

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DYEGO JOSÉ DE ARAÚJO BRITO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ATEROSCLEROSE E MARCADORES DE LESÃO RENAL
EM AFRODESCENDENTES HIPERTENSOS DE COMUNIDADES
REMANESCENTES DE QUILOMBO NO NORTE DO MARANHÃO**

São Luís-MA

2016

DYEGO JOSÉ DE ARAÚJO BRITO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ATEROSCLEROSE E MARCADORES DE LESÃO RENAL
EM AFRODESCENDENTES HIPERTENSOS DE COMUNIDADES
REMANESCENTES DE QUILOMBO NO NORTE DO MARANHÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), como pré-requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho

Co-orientadora: Profa. Dra. Alcione Miranda dos Santos

São Luís-MA

2016

Nome: BRITO, Dyego José de Araújo

Título: ASSOCIAÇÃO ENTRE ATEROSCLEROSE E MARCADORES DE LESÃO RENAL EM AFRODESCENDENTES HIPERTENSOS DE COMUNIDADES REMANESCENTES DE QUILOMBO NO NORTE DO MARANHÃO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), como pré-requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em 21 de março de 2016

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Natalino Salgado Filho

Orientador

Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Profa. Dra. Maria Eugênia Fernandes Canziani

Examinadora externa à UFMA

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto

Examinador interno ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Prof. Dr. Francisco das Chagas Monteiro Júnior

Examinador externo ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Dedico este trabalho à memória do meu pai (José Ribeiro de Brito) e a todos que contribuem com o meu crescimento científico, profissional, pessoal e espiritual, em especial à mulher que me presenteou com a vida (minha mãe, Analina Brito) e ao presente que a vida me deu (minha noiva, Karina Grüber).

AGRADECIMENTOS

À Deus, que durante toda a minha vida tem me acompanhado e iluminado, sendo o maior dos Amigos e o melhor dos Mestres... obrigado por me dar a chance de viver, aprender e querer sempre mais...

A minha mãe, Analina de Araújo Brito, meu maior exemplo de amor, dedicação, determinação e perseverança.

À Karina Grüber Ribeiro, gêmea da minha alma, meu complemento, minha tradução mais completa, linda e livre da palavra amor...

Ao meu orientador, Prof. Dr. Natalino Salgado Filho, mestre na ciência, na arte e na vida, por seu apoio e amizade, além de seu exemplo de dedicação e competência em tudo o que faz.

A Profa. Dra. Alcione Miranda dos Santos, minha co-orientadora, pelo seu saber, espírito crítico e a atenção que dedicou durante a orientação desta Dissertação.

Ao programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFMA, representado pela Prof^a Dr^a Flávia Raquel Fernandes do Nascimento, pela oportunidade e conhecimento partilhado, e a todos os professores que fizeram parte dessa caminhada.

Aos amigos do estudo PREVRENAL, companheiros de tantas andanças e travessias... Amigos que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes em minha vida. Juntos conseguimos suavizar a aridez da jornada com tantos momentos de descontração, incluindo as visitas domiciliares nos sábados à tarde...

Ao grupo de apoio do estudo PREVRENAL, incluindo os amigos Inácio Diniz, Adriana Aragão e Sr. Cícero (*in memoriam*), o meu sincero agradecimento pela preciosa colaboração nas atividades, proporcionando que tudo acontecesse da forma mais fácil.

Ao Prof. Dr. Francisco das Chagas Monteiro Jr. e Prof^a Ms. Joyce dos Santos Lages pelos ensinamentos e valorosa contribuição na construção e aperfeiçoamento deste trabalho.

Ao Serviço de Nefrologia do HUUFMA, minha segunda casa, local de eterno aprendizado, onde me realizo como profissional e ser humano, compartilhando momentos prazerosos com amigos de verdade.

A minha família, importantíssima nos momentos que alicerçaram as bases de minha formação, permitindo que eu chegasse até aqui, em especial minha avó Raimunda Diniz (Dona Doca) e minha tia Amália Brito por todas as suas orações e pela sua fé inesgotável neste neto e sobrinho, e sobretudo em Deus.

A Joelina Santos e Emanuel Santos, muito mais que amigos, minha segunda família, obrigado pela amizade e carinho que se traduzem em amor.

Aos pacientes atendidos pelo projeto, verdadeiros guerreiros de uma sociedade quase sempre injusta e desigual. O meu especial agradecimento pelo acolhimento sincero nas casas e nos corações de cada um de vocês. Fico na torcida para que os ventos da mudança não tardem em soprar, trazendo um novo tempo com importantes conquistas e realização de sonhos.

A todos que cruzaram a estrada da minha vida, deixando suas marcas e pegadas... os nomes de vocês talvez não estejam citados aqui, mas com certeza estão gravados eternamente no meu coração.

Meus irmãos: que adianta alguém dizer que tem fé, quando não a põe em prática? A fé seria então capaz de salvá-lo?

Imaginai que um irmão ou uma irmã não têm o que vestir e que lhes falta a comida de cada dia; se então alguém de vós lhes disser: “Ide em paz, aquecei-vos”, e: “Comei à vontade”, sem lhes dar o necessário para o corpo, que adiantará isso?

Assim também a fé: se não se traduz em obras, por si só está morta.

*Em compensação, alguém poderá dizer: “Tu tens a fé e eu tenho a prática!” Tu, mostra-me a tua fé sem as obras, que **eu te mostrarei a minha fé pelas obras!***

Carta de São Tiago (2, 14-18)

BRITO, Dyego José de Araújo. Associação entre aterosclerose e marcadores de lesão renal em afrodescendentes hipertensos de comunidades remanescentes de quilombo no norte do Maranhão, 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 115p.

RESUMO

INTRODUÇÃO: As lesões ateroscleróticas são altamente prevalentes entre afrodescendentes, determinado o aumento da morbi-mortalidade por eventos cardiovasculares. Desta forma, o objetivo principal deste estudo foi investigar a associação entre doença aterosclerótica e marcadores de lesão renal em afrodescendentes hipertensos residentes em comunidades remanescentes de quilombo no Norte do Maranhão.

MÉTODOS: Estudo transversal que avaliou afrodescendentes hipertensos da coorte PREVRENAL, submetidos a dois diferentes métodos de imagem para diagnóstico de doença aterosclerótica: 1- US Doppler de carótidas para avaliação da espessura médio-intimal (EMIC) e 2- Tomografia computadorizada coronariana para determinação do escore de cálcio (ECC). Os marcadores de lesão renal avaliados foram: 1- Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e 2- Albuminúria. Os dados clínicos, laboratoriais e de imagem foram coletadas no banco de dados do PREVRENAL. Para avaliar os fatores associados à ocorrência de aterosclerose coronariana e carotídea foi ajustado o modelo de Poisson com variância robusta. O nível de significância adotado foi de 5%. A análise estatística foi realizada através do software Stata 12.0.

RESULTADOS: Duzentos e seis pacientes (média de idade de 61,32±12,44 anos e 61,65% de mulheres) que realizaram US Doppler de carótidas e 155 pacientes (média de idade de 61,42±12,42anos e 62,58% de mulheres) submetidos à tomografia coronariana foram incluídos no estudo. Apresentaram EMIC elevada 59,22% dos indivíduos avaliados e 41,94% tinham ECC>0. No modelo de regressão ajustada, idade ≥ 60 anos (RP 1,23, p-valor=0,001), RAC ≥ 30 mg/g (RP 1,18, p-valor=0,040) e TFGe/CKD-EPI < 60 mL/min utilizando a cistatina C (RP 1,25, p-valor=0,045) estiveram independentemente associados com aterosclerose carotídea. No modelo para calcificação coronariana, apresentaram associação com ECC: sexo masculino (RP 1,53, p-valor=0,010), idade ≥ 60 anos (RP 1,78, p-valor=0,001), uso de AAS (RP 1,67, p-valor=0,018) e tabagismo (RP 1,51, p-valor=0,011).

CONCLUSÃO: A ocorrência de lesões ateroscleróticas foi expressiva no grupo estudado. Marcadores de lesão renal foram associados apenas com lesões carotídeas, enquanto que fatores tradicionais para doença aterosclerótica foram associados com as lesões coronarianas. Desta forma, indivíduos afrodescendentes com características clínico-epidemiológicas semelhantes devem ser estritamente monitorizados e tratados para reduzir o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares.

Palavras-chave: Aterosclerose, Taxa de Filtração Glomerular, Albuminúria, Hipertensão Arterial Sistêmica, Afrodescendentes.

BRITO, Dyego José de Araújo. Association between atherosclerosis and kidney injury markers in hypertensive afrodescendants from quilombo remnants communities in northern of Maranhão, 2016. Dissertation (Master in Health Sciences) – Program of postgraduate in Health Sciences, Federal University of Maranhão, São Luís, 115p.

ABSTRACT

BACKGROUND: Atherosclerotic lesions are highly prevalent among afrodescendants leading to increased morbidity and mortality from cardiovascular events. Thus, the aim of this study was to investigate the association between atherosclerosis and kidney injury markers in hypertensive afrodescendants from quilombo remnants communities in northern of Maranhão.

METHODS: Cross-sectional study that assessed hypertensive afrodescendants from PREVRENAL cohort underwent two different imaging methods for diagnosis of atherosclerosis disease: 1- Carotid doppler ultrasonography (doppler US) to assess the intima-media thickness (cIMT) and/or 2- Coronary computed tomography for determination calcium score (CCS). The kidney damage markers evaluated were 1- estimated glomerular filtration rate (eGFR) and; 2- albuminuria. Information about clinical, laboratory and imaging data were collected in PREVRENAL study database. To evaluate factors associated with the occurrence of coronary and carotid atherosclerosis was adjusted Poisson model with robust variance. The significance level was 5%. Statistical analysis was performed using Stata 12.0 software.

RESULTS: Two hundred-six patients (mean age 61.32 ± 12.44 years and 61.65% women) underwent carotid doppler US and 155 patients (mean age 61.42 ± 12.42 years and 62.58% women) underwent coronary CT were included in the study. cIMT presented high in 59.22% individuals evaluated and 41.94% of patients had $CCS > 0$. In the multivariate regression model, age ≥ 60 years (PR 1.23, p-value = 0.001), $ACR > 30\text{mg/g}$ (PR 1.18, p-value = 0.040) and $eGFR/CKD-EPI < 60\text{mL/min}$ using cystatin C (PR 1.25, p-value = 0.045) were independently associated with carotid atherosclerosis. The model for coronary calcification were associated with CCS: male gender (PR 1.53, p-value = 0.010), age ≥ 60 years (PR 1.78, p-value = 0.001), use of ASA (PR 1.67, p-value = 0.018) and smoking (PR 1.51, p-value = 0.011).

CONCLUSION: The occurrence of atherosclerotic lesions was high in this group. Kidney injury markers were associated only with carotid lesions, whereas traditional factors for atherosclerotic disease were associated with coronary lesions. Thus, afrodescendants with similar clinical and epidemiological characteristics should be strictly monitored and treated to reduce the risk of cardiovascular events.

Keywords: Atherosclerosis, Glomerular filtration rate, Albuminuria, Hypertension, Afrodescendants.

LISTA DE QUADROS

	Pág.
Quadro 1 – Etapas envolvidas no processo de formação da placa aterosclerótica.....	18
Quadro 2 – Tipos histológicos de placas ateromatosas.....	20
Quadro 3 – Característicasde um marcador ideal de filtração glomerular para medida da TFG.....	32
Quadro 4 – Equações estimativas da TFG em adultos.....	35
Quadro 5 – Valores utilizados para definição dos estágios de albuminúria de acordo com o tipo de coleta.....	36
Quadro 6 - Equações utilizadas no estudo para estimativa da taxa de filtração glomerular.....	47
Quadro 7 – Variáveis laboratoriais, métodos de dosagem e valores de referência.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AGEs– *Advanced Glycation End Products*
- ALEs– *Advanced Lipoxidation End Products*
- AngioTC – Angiotomografia Computadorizada
- Apo A1 – Apolipoproteína A1
- Apo B – Apolipoproteína B
- AT1R –*Angiotensin II Type I Receptor*
- AVC – Acidente Vascular Cerebral
- BRA – Bloqueadores do Receptor AT1 da Angiotensina II
- CD36 –*Cluster of Differentiation 36*
- DAC – Doença Arterial Coronariana
- DCV – Doença Cardiovascular
- DM – *Diabetes Mellitus*
- DMF– Dilatação Mediada por Fluxo
- DRC – Doença Renal Crônica
- DTPA – Dietilenotriaminopenta-acético
- ELAM-1 – *Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1*
- EMIC– Espessura médio-intimal de Carótidas
- EO – Estresse Oxidativo
- FG – Filtração Glomerular
- HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
- ICAM-1 – *Intercellular Adhesion Molecule-1*
- iECA – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
- IFN- γ – Interferon- γ
- IL-1 – Interleucina-1
- IL-4 – Interleucina-4
- IL-6 – Interleucina-6
- IMC – Índice de Massa Corporal
- LDL – *Low Density Lipoprotein*

LDL_{mox} – *Low Density Lipoprotein Minimamente Oxidada*

LDL_{ox} – *Low Density Lipoprotein Oxidada*

MCP-1 – *Monocyte Chemotactic Protein-1*

NO – Óxido Nítrico

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PCR – Proteína C Reativa

PDGF – *Platelet-Derived Growth Factor*

RCOs – *Reactive Carbonyl Compounds*

RMC – Ressonância Magnética Cardiovascular

RNA – *Ribonucleic Acid*

TC – Tomografia Computadorizada

TCMD – Tomografiacomputadorizada Multidetectores

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TFGe – Taxa de Filtração Glomerular Estimada

TG – Triglicerídeos

TNF- α – *Tumoral Necrosis Factor- α*

TRS – Terapia Renal Substitutiva

USIV – Ultrassonografia intravascular

VCAM-1 – *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	13
2- REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1 ATEROSCLEROSE	16
2.1.1 Definição e Aspectos Históricos.....	16
2.1.2 Fisiopatologia da Aterosclerose.....	17
2.1.3 Papel da Hipertensão Arterial na Fisiopatologia da Aterosclerose...	21
2.1.4 Investigação de Aterosclerose Subclínica.....	26
2.2 MARCADORES DE LESÃO RENAL.....	31
2.2.1 Redução da Taxa de Filtração Glomerular.....	31
2.2.2 Albuminúria.....	35
2.3 DOENÇA RENAL, ATEROSCLEROSE E RISCO CARDIOVASCULAR.....	38
2.4 INFLUÊNCIA DA RAÇA/ETNIA SOBRE DOENÇA RENAL, ATEROSCLEROSE E RISCO CARDIOVASCULAR	40
3- OBJETIVOS.....	44
4- METODOLOGIA.....	45
4.1 Delineamento do Estudo.....	45
4.2 Amostra do Estudo.....	45
4.3 Coleta de Dados.....	46
4.4 Análise Estatística.....	50
4.5 Aspectos Éticos.....	51
5- PRIMEIRO ARTIGO: Prevalência de aterosclerose coronariana, avaliada por tomografia <i>multislice</i> , em afrodescendentes de comunidades remanescentes de quilombo.....	52
6- SEGUNDO ARTIGO: Associação entre marcadores de lesão renal e espessamento médio-intimal de carótidas em afrodescendentes de um grupo étnico minoritário.....	71
7- CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
REFERÊNCIAS.....	94
ANEXOS.....	112
Anexo A - Parecer CEP/HUUFMA com Aprovação do Estudo.....	113
Anexo B - Confirmação da Submissão do Artigo.....	116

1- INTRODUÇÃO

Pacientes com Doença Renal Crônica, quando comparados à população geral, apresentam maior prevalência de doenças cardiovasculares (DCV), incluindo doença coronariana, cérebro-vascular, vascular periférica e insuficiência cardíaca (LEVEY *et al.*, 1998).

