, or if the isolated impact of a risk factor could also be determinant in patients.

Objective: The study correlates the risk factors for coronary artery disease (CAD) and patients undergoing angioplasty and / or coronary artery bypass graft (CABG) due to critical injuries, clarifying the role of classic risk factors for cardiovascular disease (CVD) and analyzing if factors such as gender, marital status and education level are related to a greater presence of these risk factors.

Methods: We used questionnaires of risk factors for CVD with patients at the Hemodynamics Department and Cardiac Surgery Charity Hospital Portuguese São Paulo, in São Paulo, Brazil, followed by statistical analysis.

Results: In our sample most patients showed two risk factors for CVD, and hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus were the most prevalent ones in this population.

Conclusion: The study confirmed that the role of classic risk factors in cardiovascular disease is not a myth but a reality, especially when patients with fewer risk factors presented obstructive situations similarly to patients with more risk factors. (Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(5):378-384)

Keywords: Cardiovascular Diseases; Myocardial Infarction / surgery; Risk Factors; Myocardial Revascularization.

(Full texts in English - <http://www.onlinejcs.org>)

Correspondência: Cibele Emilia Torres Clemente

IPDC Cardiologia – Praça Amadeu Amaral, 47, cj 12ª. CEP: 01327-904, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: cibaa@hotmail.com

Introdução

A DAC é o desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio no tecido miocárdico quando a capacidade do leito arteriolar de dilatar-se para aumentar a perfusão miocárdica em situações de estresse está insuficiente, isso acontece, principalmente, pelo processo de aterosclerose.¹

Os depósitos vasculares acometem principalmente artérias de médio e grosso calibre, sendo as coronárias o local frequente desse fenômeno. Com o avançar do processo, ocorre obstrução do lúmen e diminuição da oferta de oxigênio para o miocárdio, gerando manifestações como a dor torácica, presente em 75-85% dos casos. O comprometimento do lúmen pode ser parcial ou total, sendo consideradas lesões críticas as obstruções $\geq 70\%$.¹

Estudos mostram que o IAM é a principal evolução da DAC e apresenta alta taxa de prevalência, morbidade e mortalidade, essa última, podendo chegar a cerca de 30%, é bastante relacionada ao local do primeiro atendimento com metade dos óbitos ocorrendo nas primeiras duas horas. O tratamento precoce preconiza o alívio da dor e a recanalização coronária pelo uso de fibrinolíticos e/ou mecânica. Dentre as técnicas mecânicas tem-se a angioplastia – considerada a melhor opção para reperfusão se iniciada em até 90 minutos após o diagnóstico, seguindo-se as orientações das Diretrizes Brasileiras e Internacionais para o manejo desses pacientes. Outra forma de reperfusão é pela RM, geralmente eletiva e feita de 3 a 7 dias após o episódio de IAM. Casos de RM são raros, sendo indicados quando não há operador habilitado para realizar a angioplastia ou em complicações desse procedimento.²

Sabe-se que os fatores de risco cardiovasculares são de difícil manejo e bastante prevalentes na população, pois estão inseridos em um contexto de condições sócio culturais e econômicas, mas acredita-se que é possível reduzir pelo menos 50% da mortalidade ao controlá-los. Hipertensão arterial, diabetes mellitus (DM), dislipidemia e tabagismo são os maiores vilões.³

Dessa forma, este trabalho visa mostrar a relação de tais fatores, além de avaliar a presença de outros fatores como grau de escolaridade, estado civil, número de filhos e ocupação laboral, na tentativa de mostrar o impacto da DCV no sistema de saúde e na vida dos acometidos por lesões coronarianas graves.

Metodologia

A pesquisa retrospectiva com finalidade descritiva e observacional foi realizada no departamento de

Hemodinâmica e Cirurgia Cardíaca do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, na cidade de São Paulo, Brasil, no período de outubro de 2015 a fevereiro de 2016, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Anhembi Morumbi.

A busca ativa reuniu 200 pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, submetidos à angioplastia coronariana transluminal percutânea (ATC) e/ou RM. Foram excluídos aqueles que apresentaram dificuldade de entendimento das questões em avaliação e aqueles que não apresentavam lesões críticas (estenose do lúmen $< 70\%$).

Todos que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os dados foram coletados sob a forma de questionário preenchido pelo pesquisador, bem como dos prontuários dos pacientes, e contemplou variáveis clínicas como peso, idade, altura, antecedentes pessoais, hábitos de vida, informações demográficas, incluindo estado civil e escolaridade, história clínica e exames laboratoriais.

