

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 01/08/2019.



**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.

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.