



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE
MESQUITA FILHO FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU**

Felipe Damascena Rosa

**CORRELAÇÃO DE BIOMARCADORES ULTRASSONOGRÁFICOS
PREDITORES DE ATROSCLEROSE PRECOCE EM MULHERES NA
PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre(a) em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Marccone Lima Sobreira

Botucatu-SP

2018

Felipe Damascena Rosa

Dissertação de mestrado profissional apresentado à Faculdade
De Medicina de Botucatu –
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Para obtenção do Título de Mestre em Medicina.

Prof. Dr. Marccone de Lima Sobreira
Orientador

Botucatu-SP 2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Rosa, Felipe Damascena.

Correlação de biomarcadores ultrassonográficos preditores de aterosclerose precoce em mulheres na pós-menopausa / Felipe Damascena Rosa. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marccone Lima Sobreira

Capes: 40102009

1. Aterosclerose. 2. Marcadores bioquímicos. 3. Artérias carótidas. 4. Sistema cardiovascular - Doenças.

Palavras-chave: Aterosclerose; Biomarcadores; Complexo médio-intimal; Distensibilidade arterial; Risco cardiovascular.

DEDICATÓRIA

Dedicado à minha esposa, Débora,
e aos meus pais Sônia e Evaldo, pelo carinho, compreensão e amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus,
pela forma especial que me preparou este trabalho.

Agradecimento fraterno ao Prof. Marcone pela oportunidade, amizade,
companheirismo e por não ter desistido de mim.

Aos meus colegas da residência, assistentes e professores da disciplina de Cirurgia
Vascular, pelo apoio, compreensão e estímulo.

Resumo

Introdução: Os eventos cardiovasculares são as principais causas de mortalidade no mundo, conforme dados da Organização Mundial de Saúde. Predisposição genética, bem como fatores de risco clínico como hipertensão arterial, tabagismo, idade, dislipidemias, diabetes melito e obesidade são as bases para o desenvolvimento de doença aterosclerótica. A detecção da aterosclerose em sua fase pré-clínica, por meio da avaliação da espessura do complexo médio-intimal (CMI) e da variação da distensibilidade arterial (DART) após teste de hiperemia reativa poderia contribuir para a redução da morbidade e mortalidade por causa cardiovascular.

Objetivos: compreender as relações entre biomarcadores ecográficos precoces (CMI e DART) em mulheres pós-menopausa e os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares: idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito tipo 2 (DM-2), dislipidemias, índice de massa corpórea, tabagismo. Assim como avaliar a possível correlação entre os biomarcadores de aterosclerose precoce e disfunção endotelial mensurados pela ultrassonografia. **Materiais e Métodos:** clínico, analítico e transversal, com 217 mulheres atendidas, submetidas a questionário e exame físico padronizado, bem como avaliação ecográfica da espessura do CMI e DART. A análise estatística foi realizada por meio de regressão logística múltipla e quando necessário, o Teste de Tukey para análise de variância, por meio do software SAS 9.3. Foram considerados resultados com significância estatística $p < 0,05$. **Resultados:** regressão logística multivariada revelou que a ausência de hipertensão arterial sistêmica (OR 0,53 IC95%: 0,28-0,99), diabetes melito (OR 0,33 IC95%: 0,11-0,99), idade mais jovem (OR 0,30 IC95%: 0,26-0,99) apresentam-se como fatores protetores em relação a espessamento do CMI, bem como a ausência de dislipidemia seria fator protetor para alteração da DART (OR 0,45 IC95%: 0,24-0,84). Não se encontrou significância estatística entre DART e CMI. **Conclusão:** existe correlação entre os biomarcadores ultrassonográficos de aterosclerose precoce e os fatores de risco clínicos para aterosclerose; a relação entre espessura do complexo médio-intimal e marcadores de reatividade vascular (DART) não apresentou significância estatística.

Abstract

CORRELATION OF ULTRASONOGRAPHIC BIOMARKERS PREDICTORS OF EARLY ATEROSCLEROSIS IN WOMEN IN POST-MENOPAUSE

Introduction: cardiovascular events are the main causes of mortality in the world, according to data from the World Health Organization. Genetic predisposition, as well as clinical risk factors such as hypertension, smoking, age, dyslipidemias, diabetes mellitus and obesity are the bases for development of atherosclerotic disease. The detection of atherosclerosis in its preclinical phase, through the evaluation of the thickness of the medial-intimal complex (MIC) and the variation in arterial distensibility (DART) after a reactive hyperemia test could contribute to the reduction of cardiovascular morbidity and mortality. **Objectives:** To understand the relationships between early ultrasound biomarkers (IMC and DART) in postmenopausal women and the main risk factors for cardiovascular diseases: age, systemic arterial hypertension (SAH), type 2 diabetes mellitus (DM-2), dyslipidemias, body mass index, smoking. As well as evaluating the possible correlation between the biomarkers of early atherosclerosis and endothelial dysfunction measured by ultrasonography. **Materials and Methods:** clinical, analytical and transversal, with 217 women attended, submitted to a questionnaire and standardized physical examination, as well as ultrasound evaluation of the thickness of the IMC and DART. Statistical analysis was performed through multiple logistic regression and, when necessary, the Tukey test for analysis of variance, using SAS 9.3 software. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results:** multivariate logistic regression revealed that the absence of systemic arterial hypertension (OR 0.53 95% CI: 0.28-1.00), older age (OR 0.30 CI 95%: 0.26-0.99) and diabetes mellitus (OR 0.33 95% CI: 0.11-0.99), are protective factors in relation to CMI thickening, and as well as absence of dyslipidemia would be a protective factor for DART alteration (OR 0,45 IC95%: 0,24-0,84). No statistical significance was found between DART and IMC. **Conclusion:** there is a correlation between the ultrasound biomarkers of early atherosclerosis and the clinical risk factors for atherosclerosis; the relationship between medial-intimal complex thickness and vascular reactivity markers (DART) did not present statistical significance.

