

ESTUDO DA PROTEÍNA C REATIVA COMO BIOMARCADOR EM UMA FAMÍLIA COM HISTÓRICO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

*STUDY OF C-REACTIVE PROTEIN BIOMARKER IN A FAMILY WITH HISTORY OF
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION*

Milena Perin¹
Regiane Stafim da Cunha²
Rayana Ariane Pereira Maciel³

Artigo original

RESUMO

A Proteína C reativa (PCR) é um biomarcador de inflamação que é utilizado como preditor de doenças cardiovasculares, tal como o infarto agudo do miocárdio (IAM). O objetivo do estudo foi mensurar os níveis de PCR de alta sensibilidade (PCR-US) em soro de indivíduos de uma mesma família (consanguíneos) com histórico de 5 indivíduos falecidos por IAM, e correlacioná-los com alguns fatores de risco dessa doença. Foram selecionados 30 indivíduos dessa família, com idades entre 14 e 60 anos. Não houve uma correlação significativa entre fatores de risco associados ao IAM, como dores no peito, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e práticas de atividade física e os valores de PCR, embora em alguns resultados observou-se uma linha de tendência crescente. Sugere-se que esses níveis de PCR estejam relacionados à fatores não avaliados, como os fatores genéticos.

Descritores: Bioquímica, infarto agudo do miocárdio e fatores de risco.

ABSTRACT

C-reactive protein (CRP) is a marker of inflammation that is used as a predictor of cardiovascular disease, such as Acute Myocardial Infarction (AMI). The aim of the study was to measure the high-sensitivity CRP (hsCRP) in serum of individuals of the same family (blood relatives) who have a history of 5 deceased individuals with AMI, and to correlate them to some risk factors of these disease. We selected 30 individuals from this family, aged between 14 and 60 years. There was no significant correlation between risk factors associated with AMI such as chest pain, smoking, alcohol consumption and practice of physical activity and CRP values, although in some results there was an increasing trend line. It is suggested that these CRP levels are related to factors not assessed, such as genetic factors.

Keywords: Biochemistry, acute myocardial infarction and risk factors.

¹ Biomédica (Habilitação em Análises Clínicas) - Centro Universitário Autônomo do Brasil (UniBrasil). Especialista em Biomedicina Estética e Cosmetologia – Nepuga.

² Bióloga. Mestre em Microbiologia, Parasitologia e Patologia (Área de concentração: Patologia/Nefrologia Experimental) – Universidade Federal do Paraná (UFPR).

³ Doutora e Mestre em Microbiologia, Parasitologia e Patologia (Área de concentração: Patologia/Nefrologia Experimental) - Universidade Federal do Paraná - UFPR. Biomédica (Habilitação em Análises Clínicas) - Centro Universitário Autônomo do Brasil - UniBrasil.

INTRODUÇÃO

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda que pode ser utilizada como biomarcador inflamatório. A PCR é sintetizada predominantemente pelo fígado em resposta a citocinas, como a interleucina-6. A PCR é encontrada em níveis elevados em processos inflamatórios, infecções bacterianas, reações de hipersensibilidade, isquemias e necroses teciduais. Valores discretamente elevados de PCR podem ser encontrados em obesidade, tabagismo, diabetes, uremia, hipertensão arterial, inatividade física, alcoolismo, depressão, envelhecimento, doença periodontal, entre outros casos ⁽¹⁾. Trata-se de uma pentraxina, um pentâmero com uma fenda ligadora de fosfatidilcolina dependente de íons cálcio e, em face oposta, se liga ao componente do sistema complemento e a porção Fc de imunoglobulinas.