Mesmo nas fases mais precoces da disfunção renal, com discretas reduções da taxa de filtração glomerular (TFG), as doenças cardiovasculares já aparecem como a principal causa de óbito nos portadores de nefropatia (JUNGERS *et al.*, 1999). Em análises de grandes populações, tais como o "*Hypertension Detection and Follow-up Program*" (SHULMAN *et al.*, 1989) e no "*British Regional Heart Study*" (WANNAMETHEE *et al.*, 1997), a associação entre doença renal, DCV e desfecho fatal foi demonstrada.

Em comparação com indivíduos da população geral, os pacientes com doença renal, apresentam maior prevalência de fatores de risco chamados "tradicionais" para DCV (CORESH *et al.*, 1998; PARFREY, 2000; SARNAK *et al.*, 2000). São consideradas "tradicionais" as variáveis definidas na população geral através de estudos prospectivos de coorte, que se associam à ocorrência de DCV, tais como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e dislipidemia (CANZIANI, 2004).

A hipertensão arterial, além de ser a principal causa de DRC no Brasil e a segunda no mundo (K/DOQI, 2002) é um dos fatores de risco mais importantes para aterosclerose (LEWINGTON *et al.*, 2002). A sua importância clínico-epidemiológica é decorrente de uma elevada prevalência aliada a uma potente ação direta como fator de agressão vascular (GUIMARÃES, 2002). Tal agressão decorre de fatores mecânicos, bioquímicos e neuro-hormonais, com alterações anatômicas e funcionais que levam ao aumento da sua permeabilidade para lipoproteínas aterogênicas, principalmente as de baixo peso molecular (LDL) que migram mais facilmente para a região subendotelial, sede inicial da formação da placa aterosclerótica (ROSS, 1999). Porém, a esta primeira linha de atuação causal, agregam-se outros fatores de presença e intensidade variável, alguns inerentes ao complexo distúrbio metabólico cuja expressão maior é a elevação da pressão arterial, enquanto outros são relacionados à herança genética e étnica (WILLIAMS *et al.*, 1991).

Nos pacientes com doença renal, além da presença de hipertensão arterial e outros fatores tradicionais, associam-se certas condições clínicas relacionadas à uremia que são denominadas fatores de risco “não tradicionais”, que atuam potencializando o risco de aterosclerose e DCV. Neste contexto, destacam-se a inflamação, o estresse oxidativo, infecção persistente, albuminúria e distúrbio do metabolismo ósseo (SHLIPAK *et al.*, 2005).

Nesse contexto, a etnia também parece desempenhar um importante papel na prevalência e gravidade da HAS, aterosclerose e doença renal. A raça negra é um forte fator predisponente à HAS, deixando as pessoas afrodescendentes expostas ao desenvolvimento de uma hipertensão mais grave, como também a um maior risco de angina, infarto e morte súbita quando comparadas às pessoas de etnia branca (VI DIRETRIZES BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

A incidência de nefroesclerose hipertensiva, nos Estados Unidos, é cerca de 20 vezes maior entre jovens afroamericanos quando comparado aos caucasianos na faixa etária de 20-44 anos (USRDS, 2004). Além disso, levantamentos epidemiológicos mostram que as patologias renais, independente da etiologia, têm uma prevalência maior entre afrodescendentes, quando comparados a outros grupos étnicos. No ano de 2009, segundo dados do USRDS (*United States Renal Data System*) a incidência da DRC, por raça, era 3,5 vezes maior entre os afrodescendentes, correspondendo a 277ppm entre caucasianos e 976ppm entre afroamericanos (USRDS, 2011).

Estudos étnicos demonstram que afrodescendentes com doença arterial coronariana (DAC) apresentam alta taxa de eventos cardiovasculares adversos (YANCY *et al.*, 2005; THOM *et al.*, 2006). As razões para a ocorrência aumentada destes eventos continuam a ser intensamente investigadas e a hipertensão arterial configura-se como uma das possíveis respostas para esta questão. Fatores sociais também podem estar relacionados devido à diminuição do acesso aos serviços de saúde e subutilização de medidas terapêuticas preventivas. Além disso, pesquisadores têm demonstrado uma alta prevalência de disfunção endotelial, evento-chave no início da aterosclerose neste grupo étnico (HUTCHINSON *et al.*, 1997; CAMPIA *et al.*, 2002).

Apesar de a literatura internacional demonstrar uma forte relação entre a raça negra e o aumento de eventos cardiovasculares, no Brasil, até o momento, nenhuma

avaliação da doença aterosclerótica foi realizada entre afrodescendentes de comunidades remanescentes de quilombo. Além disso, faltam informações sobre a associação de marcadores de lesão renal e a ocorrência de aterosclerose neste grupo étnico.

O conhecimento dos fatores clínicos e laboratoriais relacionados ao aparecimento de aterosclerose entre indivíduos com comprometimento da função renal nos estágios que precedem a uremia, permitirá a adoção de medidas adequadas de rastreio e prevenção, possibilitando a redução da incidência de eventos cerebrovasculares e coronarianos, responsáveis pela elevada morbimortalidade deste grupo de pacientes.

2- REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ATEROSCLEROSE

2.1.1 Definição e Aspectos Históricos

A palavra aterosclerose deriva do grego *atero*, que significa caldo ou pasta, e *esclerose*, que corresponde a endurecimento. A aterosclerose é uma doença multifatorial, lenta e progressiva, resultante de uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibres (GOTTLIEB *et al.*, 2005).

A aterosclerose não é uma doença nova e muito menos relacionada a hábitos dos tempos modernos. Sua presença, inclusive sob formas severas, foi descrita em múmias egípcias há mais de 3.500 anos (RUFFTER, 1911).

A preocupação com a dor torácica provavelmente já existia antes de Hipócrates (460 a 370 a.C.). Porém, coube ao “Pai da Medicina” o primeiro relato de *angina pectoris*, cuja descrição como de origem coronariana só foi feita por William Heberden, em 1786 (MACRUZ, 1976).

Em 1904, Felix Marchand, patologista alemão, usou pela primeira vez a expressão aterosclerose para descrever lesões observadas em artérias de médio e grande calibre com depósitos de placas amarelas na camada íntima dos vasos, compostas de material lipídico (KONSTANTINOV *et al.*, 2006). Coube a James Bryan Herrick, em 1912, fazer a primeira correlação da síndrome dolorosa com o estudo anatomopatológico (MACRUZ, 1976).

A doença arterial coronariana (DAC) e o acidente vascular cerebral (AVC), principais sequelas da aterosclerose, só passaram a ser reconhecidos como problemas significativos de saúde no princípio do século XX, devido a uma série de fatores, como redução da mortalidade por doenças infecciosas e mudanças de estilo de vida, o que levou a uma maior expectativa de vida da população mundial e principalmente maior informação sobre DAC e AVC por parte das ciências médicas (INTROCASO, 2001).

O conhecimento fisiopatológico da aterosclerose tem evoluído desde a década de 70 do século passado, quando a ideia da existência de relação direta entre lípidos e aterosclerose dominava o pensamento médico devido a estudos experimentais e clínicos demonstrando forte relação entre hiperlipidemia e formação de ateroma (ROSS *et al.*, 1976). Entretanto, atualmente, as evidências científicas demonstram que os mecanismos envolvidos na gênese da doença aterosclerótica são extremamente complexos e envolvem a interação de fatores genéticos, ambientais e resposta inflamatória (LIBBY, 2002; STEIN *et al.*, 2002; HACKAM *et al.*, 2003). Participam deste processo anormalidades metabólicas e nutricionais, tais como hiperlipidemias, forças mecânicas associadas como a hipertensão arterial, toxinas exógenas como as encontradas no tabaco, proteínas anormalmente glicosiladas associadas ao Diabetes *Mellitus* (DM), lípidos ou proteínas modificadas oxidativamente e, possivelmente, infecções virais e bacterianas (STEIN *et al.*, 2002; HULTHE *et al.*, 2002; HACKAM *et al.*, 2003).

2.1.2 Fisiopatologia da Aterosclerose

A aterosclerose é a principal representante das alterações cardiovasculares relacionadas ao envelhecimento (HAZZARD, 1989), uma vez que se manifesta frequentemente em indivíduos adultos, cuja incidência aumenta exponencialmente a partir dos 45 anos de idade (GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005). No entanto, alguns estudos detectaram ocorrência de placas ateroscleróticas superior a 40% em autópsias de adultos jovens, sugerindo que o processo ocorra precocemente (MCGILL *et al.*, 2000). No centro desta discussão, Napoli *et al.* (1997) postularam que a aterosclerose pode iniciar na fase fetal (podendo ser potencializada por hipercolesterolemia materna), progredir lentamente na adolescência e apresentar manifestações clínicas na idade adulta.

Didaticamente pode-se descrever a formação da placa aterosclerótica como um evento contínuo composto por 6 fases, conforme observado no Quadro 1.

Quadro 1. Etapas envolvidas no processo de formação da placa aterosclerótica (LUZ; UINT, 2005)

1- Disfunção endotelial
2- Migração de LDL e leucócitos circulantes (linfócitos T e monócitos) para o espaço subendotelial
3- Oxidação do LDL (LDLox)
4- Formação das células espumosas
5- Migração e proliferação das células musculares lisas para o espaço subendotelial e síntese de matriz extracelular,
6- Lesão estrutural do endotélio, com deposição de plaquetas e formação de trombos

* *LDL: Low Density Lipoprotein*

Vários estudos experimentais (ZHANG; WILSON; CUNHA, 2006; HORIO; KADOMATSU; MIYATA, 2014; NOELS *et al.*, 2014) identificaram a disfunção endotelial como evento inicial para a formação da placa aterosclerótica na presença de diversos fatores de risco, tais como dislipidemia, hipertensão arterial e tabagismo. Por sua vez, a disfunção endotelial é manifestada pelo aumento da vasoconstricção e depressão dos mecanismos vasodilatadores arteriais, bem como alteração nos mediadores da trombose (ROSS, 1999; VERMA *et al.*, 2002; LIBBY, 2002). O óxido nítrico (NO) liberado pelo endotélio arterial desempenha um papel importante na preservação da vasodilatação e inibição da vasoconstricção desencadeada por substâncias tais como a angiotensina II e endotelina-1 (VERMA *et al.*, 2002).

Como consequência da disfunção endotelial, ocorre o aumento da permeabilidade do endotélio às LDLs, favorecendo a retenção das mesmas no espaço subendotelial. Em condições normais, existe um equilíbrio entre a concentração de LDL no plasma e LDL intracelular nas paredes arteriais. Juntamente com um aumento nos níveis séricos de lípidos, muitas partículas ficam presas na íntima (por causa dos proteoglicanos extracelulares aumentados, que têm uma elevada afinidade ao LDL). Devido à correlação direta entre a concentração de LDL no soro e a quantidade de lipoproteína aprisionada na lesão, o seu nível no sangue pode ser considerado como um indicador da aterogênese (STEINL; KAUFMANN, 2015).

Além disso, outra importante etapa observada neste processo é a deposição de leucócitos sobre o endotélio e sua migração para o subendotélio, mediada por moléculas de adesão, tais como a VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), a ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), a E-selectina (molécula de adesão de fase aguda) e a ELAM-1 (*endothelial leukocyte adhesion molecule-1*)

(BEVILACQUA, 1993). Acredita-se que a secreção de moléculas de adesão é regulada por citocinas sintetizadas em pequenas concentrações pelo endotélio arterial, tais como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o interferon gama (IFN- γ) (GIMBRONE JR, 1994).

A oxidação da LDL é um evento de grande destaque na fisiopatologia da aterosclerose. Em contato com células endoteliais, macrófagos ou células musculares lisas (produtoras de radicais livres de O₂), as partículas de LDL sofrem oxidação progressiva, inicialmente apenas de sua porção lipídica (LDL_{ox}, minimamente oxidada) e, depois, também de seu componente protéico (LDL_{ox}, totalmente oxidada) (BERLINER *et al.*, 1995). A partícula oxidada passa a ser reconhecida por receptores acetilados e CD-36 na superfície de macrófagos, oriundos da diferenciação de monócitos. Assim, macrófagos incorporam grande quantidade de partículas de LDL_{ox} e se tornam ricos em conteúdo lipídico, dando origem às células espumosas, características da estria gordurosa, que é a lesão identificada mais precocemente na aterosclerose. A LDL_{ox} exerce outras ações importantes, além de compor a formação das células espumosas, tais como a produção de MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*) e IL-1, diminuição da recirculação de monócitos residentes (retendo-os no subendotélio) e ação tóxica direta sobre o endotélio, causando lesão estrutural do mesmo (GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005).

A proliferação e migração das células musculares lisas da camada média para o subendotélio é outro evento importante na fisiopatologia da aterosclerose (BERLINER *et al.*, 1995). Ao migrarem para a íntima, as células musculares lisas passam a produzir citocinas, fatores de crescimento e matriz extracelular constituída principalmente de colágeno e proteoglicanos. Um evento mais tardio é a erosão endotelial induzida pela LDL_{ox} causando a formação de microtrombos, que também produzem fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF). A interação entre plaquetas, endotélio, células musculares lisas e macrófagos irá determinar o grau de proliferação celular, secreção de matriz extracelular e, conseqüentemente, a extensão da placa madura (LUSIS, 2000).

A placa aterosclerótica madura apresenta, além de células, dois componentes estruturais distintos: um núcleo lipídico, pouco denso e a capa fibrosa, que é o seu

componente fibrótico, o qual representa cerca de 70% do tamanho total da placa. O núcleo lipídico é hipocelular e rico em lípidos extracelulares, principalmente cristais e ésteres de colesterol, sendo altamente trombogênico. A capa fibrosa é formada basicamente por células musculares lisas, matriz extracelular e células inflamatórias. A matriz consiste em colágeno, elastina, proteoglicanos e microfibrilas protéicas. Citocinas e fatores de crescimento regulam a síntese dos componentes da matriz (GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005).