Sumário

Introdução.....	9
Objetivos.....	13
Materiais e Métodos	14
Resultados.....	17
Discussão.....	21
Conclusões.....	24
Referências	25
Anexo 1	30

Introdução

Os eventos cardiovasculares são as principais causas de mortalidade no mundo, conforme dados da Organização Mundial de Saúde¹. No Brasil não é diferente: as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por aproximadamente 20% das mortes em indivíduos acima de trinta anos de idade^{1,2}. Hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemias e obesidade, são os principais fatores de riscos envolvidos no desenvolvimento de DCV, sendo o controle dos mesmos essenciais na redução da mortalidade de causa cardiovascular, especialmente as de etiologia aterosclerótica².

Em relação ao gênero, homens são significativamente mais afetados por doenças cardiovasculares que mulheres em idade fértil (relação maior que 3:1 entre os sexos). No entanto, essa relação cai à medida que aumenta a idade, tornando-se praticamente 1:1 (relação homens-mulheres) para indivíduos com mais de 75 anos de idade³.

Estudo de Kayan⁴ *et al* evidenciou que mulheres com 50 anos tem cerca de 45% da área de sua aorta e 25% da área de suas artérias coronárias acometidas pelo processo aterosclerótico, quando comparadas a homens da mesma idade (50% e 40%, respectivamente). Aos 75 anos de idade, os valores são 75% na aorta e 55% nas artérias coronárias na mulher e de 70% e 55% no homem, demonstrando que na mulher, no período pós-menopausa, a velocidade de desenvolvimento de doença aterosclerótica coronária é mais rápida que no homem na mesma faixa etária, apesar do envolvimento aórtico ser semelhante⁴.

O célebre estudo de Framingham^{3,5} encontrou que o infarto agudo do miocárdio (IAM), foi raramente diagnosticado em mulheres com menos de 45 anos de idade (relação de 1:40 quando se comparavam mulheres com menos de 45 anos àquelas com mais de 45 anos). Na faixa etária de 45 aos 64 anos, o número de infartos em mulheres foi 45 vezes maior do que na faixa mais jovem, enquanto que nos homens foi somente 3,5 vezes maior. Nos indivíduos com mais de 65 anos, o número de infartos nas mulheres aumentou 2,3 vezes, embora nos homens não se observou essa modificação.

Análises históricas da ocorrência de mortalidade de causa cardiovascular brasileira tem demonstrado tendência de diminuição de eventos desde a década de 80 do século passado, com estabilização destes níveis a partir de 2007⁶. Fato também

observado em nações de alta renda per capita, como Canadá e Estados Unidos. Isso se deve, em grande parte, ao melhor conhecimento dos fatores causais relativos à doença aterosclerótica, bem como melhora no acesso à prevenção, especialmente por maior controle sobre a hipertensão arterial sistêmica na população em geral⁶⁻⁹.

Compreende-se a aterosclerose como uma doença progressiva, determinada pelo acúmulo de lipídios, componentes fibroelásticos e inflamatórios em resposta à lesão do endotélio vascular. Esta situação pode resultar da interação de diversos elementos, incluindo alterações metabólicas e nutricionais, como dislipidemias, hipertensão arterial, ação de toxinas exógenas (a exemplo das substâncias contidas no tabaco) e produtos da glicosilação associadas ao diabetes melito, metabolismo de lipídios ou de proteínas oriundas do processo de oxidação, além de infecções virais e bacteriana^{10,11,12}. A resposta inflamatória no processo aterosclerótico é mediada por alterações funcionais nas células endoteliais (CEs), linfócitos T, macrófagos derivados de monócitos e células musculares lisas, com produção de citocinas, eventos de migração celular e oxidação de produtos lipídicos, especialmente do LDL colesterol¹³.

Na busca de marcadores precoces de doença aterosclerótica arterial, a fim de propor medidas efetivas de sua prevenção e progressão, bem como para facilitar a estratificação de indivíduos em risco, tem se procurado nos últimos anos estratégias não invasivas para seu diagnóstico precoce ainda na fase pré-clínica⁹.

Neste sentido, a utilização de biomarcadores ultrassonográficos, tem se mostrado promissora para identificação de processo aterosclerótico precoce^{9,13-18}. Os mais conhecidos e estudados são: espessura do complexo médio-intimal das artérias carótidas (CMI) e avaliação da Distensibilidade Arterial (DART) da artéria braquial.

O espessamento do complexo médio-intimal da artéria carótida é um fenótipo intermediário para aterosclerose precoce que pode ser medido com facilidade, por método não invasivo sendo, portanto, aplicável em larga escala populacional¹⁴. Através da ecografia é possível mensurar a distância entre as interfaces lúmen-íntima e média-adventícia da parede do vaso e posteriormente estratificar o risco individual do paciente^{13,14}.