A PCR é um forte preditor independente de risco para evento e morte cardiovascular, desempenhando papel crucial na fisiopatologia e na progressão da doença aterosclerótica. A aterosclerose é uma doença crônica causada pelo acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na camada íntima das artérias. No início da aterogênese, esse depósito na parede arterial ocorre de maneira proporcional à concentração dessas lipoproteínas no plasma. O acúmulo de LDL oxidada (LDL-ox) induz o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial. Consequentemente, as moléculas de adesão e as proteínas quimiotáticas são responsáveis pela atração de monócitos para a camada íntima da parede arterial. Os monócitos migram por diapedese para o espaço subendotelial, onde se diferenciam em macrófagos e fazem a captação das LDL-ox, sem controle da quantidade recebida. Vários receptores denominados *scavengers* estão envolvidos na fagocitose da LDL-ox pelos macrófagos e na consequente formação das células espumosas (*foam cells*), constituintes da placa aterosclerótica e principais componentes das estrias gordurosas, lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose ^(2,3,4,5,6). Nesse contexto, existem questionamentos sobre a PCR ser um biomarcador ou um mediador do processo inflamatório endotelial, ou mesmo ser um participante direto do próprio processo aterosclerótico, que é extremamente dinâmico e progressivo, resultado final da combinação entre disfunção endotelial e inflamação ^(1,7).

A dosagem da Proteína C Reativa Ultrassensível (PCR-US) no soro tem sido instrumento na exploração do papel desse marcador na predição de um possível evento vascular. Estudos demonstraram que modestas elevações nas concentrações plasmáticas de PCR-US podem prever futuros eventos coronarianos. Essas observações fortalecem as associações entre inflamações de baixo grau e aumento discreto dos níveis de PCR e a

progressão e complicação na aterosclerose que apresentam níveis progressivamente mais elevados ^(7,8). Dessa forma, o PCR-US pode ser utilizado como um dos biomarcadores de inflamação para doenças cardiovasculares (DCV), especialmente aquelas derivadas de complicações ateroscleróticas, tal como o infarto agudo do miocárdio (IAM).

O IAM é causado pelo estreitamento de uma artéria coronária pela placa aterosclerótica ou pela obstrução total de uma coronária por êmbolo ou trombo, levando à necrose em regiões do miocárdio ^(9,10). O primeiro sintoma detectado no paciente com IAM é a angina, uma dor de curta duração que costuma se localizar na região retroesternal, que pode irradiar-se para o pescoço, mandíbula, membros superiores, sobretudo do lado esquerdo, região dorsal e cervical e porção superior pronunciada em uma dessas áreas ^(11,3). No Brasil, o IAM é responsável por cerca de 60 mil óbitos por ano ⁽¹²⁾. Nas primeiras duas horas da ocorrência do infarto ocorrem 30% dos óbitos e 14% morrem antes de receber um atendimento médico ⁽¹⁾. Por isso, a prevenção das DCV é uma prioridade para a Saúde Pública, principalmente para os indivíduos considerados de alto risco. Dentre eles, no Brasil se destacam pacientes com hipertensão, causada muitas vezes pelo alto consumo de sódio e a *Diabetes mellitus*, devido ao aumento do índice de massa corpórea (IMC) e do sedentarismo ⁽¹¹⁾. Nos Estados Unidos, a hipertensão se deve principalmente à dieta hipercolesterolêmica, consequência do hábito de uma alimentação rica em gorduras ⁽³⁾.

Considerando a patogênese do IAM e o papel da PCR na inflamação, o presente estudo tem como objetivo mensurar os níveis de PCR de alta sensibilidade (PCR-US) em soro de indivíduos de uma mesma família (consanguíneos) com histórico de morte por IAM, e correlacioná-los com alguns fatores de risco associados a essa patologia, como dores no peito, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e prática de atividade física.

METODOLOGIA

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Autônomo do Brasil (UniBrasil), sob parecer nº 1.309.073, do dia 04/11/2015.

PROCEDIMENTOS

Como critérios de inclusão: indivíduos dos sexos masculino e feminino, com idade entre 14 e 60 anos, pertencentes à mesma família (consanguíneos). Essa família possui cinco

casos de morte por IAM, de indivíduos falecidos dos 55 aos 70 anos. Como critérios de exclusão: indivíduos que não fazem parte dessa família que possui histórico familiar de morte por IAM.