As diferentes etapas evolutivas costumam ser acompanhadas de mudanças estruturais na parede dos vasos e nas placas propriamente ditas, que formam a base para a classificação das alterações vasculares da aterosclerose. Assim, as placas ateromatosas são classificadas histologicamente em oito tipos, segundo a *American Heart Association*, conforme observado no Quadro 2.

Quadro 2. Tipos histológicos de placas ateromatosas (STARY *et al.*, 1995).

Categorias	Características
Tipo I	Acomete apenas a íntima, com grupos isolados de células espumosas.
Tipo II	Presença de estrias gordurosas acometendo apenas a íntima.
Tipo III (pré-ateroma)	Apresenta centro gorduroso sem alteração da estrutura do endotélio e da íntima.
Tipo IV (ateroma)	Apresenta centro gorduroso, com endotélio normal e “capa intimal”.
Tipo V (placa)	Apresenta centro gorduroso e “capa” fibrosa mais espessa, podendo ser dividida em: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Va (fibroateroma, com predomínio do centro gorduroso);</i> • <i>Vb (calcificação do centro gorduroso);</i> • <i>Vc (fibrótica, sem centro gorduroso).</i>
Tipo VI (placa complicada)	Presença de lesão na estrutura da placa. Pode ser dividida em: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Vla (erosões superficiais);</i> • <i>Vlb (hematoma ou hemorragia intra-placa);</i> • <i>Vlc (trombo na superfície da lesão).</i>
Tipo VII	O centro gorduroso regride, havendo predomínio de calcificação residual.
Tipo VIII	Regressão do centro gorduroso com predomínio de fibrose residual.

Neste processo é importante também dar destaque para a participação da HDL (*High Density Lipoprotein*). É largamente aceito que os níveis elevados de LDL podem levar ao desenvolvimento de aterosclerose, enquanto níveis elevados de HDL

são protetores. A HDL contribui na proteção do leito vascular contra a aterogênese, atuando na remoção de lípidos oxidados da LDL, inibindo a fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio e estimulando a liberação de óxido nítrico (SPOSITO *et al.*, 2007). A avaliação das apolipoproteínas também pode fornecer importantes informações na fisiopatologia da aterosclerose. A Apo B é a principal apolipoproteína das partículas aterogênicas da VLDL, LDL e IDL, sua concentração nos dá uma boa estimativa destas partículas no sangue, enquanto a A1 é a principal apolipoproteína da HDL, também fornecendo uma boa estimativa de sua concentração. O cálculo da relação entre Apo B e Apo A1 tem sido utilizada em grandes estudos prospectivos como indicadora de risco cardiovascular (SPOSITO *et al.*, 2007).

2.1.3 Papel da Hipertensão Arterial na Fisiopatologia da Aterosclerose

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um importante fator de risco para a doença cardiovascular aterosclerótica. A sua importância clínico-epidemiológica é decorrente de uma elevada prevalência e incidência, aliadas a uma potente ação direta como fator de agressão vascular (SPOSITO, 2003). Cerca de 40% dos acidentes vasculares cerebrais, 25% dos eventos coronarianos isquêmicos agudos e 50% das doenças renais crônicas ocorrem em hipertensos (BRASIL, 2006). A agressão vascular direta sobre o endotélio decorre de fatores mecânicos, bioquímicos e neuro-hormonais, com alterações anatômicas e funcionais que levam ao aumento da sua permeabilidade para lipoproteínas aterogênicas, principalmente as LDLs, dentre as quais se destacam aquelas com moléculas de menor diâmetro e mais densas (tipo B), mais fáceis de migrar para a região subendotelial, sede inicial da formação da placa aterosclerótica (STEINBERGER *et al.*, 2009).

Estudos epidemiológicos corroboram a associação entre HAS e aterosclerose, com algumas diferenças em relação às regiões geográficas. Nos países ocidentais do hemisfério norte, há predomínio da hipercolesterolemia sobre a HAS, conforme verificado por EMBERSON *et al.* (2003) que avaliaram 6.513 homens ingleses por 10 anos, reafirmando como fatores de risco preponderantes para aterosclerose: hipercolesterolemia (50%), HAS (36%) e tabagismo (24%). Em contrapartida, no estudo realizado por SANTOS *et al.* (1994) foi observado que entre adultos

portadores de doença isquêmica do coração, residentes em uma cidade do Sudeste do Brasil, a HAS foi mais prevalente que hipercolesterolemia (32,2% vs. 21,2%).

De acordo com os resultados obtidos pelo estudo de Framingham, a maioria das sequelas cardiovasculares ocorre em pacientes portadores de hipertensão leve a moderada, que constituem a grande maioria da população hipertensa. A insuficiência coronariana é a mais comum e a mais letal sequela da hipertensão e sua incidência é equiparada à soma das incidências de todas as outras manifestações da doença aterosclerótica. A presença de hipertensão aumenta as chances de ocorrência de todas as manifestações clínicas de insuficiência coronariana, incluindo angina, infarto agudo do miocárdio e morte súbita. Ainda no estudo de Framingham, observou-se que a hipertensão arterial ocorreu isolada de fatores de risco como dislipidemia, intolerância à glicose, obesidade abdominal e hiperinsulinemia, em apenas 20% dos casos. A associação de dois ou mais desses fatores de risco à hipertensão estava presente em cerca de 50% dos casos, uma taxa duas vezes maior do que o esperado pelo acaso, inferindo-se que a hipertensão está vinculada metabolicamente aos demais fatores de risco cardiovascular (ALMEIDA; FERREIRA-LOPES, 2003).

a) Hipertensão arterial, Hiperinsulinemia e Diabetes Mellitus

A depender da fase da hipertensão, alguns distúrbios metabólicos são subclínicos, necessitando de testes provocativos para serem identificados, como ocorre, por exemplo, com a presença de resistência à insulina. A associação, entre hipertensão e hiperinsulinemia, tem sido bastante debatida na literatura (IMAZU, 2001; EL-ATAT *et al.*, 2004; CATENA *et al.*, 2015). Foi estimado que 50% dos pacientes hipertensos apresentam resistência à insulina. Essa associação pode ser explicada, em parte, pelo fato de a insulina promover o aumento da atividade adrenérgica e, conseqüentemente, a reabsorção de sódio e água no néfron distal (HAFFNER; MITCHELL; STERN, 1991).

Além disso, a hiperinsulinemia, característica do diabetes tipo 2, promove aumento da expressão do receptor AT1 da angiotensina II, um mediador fundamental da injúria vascular e peptídeo de maior atividade biológica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ALMEIDA; FERREIRA-LOPES, 2003).

Também contribui para este processo a glicosilação excessiva de proteínas decorrente de níveis elevados de glicemia, ocasionando uma resposta inflamatória em nível endotelial, derivada da união desses produtos a receptores específicos na superfície endotelial, cuja produção é estimulada pela presença dessas glicoproteínas (SOWERS; EPSTEIN, 1995; CHEUNG; LI, 2012).

b) Hipertensão arterial e dislipidemia

Outro risco agregado no hipertenso e que concorre para a aterosclerose é a presença de dislipidemia. Níveis elevados de colesterol total podem estar presentes em até 80% dos hipertensos, dependendo do grupo estudado, sendo mais frequente em pacientes acima dos 50 anos, principalmente do sexo feminino (LYE, 2009). Atualmente, com a epidemia de sobrepeso/obesidade, muito frequente em hipertensos, vem aumentando a prevalência de outro padrão de perfil lipídico, caracterizado por hipertrigliceridemia, frequentemente mais intensa que a hipercolesterolemia, associada a valores diminuídos de lipoproteína de alta densidade (HDL). A presença desse perfil lipídico, denominado dislipidemia aterogênica, aumenta ainda mais o risco de aterosclerose no hipertenso por se associar a uma produção mais elevada de partículas pequenas e densas de LDL, com alto poder aterogênico (ALMEIDA; FERREIRA-LOPES, 2003).

A fração LDL de pacientes hipertensos é mais suscetível à oxidação que a LDL de controles normotensos. A LDLox altera a função endotelial e a reatividade vascular. Ela parece ser um agente essencial para a aterogênese, por induzir a expressão de moléculas de adesão leucocitária, por suas propriedades mitogênicas sobre macrófagos e células de músculo liso vascular, além de dificultar a produção endotelial de NO, o mais potente vasodilatador do organismo e inibidor da agregação plaquetária (KEIDAR, 1992).

c) Hipertensão arterial e sistema renina-angiotensina-aldosterona

Sabe-se que as catecolaminas contribuem para a elevação dos lípidos plasmáticos e a hipercolesterolemia, por sua vez, amplifica a resposta vasoconstritora. Há grande acúmulo de evidências a partir de estudos epidemiológicos, experimentais e clínicos que sugerem que o sistema renina-angiotensina-aldosterona exerce um papel de extrema importância na formação da

placa aterosclerótica (NICKENIG; HARRISON, 2002; DURANTE *et al.*, 2012; DEIULIIS *et al.*, 2014).

A angiotensina II tem amplo espectro de efeitos que podem promover ou facilitar a aterogênese. Tais efeitos incluem aumento da geração de superóxido, estimulação da proliferação de músculo liso vascular, redução do relaxamento arterial endotélio-dependente, aumento da aderência de monócitos ao endotélio, inibição da ativação do plasminogênio e estimulação da produção de lipoxigenase por macrófagos, com subsequente aumento da capacidade dos mesmos para oxidar a LDL (HUSAIN, K. *et al.*, 2015). A maioria dos efeitos da angiotensina II são mediados via receptor AT1 da angiotensina II (AT1R), de modo que o número de receptores AT1 define a eficácia biológica desse peptídeo (NICKENIG; HARRISON, 2002), promovendo o aumento do estresse oxidativo, hipertrofia das células do músculo liso vascular, gerando mais vasoconstrição (LIMOR; KAPLAN; SAWAMURA, 2005).

KEIDAR *et al.* (1992) demonstraram que o efeito da adição de angiotensina II a um meio de cultura contendo macrófagos e LDL, promove um aumento de 31% na taxa de oxidação da lipoproteína em relação ao meio livre de angiotensina II. Foi observado que a exposição de células de músculo liso vascular cultivadas em meio contendo LDL aumenta significativamente a expressão do RNA mensageiro do AT1R.

d) Hipertensão arterial e síndrome metabólica

No instante em que, no mesmo indivíduo, há a reunião de hipertensão arterial, dislipidemia e intolerância à glicose ou diabetes *mellitus*, caracteriza-se a presença da Síndrome Metabólica (REAVEN; LITHELL; LANDSBER, 1996). Nesse paciente, estes três maiores fatores de risco se somam para lesar a sua vasculatura arterial nos pontos mais vulneráveis: circulação coronária, circulação cerebral, circulação renal e periférica dos membros inferiores, identificando, assim, a universalidade da doença aterosclerótica (ROSS, 1999).

Dessa equação de risco participa ainda o sedentarismo, favorecendo o acúmulo de energia, que leva ao sobrepeso/obesidade. A inatividade física aumenta em oito vezes o risco de complicações cardiovasculares. Portanto, o exercício físico regular, por si só, diminui bastante esse risco, mesmo sendo de baixa intensidade e

longa duração. O exercício além de prevenir doença cardiovascular, ainda auxilia na perda de peso corporal e na diminuição do colesterol sanguíneo e da glicemia (MINISTRY OF HEALTH, 1999; PASCHOAL, 2010). A atividade física está associada com uma redução significativa na mortalidade por DCV, enquanto a inatividade física prevê o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade (PAHKALA *et al.*, 2008).

e) Hipertensão arterial e tabagismo

Dentre os hábitos sociais desponta o tabagismo, cuja causalidade em relação à aterosclerose está diretamente relacionada à liberação de radicais livres de oxigênio, altamente agressivos para o endotélio vascular e que se adiciona ao risco de aterosclerose em muitos hipertensos. O tabagismo representa um dos mais importantes fatores de risco evitáveis para o desenvolvimento da aterosclerose. A fumaça do cigarro e seus constituintes são responsáveis pela aterogênese precoce, sendo considerado um dos principais responsáveis por DCV e suas complicações, dentre as quais doença vascular aterosclerótica, hipertensão, infarto do miocárdio, angina instável e morte súbita. Estima-se que um terço da população mundial adulta seja fumante, levando cinco milhões de pessoas ao óbito pelas doenças associadas ao tabaco. No Brasil, estima-se que a proporção da população fumante seja semelhante a mundial (PASCHOAL, 2010; MESSNER; BERNHARD, 2014).

Diante do exposto, fica evidente que a relação de risco entre hipertensão arterial e aterosclerose ocorre de modo direto e através do aglomerado de outros fatores de risco intimamente relacionados com a presença de HAS.

2.1.4 Investigação de Aterosclerose Subclínica

A primeira manifestação clínica da aterosclerose pode ser o IAM, o AVC ou a morte súbita. Nestes casos, o processo aterosclerótico se desenvolve de forma silenciosa e a placa de ateroma pode se comportar de duas formas: permanecer estável, com progressão lenta, ou romper e gerar o evento agudo. A primeira forma pode ser totalmente assintomática, configurando a chamada aterosclerose subclínica (SMITH JR. *et al.*, 2004; TOTH, 2008).

Marcadores de aterosclerose podem se apresentar na forma de alterações funcionais, como a rigidez arterial e a disfunção endotelial, ou alterações estruturais, como o espessamento médio-intimal e placas nas artérias carótidas (ao exame ultrassonográfico) ou calcificações na aorta e nas artérias coronárias (vistas pela tomografia) (SHAH, 2010; TOMIYAMA; YAMASHINA, 2010; PETERS *et al.*, 2012).

A identificação do indivíduo assintomático, com risco aumentado de desenvolver DCV e apresentar um evento agudo, tem sido alvo de investigações. Diretrizes desenvolvidas em diversos países começaram a incluir marcadores de aterosclerose subclínica nos escores de risco tradicionais, como uma forma de melhor estratificar aqueles que se beneficiariam não só das medidas que envolvem estilo de vida e alimentação, mas também de intervenções farmacológicas mais precocemente (SPOSITO *et al.*, 2007; GREENLAND *et al.*, 2010; PERK; DE BACKER; GOHLKE, 2012).

Nas últimas décadas, os marcadores de imagem vem sendo introduzidos na estratégia de diagnosticar precocemente as lesões ateroscleróticas. Abordagens recentes avaliam a função endotelial, a composição da placa e as imagens através de novas modalidades não invasivas que incluem tomografia computadorizada e ressonância magnética (SCHOENHAGEN; TUZCU, 2008; OLIVEIRA; FONSECA, 2012).

a) Tomografia computadorizada coronariana

A introdução da tomografia computadorizada (TC) na prática clínica ocorreu em 1973 (CARVALHO, 2007). O uso da TC para avaliação cardiovascular ganhou força após o surgimento e maior disponibilidade de aparelhos de múltiplos detectores ou *multislice* (TCMD), ligados principalmente ao diagnóstico de doença coronariana, mas também proporcionando avaliação da função ventricular global e regional, cálculo de massa e avaliação valvar (OLIVEIRA; FONSECA, 2012).