Há mais de vinte anos estudam-se as relações entre a espessura do CMI e as doenças cardiovasculares. Sabe-se que os fatores de risco cardiovasculares tradicionais

estão associados ao espessamento do CMI^{16,17,18}. Em nosso meio o estudo ELSA-Brasil acompanha cerca de 10.405 servidores públicos, cujas medidas do CMI foram realizadas 1cm abaixo da bifurcação carotídea e está em andamento, para avaliar a capacidade da medida do CMI em prever eventos cardiovasculares adversos na população brasileira¹⁹.

Acredita-se que as modificações precoces do CMI refletem não apenas a aterosclerose precoce, mas também estaria relacionado com reações intimais não ateroscleróticas, como hiperplasia da íntima, hipertrofia fibrocelular, podendo ser uma adaptação às modificações do fluxo, tensão da parede arterial ou diâmetro luminal^{16,17}.

A avaliação da complacência da artéria braquial, também através de exame de ultrassonografia, verifica a elasticidade da parede arterial⁹. A sístole e diástole cardíacas refletem na expansão e recuo da parede das artérias de maior calibre, havendo retenção de parcela significativa do volume sanguíneo ejetado devido à característica elástica vascular. Consequentemente, o prejuízo da complacência e o aumento da rigidez arterial interferem no fluxo sanguíneo contínuo nos leitos capilares e propiciam a elevação da pressão arterial sistólica, sendo fatores de risco para cardiovasculopatias^{10,11,20}.

A medida da variação DART associado ao teste da hiperemia reativa é uma avaliação indireta da atividade endotelial²⁰. A mudança do diâmetro arterial ocorre em resposta ao aumento do fluxo sanguíneo e é mediada pela síntese de óxido nítrico, fabricado pelo endotélio vascular²¹. A disfunção endotelial é geralmente um evento precoce na vasculopatia aterogênica, que se instala antes mesmo da detecção de alteração morfológica na parede do vaso e se agrava nos estágios mais avançados da doença, quando já são observadas manifestações clínicas²².

A depressão da função endotelial, evidenciada por uma dilatação anormal do leito arterial após o tempo de isquemia, está relacionada a fatores de risco cardiovasculares^{21,23,24}. Kita *et al.* demonstraram em estudo analítico de regressão logística multivariada que a piora da função endotelial, mensurada pela variação da DART, é fator de risco independente para eventos cardiovasculares em pacientes portadores de doença aterosclerótica coronariana²⁵. Celermajer *et al.*, em estudo caso controle observaram que a DART estaria reduzida em pacientes portadores de hipercolesterolemia e tabagismo²⁶.

Outrossim, modelos experimentais de doença aterosclerótica vascular, como os produzidos por Benzuly *et al.*²⁷ em macacos com aterosclerose induzida por dieta, após terem seus fatores de risco controlados ou suprimidos, apresentaram melhora da função endotelial antes da melhora morfológica da doença vascular aterosclerótica, sugerindo um papel prognóstico ao estudo da função endotelial na avaliação de intervenções preventivas para a redução do risco cardiovascular. Neste sentido, a função prognóstica da avaliação da atividade endotelial também foi descrita por Modena *et al.*²⁸ por meio do acompanhamento de 400 mulheres pós-menopausa, hipertensas, com disfunção endotelial, por um período de 67 meses. Observou-se maior incidência de complicações cardiovasculares nas pacientes que não apresentaram melhora da função endotelial após 6 meses do efetivo controle da hipertensão arterial.

Apesar dos citados estudos, ainda há lacunas e controvérsias na literatura disponível sobre o tema, bem como reduzido número de publicações que tratam do assunto, o que justifica a realização do presente estudo.

Objetivos

O presente estudo tem por objetivo delinear as relações entre biomarcadores ecográficos precoces (CMI e DART) em mulheres pós-menopausa e os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares: idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito tipo 2 (DM-2), dislipidemias, índice de massa corpórea e tabagismo. Assim como avaliar a possível correlação entre os biomarcadores de aterosclerose precoce e disfunção endotelial mensurados pela ultrassonografia.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo clínico, analítico e transversal, aprovado no conselho de ética para pesquisa em seres humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, protocolo n° 59834716.5.0000.5411.

A amostra constitui-se de pacientes atendidas no Ambulatório de Climatério e Menopausa da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, de janeiro a dezembro de 2010, que concordaram em fazer parte do estudo, por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Foram consideradas aptas a participar do estudo, mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade maior que 45 anos, ou aquelas submetidas à ooforectomia bilateral com idade maior que 40 anos, sem doença cardiovascular manifesta atual ou prévia, não usuárias de drogas que afetem o metabolismo lipoproteico, sem histórico de etilismo ou drogadição.

No momento da consulta médica, por meio da realização da anamnese, foram coletados dados referentes à idade, tabagismo, história pessoal de doença arterial crônica manifesta, acidente vascular cerebral, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemias, medicações em uso. Posteriormente foi realizado exame físico, sendo mensurado peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), foram classificadas como obesas, aquelas com $IMC > 30$; sobrepeso $IMC 25-30$; eutrófica com $IMC 18-24$ e magreza $IMC < 18$.