Análise estatística

Para avaliação da distribuição normal das variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Dados quantitativos foram descritos como média e desvio padrão, e variáveis categóricas foram descritas com frequências absolutas e percentagem. Para variáveis contínuas foi utilizado o teste t-Student não pareado, e para variáveis categóricas o teste Qui-quadrado.

No intuito de estimar a condicional ou valor esperado, foi realizada uma regressão linear entre número de fatores de risco e idade, e os resultados considerados significantes quando $p < 0,05$, sendo todos os testes bicaudais. Os cálculos estatísticos foram realizados no programa estatístico SPSS 22.

Resultados

Foram analisados 200 pacientes submetidos à ATC ou RM, sendo o grupo constituído por 53 mulheres e 147 homens, 26,5% e 73,5% respectivamente. 72 pacientes (36%) realizaram ATC e outros 128 RM (64%). A indicação da forma de tratamento foi decidida pelo heart team respeitando-se as condições angiográficas e também a vontade do paciente.

Após tratamento estatístico, constatou-se que a maioria dos pacientes em questão é do sexo masculino, tem mais de 60 anos (64%) (Tabela 1), baixo grau de

escolaridade (primeiro grau - 55,5%) (Tabela 2), é casada (57%) (Tabela 3), tem índice de massa corpórea (IMC) entre 18 e 24,99 (54,5%), com relato de queixa de dor torácica (74%) na história clínica, apresentando na maior parte dos casos a presença de “fatores de risco clássicos” e modificáveis para DCV, como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM, obesidade e a dislipidemia. Dentre esses a HAS foi o fator de maior prevalência, (80%) (Tabela 4).

Tabela 1
Distribuição por faixa etária

	Frequência	%
< 45 anos	3	1,5
45-60 anos	69	34,5
> 60 anos	128	64,0
Total	200	100,0

Tabela 2
Distribuição da população segundo escolaridade

	Frequência	%
Analfabeto	27	13,5
1° grau	111	55,5
2° grau	50	25
Superior	8	4
Pós Graduação	4	2
Total	200	100

Tabela 3
Distribuição por estado civil

	Frequência	%
Solteiro	23	11,5
Casado	114	57
Divorciado	43	21,5
Viúvo	20	10
Total	200	100

Tabela 4
Fatores de risco modificáveis

Fator	N	%
HAS	160	80
Obesidade	33	16,5
Tabagismo	48	24
Dislipidemia	135	67,5
DM	76	38

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus.

A maioria dos pacientes (n = 89; 44,5%) apresentou dois fatores de risco cardiovascular, sendo excluído o sexo masculino e incluído o tabagismo, a obesidade, HAS, DM e dislipidemia. Não houve diferença na correlação de sexo e a quantidade de fatores de risco (p = 0,89).

A presença de fatores de risco também pode ser analisada ao agrupar os pacientes de acordo com o número de fatores, em que 0 (zero) representa a ausência desses e 5 (cinco) representa a presença de cinco ou mais fatores de risco (Tabela 5).

Tabela 5
Distribuição da frequência dos fatores de risco

	Frequência	%
0	6	3
1	31	15,5
2	89	44,5
3	55	27,5
4	17	8,5
5	2	1
Total	200	100

Ao analisar estado civil e a distribuição dos fatores em questão, concluiu-se que o indivíduo casado apresentase menos obeso (p = 0,013) (Tabela 6), porém DM, HAS, tabagismo e dislipidemias não sofreram influência diante do estado marital.

Considerando grau de escolaridade, não houve relação entre nível de escolaridade e presença de fatores de risco, assim como o número de filhos também não mostrou influência na frequência dos fatores de risco.

Tabela 6
Estado civil e obesidade de acordo com IMC

		Estado Civil				Total
		Solteiro	Casado	Divorciado	Viúvo	
Obesidade	N	18	103	33	13	167
	%	78,3	90,4	76,7	65,0	83,5
Total	N	5	11	10	7	33
	%	21,7	9,6	23,3	35,0	16,5
Total	N	23	114	43	20	200
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Houve diferença significativa entre sexo e idade, sendo que as mulheres apresentaram média de idade maior (66,1 anos) que os homens (62,1 anos) na situação em pesquisa ($p = 0,008$).