Na avaliação tomográfica da doença aterosclerótica destacam-se a mensuração do escore de cálcio e a angiotomografia.

a.1) Escore de cálcio

A tomografia computadorizada sem administração de contraste permite a quantificação da calcificação coronariana, que é um sinal patognomônico de

aterosclerose crônica, ao avaliar a deposição de cálcio nas camadas íntima e média das artérias, sendo esta última ocorrendo com maior frequência em pacientes idosos, diabéticos e portadores de doença renal crônica avançada (LANZER *et al.*, 2014). A quantidade total de cálcio na árvore coronariana pode ser medida através de vários algoritmos de escore de cálcio (AGATSTON *et al.*, 1990; DETRANO *et al.*, 1995; CALLISTER *et al.*, 1998).

Nas diretrizes cardiológicas nacionais e internacionais, o uso do escore de cálcio para a estratificação de doença coronária já está bem estabelecido, com valor comprovado de risco adicional na estratificação de pacientes (HONG, 2002; ROCHITTE; NOMURA; CURY, 2009). Evidências recentes demonstram que o escore de cálcio é um preditor de eventos coronarianos e morte, em grupos acompanhados por até 15 anos (NAKANISHI *et al.*, 2015; SHAW *et al.*, 2015). Estudos também demonstram que o escore de cálcio é um preditor independente de eventos, sobrepondo os fatores de risco tradicionais (JANOWITZ *et al.*, 1993; ANAND *et al.*, 2004).

De acordo com, WONG *et al.*, (2002) o escore de cálcio fornece informações adicionais e incrementais à estratificação de risco de Framingham. Em comparação aos pacientes com escore de cálcio zero, existe risco adicional de 7,73 vezes para os pacientes com escore de cálcio entre 101 e 300 e risco adicional de 9,67 vezes para aqueles com escore acima de 300 (p-valor < 0,001). Entre os grupos étnicos, a duplicação do escore de cálcio aumenta, em 15% a 35%, o risco de evento coronário maior e, em 18% a 39%, o risco de qualquer evento coronário (DETRANO *et al.*, 2008).

Ao ser comparado com a análise da espessura médio-intimal carotídea, no *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*, o escore de cálcio se mostrou como o melhor teste para prever eventos cardiovasculares. Após ajuste para cada um (escore de cálcio e espessura médio-intimal) e para os fatores de risco cardiovascular tradicionais, a taxa *hazard* de doenças cardiovasculares aumenta 2,1 vezes para cada desvio padrão do escore de cálcio, contra 1,6 da espessura médio-intimal. Em relação à doença coronária, a taxa aumenta em 2,5 vezes para o escore de cálcio, contra 1,2 vezes para espessura médio-intimal (FOLSOM *et al.*, 2008).

a.2) Angiotomografia coronária

O papel da angiotomografia computadorizada (angioTC) de coronárias foi estabelecido nas últimas diretrizes do *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) como um método de imagem não invasivo para avaliação da doença arterial coronariana e de algumas doenças cardiovasculares (SASDELLI NETO *et al.*, 2013).

A maior resolução dos protocolos de aquisição de imagem, combinada à injeção intravenosa de contraste e à TCMD, permitiu a visualização do lúmen da artéria coronária, da placa aterosclerótica coronariana e das estenoses coronarianas. As pequenas dimensões das artérias coronárias e das placas dificultam as imagens por TC (NOMURA *et al.*, 2011).

A análise compreensiva da angiotomografia cardíaca vem ao encontro desse objetivo, oferecendo análise completa de todo o coração, como anatomia cardíaca e coronária, função ventricular e perfusão miocárdica de repouso. Todas essas informações podem ser avaliadas com dose de radiação aceitável (<13mSv) para o paciente, tornando esse exame bastante útil em diversos cenários clínicos (HONG *et al.*, 2002; SCHUIJF *et al.*, 2006; ROCHITTE; NOMURA; CURY, 2009).

Estudo recente realizado com TC de 320 detectores, comparado com angiografia convencional, mostrou que os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para detecção de estenose $\geq 50\%$ foram de 100%, 88%, 92%, e 100%, respectivamente, e para estenose $\geq 70\%$ foram de 94%, 95%, 88%, e 98%, respectivamente (DE GRAAF *et al.*, 2010).

b) Métodos ultrassonográficos

b.1) Ultrassonografia bidimensional das carótidas

Nas últimas três décadas, a ultrassonografia bidimensional de artérias carótidas tornou-se o método mais utilizado para avaliação das carótidas extracranianas. Este é um exame não invasivo, que não utiliza radiação ou contraste, fornece informações anatômicas e hemodinâmicas, tem boa reprodutibilidade, portabilidade e custo inferior aos demais exames diagnósticos (BEACH *et al.*, 2010; ABURAHMA *et al.*, 2011). Tanto que a Sociedade Americana de Cirurgia Vascular preconiza a ultrassonografia de carótidas como primeira escolha para avaliação da doença carotídea sintomática ou assintomática, e muitas

vezes a decisão cirúrgica é baseada apenas em seus resultados (RICOTTA; ABURAHMA, 2011).

A ultrassonografia quantifica a espessura médio-intimal da carótida (EMIC) como marcador da carga de aterosclerose (BOTS; GROBBEE, 2002; TOUBOUL *et al.*, 2005). O exame permite a visualização de duas linhas ecogênicas criadas pela interface entre a luz arterial, camada íntima, média e adventícia. O espaço compreendido entre essas duas linhas corresponde a soma das camadas íntima e média podendo ser identificada tanto na parede anterior quanto na posterior do vaso examinado, sendo esta última região a preferida por apresentar maior correlação histológica (TORRES; MOREIRA; VIANA, 2007).

Várias publicações têm mostrado uma forte associação entre EMIC e fatores de risco cardiovascular (VAN DAM *et al.*, 2002; HOVINGH *et al.*, 2004; WIEGMAN *et al.*, 2004). Durante a última década, vários estudos observacionais mostraram que a EMIC inicial é um preditor independente de eventos cardiovasculares futuros, o que foi comprovado em pacientes sintomáticos e assintomáticos de todas as faixas etárias, inclusive adultos jovens saudáveis (KRISHNAN *et al.*, 2003; OREN *et al.*, 2003). No estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*), que avaliou cerca de 12.800 indivíduos com idade entre 45-64 anos não portadores de DCV, uma EMIC média >1mm no início mostrou-se associada a um risco significativamente aumentado de eventos coronarianos clínicos num período de seguimento >4-7 anos, em comparação com uma EMIC ≤1mm (CHAMBLESS *et al.*, 1997).

O *The Cardiovascular Health Study*, com 5.858 indivíduos com pelo menos 65 anos de idade e sem antecedentes de DCV, mostrou que aqueles com maior EMIC inicial apresentaram uma incidência significativamente maior de eventos cardiovasculares durante seis anos de seguimento (O'LEARY *et al.*, 1999).

b.2) Ultrassonografia intravascular

Ao contrário da EMIC, a ultrassonografia intravascular (USIV) examina diretamente as artérias coronárias, sendo uma modalidade altamente invasiva realizada durante a cateterização cardíaca. Embora sua segurança esteja bem estabelecida (BATKOFF; LINKER, 1996; RAMASUBBU *et al.*, 2003; GUEDES *et al.*, 2005), a natureza invasiva restringe a USIV a populações de maior risco, tipicamente pacientes com indicação clínica de intervenção coronária percutânea. A

USIV permite a medição precisa do ateroma (área íntima-média) através da planimetria da transição sangue-íntima e média-adventícia. O volume do ateroma é calculado como a soma das diferenças na área transversal para todas as imagens transversais avaliáveis ao longo dos segmentos coronarianos (DI MARIO *et al.*, 1998; MINTZ *et al.*, 2001).

c) Ressonância magnética cardiovascular

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) permite obter imagens da parede dos vasos. A maioria dos trabalhos tem sido realizada na artéria carótida e na aorta devido, respectivamente, à proximidade da superfície e ao maior tamanho (CROWE, L.A. *et al.*, 2003). Vários estudos seriados em humanos avaliaram a RMC em medidas longitudinais de ateroma aórtico e de carótida (CORTI *et al.*, 2002; MOHIADDIN *et al.*, 2004; CORTI *et al.*, 2005).

Este método de imagem também é utilizado para avaliação de coronárias, volumes ventriculares, massa e função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo com normalização quanto ao sexo, superfície corporal e idade. Consideravelmente superior ao ecocardiograma bidimensional, detecta infarto e avalia viabilidade miocárdica com o uso do gadolínio. A RMC utilizando stress com dobutamina, tem-se mostrado superior ao Ecostress para o diagnóstico de DAC em função da melhor qualidade de imagem (FUSTER; KIM, 2005; TAVARES, 2013).

d) Avaliação da função endotelial pela dilatação mediada pelo fluxo

O exame de excelência para medida da função endotelial são as técnicas invasivas usando infusão intra-arterial de agonistas endoteliais seletivos. A introdução de exames não invasivos da função endotelial tem sido crítica para uma aplicação mais ampla (ANDERSON *et al.*, 1995). O princípio básico da dilatação mediada por fluxo (DMF) é a indução de hiperfluxo sanguíneo na artéria braquial após a desinsuflação de um manguito no antebraço ocluído. A hiperemia reativa subsequente causa um aumento no diâmetro da artéria braquial que pode ser medido através de ultrassom. As vantagens dessas técnicas são a sua natureza não invasiva e aplicabilidade imediata (SCHOENHAGEN; TUZCU, 2008).

e) Cineangiocoronariografia

A cineangiocoronariografia ainda é o padrão-ouro no diagnóstico de doença arterial coronariana crônica. Não obstante ao advento da TC de coronárias, a cineangiocoronariografia é o exame habitual e ideal para investigar a extensão e a gravidade da doença coronariana. Apesar disso, é um exame de risco, que utiliza contraste e radiação, e é de alto custo. Por isso, está indicada para diagnóstico somente nos casos duvidosos em que os exames não invasivos são inconclusivos ou conflitantes (GIBBONS *et al.*, 2003). Nestes pacientes, a avaliação da anatomia coronariana, avaliando a extensão anatômica da doença, permite melhor definição do risco e planejamento posterior de intervenção nos casos em que ela se faça necessária (SNOW *et al.*, 2004).

Além da cineangiocoronariografia simples, novos métodos de avaliação da doença arterial coronariana pelo cateterismo têm sido desenvolvidos recentemente. As principais formas adjuvantes de avaliação de DAC na sala de hemodinâmica são a ultrassonografia intracoronariana, descrita previamente, e a avaliação da reserva de fluxo coronariano. A reserva de fluxo coronário permite a avaliação do significado funcional de uma obstrução coronariana. Este método compara o fluxo coronariano antes e depois de uma lesão, e permite estimar se esta lesão leva à obstrução significativa do fluxo coronário (SANT'ANNA; BRITO, 2009). Tanto o USIV como a reserva de fluxo coronário têm como principal indicação a avaliação de lesões intermediárias vistas na coronariografia.

2.2 MARCADORES DE LESÃO RENAL

2.2.1 Redução da Taxa de Filtração Glomerular

A taxa de filtração glomerular (TFG) é a melhor medida do funcionamento renal em indivíduos normais ou pacientes com doença renal. Ela representa a soma da taxa de filtração de todos os néfrons funcionantes. Os glomérulos filtram aproximadamente 180 litros de plasma por dia, correspondendo a 125 mL a cada minuto (NUNES, 2007).

A redução da TFG pode ser causada por perda do número de néfrons ou diminuição global da filtração de todos, por fenômenos fisiológicos ou farmacológicos. Não há uma correlação linear exata entre a perda de massa renal e a perda de função renal. O rim se adapta à redução do número de néfrons por meio da hiperfiltração compensatória dos néfrons normais remanescentes (STEVENS; LEVEY, 2005).

A filtração glomerular varia com a idade, sexo e massa muscular. Níveis inferiores a 60mL/min/1,73m² representa diminuição de cerca de 50% da função renal normal e, abaixo deste nível, aumenta a prevalência das complicações da DRC (LEVIN, 2008).

Na prática clínica, não é possível medir a TFG diretamente, mas sim estimá-la pelo clearance urinário de um marcador ideal de filtração. O clearance representa um volume de plasma do qual toda a substância é removida por unidade de tempo. As características de um marcador ideal estão listadas no Quadro 3.

Quadro 3. Características de um marcador ideal de filtração glomerular para medida da TFG

a) Taxa constante de produção ou infusão
b) Livrementemente filtrado pelos glomérulos
c) Ausência de reabsorção e secreção tubular
d) Não sofre alterações moleculares durante a passagem pelo rim
e) Ausência de metabolismo ou excreção extra-renal

a) Uso de marcador exógeno para medida da TFG

O marcador exógeno considerado padrão-ouro é a inulina, que é um polímero da frutose com 5.200 dáltons. É fisiologicamente inerte, não se liga a proteínas plasmáticas, não é secretada, absorvida, sintetizada nem metabolizada pelo rim. Dessa maneira, toda a inulina filtrada é excretada na urina. A inulina é uma substância escassa e dispendiosa. A técnica é trabalhosa e desconfortável para o paciente, eliminando-a assim do uso rotineiro na prática clínica (ROSNER; BOLTON, 2006; LAMEIRE *et al.*, 2006; STEVENS *et al.*, 2006).

Vários outros métodos alternativos de clearance foram validados, incluindo substâncias radioativas e não radioativas, com técnica de administração em bolus, clearance plasmático, em vez de urinário, e uso de gamacâmara.

O uso de substâncias radiativas na avaliação de função renal traz consigo as limitações impostas pela natureza dessas substâncias. A depuração do ácido etilenodiaminotetra-acético-Cr⁵¹ (Cr⁵¹-EDTA) e a do ácido dietilenotriaminopenta-acético-Tc^{99m} (Tc^{99m}-DTPA) são os métodos que envolvem isótopos radiativos mais usados para medida da TFG, sendo considerados seguros (PERRONE *et al.*, 1990). A determinação da TFG por Cr⁵¹-EDTA apresenta grau elevado de correlação com a de inulina (GASPARI; PERICO; REMUZZI, 1998; VAN BIESEN *et al.*, 2006).

No caso dos contrastes radiológicos não radiativos, as determinações têm sido feitas por HPLC (cromatografia líquida de alta performance), por fluorescência, após irradiação com raios-X ou por eletroforese capilar (PEREIRA; NISHIDA; KIRSZTAJN, 2006). Quando usados para determinação da TFG, os contrastes radiológicos podem ser aplicados pela técnica da injeção única, ou menos frequentemente da infusão contínua. Pode ser medido o ritmo de desaparecimento da substância do plasma, após injeção endovenosa, ou o ritmo de depuração renal, que implica a coleta de períodos de diurese, cronometrados (FRENNBY *et al.*, 1995). O iotalamato (contraste iônico) e o iohexol (contraste não iônico) são ambos livremente filtrados pelos glomérulos, não sofrendo reabsorção nem secreção. São muito precisos e apresentam alto coeficiente de correlação com a inulina (GASPARI; PERICO; REMUZZI, 1998).

b) Uso de marcador endógeno para medida da TFG

Os métodos mais comumente utilizados para estimar a TFG são concentração da creatinina sérica, depuração da creatinina endógena (DCE) ou estimativa da TFG por equações baseadas em marcadores séricos.