A seguir, as participantes foram encaminhadas para realização da medida da espessura do complexo médio-intimal das artérias carótidas comuns direita e esquerda. O exame de todas as participantes foi executado por um único profissional, utilizando máquinas de ultrassonografia Logic 7 e Vivid 7GE; transdutor utilizado: Linear 7 – 10 MHz no Laboratório Vascular Não Invasivo da Faculdade de Medicina de Botucatu.

As participantes foram colocadas em decúbito dorsal horizontal, com a cabeça inclinada a 45 graus no sentido contrário ao da artéria avaliada. A seguir realizado varredura das artérias carótidas, comum e externa, nos modos B e *B-Flow*, em busca de placa aterosclerótica visível. Em seguida estes vasos foram explorados no sentido longitudinal, com corte nos planos ântero-posterior e transversal das artérias. As

medidas da espessura do complexo médio-intimal foram realizadas a 1 cm do bulbo carotídeo, na fase diastólica do ciclo cardíaco, seguido da realização da média aritmética de três medidas.

Define-se como CMI a largura da interface lúmen-íntima/média-adventícia, sendo possível a realização dessa medida por causa da interface entre a luz anecóica (sangue) e a camada íntima ecogênica; e entre a camada média hipocogênica e a adventícia ecogênica, observando-se duas linhas paralelas ecogênicas separadas por um espaço hipocogênico (Figura1). Mulheres com placas visíveis ou $CMI > 0,15\text{cm}$ foram excluídas do estudo, por apresentar processo aterosclerótico já instalado.

Figura 1: imagem ecográfica de medição do complexo médio-intimal (CMI)



A DART é definida como a capacidade de acomodação da luz arterial à variação de fluxo sanguíneo, sendo que o processo aterosclerótico estaria envolvido com a rigidez da parede arterial, com consequente diminuição de sua capacidade elástica. A DART foi medida em artéria braquial bilateral, a 6cm da prega cubital com a paciente em decúbito dorsal horizontal, por meio de secção longitudinal da artéria braquial no modo B e medida de seu diâmetro durante 3 ciclos consecutivos, sendo considerado a média aritmética dos diâmetros na sístole e na diástole (Figura 2). A seguir foi realizado teste de hiperemia reativa com insuflação do manguito de esfigmomanômetro 10mmHg acima da pressão arterial sistólica por um período de 5 minutos, após o qual o manguito foi desinsuflado e realizado nova medida do diâmetro da artéria braquial conforme relatado anteriormente. São considerados valores anormais em mulheres variação de diâmetro $< 0,1$.

Todas as informações obtidas foram anotadas em protocolos específicos (anexo 1) e armazenadas em banco de dados da planilha Excel Microsoft Windows. A análise estatística foi realizada por meio de regressão logística múltipla e quando necessário, o Teste de Tukey para análise de variância, por meio do software SAS 9.3. Foram considerados resultados com significância estatística $p < 0,05$.

Figura 2: mensuração da DART



Resultados

Participaram deste estudo 217 pacientes: a média de idade foi de 54 anos (mínima de 40 anos e máxima de 74anos). Destas 13,4% são diabéticas (n 29); 46,5% hipertensas (n 101); 35,94% dislipidêmicas (n 78); 43,32% tabagistas (figura 3). O índice de massa corpórea médio (IMC) foi de 29,28 (mínimo de 18 e máximo de 52,72), sendo que 41,9% das pacientes apresentavam-se obesas (n 89); 33,96% com sobrepeso (n 72) e 25,8% com índice de massa corpórea considerado normal (n 56) (figura 4).

A média do CMI na amostra foi de 0,12cm e a DART de 0,07; sendo que 137 mulheres apresentavam CMI>0,1 (63%) e 80 com CMI<0,1 (37%) (figura 5). Em relação à DART 114 indivíduos apresentavam DART <0,1 (52%) e 103 com DART>0,1(48%) (figura 6).

Figura 3: distribuição de fatores de risco cardiovasculares na população estudada (%)

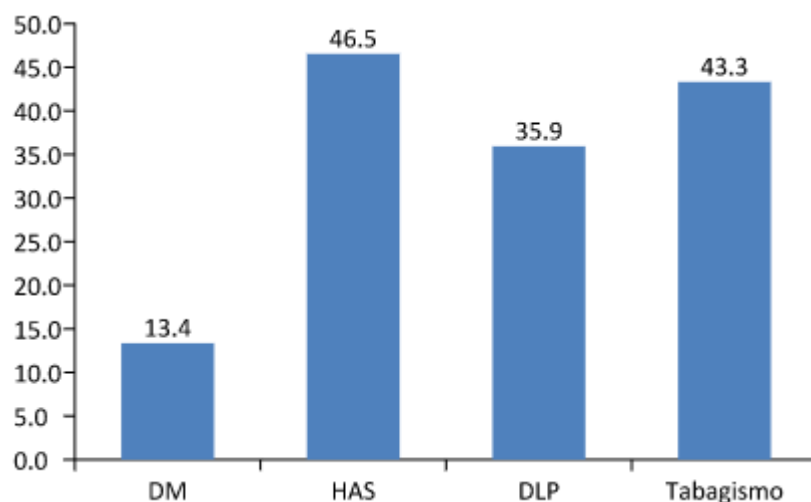


Figura 4: distribuição do Índice de Massa Corpórea na população estudada (%)