Os participantes com idade superior a 18 anos assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e os com idade inferior a 18 anos assinaram o Termo de Assentimento, mediante autorização dos pais para sua participação, seguindo a resolução CNS/MS nº 466/12.

Coleta de sangue venoso

Para a coleta de sangue venoso periférico, os participantes da pesquisa apresentaram-se em jejum alimentar de 8 a 12 horas, sem terem realizado esforço físico (estado basal), sob instrução dada anteriormente. Foram coletados 5 mL de sangue venoso periférico de cada indivíduo, em tubo seco com ativador de coágulo e gel separador a fim de obter-se o soro.

Após a coleta, os soros foram encaminhados a um laboratório prestador de serviços para a dosagem de níveis de PCR ultrasensível (PCR-US) pelo método de nefelometria. Os valores de referência de PCR-US foram baseados no laudo do Laboratório, de acordo com *American Association for Clinical Chemistry (AACC)*. (Tabela 1).

Tabela 1. Valores de referência de PCR-US (mg/L) em relação ao risco de Doença cardiovascular.

Risco de Doença Cardiovascular	PCR-US (mg/L)
Risco baixo	<0,1
Risco médio	0,1-0,3
Risco alto	>0,3

Fonte: *American Association for Clinical Chemistry (AACC)*, 2009..

Coleta de dados clínicos e de histórico familiar

Todos os participantes preencheram um questionário de informações clínicas, tais como dores no peito, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, práticas de atividade física, hipertensão e *Diabetes mellitus*.

Foram considerados como “Sim” as seguintes respostas dadas pelos participantes da pesquisa: todos os dias ou de 2 a 4 vezes na semana, e como “Não” as respostas: nunca ou nenhum dia da semana.

Análises estatísticas

Os dados obtidos foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk, seguido do teste t de Student ou Anova para os dados paramétricos e dos testes de Mann-Whitney ou Anova on Rank's para os dados não paramétricos. Para analisar a correlação das variáveis, utilizou-se o método de Spearman. Os resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram analisados com auxílio do software estatístico GraphPad Prism 6.01 (GraphPad, San Diego, EUA).

RESULTADOS

Caracterização dos dados

Foram realizadas dosagens de PCR-US de 30 indivíduos, sendo 70% (n = 21) do sexo masculino e 30% (n = 9) do sexo feminino. Os valores de PCR obtidos estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2. Valores de PCR-US (mg/L) de acordo com o sexo (n = 30).

Masculino (n = 21)			Feminino (n = 9)	
0,20	0,37	0,80	0,20	1,56
0,20	0,39	1,00	0,34	1,64
0,27	0,40	1,03	0,34	
0,27	0,42	1,84	0,34	
0,32	0,61	2,47	0,62	
0,32	0,63	2,50	0,80	
0,37	0,77	2,78	1,41	

sexo

Os dados demonstram que 83,3% (n = 25) dos valores foram $>0,3$ mg/L (risco alto) e 16,7% (n = 5) dos indivíduos apresentaram valores de PCR 0,1-0,3 mg/L (risco médio). Nenhum dos indivíduos apresentaram PCR $<0,1$ mg/L (risco baixo) (Tabela 3).

Tabela 3. Valores de PCR relacionados aos fatores de risco ao IAM.

Média mg/L	Median a mg/L	Mín-máx. mg/L	n		n (%)
			0,1-0,3 (risco médio) mg/L	$>0,3$ (risco alto) mg/L	

Sexo						
Masculino	0,85	0,42	0,20–2,78	1	20	21 (70,0)
Feminino	0,80	0,62	0,20–1,64	4	5	9 (30,0)
Dores no peito						
Sim	0,89	0,51	0,20–2,78	1	13	14 (46,7)
Não	0,80	0,51	0,20–2,50	4	12	16 (53,3)
Tabagismo						
Sim	1,30	1,03	0,37–2,50	0	3	3 (10,0)
Não	0,79	0,42	0,20–2,78	5	22	27 (90,0)
Consumo de bebidas alcólicas						
Não	0,81	0,62	0,20–1,64	1	10	11 (36,7)
Sim	0,80	0,39	0,20–2,78	4	15	19 (63,3)
Prática de atividade física						
Não	1,16	1,09	0,34–2,50	0	8	8 (26,7)
Sim	0,72	0,41	0,20–2,78	5	17	22 (73,3)