A creatinina é um derivado de aminoácido com 113 daltons oriunda do metabolismo muscular e da ingestão de proteínas animais. É gerada no músculo a partir de uma reação não enzimática da creatina e fosfocreatina. A sua produção e liberação pelo músculo são praticamente constantes. A geração é diretamente proporcional à massa muscular, que varia de acordo com a idade, sexo e etnia, sendo afetada por condições que causam perda muscular. A creatinina é livremente filtrada pelo glomérulo e não reabsorvida nem metabolizada pelo rim. Entretanto, aproximadamente 10% a 40% da creatinina urinária é derivada da secreção tubular

de cátions orgânicos no túbulo proximal, sendo mais significativa quanto menor estiver a TFG (ROSNER; BOLTON, 2006; STEVENS *et al.*, 2006).

A DCE é usualmente medida em coleta de urina de 24 horas, podendo ser também avaliada em intervalos menores, porém com resultados menos acurados (ROSNER; BOLTON, 2006). Deve ser ajustada para superfície corporal de 1,73 m² para comparação com valores normais. As principais limitações da técnica são a coleta inadequada da urina, levando geralmente a subestimar o valor da DCE e o aumento da secreção tubular de creatinina que ocorre quando a TFG diminui, levando a superestimar o valor desta. Alguns pacientes com doença avançada podem ter a DCE duas vezes maior que a TFG. Outro fator que pode afetar a acurácia da DCE é o aumento do clearance extra-renal da creatinina na DRC avançada. Nessa situação, ocorre um aumento de bactérias intestinais com atividade de creatininase. Como resultado, a creatinina plasmática diminui, elevando falsamente o valor da DCE (STEVENS *et al.*, 2006).

Nos últimos anos, diversas proteínas plasmáticas de baixo peso molecular vêm sendo estudadas com o intuito de se identificar um melhor marcador de TFG. Em 1985, demonstrou-se que a cistatina C é ao menos equivalente à creatinina sérica, como marcador de função renal (DHARNIDHARKA, V.R.; KWON, C.; STEVENS, 2002).

A cistatina C é uma proteína catiônica não glicosilada, cuja massa molecular é de 13.359 dáltons, sendo uma constituinte da superfamília das cistatinas, que, por sua vez, é composta por 12 proteínas. É um potente inibidor de proteases cisteínicas, composta de 120 aminoácidos dispostos em uma cadeia polipeptídica simples, cuja sequência foi determinada em 1981. Estudos subsequentes demonstraram que a cistatina C é produzida num ritmo constante por todas as células nucleadas e está presente nos líquidos biológicos (ABRAHAMSON *et al.*, 1991; JUNG; JUNG, 1995; SHIMIZU-TOKIWA *et al.*, 2002; FILLER *et al.*, 2005).

Ela é livremente filtrada pelos glomérulos (em virtude de seu baixo peso molecular em combinação com uma carga elétrica positiva) e, segundo estudos iniciais, sua concentração sérica independe da idade, sexo, dieta, massa muscular e peso corporal. Dessa forma, não foi relatada diferença relevante entre os valores de referência para o sexo feminino e o masculino. Em crianças saudáveis, a concentração de cistatina C se estabiliza no segundo ano de vida e o valor de

referência é idêntico ao dos adultos (HOEK; KEMPERMEN; KREDIET, 2003; FILLER, 2005; CURHAN, 2005).

A cistatina C é quase completamente catabolizada no túbulo proximal, assim como outras proteínas de baixo peso molecular. Por ser reabsorvida e metabolizada a nível tubular, a cistatina C não retorna à circulação em sua forma intacta e sua concentração urinária é praticamente indetectável (SECO, 1999; UCHIDA; GOTOH, 2002).

Vale salientar que, também no caso da cistatina C, como vem acontecendo com a creatinina sérica, foram desenvolvidas fórmulas nos últimos anos com o objetivo de melhor avaliar a função renal, estimando a TFG. As equações mais frequentemente utilizadas encontram-se no Quadro 4.

Quadro 4. Equações estimativas da TFG em adultos.

Equação simplificada MDRD padronizada por ensaio de diluição isotópica e espectrometria de massa (LEVEY *et al.*, 2006)

$TFGe \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 175 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}^{-1,154} \times \text{idade (anos)}^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulheres}) \times (1,210 \text{ se afroamericanos})$

Equação CKD-EPI (LEVEY *et al.*, 2009) utilizando a creatinina

$TFGe \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \text{min (creatinina sérica/k, 1)}^\alpha \times \text{máx (creatinina sérica/k, 1)}^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times (1,018 \text{ se mulheres}) \times (1,159 \text{ se afroamericanos})$

Onde: $\kappa = 0,7$ para mulheres e $0,9$ para homens; $\alpha = -0,329$ para mulheres e $-0,411$ para homens; min indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e max indica o máximo de creatinina sérica ou 1.

Equação CKD-EPI (INKER *et al.*, 2012) utilizando a cistatina

$TFGe \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 133 \times \text{min (cistatina C sérica/0,8, 1)}^{-0,499} \times \text{máx (cistatina C sérica/0,8, 1)}^{-1,328} \times 0,996^{\text{idade}} \times [0,932 \text{ (se mulheres)}]$

Onde: min indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e máx indica o máximo de creatinina sérica ou 1

Equação CKD-EPI (INKER *et al.*, 2012) utilizando creatinina e cistatina

$TFGe \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 135 \times \text{min (creatinina sérica/k, 1)}^\alpha \times \text{máx (creatinina sérica/k, 1)}^{-0,601} \times \text{máx (cistatina C sérica/0,8, 1)}^{-0,711} \times 0,995^{\text{idade}} \times (0,969 \text{ se mulheres}) \times (1,08 \text{ se afroamericanos})$

Onde: $\kappa = 0,7$ para mulheres e $0,9$ para homens; $\alpha = -0,248$ para mulheres e $-0,207$ para homens; min indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e max indica o máximo de creatinina sérica ou 1.

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimado; ml: mililitro; min: minuto; kg: quilograma; mg: miligrama; dl: decilitro; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Algumas fórmulas que envolvem a cistatina C apresentaram melhor desempenho que equações utilizando a creatinina (HOEK; KEMPERMEN; KREDIET, 2003; GRUBB *et al.*, 2005; GRUBB *et al.*, 2005) ou foram similares (RULE *et al.*, 2006; MACISAAC *et al.*, 2006). Para alguns, a combinação das dosagens séricas de creatinina e cistatina C em fórmulas foi a melhor opção, particularmente quando foram levados em conta dados demográficos (MA *et al.*, 2007; RIGALLEAU *et al.*, 2007; TIDMAN; SJOSTROM; JONES, 2008; STEVENS *et*

al., 2008). Porém, ainda não há consenso em relação à superioridade das fórmulas que envolvem a cistatina C, nem mesmo o uso combinado com a creatinina, considerando-se que, possivelmente, elas não são adequadas para uso em diferentes populações (URBANIAK *et al.*, 2008).

2.2.2 Albuminúria

Em condições normais, proteínas de baixo peso molecular e uma pequena quantidade de albumina são filtradas pelos glomérulos, sendo totalmente reabsorvidas no túbulo proximal. Algumas dessas proteínas, incluindo a albumina, podem ser excretadas em pequenas quantidades na urina, sendo detectadas apenas por métodos cromatográficos (RUSSO *et al.*, 2007).

A albuminúria ocorre como manifestação da lesão na barreira de filtração glomerular, tendo sido detectada em diversas condições clínicas patológicas (KHOSLA; SARAFIDIS; BAKRIS, 2006), constituindo-se no exame mais sensível e aplicável, no dia a dia, para detecção precoce da DRC (KIRSZTAJN, 2010). Níveis elevados de albumina urinária também apresentam especial interesse em pacientes portadores de Diabetes *Mellitus*, pois a sua presença é um marcador de nefropatia incipiente. Em indivíduos não diabéticos é também um marcador precoce de doença renal e está associado ao maior risco de doença cardiovascular (MENDES; BREGMAN, 2010).

Considera-se normal uma excreção urinária de albumina de até 30mg/dia. Quando a excreção se encontra na faixa de 30-300 mg/dia, é chamada de microalbuminúria. Valores superiores a 300 mg/dia são chamados de proteinúria ou macroalbuminúria (GUH, 2010). Valores utilizados para definição dos estágios de albuminúria podem ser visualizados Quadro 5.

Quadro 5. Valores utilizados para definição dos estágios de albuminúria de acordo com o tipo de coleta.

	Amostra de 24h (mg/24h)	Amostra isolada (mg/g de creatinina)	Amostra temporal (µg/min)
Normoalbuminúria	<30	<30	<20
Microalbuminúria	30-300	30-300	20-200
Macroalbuminúria	>300	>300	>200

mg: miligrama; h: hora; g: grama; µg: micrograma; min: minuto

Existem basicamente três métodos diferentes para detectar elevação de albumina na urina: a) Medida da relação entre albuminúria e creatininúria em amostra isolada (expressa em mg/g de creatinina); b) Medida da albuminúria obtida dentro de um período de tempo determinado, como por exemplo, 12 horas noturnas ou diurnas (expressa em µg/min); c) Excreção de albumina em urina coletada nas 24 horas (expressa em mg/24h), considerada padrão-ouro na determinação da albuminúria (ZANELLA, 2006).

A determinação da albuminúria em amostra isolada é a forma mais fácil de ser realizada na prática clínica, fornecendo informação bastante confiável. Tem sido demonstrado que este método tem uma sensibilidade de 90% na determinação da microalbuminúria comparada ao método de avaliação que utiliza a urina de 24 horas, mesmo após ajustes para idade e sexo (BENNETT *et al.*, 1995; HOULIHAN *et al.*, 2002). A melhor avaliação é obtida quando a determinação é feita na primeira urina da manhã, evitando-se as variações diurnas que ocorrem com a atividade física.

Em 2006, a microalbuminúria passou a compor critérios da OMS para a definição de síndrome metabólica associada à resistência insulínica, que seria o critério maior e/ou com obesidade centrípeta, hipertensão arterial, dislipidemia e também ausência do descenso noturno pressórico (BABU; FOGENFELD, 2006). A partir de 2008, passou a compor a lista de biomarcadores confiáveis em relação às doenças cardiovasculares (TOUSOULIS *et al.*, 2008). Já nas diretrizes do grupo de trabalho do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO 2012), voltado para práticas clínicas, avaliação e manejo da DRG, a albuminúria foi inserida nos critérios para classificação prognóstica da doença junto com a TFG (KDIGO, 2013).

Os desfechos da albuminúria têm sido exaustivamente pesquisados e descritos na literatura. Estudos clínicos relataram associação da microalbuminúria com a hipertrofia ventricular esquerda, aumento da espessura médio-intimal de carotídas e doença cardiovascular subclínica em indivíduos com elevado risco cardiovascular (YOKOYAMA *et al.*, 2004; MAHFOUD *et al.*, 2012). Além disso, vários estudos epidemiológicos e experimentais, especialmente em pacientes de risco, destacaram a relação da excreção urinária de albumina com a maior incidência de mortalidade geral e cardiovascular (HILLEGE *et al.*, 2002; SCHMIEDER *et al.*, 2011), principalmente quando associado à redução da função renal (VAN DER VELDE *et*

al., 2011). Em indivíduos de risco elevado, a associação da excreção urinária de albumina com o aumento da mortalidade cardiovascular foi afirmada mesmo com níveis de albuminúria inferiores a 30mg/g de creatinina (MATSUSHITA *et al.*, 2010).

Além disso, tem-se observado que os portadores de albuminúria apresentam doença coronariana mais grave e multiarterial (SUKHIJA *et al.*, 2006). Desta forma, diretrizes internacionais têm orientado a triagem anual de albuminúria não só para pacientes diabéticos, como também para os não-diabéticos com risco de DCV (THOENES *et al.*, 2007).

2.3 DOENÇA RENAL, ATEROSCLEROSE E RISCO CARDIOVASCULAR

A diminuição da função renal, avaliada através da TFG mensurada ou calculada, está associada ao aumento da mortalidade cardiovascular (HERZOG, 2011). Por esta razão, a presença de doença renal crônica, em especial nos estágios mais avançados, é considerada risco-equivalente à doença arterial coronariana (ALANI; TAMIMI; TAMIMI, 2014).

A aterosclerose é uma condição presente na maioria dos nefropatas, muitas vezes associada à etiologia da doença renal, como HAS e DM. Os fatores relacionados à doença cardiovascular em indivíduos portadores de DRC são múltiplos. Tradicionalmente, fatores de risco com elevada prevalência, como HAS, dislipidemia, DM e tabagismo são encontrados e, mais recentemente, também têm sido descritos fatores ditos não tradicionais, tais como inflamação, estresse oxidativo (EO), infecção persistente, proteinúria e hiperfosfatemia, que parecem exercer um papel relevante no desenvolvimento de um processo aterosclerótico acelerado nestes pacientes (SHLIPAK *et al.*, 2005).

A presença de inflamação é um achado consistente em pacientes com DRC e tem sido reconhecida como um novo fator de risco para DAC (STENVINKEL, 2001). Acumulam-se evidências sugerindo que a inflamação crônica é crucial para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose nos pacientes com doença renal (PAPAGIANNI *et al.*, 2003). Níveis elevados de marcadores do estado inflamatório, como a Proteína C-reativa (PCR), são encontrados em pacientes com DRC em diferentes fases de sua progressão (STENVINKEL, 2006). A presença de níveis

plasmáticos elevados de outros marcadores inflamatórios, como a interleucina 6 (IL-6), e de estresse oxidativo, como a peroxidação lipídica, além de outros mecanismos, tais como, a uremia *per se*, infecções persistentes (ex., *Chlamydia pneumoniae* e infecções dentárias) e o próprio processo aterosclerótico, contribuem para o aumento da resposta inflamatória observada em pacientes com DRC (ROSS, 1999; STENVINKEL *et al.*, 1999; KAYSEN, 2001). É possível que esses fatores interajam mutuamente, resultando em um ciclo vicioso em que participam diversas substâncias pró-inflamatórias, como citocinas, moléculas de adesão, quimiocinas e espécies reativas de oxigênio, culminando na formação da placa aterosclerótica e levando à oclusão arterial (KEANE; TOMASSINI; NEFF, 2013).

Nas fases iniciais da doença renal, quando a TFG é igual ou superior a 60mL/min/1,73m², as modificações lipídicas preponderantes são hipertrigliceridemia e HDL baixo. Com a evolução da DRC, torna-se mais comum a elevação do LDL. Além disso, há um estado pró-aterogênico por mudança no fenótipo da molécula de LDL (maior concentração de moléculas pequenas e densas) e pelo próprio meio urêmico (PANDYA; RAO; CHAUDHARY, 2015).