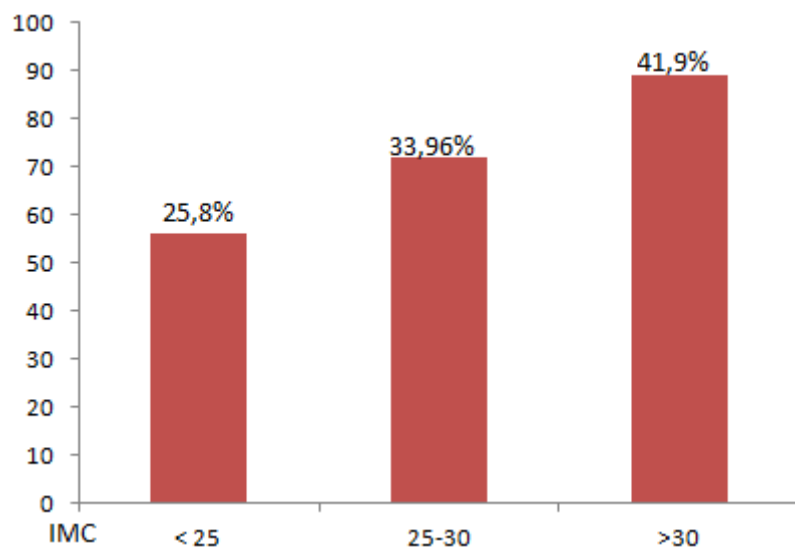


Figura 5: distribuição da espessura do Complexo Médio Intimal (cm)

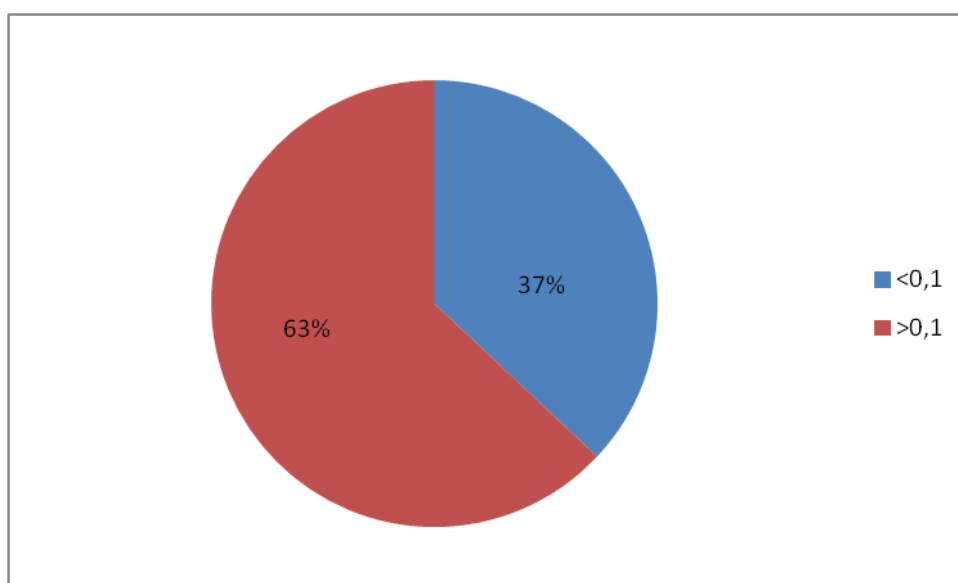
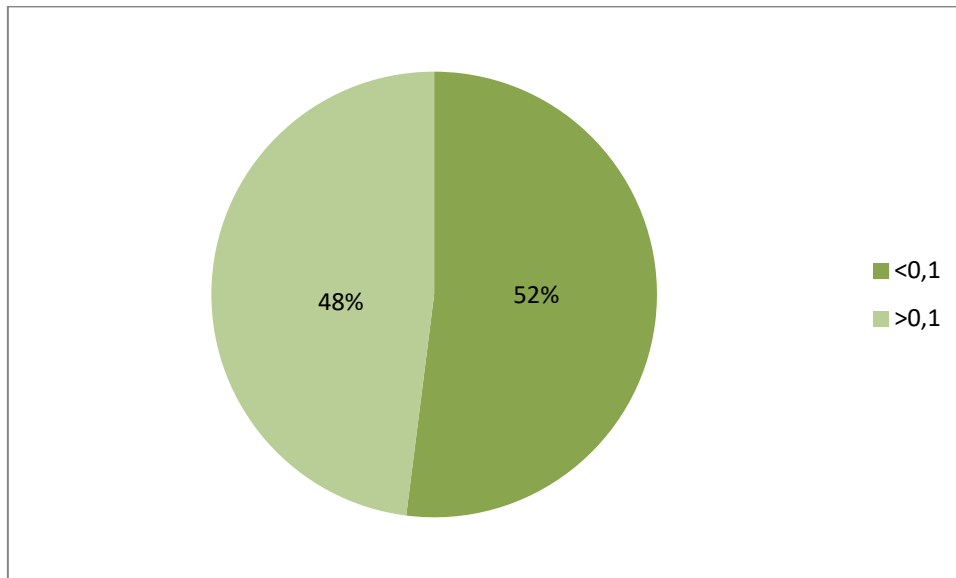


Figura 6: Distribuição da Distensibilidade Arterial na amostra estudada

A análise de regressão logística multivariada revelou que a ausência de hipertensão, diabetes e idade mais jovem (entre 45 e 60 anos), apresentam-se como fatores protetores em relação a espessamento do CMI. Por outro lado, dislipidemias, tabagismo e índice de massa corpórea, não apresentam relação com significância estatística em relação ao aumento do espessamento do CMI (tabela 1).