PCR vs idade

Na correlação dos resultados de PCR vs. idade (anos), nota-se que na medida em que as idades aumentam há também um aumento nos valores da PCR, ou seja, há uma tendência crescente ($r = 0,2579$, $p = 0,16$) (Figura 1).

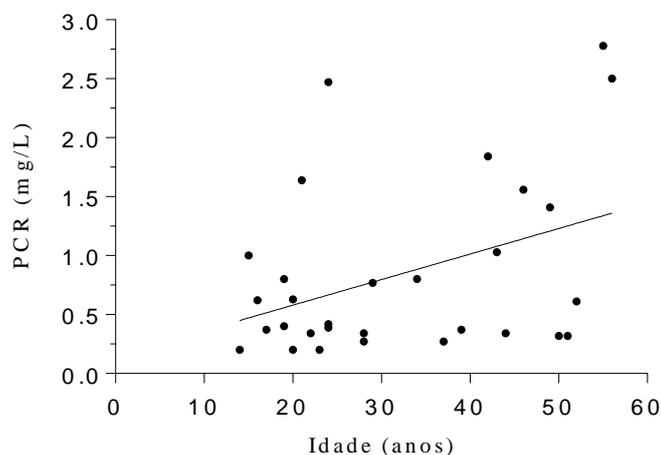


Figura 1. Correlação entre os resultados da PCR vs. idade. $r = 0,2579$, $p = 0,16$.

PCR vs. Sexo

Os valores de PCR foram analisados em relação ao sexo, porém não foi encontrado diferença significativa entre os grupos ($p = 0,93$). A mediana de PCR indica níveis mais elevados em indivíduos do sexo feminino (Md = 0,62) do que no masculino (Md =

0,42), porém no último quartil masculino, observa-se um nível de PCR máximo elevado, de 2,78 mg/L (Figura 2).

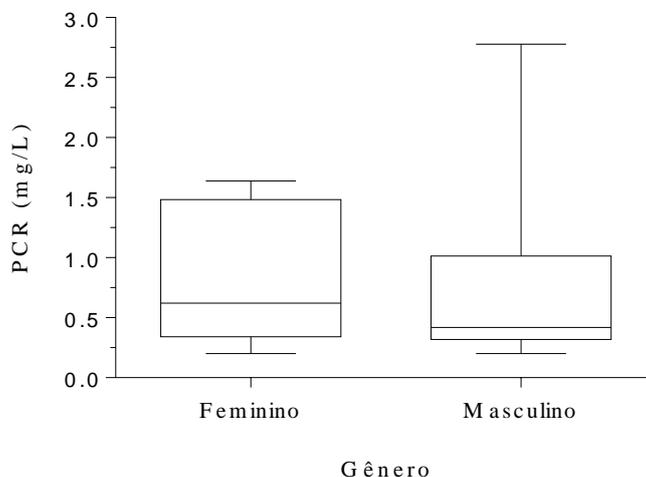


Figura 2. Box plot dos níveis séricos de PCR de acordo com o sexo. $p = 0,93$.

PCR vs. dores no peito

Em relação à dores no peito, 53,3 % dos indivíduos relataram nunca terem sentido dores no peito. Os níveis séricos de PCR conforme a presença de dores no peito não teve diferença significativa ($p = 0,49$).

PCR vs. tabagismo

Os níveis de PCR de acordo com o tabagismo, fator de risco importante no IAM, obteve $p = 0,26$. Apenas 10% ($n = 3$) dos indivíduos são fumantes, dentre os quais todos tiveram a PCR $>0,3$ mg/L (risco alto).