A redução dos lipídeos séricos com estatina não mostrou benefício na redução da mortalidade ou complicações cardiovasculares (IAM, AVC) em pacientes com DRC. O estudo 4D (*German Diabetes Dialysis Study*) (MÄRZ *et al.*, 2011) com diabéticos tipo 2 em hemodiálise, não demonstrou benefício na sobrevida dos pacientes tratados com atorvastatina (vs. placebo). Da mesma forma, o estudo AURORA (FELLSTROM *et al.*, 2009), para avaliar o uso da rosuvastatina em indivíduos em hemodiálise, não mostrou melhora nos desfechos cardiovasculares ou redução da mortalidade. O estudo SHARP (BAIGENT *et al.*, 2011) usando sinvastatina com ezetimiba não forneceu benefício para mortalidade cardiovascular em relação ao uso de placebo.

Estudos têm demonstrado exacerbação do estresse oxidativo (EO) em pacientes com DRC em diferentes fases da doença (VAZIRI, 2004). Níveis plasmáticos elevados de peroxidação lipídica e protéica (DRUEKE *et al.*, 2001) e redução na atividade anti-oxidante são relatados em pacientes urêmicos (NAGASE *et al.*, 1996) comparados a indivíduos normais. As LDLs são suscetíveis ao dano induzido por radicais livres de oxigênio e, quando oxidadas, parecem ser um fator importante para o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas, promovendo dano

direto e destruição da célula endotelial (QUINN; PARTHASARATHY; STEINBERG, 1985). Com a progressão da disfunção renal e a conseqüente retenção de “toxinas urêmicas”, o LDL é carbamilado e oxidado, sendo posteriormente capturado por macrófagos na camada íntima dos vasos em que ocorre a formação das células espumosas e o início da formação da placa aterosclerótica (HORKKO *et al.*, 1992).

As espécies ativas de oxigênio podem alterar diretamente proteínas, através da oxidação de aminoácidos, acarretando perda progressiva de suas propriedades metabólicas, enzimáticas e imunológicas (BIANCHI *et al.*, 2003). Alternativamente, compostos reativos das carbonilas (RCOs), formados pela oxidação de carboidratos e lipídios, podem indiretamente resultar em glicação ou lipoxidação avançadas de proteínas.

MIYATA *et al.* (2001) sugeriram o termo “estresse carbonílico” que é composto pelo acúmulo de AGEs (*Advanced Glycation End Products*), derivados de carboidratos, e ALEs (*Advanced Lipoxidation End Products*), derivados de lipídios, no plasma e em proteínas teciduais de pacientes urêmicos. As modificações protéicas derivadas dos AGEs/ALEs geram uma série de alterações biológicas, como resposta inflamatória, secreção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos (MIYATA *et al.*, 2004), estímulo à agregação plaquetária (HANGAISHI *et al.*, 1998) e proliferação de células musculares lisas dos vasos (SATOH *et al.*, 1997). Neste contexto, o EO tem sido considerado um importante fator associado à inflamação, disfunção endotelial, aterogênese e doença cardiovascular em pacientes com DRC.

2.4 INFLUÊNCIA DA RAÇA/ETNIA SOBRE DOENÇA RENAL, ATROSCLEROSE E RISCO CARDIOVASCULAR

A doença cardiovascular tem sido historicamente considerada uma doença do mundo desenvolvido (ALWAN, 2011). No entanto, ela está rapidamente tornando-se a maior responsável pela elevada morbi-mortalidade para diversos grupos étnicos nos países em desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

A maioria das pesquisas em prevenção primária e escores de risco para DCV foi conduzida em populações majoritariamente brancas, como é o caso do escore de Framingham (KANDEL; MCGEE; GORDON, 1976) e o escore Europeu

(CONROY *et al.*, 2003). Mesmo com a calibração dos escores de risco para grupos étnicos específicos, tem sido demonstrado que os existentes, até mesmo utilizando a etnia como uma co-variável, apresentam uma performance inconsistente entre diferentes grupos raciais, resultando em risco de compreensão e comprometendo seriamente a sua utilidade. Estudos como QRISK2 (TILLIN *et al.*, 2014) e Framingham (KANDEL; MCGEE; GORDON, 1976), apontaram apenas 10% a 24% dos indivíduos de alto risco entre aqueles que experimentaram algum evento cardiovascular no grupo de afrodescendentes.

A prevalência de fatores de risco cardiovasculares tradicionalmente conhecidos (pressão arterial sistólica, o uso de drogas anti-hipertensivas, diabetes, tabagismo, colesterol total e HDL) também é diferente entre os grupos étnicos (D'AGOSTINO *et al.*, 2008; ANAND *et al.*, 2000). Diabetes *mellitus*, por exemplo, é mais prevalente em negros e hispânicos do que em asiáticos e brancos (SPANAKIS; GOLDEN, 2013).

A prevalência de HAS é maior em negros do que em outros grupos étnicos, com fatores de risco ambientais e genéticos desempenhando um importante papel na sua gênese (FERDINAND; TOWNSEND, 2012). As complicações cardiovasculares e renais da HAS também são maiores em negros em relação aos brancos. Lesões de órgãos-alvo, como hipertrofia ventricular esquerda são mais comuns em negros, mesmo apresentando níveis comparáveis de pressão arterial em relação aos brancos (FLACK; NASSER; LEVY, 2011). A incidência de nefrosclerose hipertensiva, nos Estados Unidos, é cerca de 20 vezes mais comum entre jovens afro-americanos quando comparado aos caucasianos na faixa etária de 20-44 anos (US RENAL DATA SYSTEM, 2004). Além disso, levantamentos epidemiológicos mostram que as patologias renais, independente da etiologia, têm uma prevalência maior entre afrodescendentes, quando comparados a outros grupos étnicos. No ano de 2009, segundos dados do USRDS (*United States Renal Data System*) a incidência da DRC, por raça, era 3,5 vezes maior entre os afrodescendentes, correspondendo a 277ppm entre caucasianos e 976ppm entre afroamericanos (US RENAL DATA SYSTEM, 2011).

Os afrodescendentes parecem apresentar um defeito hereditário na captação celular de sódio e cálcio, assim como em seu transporte renal, o que pode ser atribuído ao maior influxo celular de sódio e ao efluxo celular de cálcio, facilitando

deste modo o aparecimento da HAS (BARRETO *et al.*, 1993). Além disso, a importância do sistema renina-angiotensina tem sido observada através dos efeitos deletérios sobre o endotélio e avaliação de lesão em órgãos-alvo (HVE, DRC, proteinúria) (ORTEGA; SEDK; NAYER, 2015). Como consequência da lesão endotelial, respostas vasculares dependente e independente do endotélio são anormais em comparação com os brancos (HOUGHTON *et al.*, 2002). Dados também sugerem que a biodisponibilidade de óxido nítrico é inferior em negros, mesmo com atividade elevada de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) (MALINSKI, 2005).

Ainda não foi bem estabelecida a associação entre aterosclerose e DCV nos diferentes grupos étnicos e o impacto dos fatores de risco nesta associação. Por isso, a *American Heart Association* tem recomendado a investigação de doença cardiovascular aterosclerótica em todos os grupos étnicos, incluindo a análises de risco em curto e longo prazo para preencher esta lacuna do conhecimento (GIJSBERTS *et al.*, 2015).

É possível afirmar através de análises epidemiológicas que a mortalidade por doença arterial coronariana é maior em afroamericanos do que em caucasianos não-hispânicos, especialmente entre as mulheres (LIAO; COOPER, 1995; MANOLIO *et al.*, 1995; WILLIAMS *et al.*, 1999). A maior prevalência de hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, diabetes e doença renal crônica (HARRIS *et al.*, 1998; ROSENBLOOM; HOUSE; WINTER, 1998), bem como um acesso reduzido a cuidados médicos (GHALI *et al.*, 1993; WILLIAMS *et al.*, 1999; DAVIS; LIU; GIBBONS, 2003), são prováveis contribuintes para a maior taxa de mortalidade por DAC em negros.

A maior controvérsia no assunto é se negros têm uma maior carga aterosclerótica coronária quando comparados aos indivíduos brancos. Em estudos *post-mortem* e angiográficos, os negros apresentaram aterosclerose coronariana em quantidade inferior ou equivalente (STRONG *et al.*, 1984; PENISTON *et al.*, 2000; BUDOFF *et al.*, 2002; WHITTLE *et al.*, 2002). Nesta linha de pesquisa, o *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*, que incluiu 6.110 sujeitos, com o objetivo investigar os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento e progressão de DCV subclínica em homens e mulheres assintomáticos de quatro grupos étnicos diferentes (caucasianos, afroamericanos, hispânicos e chineses), observou maiores percentis

de calcificação coronariana entre caucasianos, enquanto afro-americanos e chineses apresentaram níveis intermediários de calcificação (MCCLELLAND *et al.*, 2006).

A avaliação de doença aterosclerótica carotídea tem revelado associação com a etnia em varios estudos (LI *et al.*, 2007; TAKASU *et al.*, 2010; BRETON *et al.*, 2011). Williams JE *et al.* (2007) ao estudarem a relação entre agressividade e aterosclerose subclínica em carótidas, num grupo de 14.098 sujeitos da coorte *Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)*, observaram que o espessamento médio-intimal de carótidas foi maior em homens negros com perfil de agressividade, quando comparados a outros grupos de gênero e etnia. No *The cardiovascular health study*, que avaliou 4.926 indivíduos brancos e 244 negros, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 65 anos, foi observado que a espessura médio-intimal foi significativamente maior em negros, quando comparados aos brancos de ambos os sexos, mesmo após ajuste para fatores de risco cardiovascular, significando que tais fatores não explicam completamente a maior ocorrência de doença cardiovascular no grupo estudado (MANOLIO; BURKE; PSATY, 1995).

3- OBJETIVOS

3.1 Principal:

Avaliar a associação entre aterosclerose e marcadores de lesão renal em afrodescendentes hipertensos de comunidades remanescentes de quilombo no norte do Estado do Maranhão.

3.2 Secundários:

- a) Determinar a frequência de aterosclerose na população em estudo;
- b) Caracterizar os pacientes segundo a taxa de filtração glomerular e albuminúria;
- c) Relacionar a presença de aterosclerose em carótidas e coronárias com os níveis de filtração glomerular e albuminúria;
- d) Identificar demais variáveis clínicas e laboratoriais associadas à presença de aterosclerose no grupo estudado.

4- METODOLOGIA

4.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de uma análise transversal com afrodescendentes hipertensos que participaram de um estudo maior, intitulado PREVRENAL: “*Prevalência de Doença Renal Crônica no município de São Luís e em comunidades Quilombolas de Alcântara, Estado do Maranhão*”, o qual avaliou 1.539 afrodescendentes de 32 comunidades remanescentes de quilombo no município de Alcântara, Estado do Maranhão, entre agosto de 2012 e abril de 2013.

4.2 Amostra do Estudo

No PREVRENAL, os indivíduos foram selecionados por amostragem de conglomerado em dois estágios. Foram sorteados aleatoriamente 32 setores censitários (quilombos) e os domicílios em cada quilombo. Todos os indivíduos com idade acima de 18 anos residentes nos domicílios sorteados foram entrevistados. Indivíduos com doenças crônicas consumptivas, gestantes, doenças linfoproliferativas, doença auto-imunes, distúrbios tireoideanos, infecção urinária e insuficiência renal em tratamento dialítico não foram incluídos do estudo.

Para o presente estudo, foram obtidas duas amostras a partir da população de hipertensos previamente diagnosticados no estudo PREVRENAL (n=439), para investigação de aterosclerose coronariana e carotídea e fatores associados à prevalência destas lesões.

4.2.1 Aterosclerose coronariana

Considerando um teste de hipótese bicaudal, poder do teste de 80%, nível de confiança de 95%, prevalência de aterosclerose coronariana nos expostos de 91% (WAGENKNECHT *et al.*, 2007) e razão de prevalência de 1.25, o tamanho da amostra foi estimado em 136 indivíduos. Com o objetivo de cobrir as eventuais perdas, decidiu-se aumentar o tamanho da amostra, totalizando ao final, 155 indivíduos.

4.2.2 Aterosclerose carotídea

Considerando um teste de hipótese bicaudal, poder do teste de 80%, nível de confiança de 95%, prevalência de aterosclerose carotídea nos expostos de 65% (WAGENKNECHT *et al.*, 2007) e razão de prevalência de 1.5, o tamanho da amostra foi estimado em 164 indivíduos. Com o objetivo de cobrir as eventuais perdas, decidiu-se aumentar o tamanho da amostra, totalizando ao final, 206 indivíduos.

Os indivíduos hipertensos incluídos neste estudo foram selecionados aleatoriamente através de uma listagem obtida a partir do banco de dados do PREVRENAL.

4.3 Coleta de Dados

Para a coleta de dados, foi empregado no PREVRENAL um questionário pré-codificado, o qual buscava informações referentes às informações demográficas, socioeconômicas, comportamentais e clínicas. Todos os pesquisadores foram previamente treinados para a aplicação dos questionários, sendo as entrevistas realizadas nos domicílios dos indivíduos selecionados.

As informações dos pacientes selecionados foram obtidas a partir do banco de dados, de onde as variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem foram coletadas.

4.3.1 Diagnóstico da Hipertensão Arterial

A Hipertensão Arterial foi definida como níveis de pressão sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg ou diagnóstico médico prévio com prescrição de medicamento anti-hipertensivo. A aferição da pressão arterial (PA) foi realizada através do método oscilométrico com a utilização do aparelho “Omron 705-IT” já validado. Foram realizadas três medidas, com intervalo de um minuto entre elas. O primeiro valor foi descartado, sendo considerada para a análise a média dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) entre a segunda e terceira aferições (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010).

4.3.2 Avaliação de marcadores de lesão renal

A lesão renal foi avaliada de duas formas, utilizando marcadores séricos (creatinina e cistatina C), para estimativa da taxa de filtração glomerular (TFGe), e urinários (albumina e creatinina), para cálculo da razão albuminúria e creatininúria (RAC).

a) Estimativa da taxa de filtração glomerular

A TFG foi estimada a partir de duas fórmulas, apresentadas no Quadro 6, que foram derivadas do estudo CKD-EPI, sendo que uma utilizou o valor da creatinina (LEVEY *et al.*, 2009) e a outra da cistatina C (INKER *et al.*, 2012) como referência para o cálculo. A creatinina sérica foi dosada em laboratório de referência, usando o método de Jaffé modificado. A cistatina C foi dosada no mesmo laboratório, utilizando o método de imunoturbidimetria. Para composição dos grupos, os sujeitos da pesquisa foram caracterizados como portadores de filtração glomerular normal ou reduzida, sendo definida TFG reduzida valores < 60 mL/min/1,73m².