Tabela 1: Relação entre ausência do fator de risco (0) ou sua presença (1) com alteração do complexo médio-intimal($>0,1$ cm)

Fatores de risco	Odds Ratio	IC 95% (Wald)	p valor
DM-2 0x1	0,33	0,11-0,99	0,03
HAS 0x1	0,53	0,28-0,99	0,04
Idade 0x1	0,30	0,26-0,99	0,03
Tabagismo 0x1	1,262	0,68-2,31	0,45
Dislipidemia 0x1	1,01	0,52-1,94	0,96
IMC 0x1	0,67	0,28-1,16	0,23

Ao avaliar a DART, considerando valores normais para DART>0,1% e alterado DART<0,1%, por meio de regressão logística multivariada, encontrou-se correlação estatisticamente significativa entre ausência de dislipidemias e DART alterada. Já hipertensão arterial sistêmica, idade, diabetes, tabagismo e IMC não apresentaram correlação com a alteração da distensibilidade arterial na amostra estudada (tabela 2).

Tabela 2: Relação entre ausência do fator de risco (0) e sua presença (1) com alteração da DART (<0,01)

Fatores de risco	Odds Ratio	IC 95% (Wald)	p valor
DM-2 0x1	1,79	0,73-4,38	0,16
HAS 0x1	0,58	0,32-1,00	0,07
Idade 0x1	0,93	0,87-3,78	0,21
Tabagismo 0x1	0,73	0,39-1,27	0,25
Dislipidemia 0x1	0,45	0,24-0,84	0,01
IMC 0x1	0,92	0,40-2,13	0,83

Ao se correlacionar a espessura do CMI com a variação da DART, não se encontrou associação estatisticamente significativa entre os mesmos OR:1,24 (IC:0,95-2,44; p 0,8).

Discussão

Há mais de duas décadas que se investigam as relações entre marcadores ultrassonográficos de aterosclerose e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Embora ainda careça de mais estudos sobre o tema, vários trabalhos anteriores já associavam os fatores de riscos clínicos com marcadores ecográficos, com alusão a possível interação entre os mesmos^{12,13,14}.

A interface de eventos bioquímicos, celulares, imunológicos e morfológicos que levam às modificações do CMI remete a uma complexa rede de eventos fisiopatológicos que culmina com as modificações do fluxo, tensão da parede arterial e diâmetro luminal^{12,13}. Por outro lado, a medida da DART estaria relacionada a uma cascata de alterações no sistema de regulação endotelial, associando-se a desfechos cardiovasculares adversos, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico¹⁶⁻¹⁸.

Neste estudo buscou-se compreender a associação dos fatores de risco tradicionais e a medida do CMI e variação da DART e a correlação entre estes dois biomarcadores ecográficos entre si, como preditores clínicos de doença aterosclerótica precoce em população sob risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, conforme informações epidemiológicas gerais.

A prevalência de fatores de risco cardiovasculares clínicos na amostra estudada coaduna com estudos demográficos populacionais produzidos em nosso meio³⁻⁶, bem como em estudos internacionais²⁹⁻³¹. A prevalência de obesidade em 41,9% das mulheres estudadas, corrobora para a crescente preocupação deste problema de saúde pública^{1,2}. A prevalência de diabetes melito tipo 2 de 13,4%, compatível com amostras mais abrangentes da população brasileira, embora a hipertensão arterial sistêmica de 46,5% na amostra estudada, esteja em níveis mais elevados que em outros levantamentos^{1,2}. Chama-nos atenção a grande prevalência do tabagismo encontrada entre as participantes do estudo (43,3%). Outros trabalhos de amostras populacionais mais amplas apontam taxas em torno de 12% da população em geral³².

A ausência de fatores de risco cardiovasculares clínicos como hipertensão (OR 0,53 IC95%: 0,28-1,00), idade entre 45-60 anos (OR 0,30 IC95%: 0,26-0,99) e

diabetes melito (OR 0,33 IC95%: 0,11-0,99) mostrou-se protetora em relação ao desenvolvimento de alteração na espessura do CMI. Tais achados corroboram com os encontrados em outros trabalhos: Engelen *et al* em estudo realizado em população europeia, encontrou associação positiva com espessamento médio-intimal de artéria carótida com hipertensão arterial, diabetes melito, IMC e idade, além de maior tendência na progressão do espessamento em homens que em mulheres. Não obstante, apontou o tabagismo e a obesidade como fatores de risco importante para a progressão do espessamento do CMI e desfechos cardiovasculares adversos, como acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio³³. Uma subanálise do estudo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), coorte realizada nos Estados Unidos entre mil novecentos e oitenta e sete e mil novecentos e oitenta e oito, também encontrou associação positiva entre espessamento do CMI e dislipidemias, hipertensão arterial e diabetes melito³⁴. Nesta mesma linha, uma análise transversal dos dados do estudo Europeu multicêntrico IMPROVE, realizada em 2010, também sugeriu que o espessamento do CMI das carótidas pode ter influências ambientais (especialmente a latitude), como nutricionais, familiares e socioeconômicas³⁵. Em metanálise recente, que envolveu 698 782 pessoas, incluindo 102 estudos, Swar *et al* conclui que os níveis elevados de glicose no sangue estão estatisticamente associados com espessamento do CMI³⁶. Por outro lado, o presente trabalho não encontrou significância estatística entre espessura do CMI com tabagismo (OR 1,26 IC95%: 0,68-2,31), dislipidemia (OR 1,01 IC 95%: 0,68-2,31) e IMC (OR 0,67; IC 95%: 0,28-1,26).