PCR vs. consumo de bebidas alcoólicas

Do total, 63,3% dos indivíduos possuem hábitos de consumir bebidas alcoólicas todos os dias ou de 2 a 4 vezes na semana. Os níveis séricos de PCR conforme o consumo ou não de bebidas alcoólicas obteve $p = 0,52$ (Figura 3).

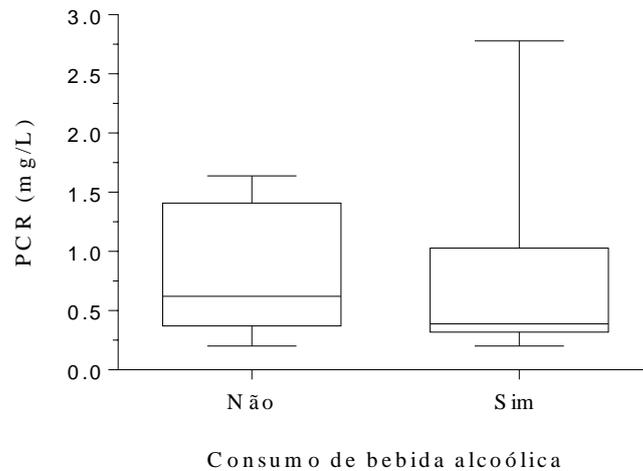


Figura 3. Box plot dos níveis séricos de PCR de acordo com o consumo de bebida alcoólica. $p = 0,52$.

PCR vs. atividade física

A atividade física foi um fator muito considerado na pesquisa, visto que os indivíduos são trabalhadores rurais e apresentam uma rotina de trabalho distinta da região urbana. O trabalho exercido por esses indivíduos foi considerado na pesquisa como prática de atividade física, já que é exercido regularmente e de forma intensa. Entretanto, não houve diferença significativa dos níveis da PCR com a prática de atividade física ($p = 0,12$) (Figura 4).

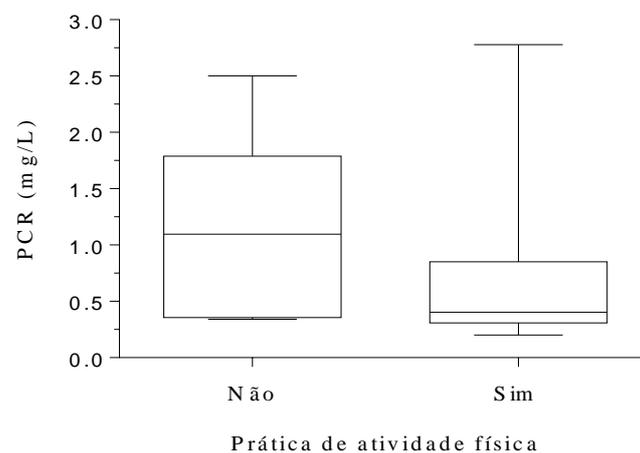


Figura 4. Box plot dos níveis séricos de PCR de acordo com a prática de atividade física. $p = 0,12$.

PCR vs. hipertensão arterial

Somente 3,3 % ($n = 1$) dos indivíduos relatou ter hipertensão arterial, sendo este do sexo masculino com PCR no valor de 1,03 mg/L (risco alto).

PCR vs. *Diabetes mellitus*

Nenhum dos indivíduos relatou ter *Diabetes mellitus*.

DISCUSSÃO

O IAM é uma doença grave que apresenta altas taxas de mortalidade. Nas últimas décadas, estudos têm sido realizados a fim de identificar fatores de risco e potenciais biomarcadores correlacionados com o desenvolvimento de DCV a fim de melhorar os tratamentos e prevenção da doença. O histórico familiar de ocorrência de IAM é, por exemplo, um fator de risco da doença ⁽¹³⁾. Sob essa perspectiva, o presente estudo avaliou a presença de fatores de risco conjuntamente com os níveis séricos do biomarcador inflamatório PCR em uma família com histórico de IAM do Estado do Paraná, Brasil.