Quadro 6. Equações utilizadas no estudo para estimativa da taxa de filtração glomerular

<u>Equação CKD-EPI creatinina (LEVEY <i>et al.</i>, 2009)</u>
$\text{TFGe (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times [1,018 \text{ (se mulheres)}] \times [1,159 \text{ (se negros)}]$
<i>Onde: $\kappa = 0,7$ para mulheres e $0,9$ para homens; $\alpha = -0,329$ para mulheres e $-0,411$ para homens; min indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e max indica o máximo de creatinina sérica ou 1.</i>
<u>Equação CKD-EPI cistatina C (INKER <i>et al.</i>, 2012)</u>
$\text{TFGe (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 133 \times \min(\text{cistatina C sérica}/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(\text{cistatina C sérica}/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{idade}} \times [0,932 \text{ (se mulheres)}]$
<i>Onde: min indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e max indica o máximo de creatinina sérica ou 1</i>

b) Albuminúria

O valor da albuminúria foi obtido através da razão albumina/creatinina urinária (RAC), sendo expresso em mg/g de creatinina. A amostra isolada foi coletada na primeira urina do dia. Definiu-se como portador de albuminúria, o paciente com valores laboratoriais ≥ 30 mg/g de creatinina (KDIGO, 2013).

4.3.3 Avaliação dos indicadores de aterosclerose

A presença de aterosclerose foi investigada através dos resultados obtidos por dois exames de imagem: ultrassonografia bidimensional das artérias carótidas e tomografia computadorizada das artérias coronarianas.

a) Ultrassonografia bidimensional das artérias carótidas

A ultrassonografia bidimensional das artérias carótidas quantifica a espessura das camadas íntima e média do vaso como marcador da carga de aterosclerose.

Para aferição da espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) foi utilizado o aparelho de Ultrassonografia Vingmed GE, modelo Vivid3 (Horten, Noruega). O exame ultrassonográfico de carótida foi realizado por um único examinador experiente, cego para as informações clínico-laboratoriais e classificação de risco de cada paciente. Após repouso de pelo menos 10 minutos na posição supina com o pescoço em discreta hiperextensão foi realizada a avaliação do sistema carotídeo bilateralmente. A EMIC foi medida na parede distal (mais afastada do transdutor) da carótida comum, 1 cm proximalmente à sua bifurcação, conforme recomendações vigentes. A medida consistiu na distância entre duas linhas ecogênicas representadas pelas interfaces lúmen-íntima e média-adventícia da parede arterial, sendo considerados valores normais quando $EMIC < 0,9\text{mm}$ e alterados quando $EMIC \geq 0,9\text{mm}$ (STEIN *et al.*, 2008).

b) Tomografia computadorizada de artérias coronarianas

As imagens foram obtidas por meio de um scanner de tomografia computadorizada (TC) de 64 detectores (Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japão) sem uso de contraste. Cada paciente foi posicionado em decúbito dorsal no aparelho, sendo obtidas imagens com 3,0mm de espessura, em média, sem intervalos entre si. A duração do exame foi em torno de 10 minutos.

A presença de cálcio foi aferida quando sua densidade estava acima de 130 unidades Housfield (HU) em, pelo menos, três pixels contínuos ($>1\text{mm}^2$) na mesma artéria. O escore de cálcio coronário (ECC) constituiu a soma dos escores individuais das artérias coronárias direita e esquerda. O resultado foi dado como positivo na presença de escore de cálcio (Agatston) maior do que zero (AGATSTON *et al.*, 1990).

O ECC também foi analisado por categorias: zero (sem evidência de ateroma), 1-10 (evidência mínima de ateroma), 11-100 (evidência leve de ateroma), 101-400 (evidência moderada de ateroma) e ≥ 400 (evidência extensa de ateroma) (MCCLELLAND et al, 2006).

4.3.4 Avaliação de fatores de risco

a) Variáveis demográficas e sociais

As variáveis demográficas e sociais utilizadas no presente estudo foram: sexo, idade (anos), escolaridade, renda. O critério utilizado para definição de cor da pele foi o mesmo utilizado pelo IBGE, que é o método da auto-atribuição (OSÓRIO, 2003). A informação relacionada à escolaridade foi categorizada em anos de estudo: 0-4 anos, 5-8 anos e >8 anos. A renda foi categorizada em faixas de salário mínimo.

b) Variáveis clínicas

Diabetes *mellitus* foi definido pela ocorrência de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (em duas ocasiões) ou diagnóstico médico prévio, com uso regular de medicação hipoglicemiante. Foram questionados aos sujeitos da pesquisa antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC) e eventos coronarianos (infarto agudo do miocárdio ou angina), com diagnóstico médico.

O tabagismo foi definido como consumo atual de ≥ 1 cigarro/dia e etilismo como consumo de bebida alcoólica ≥ 1 vez/semana. Peso (kg) e altura (m) foram aferidos para cálculo do índice de massa corporal (IMC, calculado como Kg/m^2). Indivíduos com $\text{IMC} >30 \text{ kg/m}^2$ foram classificados como obesos (OMS, 1998).

Foi investigado o uso regular de medicamentos, sendo a confirmação realizada observando-se a receita médica ou o blister com as drogas citadas.

c) Variáveis laboratoriais

Os detalhes sobre os métodos laboratoriais de dosagem de cada marcador sérico e urinário estão descritos no Quadro 7.

Amostras venosas foram colhidas após jejum de 12 horas e incluíram as seguintes dosagens: creatinina, cistatina C, hemoglobina, glicemia, ácido úrico, perfil lipídico, PCR ultrasensível, albuminúria.

A dislipidemia foi categorizada em hipercolesterolemia isolada: elevação isolada do LDL (≥ 160 mg/dL); hipertrigliceridemia isolada: elevação isolada dos triglicerídeos (≥ 150 mg/dL); hiperlipidemia mista: valores aumentados de LDL (≥ 160 mg/dL) e triglicerídeos (≥ 150 mg/dL); e HDL baixo: redução do HDL (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL) (SPOSITO *et al.*, 2007).

Quadro 7. Variáveis laboratoriais, métodos de dosagem e valores de referência

Parâmetro	Métodos	Valores de Referência
Ácido úrico	Enzimático	Homens : 3,4 a 7,0 mg/dL Mulheres: 2,4 a 6,0 mg/dL
Albuminúria	Imunoturbidimetria automatizado	< 17 mg/L
Cistatina C	Imunoturbidimetria	0,5-0,96 mg/L
Creatinina sérica	Colorimétrico (Reação de Jaffé)	0,4-1,4mg/dL
Creatininúria	Picrato alcalino	28-259 mg/dL
Glicemia em jejum	Hexoquinase UV – Automatizado	60-99g/dL
Hemoglobina	Sistema automatizado ADVIA 120: dispersão óptica e citotóxicas com microscopia complementar	12-16g/dL
HDL-colesterol	Colorimétrico	30-80 mg/dL
LDL-colesterol	Colorimétrico	$< 100,0$ mg/dL
PCR ultrasensível	Turbidimetria	Risco baixo < 1 mg/L Risco médio 1-3mg/L Risco alto > 3 mg/L
Triglicerídeos	Enzimático/Trinder	$< 150,0$ mg/dL

4.4 Análise Estatística

Primeiramente, foi realizada a análise descritiva das variáveis em estudo. As variáveis numéricas estão apresentadas por meio de média e desvio padrão e as categóricas por frequências e porcentagens. O teste Shapiro Wilk foi usado para avaliar a normalidade das variáveis numéricas.

A associação entre as variáveis independentes e lesões ateroscleróticas (coronárias e carotídeas) foi examinada na análise bivariada pelo teste χ^2 com nível de significância de 5%. A regressão de Poisson com variância robusta foi adotada para investigar como a prevalência da aterosclerose foi influenciada pelas diversas variáveis explicativas. Para análise ajustada foi realizada regressão múltipla de

Poisson, sendo que no modelo múltiplo foram consideradas as variáveis que tiveram um $p < 0,20$ na análise bivariada, permanecendo no modelo final apenas aquelas com $p < 0,05$. Os dados foram analisados com o auxílio do software Stata 12.0.

4.5 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, com o Parecer nº 41492/2012, (ANEXO A), em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 e suas complementares para pesquisas envolvendo seres humanos.

5- PRIMEIRO ARTIGO

Título: Prevalência de aterosclerose coronariana, avaliada por tomografia *multislice*, em afrodescendentes de comunidades remanescentes de quilombo

Prevalence of coronary atherosclerosis, evaluated from multislice tomography, in afrodescendant of quilombo remnants communities

Título reduzido: Aterosclerose coronariana em afrodescendentes

Palavras-chave: Aterosclerose Coronariana, Hipertensão Arterial, População Negra

Keywords: Coronary Artery Disease, Hypertension, African Continental Ancestry Group

***SUBMISSÃO AOS ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA (ANEXO B)
QUALIS B2 (MEDICINA I)***

RESUMO

Fundamento: A ocorrência de aterosclerose e fatores associados nos diferentes grupos étnicos brasileiros, especialmente entre os afrodescendentes, ainda não está bem estabelecida.

Objetivos: Determinar a prevalência e fatores associados à aterosclerose coronariana entre afrodescendentes hipertensos de comunidades remanescentes de quilombo.

Métodos: Foram avaliados 155 indivíduos hipertensos do estudo PREVRENAL, uma coorte de base populacional que avaliou afrodescendentes de 32 comunidades remanescentes de quilombo no norte do Estado do Maranhão. O escore de calcificação coronariana (ECC) foi obtido por tomografia computadorizada não-contrastada. Os dados clínicos e laboratoriais foram coletadas no banco de dados do PREVRENAL. Para avaliar os fatores associados à ocorrência de aterosclerose foi ajustado o modelo de Poisson com variância robusta. Os dados foram processados no software Stata 12.0.

Resultados: A maioria dos indivíduos era do sexo feminino (62,58%); a idade média foi de 61,42 ($\pm 12,42$) anos; 15,48% eram diabéticos, 27,74% eram tabagistas e 20,00% relataram consumo de bebida alcoólica; 12,26% apresentavam TFG $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, 21,94% albuminúria, 7,74% proteína C-reativa ultrasensível $> 1 \text{ mg/dL}$, 20,00% hiperlipidemia mista e 46,45% HDL baixo. Foram identificados 41,94% dos pacientes com $\text{ECC} > 0$. No modelo multivariado, apresentaram associação com ECC: sexo masculino (RP 1,53, p-valor=0,010), idade ≥ 60 anos (RP 1,78, p-valor=0,001), uso de AAS (RP 1,67, p-valor=0,018) e tabagismo (RP 1,51, p-valor=0,011).

Conclusões: A prevalência de calcificação coronariana foi expressiva no grupo avaliado e apresentou associação com sexo, idade, uso de AAS e tabagismo, havendo predomínio dos fatores tradicionalmente descritos na literatura.

ABSTRACT

Background: The occurrence of atherosclerosis and associated factors in different Brazilian ethnic groups, especially among afrodescendant, are not well established.

Objectives: To determine the prevalence and associated factors with coronary atherosclerosis among hypertensive afrodescendant of quilombo remnants communities.

Methods: We studied 155 hypertensive from PREVRENAL study, a cohort that evaluated afrodescendant of 32 quilombo remnants communities in the northern state of Maranhão. The coronary calcification score (CCS) was obtained by non-contrast CT. Clinical and laboratory data were collected in PREVRENAL database. To assess the factors associated with atherosclerosis was adjusted Poisson model with robust variance. Data were analyzed using Stata 12.0 software.

Results: The majority were female (62.58%); mean age was 61.42 (\pm 12.42) years. Were identified 15.48% of diabetics, 27.74% of smokers, 20.00% of etilism, 12.26% with GFR $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, 21.94% with albuminuria, hsCRP >1 mg/dL in 7.74%, 20.00% with mixed hyperlipidemia and low HDL in 46.45% patients. Afrodescendants with CCS >0 were 41.94%. In the multivariate model were associated with CCS: male gender (PR 1.53, p-value = 0.010), age ≥ 60 years (PR 1.78, p-value = 0.001), use of ASA (PR 1.67, p-value = 0.018) and smoking (PR 1.51, p-value = 0.011).

Conclusions: The prevalence of coronary calcification was significant in the evaluated group and associated with gender, age, use of acetylsalicylic acid and smoking, with a predominance of factors traditionally described in the literature.

INTRODUÇÃO

A raça negra é um forte fator predisponente à hipertensão arterial sistêmica (HAS), expondo os indivíduos afrodescendentes expostos ao desenvolvimento de formas mais graves da doença, assim como um maior risco de angina, infarto e morte súbita¹.

É possível afirmar por meio de análises epidemiológicas que a mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) é maior em afrodescendentes do que em caucasianos². A maior prevalência de hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, diabetes mellitus e doença renal crônica, bem como um acesso reduzido a cuidados médicos³, são prováveis contribuintes para a maior taxa de mortalidade por DAC em negros.

Ainda não foi bem estabelecida a ocorrência de aterosclerose nos diferentes grupos étnicos e o impacto dos fatores de risco nesta associação. Por isso, a *American Heart Association* tem recomendado a investigação de doença cardiovascular aterosclerótica em todos os grupos étnicos, incluindo a análises de risco em curto e longo prazo para preencher esta lacuna do conhecimento⁴.

No Brasil são escassas as informações sobre a doença aterosclerótica coronariana em grupos étnicos minoritários. O conhecimento sobre os fatores relacionados à prevalência de aterosclerose coronariana pode permitir a adoção de medidas terapêuticas e preventivas que possibilitem a redução da incidência de eventos cardíacos fatais e não-fatais.

Desta forma, o presente estudo procurou avaliar aterosclerose coronariana em afrodescendentes hipertensos de comunidades remanescentes de quilombo no Maranhão, com objetivo de fornecer informações sobre a ocorrência da doença e os fatores associados, preenchendo importantes lacunas em relação ao tema.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de uma análise transversal com afrodescendentes hipertensos que participaram do estudo PREVRENAL: *“Prevalência de Doença Renal Crônica no município de São Luís e em comunidades Quilombolas de Alcântara, Estado do*

Maranhão”, o qual avaliou 1.539 afrodescendentes de 32 comunidades remanescentes de quilombo no nordeste do Brasil (município de Alcântara, Estado do Maranhão), entre agosto de 2012 e abril de 2013.

Amostra do estudo

No PREVRENAL, os indivíduos foram selecionados por amostragem por conglomerado em dois estágios. Foram sorteados aleatoriamente 32 setores censitários (quilombos) e os domicílios em cada quilombo. Todos os indivíduos com idade acima de 18 anos residentes nos domicílios sorteados foram entrevistados. Indivíduos com doenças crônicas consumptivas, gestantes, doenças linfoproliferativas, doença auto-imunes, distúrbios tireoideanos, infecção urinária e insuficiência renal em tratamento dialítico não foram incluídos do estudo.