Não obstante, existem controvérsias entre alguns setores sobre a funcionalidade da aferição do CMI como incremento na análise de fatores de risco cardiovascular, pois ainda está por se provar que este biomarcador impacte adicionalmente na redução da morbimortalidade por doenças cardiovasculares. A American Heart Association não adota a medida do CMI como critério para classificação de risco. Nambi *et al*.demonstraram em 13.145 participantes do estudo ARIC³⁷, seguidos por quinze anos, que o uso da medida do CMI, associado a presença de placa carotídea, teve impacto adicional aos fatores de risco tradicionais na predição do risco cardiovascular. Por outro lado, Den Ruijter *et al*, em metanálise, encontrou que a adição da aferição do CMI foi associada a um modesto aumento na reclassificação em indivíduos de risco intermediário, questionando a sua aplicabilidade clínica³⁸. Diante do hiato existente entre os estudos, a Sociedade Brasileira de Cardiologia³⁹ e a Sociedade Americana de

Ecocardiografia recomendam a reclassificação do risco cardiovascular, com ponto adicional do score de risco, com base na medida do CMI espessado⁴⁰.

A avaliação da reatividade endotelial por meio do teste de hiperemia reativa associado à medida da variação DART baseia-se na capacidade de mudança do diâmetro arterial em resposta ao influxo sanguíneo exacerbado, após isquemia, estando relacionado com a capacidade de produção de óxido nítrico pelo endotélio vascular, sendo que o decréscimo desta atividade poderia estar relacionado a um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares²⁰⁻²⁴. Estudo estatístico transversal, conduzido por Kita *et al*, através de regressão logística multivariada, encontrou que a piora da atividade endotelial, mensurada pela variação da DART, seria fator de risco independente para eventos cardiovasculares em paciente portadores de doença aterosclerótica coronariana²⁵. Seguindo este mesmo raciocínio, estudo caso-controle realizado por Celermajer *et al*, evidenciou que a variação da DART estaria reduzida em indivíduos tabagistas e portadores de hipercolesterolemia²⁶⁻²⁷. Na presente amostra encontrou-se correlação com significância estatística entre diminuição da DART e dislipidemia: pacientes que não eram portadores de dislipidemias apresentaram menor alteração de DART que pacientes dislipidêmicos (OR 0,45; IC 95%: 0,24-0,84). Os demais fatores de risco cardiovasculares analisados não apresentaram significância estatística quando correlacionados com variação da DART.

A correlação entre os biomarcadores ecográficos estudados, DART e espessura do CMI, tem sido objeto de questionamento. Hashimoto *et al*, em estudo caso controle encontrou associação negativa entre medida de espessura do CMI e variação da DART, ou seja, quanto maior o CMI menor variação de fluxo em resposta ao estímulo isquêmico, sugerindo correlação entre espessamento da camada médio-intimal e diminuição da resposta endotelial e que estaria implicado em pior desfecho cardiovascular no pacientes sem aterosclerose clínica⁴¹. Os dados referentes a DART e CMI, nesta amostra, não demonstrou significância estatística quando submetidos a regressão logística.

Conclusões

Conclui-se pelo presente estudo que os biomarcadores ecográficos apresentam associação estatística com os marcadores de risco cardiovascular tradicionais, corroborando experiência dos estudos anteriormente citados e com a hipótese inicialmente aventada.

A espessura do CMI apresentou correlação estatística com maior número de fatores tradicionais de risco cardiovascular como HAS, diabetes e idade. Já a medida da variação da DART, como avaliação indireta da função endotelial, correlacionou-se apenas com dislipidemia.

A sugestão de que o aumento da espessura médio-intimal implicaria na redução da resposta endotelial, através de inferência estatística de espessura do CMI e variação de DART avaliados pela ecografia vascular, também não encontrou evidência estatística nesta avaliação.

Este estudo possui limitações: tamanho da amostra reduzida, realizado em centro único e corte transversal. Mais estudos são necessários para complementar estes achados.

O real impacto na construção destas ferramentas como mecanismos de prevenção de morbimortalidade cardiovascular permanecem com lacunas abertas. O seguimento prospectivo para verificar se os instrumentos utilizados contribuíram efetivamente para a redução da morbimortalidade cardiovascular, poderá oferecer novas respostas a longo prazo, permitindo melhor elucidação dos questionamentos quanto ao uso destes biomarcadores na rotina clínica.