Discussão

A DCV é responsável por alta frequência de internações e ocasiona custos expressivos para pacientes e para o sistema público de saúde tanto de forma direta, como no caso de internações hospitalares, honorários médicos, material cirúrgico e medicamentos, como de maneira indireta, por meio da perda da produtividade, afastamento do trabalho e aumento dos custos previdenciários, entre outros.

De acordo com o Ministério da Saúde (Sistema de Informação Sobre Mortalidade, SIM), em 2013, o IAM foi a segunda maior causa de morte em nosso país, com cerca de 85.900 óbitos, quase 236 mortes por dia, cerca de 2% a mais que no ano anterior.⁴

Estima-se que em 2007 houve 1.157.509 internações por DCV no SUS, número muito impactante que mostra a alta incidência dessa enfermidade que necessita intervenção médica urgente, com ocupação de leitos de unidades coronarianas, UTIs e enfermarias. Os custos são expressivos, salientando-se, por exemplo, que em novembro de 2009, houve 91.970 internações por DCV, resultando em R\$ 165.461.644,33 em gastos.⁵

Um estudo feito no Hospital Estadual de Bauru de janeiro a junho de 2007 revelou que cerca de 12% dos custos desse serviço são destinados à assistência das DCV, acumulando mais de 600 mil reais em gastos mensais com esse grupo de enfermidades. Ainda nessa

pesquisa, constatou-se que 80% do valor é destinado aos pacientes internados, sendo que uma diária na UTI cardiológica custa em média 684,00 reais, uma arteriografia coronária cerca de 996,00 reais e cirurgia cardíaca para revascularização do miocárdio ao redor dos 9.000,00 reais.⁶

Tomando-se como base os EUA, onde os recursos para o tratamento são mais abrangentes, no ano de 2002, o gasto anual com a aterosclerose passou dos US\$329 bilhões, enquanto os gastos com neoplasias e HIV somaram juntos \$178 bilhões.⁷

Sabe-se por meio de estudos, como o multicêntrico INTERHEART e o brasileiro AFIRMAR, que existem fatores de risco modificáveis (sedentarismo, tabagismo, hipertensão arterial, DM, etc.) e não modificáveis (idade, sexo, raça) relacionados às DCV, e que a intervenção nestes altera, de forma significativa, o risco para doenças do aparelho circulatório.⁸

Além disso, o pioneiro estudo Framingham, realizado há cerca de 60 anos (1948) no estado de Massachusetts, demonstrou, ao longo de gerações e anos, a importância dos fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardíaca e cerebrovascular em uma população caucasiana provando que o evento aterosclerótico não é um processo natural e inevitável exclusivo do envelhecimento.

Associando os dados de alta prevalência e mortalidade aos altos custos financeiros que as DCV's geram para o sistema de saúde brasileiro, faz-se relevante a confirmação de que determinados fatores de risco como DM, HAS, dislipidemias, sedentarismo, tabagismo, sexo, idade, hereditariedade – isoladamente ou em associação –, realmente contribuem para o desenvolvimento fisiopatológico da DAC.

A relevância do estudo das DCV é totalmente conhecida, tendo como fundamento sua incidência, prevalência, mortalidade e morbidade extremamente elevadas. A identificação dos fatores de risco tem fundamental importância para o manejo clínico e para a elaboração das políticas de saúde pública de prevenção primária e secundária do seu grupo de patologias, dentre elas o IAM.

Após a realização de análise estatística dos dados coletados, é possível ponderar que, apesar de a maioria dos pacientes entrevistados apresentar pelo menos dois fatores de risco clássicos, houve aqueles que relataram inexistência de contribuintes ou mencionaram a presença de um único fator em suas histórias clínicas, além daqueles que nem ao menos vivenciaram dor torácica (18,5%) – principal sinal de comprometimento coronariano e isquemia miocárdica –, mas não foram poupados de um episódio isquêmico.