Neste estudo abordamos o principal sintoma clínico da doença, as dores no peito. No entanto, 53,3 % dos indivíduos relataram nunca terem sentido dores no peito, provavelmente por não terem dado importância à mínimas dores ou por terem uma idade ainda jovem. Malik *et al.*, ⁽¹⁴⁾ avaliaram 331 pacientes com IAM, dos quais 93,1% apresentavam dores no peito. Os autores ainda verificaram que a dor torácica prolongada com a radiação dor para a esquerda ombro, pescoço e mandíbula em paciente do sexo masculino com idade entre 41 e 70 anos é altamente sugestivo de IAM ⁽¹⁴⁾.

Todos os indivíduos fumantes analisados tiveram os níveis de PCR acima de 0,3 mg/L (risco alto), o que corrobora com a literatura que demonstra a associação do tabagismo ao IAM, doença iniciada pelo processo inflamatório. No estudo realizado por Bazzano *et. al.*, ⁽¹⁵⁾ comparou-se os valores de PCR em fumantes e ex-fumantes. Os autores verificaram que a PCR se apresentou mais elevada nos fumantes do que nos ex-fumantes. Em contrapartida, Moraes e Souza ⁽¹⁶⁾ observaram uma associação significativa, independente do tabagismo, ao risco aumentado de IAM em homens.

Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, 63% de indivíduos relataram consumir sempre ou de 2 a 4 vezes na semana, ou seja, a família apresenta de forma geral um elevado consumo de álcool. Amoedo *et. al.*, ^(17,18) demonstraram que a diminuição do uso de álcool reduz a pressão sistólica aproximadamente 2 a 4 mmHg e a ocorrência de hipertensão secundária quando há consumo de álcool varia de 5% a 11%, em diferentes populações. De acordo com Stranges *et. al.*, ⁽¹⁹⁾ observa-se que o risco de hipertensão arterial associado à

ingestão de duas ou mais doses de álcool por dia é duas vezes maior quando comparado a abstêmicos.

Somente 3,3% dos indivíduos alegaram possuir hipertensão arterial. Noblat *et. al.*,⁽²⁰⁾ constataram que aproximadamente 47,2% dos homens e 42,3% das mulheres apresentavam pelo menos uma das complicações correlacionadas a hipertensão arterial consideradas na análise como IAM.

Quanto à prática de atividade física, os indivíduos analisados são trabalhadores rurais e que apresentam atividade intensa e cotidiana. Do total de indivíduos da família, 73,3% realizam atividade física regularmente. Gus *et. al.*,⁽²¹⁾ realizaram um estudo com indivíduos de ambos os sexos, em que o risco ao IAM mostrou-se aumentado em 60% dos indivíduos sedentários.

Não houve relatos dos indivíduos estudados a respeito de *Diabetes mellitus*, o que não reflete uma correlação com o estudo, pois o número de indivíduos pesquisados (n) é baixo na pesquisa. Muito embora Silva *et. al.*,⁽²²⁾ demonstrou a associação entre a presença de *Diabetes mellitus* e IAM, com 19,7% de indivíduos diabéticos entre os infartados. Em indivíduos com *Diabetes mellitus* o IAM apresenta-se silencioso, assim como mais complicações, como a insuficiência cardíaca e neuropatia autonômica cardíaca, atribuídas ao acometimento difuso dos vasos coronarianos.

O presente estudo avaliou os níveis séricos de PCR de uma família com histórico de IAM conjuntamente com fatores de risco associados a doença. Assim, as limitações do estudo correspondem ao número baixo de indivíduos da família e aos fatores de risco de IAM não avaliados, tais como os fatores genéticos que incluem a hipercoagulabilidade genética, dislipidemia familiar, entre outros⁽²³⁾. De fato, mais estudos podem ser realizados a fim de elucidar os níveis de biomarcadores com o risco de IAM de forma a auxiliar o prognóstico, o diagnóstico e o tratamento adequado.