Referências

1. Mansur AP, 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.
2. Mansur AP, Favarato D. Trends in death from circulatory diseases in Brazil between 1980 and 2012. (*Arq Bras Cardiol.* 2016; [online].ahead print, PP.0-0
3. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM et al – Menopause and the risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447- 55
4. Kayan AR, Sternby NH, Uemura K et al – Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in five towns. *Bull WHO* 1976; 53: 485–91.
5. Rich–Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE – The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1758-66.
6. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2014;35(42):2950-9.
7. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1333-41.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29-322. Erratum in: *Circulation.* 2015;131(24):e535
9. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, et al. Early-onset carotid atherosclerosis associated with increased intima media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke.* 2003; 34:58–63.[PubMed: 12511751]
10. Hackam GD, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA.* 2003;290:932-40.

11. Stein O, Thiery J, Stein Y. Is there a genetic basis for resistance to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2002; 160:1-10.
12. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1162-7.
13. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
14. Luedemann J, Schminke U, Berger K, et al. Association between behavior-dependent cardiovascular risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke*. 2002;33:2929–2935. [PubMed: 12468793]
15. Matthias W. Lorenz, MD; Hugh S. Markus, MD, PhD, FRCP; Michiel L. Bots, MD, PhD; Maria Rosvall, MD, PhD; Prediction of Clinical Cardiovascular Events with Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation*. 2007; 115: 459-467
Published online before print January 22, 2007, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.6
16. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011;365(3):213-21
17. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multiethnic study of atherosclerosis. *Stroke*. 2011;42(11):3017-21.
18. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*. 2014(9):1297-304
19. Santos IS, Bittencourt MS, Oliveira IR, Souza AG, Meireles DP, Rundek T, et al. Carotid intima-media thickness value distributions in The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis*. 2014;237(1):227-35.

20. Alam TA, Seifalian AM, Baker D. A review of methods currently used for assessment of in vivo endothelial function. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29(3):269–276. [PubMed: 15694800]
21. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(5):1235–1241. [PubMed:7594037]
22. Vita JA, Keaney Jr JF. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002;106:640-42
23. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23(1):7–17. [PubMed: 15643116]
24. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91(5):1314–1319. [PubMed: 7867167]
25. Kitta Y, Obata JE, N8akamura T, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(4):323–330. Provides evidence that improvement in endothelial function is associated with improved CV morbidity and mortality. [PubMed: 19161880]
26. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111–1115. [PubMed:1359209]
27. Benzuly KH, Padgett RC, Kaul S, Piegors DJ, Armstrong ML, Heistad DD. Coronary arterial injury/ myocardial infarction: functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis. *Circulation* 1994;89:1810-818
28. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:505-10

29. Kotsis VT, Stabouli SV, Papamichael CM, Zakopoulos NA. Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries. *Obesity*. 2006;14:1708-15.
30. Naya T, Hosomi N, Ohyama H, et al. Smoking, fasting serum insulin, and obesity are the predictors of carotid atherosclerosis in relatively young subjects. *Angiology*. 2008;58:677-84.
31. Yamakado M, Fukuda I, Kiyose H. Ultrasonographically assessed carotid intima-media thickness and risk for asymptomatic cerebral infarction. *J Med*. 1998;1:15-8.
32. Freitas P; Piccinato CE; Martins WP; Filho FM; Carotid atherosclerosis evaluated by Doppler ultrasound: association with risk factors and systemic arterial disease. *J Vasc Bras*. 2008;7(4):298-307
33. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *European Heart Journal* (2013) 34, 2368–2380doi:10.1093/eurheartj/ehs380
34. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, Szklo M, Howard G, Evans GW. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998. *Am J Epidemiol* 2002;155:38–47.
35. Baldassarre D, Nyssonen K, Rauramaa R, de Faire U, Hamsten A, Smit AJ, Mannarino E, Humphries SE, Giral P, Grossi E, Veglia F, Paoletti R, Tremoli E. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population: the IMPROVE study. *Eur Heart J* 2010;31:614–622.
36. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
37. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1600-7.

38. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijker- Mans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*.2012; 308(8):796-803.

39. Simao AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa FH, Saraiva JF, Oliveira GM, et al.[I Brazilian Guidelines for Cardiovascular Prevention].*Arq Bras Cardiol*.2013;101(6Suppl2):1-63.

40. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*.2008;21(2):93-111

41. Hashimoto M(1), Eto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Iijima K, Kim S, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Nov;19(11):2795-800.

Anexo 1



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



PROTOCOLO DE SEGUIMENTO DE MULHERES PÓS-MENOPAUSA:
AVALIAÇÃO DOS BIOMARCADORES PRECOSES DA DOENÇA
CARDIOVASCULAR

Data: ___/___/___

Idade: _____

1) Peso (Kg)=

2) Altura (m)=

3) IMC* (Kg/m²)=

4) Circunferência abdominal (cm)

5) PA (mmHg)=

PAM*²=

6) Comorbidades=

DM () DLP () IAM ()

HAS () Tabagismo () AVC ()

Cirurgia prévia (): Quais? _____

7) Medicções em uso:

8) Pulsos distais presentes? () Sim () Não

Se não → ITB MID

MIE

9) Complexo Médio – Intimal (CMI) (expresso em mm)

CC	Bulbo	Clnt	Cext	Braquial
----	-------	------	------	----------

10) Distensibilidade Arterial

Diâmetro	A. Braquial (direito)	A. Braquial (esquerdo)
Transverso (mm)		
Momento 1		
Momento 2		

▲A. Braquial D=

▲A. Braquial E=