Outra observação importante é que fatores de risco como HAS podem estar controlados e mesmo assim participar do evento coronariano – já que 80% dos entrevistados relataram hipertensão arterial –, porém, não foi discriminado se havia descompensação atual da doença. Esse mesmo raciocínio pode ser considerado quando os pacientes relatavam dislipidemia, pois nem todos possuíam valores reais das dosagens de colesterol em seus prontuários, e valores fora da normalidade para LDL ou HDL-colesterol não necessariamente os colocavam em grupos de alto risco para DCV.⁹

Considerando tais informações, é possível levantar a questão de que o papel dos fatores de risco clássicos no evento coronariano apresenta lacunas e prováveis outros elementos, ainda pouco esclarecidos, que também influenciam na fisiopatologia da DCV. Dessa forma, faz-se grande a importância do estudo de novos fatores de risco implicados na patogênese das DCV. Um bom exemplo desses fatores em estudo é a homocisteína, um aminoácido intermediário formado pela ação enzimática a partir da metionina, cujo metabolismo depende da ingestão apropriada das vitaminas B6, B12 e do ácido fólico.¹⁰ Os mecanismos sugeridos pelos quais a hiperhomocisteinemia causa a DAC são disfunção endotelial com relaxamento vascular reduzido, efeito mitogênico nas células do músculo liso vascular, ativação do fator V, ativação do ativador de plasminogênio tecidual (tPA) e inflamação endovascular.¹¹

A hipótese de hiperhomocisteinemia como fator de risco para DCV nasceu dos estudos em crianças com

homocistinúria homozigótica – doença genética com incidência em um em cada 50 a 200 mil recém-nascidos que desenvolvem aterosclerose precoce (coronariana, cerebral e periférica) com mortalidade antes dos 30 anos.^{12,13}

O “*Physician’s Health Study*”, realizado nos EUA, acompanhou ao longo de 5 anos 15 mil médicos americanos sem história de DCV, constatando que cerca que 7% dos infartos atribuídos à DCV estavam relacionados a hiperhomocisteinemia com risco relativo de 3,4 (intervalo de confiança de 95%: 1,3 – 8,8; $p = 0,01$). Da mesma forma, Nygard *et al.*, abrangendo 802 indivíduos com doença coronariana confirmada por angiografia, relataram que os níveis de homocisteína se correlacionaram de forma linear com o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade global.^{14,15}

O metabolismo da homocisteína é dependente de Vitaminas B6, B12 e ácido fólico, e esta talvez seja uma das inúmeras justificativas para maior incidência de DCVs nas populações de baixo nível socioeconômico, visto que são mais expostas a déficits nutricionais, o que pode ser correlacionado por alguns dados colhidos, nos quais 55,5% dos entrevistados estudaram até primeiro grau e 13,5% eram analfabetos, enquanto apenas 2% eram pós graduados. Vale lembrar que a condição financeira propriamente dita não foi pesquisada, e que o baixo grau de escolaridade é sugestivo de menor poder aquisitivo. Entretanto, é possível pensar em outra vertente para o papel da homocisteína na DCV, na qual o aumento desse aminoácido seria consequência e não causa da patologia.¹⁶

Considerando ainda os fatores de risco modificáveis de âmbito socioeconômico como estado civil, escolaridade e número de filhos, a literatura divide opiniões.

O estudo “*Association of marital status with vascular disease in different arterial territories: a population based study of over 3.5 million subjects*” (Associação de estado civil com a doença vascular em diferentes territórios arteriais: um estudo populacional com mais de 3,5 milhões de indivíduos) apresentado no 63º Encontro Anual do Colégio Americano de Cardiologia mostrou, assim como o estudo brasileiro de Santos e Ramos em 2012, que indivíduos casados possuem menores taxas de DCV comparado a outros estados maritais. Este mesmo estudo relatou que aqueles com maior número de filhos e nível superior de escolaridade apresentam mais eventos cardiovasculares, e apontou “solteiro” como estado civil mais acometido pelas

DCV, diferentemente desta pesquisa que não encontrou relação entre esses dados. Importante observação nos dados coletados neste estudo é que o fato de os pacientes estarem inseridos em um cenário urbano e rico em informações pode ter influenciado no aparecimento ou não da DCV. Com relação ao grau de escolaridade, salienta-se, no entanto, o número reduzido de pacientes em nossa amostra.^{17,18}

Considerando que o principal mecanismo para os eventos cardiovasculares é a aterosclerose, é inevitável não associar os fatores inflamatórios e componentes da coagulação à fisiopatologia da DCV. Dessa forma, a proteína C reativa foi apontada como contribuinte direto para o dano vascular, aumentando o risco de forma independente para IAM, acidente vascular encefálico e doença vascular periférica, e, inclusive, já faz parte de indicação do uso de algumas estatinas aprovadas pelo FDA.¹¹⁻¹⁶