CONCLUSÃO

Não houve correlação significativa da PCR com dores no peito, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo e prática de atividade física, fatores de risco associados ao IAM. Sugere-se, portanto, que o IAM frequente na família estudada esteja associado a fatores de risco não avaliados, como fatores genéticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos, W. B. *et al.* Proteína-C-Reativa e Doença Cardiovascular. As Bases da Evidência Científica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 80, n.4, 2003.
2. Weber, C.; Noels, H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. **Nature Medicine**, v. 17, n. 11, p. 1410–1422, 2011.
3. Wang, C., *et al.* A novel cultured tissue model of rat aorta: VSMC proliferation mechanism in relationship to atherosclerosis. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 83, p. 453–458, 2007.
4. Denardi, C. A. S., *et al.* A Proteína C-Reativa na Atualidade. **Rev SOCERJ**, v. 21, n. 5, p. 329–334, 2008.
5. Resende, L. M. H., *et al.* **Protocolos clínicos dos exames laboratoriais**. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2009.
6. Lima, L. M., *et al.* High-sensitivity C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. **J Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 2, p. 83–86, 2007.
7. Lameu, E. B. *et al.* Muscular Catabolism in Patients with Acute Myocardial Infarction. **Rev SOCERJ**, v. 18, n. 2, p. 137–140, 2005.
8. Stipp, M. A. C. *et al.* O consumo do álcool e as doenças cardiovasculares – uma análise sob o olhar da enfermagem. **Esc. Anna Nery**, v. 11, n. 4, p. 581–585, 2007.
9. Pesaro, A. E. P. Infarto agudo do miocárdio - síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 2, n. 50, p. 214–220, 2004.
10. Andrade, J. P. *et al.* IV Diretrizes sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arq Bras Cardiol**, 93(6 supl.2), p. e179–e264, 2009.
11. Lusic, A. J. Atherosclerosis. **Nature**, v. 407, n. 6801, p. 233–41, 2000.
12. Piegas, L., *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia: III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.83, n.4, p. 1–87, 2004.
13. Ranthe, M. F. *et al.* A Detailed Family History of Myocardial Infarction and Risk of Myocardial Infarction – A Nationwide Cohort Study. **PLoS One**, v. 10, n. 5, p. e0125896, 2015.
14. Malik, M. A. *et al.* Chest Pain as a presenting complaint in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Pak J Med Sci**, v. 29, n. 2, p. 565–568, 2013.

15. Bazzano, L.A. *et al.* Relationship between Cigarette Smoking and Novel Risk Factors for Cardiovascular Disease in the United States. **Ann Intern Med**, v. 138, n. 11, p. 891–897, 2003.
16. Moraes, A.S. *et al.* Diabetes mellitus e doença isquêmica do coração. Comparação por sexo. **Arq Bras Cardiol**, v. 66, n. 2, p. 59–63, 1996.
17. AMODEO, C.; LIMA, N. K. da C. Tratamento não medicamentoso da hipertensão arterial. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 29, n. 2/3, p. 239–243, 1996.
18. Oliveira, K. C. S. de. **Fatores de risco em pacientes com infarto agudo do miocárdio em um hospital privado de Ribeirão Preto – SP**. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Ribeirão Preto, 2004.
19. Stranges, S. *et al.* Relationship of alcohol drink pattern to risk of hypertension: a Population based-study. **Hypertension**, v. 44, p. 813-819, 2004.
20. Noblat, A.C.B. *et al.* Complicações da hipertensão arterial em homens e mulheres atendidos em um ambulatório de referência. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 83, n. 4, p. 308–313, 2004.
21. Gus, I. *et al.* Prevalência dos fatores de risco da doença arterial coronariana no Estado do Rio Grande do Sul. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 78, n. 5, p. 478–83, 2002.
22. Silva, M. A. D. *et al.* Fatores de risco para infarto do miocárdio no Brasil: estudo FRICAS. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 71, n. 5, p. 667–675, 1998.
23. Siegerink, B. *et al.* Genetic variants of coagulation factor XIII and the risk of myocardial infarction in young women. **British Journal of Haematology**, n. 146, v. 4, p. 456–464, 2009.