Os dados coletados demonstraram que a faixa etária relacionada ao episódio responsável pela intervenção cirúrgica, nesse caso RM ou angioplastia, foi maior nas mulheres (média de 66,1 anos), o que é concordante com a tendência de a menopausa ser vista como fator de risco para o desenvolvimento do processo aterosclerótico, uma vez que a partir dos 55 anos a maior parte delas já atravessou o período menopausal.¹⁹

Sabe-se que ainda faltam estudos em relação aos novos fatores de risco, e é importante a ressalva de que além dos fatores aqui citados, outros, relacionados à homeostasia, inflamação e trombogênese, também podem relacionar-se à DCV. Entre eles encontram-se o fibrinogênio, a hiper-reatividade plaquetária, a resistência à aspirina, lipoproteína "a" e outros marcadores séricos de inflamação, como fator de necrose tumoral alfa e interleucina 6. Já foram identificados mais de 100 novos fatores de risco, alguns com relação direta com DCV, todavia, atualmente, não se

recomenda o uso desses até que dados substanciais e protocolados sejam validados.¹¹

Conclusão

Neste estudo constatou-se que os fatores de risco clássicos para DCV são realidade e, apesar de serem supostamente conhecidos, houve aumento na incidência desse grupo de doenças, apontando que a eficácia na abordagem dos mesmos encontra-se abaixo das necessidades.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Costa FAA, Clemente CET, Ueno FH, Motta AR. Obtenção de dados: Costa FAA, Clemente CET, Ueno FH, Motta AR. Análise e interpretação dos dados: Costa FAA. Análise estatística: Costa FAA. Redação do manuscrito: Clemente CET, Ueno FH, Motta AR. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Costa FAA.

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. Carvalho AC, Sousa JM. Cardiopatia isquêmica. Rev Bras Hipertens. 2001;8(3):297-305.
2. Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LA, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. Arq Bras Cardiol. 2015;105(2):1-105.
3. Mansur Ade P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: a 2011 update. Arq Bras Cardiol. 2012;99(2):755-61.
4. Azevedo R. As principais causas de morte no Brasil e como evitá-las. São Paulo; 2015. [Acesso em 2016 mar 10]. Disponível em: <http://exame.abril.com.br/brasil/noticias>.
5. Brandão AA, Magalhães ME, Avila A, Tavares A, Machado CA, Campana EM, et al. Conceituação, epidemiologia e prevenção primária. J Bras Nefrol. 2010;32(supl.1):1-4.
6. Morais MG, Pontes WC, Martins AS. Impacto das doenças cardiovasculares no serviço público. In: 18º Congresso Brasileiro de Custos. Rio de Janeiro (RJ), 07 a 09 de nov. 2011; [Acesso em 2016 mar 12]. Disponível em: <https://anaiscbc.emnuvens.com.br/anais/article/viewfile/467/467>.

7. Oliveira FB, Kasznar IK. Saúde previdência e assistência social: desafios e propostas estratégicas. Rio de Janeiro: FGV; 2010.
8. Piegas LS, Azevum A, Pereira JC, Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al; AFIRMAR Study Investigators. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J*. 2003;146(2):331-8.
9. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
10. Guimarães AC. Hiper-homocisteinemia: novo fator de risco de doença cardiovascular. *Hipertensão*. 1999;2:123-7.
11. Oliveira GH, Farmer JA. Novos fatores de risco cardiovascular. *Rev SOCERJ*. 2003;16(3):183-93.
12. McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis*. 1975;22(2):215-27.
13. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1999;99(1):178-82.
14. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*. 1992;268(7):877-81.
15. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1997;337(4):230-6.
16. Almeida RS. Novos marcadores de risco cardiovascular: análise focada na frequência cardíaca elevada. [Dissertação]. Portugal; Universidade do Porto; 2009/2010.
17. Santos JR, Ramos ER. Determinação e caracterização de risco cardiovascular em trabalhadores de empresas privadas. *EFDeportes.com. Revista Digital*. 2012;17(175). [Acesso em 2016 jun 11]. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd175/risco-cardiovascular-em-trabalhadores.htm>.
18. Alviar CL, Rockman C, Guo Y, Adelman M, Berger J. Association of marital status with vascular disease in different arterial territories: a population based study of over 3.5 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12 Suppl):A1328.
19. Santos Filho RD, Martinez TL. Fatores de risco para doença cardiovascular: velhos e novos fatores de risco, velhos problemas! *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(3):212-4.