Para este estudo, o cálculo amostral foi estimado considerando a população de afrodescendentes hipertensos previamente diagnosticado no estudo PREVRENAL (n=439), utilizando teste de hipótese bicaudal, poder do teste de 80%, nível de confiança de 95%, prevalência de aterosclerose coronariana nos expostos de 91%⁵ e razão de prevalência de 1,25. Assim, o tamanho da amostra foi estimado em 138 indivíduos. Com o objetivo de cobrir as eventuais perdas durante o processo de coleta de dados, decidiu-se aumentar a amostra em 10%, totalizando 155 indivíduos.

Os indivíduos hipertensos incluídos neste estudo foram selecionados aleatoriamente através de uma listagem obtida a partir do banco de dados do PREVRENAL.

Coleta de dados

Para a coleta de dados, foi empregado no PREVRENAL um questionário pré-codificado, o qual buscava informações referentes às informações demográficas, socioeconômicas, comportamentais e clínicas. Todos os pesquisadores foram previamente treinados para a aplicação dos questionários, sendo as entrevistas realizadas nos domicílios dos indivíduos selecionados.

As variáveis relacionadas às características socioeconômicas foram: renda (em salários mínimos) e escolaridade (em anos). As outras variáveis estudadas foram: idade (em anos), sexo, tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas, índice de massa corporal. O tabagismo foi definido como consumo atual de ≥ 1 cigarro/dia e etilismo

como consumo de bebida alcoólica ≥ 1 vez/semana. Peso (kg) e altura (m) foram aferidos para cálculo do índice de massa corporal (IMC, calculado como Kg/m^2). Indivíduos com $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ foram classificados como obesos⁶.

Diabetes mellitus (DM), antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM)/angina e uso de medicamentos foram referidas pelos participantes do estudo, a partir da história de diagnóstico médico prévio.

A avaliação da PA foi realizada pelo método oscilométrico, utilizando-se o aparelho Omron 705-IT. Foram realizadas três medidas de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), sendo utilizada a média das duas últimas.

Foram considerados portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) os pacientes que tinham diagnóstico prévio ou que apresentavam níveis pressóricos iguais ou superiores a 140mmHg (PAS) e/ou 90mmHg (PAD), em duas aferições em momentos diferentes (durante a aplicação do questionário, no 1º dia; e na ocasião das medidas antropométricas e coleta de material biológico, no 2º dia).

Amostras venosas foram colhidas após jejum de 12 horas e incluíram as seguintes dosagens bioquímicas: creatinina, cistatina C, hemograma, glicose, ácido úrico, perfil lipídico, proteína c-reativa ultrasensível (PCRus). O ácido úrico foi considerado elevado, quando acima de 7mg/dL para homens e acima de 6mg/dL para mulheres.

A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada a partir da fórmula derivada do estudo CKD-EPI, utilizando o valor da creatinina⁷ como referência para o cálculo. Para composição dos grupos, os sujeitos da pesquisa foram caracterizados como portadores de TFG normal ou reduzida, sendo definida TFG reduzida quando $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

O valor da albumina urinária foi obtido a partir da relação entre albuminúria e creatininúria, em amostra isolada na segunda urina do dia. Foi definido como portador de albuminúria, o paciente com valor laboratorial $\geq 30\text{mg/g}$ de creatinina urinária.

A dislipidemia foi categorizada em (1) hipercolesterolemia isolada: elevação isolada do LDL ($\geq 160 \text{ mg/dL}$); (2) hipertrigliceridemia isolada: elevação isolada dos triglicerídeos ($\geq 150 \text{ mg/dL}$); (3) hiperlipidemia mista: LDL $\geq 160 \text{ mg/dL}$ e triglicerídeos $\geq 150 \text{ mg/dL}$; e (4) HDL baixo: $< 40 \text{ mg/dL}$ em homens e $< 50 \text{ mg/dL}$ em mulheres⁸.

Avaliação da calcificação coronariana

As imagens foram obtidas por meio de um scanner de TC (tomografia computadorizada) de 64 detectores (Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japão) sem uso de contraste. Cada paciente foi posicionado em decúbito dorsal no aparelho, sendo obtidas imagens com 3,0mm de espessura, em média, sem intervalos entre si. A duração do exame foi em torno de 10 minutos.

A presença de cálcio foi considerada quando sua densidade estava acima de 130 unidades Housfield (HU) em, pelo menos, três pixels contínuos (>1mm²) na mesma artéria. O escore de cálcio coronariano (ECC) constituiu a soma dos escores individuais das artérias coronárias direita e esquerda. O resultado foi dado como positivo na presença de escore de cálcio maior do que zero⁹.

O ECC também foi analisado por categorias: zero (sem evidência de ateroma), 1-10 (evidência mínima de ateroma), 11-100 (evidência leve de ateroma), 101-400 (evidência moderada de ateroma) e ≥ 400 (evidência extensa de ateroma)¹⁰.

Análise estatística

As variáveis numéricas foram apresentadas por meio de média e desvio padrão (média \pm DP) e as categóricas por frequências e porcentagens. A associação entre as diversas variáveis analisadas e a presença de aterosclerose coronariana foi avaliada pelo qui-quadrado com nível de significância de 5%.

Para avaliar associação entre ocorrência de aterosclerose coronariana e diferentes variáveis em estudo foi utilizado o modelo de regressão de Poisson com variância robusta, com os resultados expressos em razões de prevalências (RP) e seu respectivo intervalo de confiança (IC 95%). As variáveis que apresentaram $p < 0,20$ na análise não ajustada foram incluídas no modelo multivariado e permaneceram no modelo final apenas aquelas com $p < 0,05$. Os dados foram analisados com o auxílio do software Stata 12.0.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (Parecer consubstanciado nº 41492/2012), em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução do Conselho

Nacional de Saúde nº 466/12 e suas complementares para pesquisas envolvendo seres humanos.

RESULTADOS

A amostra do estudo foi constituída por 155 pacientes afrodescendentes hipertensos, com média de idade de 61,42 (\pm 12,42) anos, sendo 97 (62,58%) do sexo feminino, 43 (27,74%) tabagistas, 31 (20,00%) etilistas e 36 (23,23%) com IMC \geq 30Kg/m². Com relação as comorbidades, 24 (15,48%) eram portadores de diabetes mellitus. Dezesete indivíduos (10,97%) relataram antecedentes de IAM/angina e 14 (9,03%) de AVC. Observou-se ainda que 116 (74,84%) apresentaram PAS \geq 140mmHg e 66 (42,58%) PAD \geq 90mmHg (Tabela 1).

Os indivíduos em estudo apresentaram mediana do ECC igual a 126 (1-3.538). O ECC igual a zero foi observado em 90 (58,06%) pacientes, 16 (10,32%) apresentaram ECC entre 1-10, 13 (8,39%) entre 11-100, 19 (12,26%) entre 101-400 e 17 (10,97%) valores superiores a 400. Dados não apresentados em tabela.

Foi identificada calcificação de artéria coronária (CAC) em 65 pacientes (41,94%), sendo mais frequente nos afrodescendentes do sexo masculino (55,17%), idade \geq 60 anos (83,08%), antecedentes de IAM/angina (64,71%), usando AAS (70,59%), tabagistas (62,79%), com TFG_e <60mL/min/1,73m² (69,23%) e ácido úrico elevado (63,64%), conforme Tabelas 1 e 2.

As Tabelas 3 e 4 apresentam as estimativas da RP na análise não ajustada. Estiveram estatisticamente associados à ocorrência de CAC: sexo masculino (RP=1,62, p-valor=0,009), idade entre 60-79 anos (RP=3,66, p-valor<0,001), idade \geq 80 anos (RP=3,43, p-valor=0,004), ser tabagista (RP=1,85, p-valor=0,001), ter antecedentes de IAM/angina (RP=1,65, p-valor=0,016), uso de AAS (RP=1,84, p-valor=0,001), apresentar TFG_e <60mL/min/1,73m² (RP=1,75, p-valor=0,008).

Na análise ajustada, permaneceram estatisticamente associados: sexo masculino (RP=1,53, p-valor=0,010), idade \geq 60 anos (RP=1,78, p-valor=0,001), uso de AAS (RP=1,67, p-valor=0,018), tabagismo (RP=1,51, p-valor=0,011).

Tabela 1. Distribuição das características clínico-epidemiológicas de acordo com a presença de calcificação coronariana avaliada por tomografia computadorizada. São Luís-MA, 2013.

Variável	n (%)	Sem calcificação	Com calcificação	p-valor
		n (%)	n (%)	
Sexo				0,01
Masculino	58 (37,42)	26 (44,83)	32 (55,17)	
Feminino	97 (62,58)	64 (65,98)	33 (34,02)	
Idade				<0,001
< 60 anos	66 (42,58)	55 (83,33)	11 (16,67)	
60-79 anos	82 (52,90)	32 (39,02)	50 (60,98)	
≥ 80 anos	7 (4,52)	3 (42,86)	4 (57,14)	
Escolaridade				0,008
0-4 anos	135 (87,10)	72 (53,33)	63 (46,67)	
5-8 anos	10 (6,45)	9 (90,00)	1 (10,00)	
>8 anos	10 (6,45)	9 (90,00)	1 (10,00)	
Renda				0,053
Até 1/2 s.m.	54 (34,84)	38 (70,37)	16 (29,63)	
>1/2 a 1 s.m.	66 (42,58)	32 (48,48)	34 (51,52)	
>1 s.m.	35 (22,58)	20 (57,14)	15 (42,85)	
Antecedentes de DM				0,674
Não	131 (84,52)	77 (58,78)	54 (41,22)	
Sim	24 (15,48)	13 (54,17)	11 (45,83)	
Antecedentes de AVC				0,227
Não	141 (90,97)	84 (59,57)	57 (40,43)	
Sim	14 (9,03)	6 (42,86)	8 (57,14)	
Antecedentes de IAM/angina				0,044
Não	138 (89,03)	84 (60,87)	54 (39,13)	
Sim	17 (10,97)	6 (35,29)	11 (64,71)	
Uso de IECA/BRA				0,107
Não	88 (56,77)	56 (63,64)	32 (36,36)	
Sim	67 (43,23)	34 (50,75)	33 (49,25)	
Uso de estatina				0,96
Não	148 (95,48)	86 (58,11)	62 (41,89)	
Sim	7 (4,52)	4 (57,14)	3 (42,86)	
Uso de AAS				0,011
Não	138 (89,03)	85 (61,59)	53 (38,41)	
Sim	17 (10,97)	5 (29,41)	12 (70,59)	
Tabagismo				0,001
Não	112 (72,26)	74 (66,07)	38 (33,93)	
Sim	43 (27,74)	16 (37,21)	27 (62,79)	
IMC (Kg/m ²)				0,114
< 30	119 (76,77)	65 (54,62)	54 (45,38)	
≥ 30	36 (23,23)	25 (69,44)	11 (30,56)	
Etilismo				0,684
Não	124 (80,00)	71 (57,26)	19 (61,29)	
Sim	31 (20,00)	53 (42,74)	12 (38,71)	
PAS (mmHg)				0,894
< 140	39 (25,16)	23 (58,97)	16 (41,03)	
≥ 140	116 (74,84)	67 (57,76)	49 (42,24)	
PAD (mmHg)				0,226
< 90	89 (57,42)	48 (53,93)	41 (46,07)	
≥ 90	66 (42,58)	42 (63,64)	24 (36,36)	

s.m.- salário mínimo; DM - diabetes mellitus; AVC - acidente vascular cerebral; IAM - infarto agudo do miocárdio; IECA/BRA - inibidor da enzima conversora de angiotensina/bloqueador do receptor AT1 de angiotensina II; AAS - ácido acetilsalicílico; IMC - índice de massa corporal; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica

Tabela 2. Distribuição das características laboratoriais de acordo com a presença de calcificação coronariana avaliada por tomografia computadorizada. São Luís-MA, 2013.

Variável	n (%)	Sem calcificação	Com calcificação	p-valor
		n (%)	n (%)	
RAC (mg/g)				0,141
< 30	121 (78,06)	74 (61,16)	47 (38,84)	
≥ 30	34 (21,94)	16 (47,06)	18 (52,94)	
PCRus (mg/dL)				0,342
< 1	143 (92,26)	81 (56,64)	62 (43,36)	
1-3	10 (6,45)	8 (80,00)	2 (20,00)	
> 3	2 (1,29)	1 (50,00)	1 (50,00)	
TFGe/CKD-EPI _{cr} (mL/min/1,73m ²)				0,037
≥ 60	142 (91,61)	86 (60,56)	56 (39,44)	
< 60	13 (8,39)	4 (30,77)	9 (69,23)	
Hipercolesterolemia isolada				0,535
Não	132 (85,16)	78 (59,09)	54 (40,91)	
Sim	23 (14,84)	12 (52,17)	11 (47,83)	
Hipertrigliceridemia isolada				0,77
Não	121 (78,06)	71 (58,68)	50 (41,32)	
Sim	34 (21,94)	19 (55,88)	15 (44,12)	
Hiperlipidemia mista				0,222
Não	124 (80,00)	69 (55,65)	55 (44,35)	
Sim	31 (20,00)	21 (67,74)	10 (32,26)	
HDL baixo				0,474
Não	83 (53,55)	46 (55,42)	37 (44,58)	
Sim	72 (46,45)	44 (61,11)	28 (38,89)	
Glicemia em jejum (mg/dL)				0,598
< 100	61 (39,35)	37 (60,66)	24 (39,34)	
≥ 100	94 (60,65)	53 (56,38)	41 (43,62)	
Acido úrico				0,026
Normal	133 (85,81)	82 (61,65)	51 (38,35)	
Elevado	22 (14,19)	8 (36,36)	14 (63,64)	

RAC - razão albuminúria:creatininúria; PCRus - proteína C reativa ultrasensível; TFGe - taxa de filtração glomerular estimada; CKD-EPI_{cr} - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (utilização da creatinina); CKD-EPI_{cy} - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (utilização da cistatina C); HDL - high density lipoprotein

Tabela 3. Análise não ajustada para avaliar a associação de calcificação coronariana com as variáveis clínico-epidemiológicas. São Luís-MA, 2013.

Variável	RP	IC (95%)	p-valor
Sexo			
Feminino	1		
Masculino	1,62	1,13-2,33	0,009
Idade			
< 60 anos	1		
60-79 anos	3,66	2,07-6,46	<0,001
≥ 80 anos	3,43	1,48-7,95	0,004
Escolaridade			
0-4 anos	1		
5-8 anos	0,21	0,03-1,40	0,107
>8 anos	0,21	0,03-1,40	0,107
Renda			
Até 1/2 s.m.	1		
>1/2 a 1 s.m.	1,74	1,08-2,79	0,022
>1 s.m.	1,44	0,82-2,54	0,199
Antecedentes de DM			
Não	1		
Sim	1,11	0,69-1,80	0,666
Antecedentes de IAM			
Não	1		
Sim	1,65	1,10-2,49	0,016
Uso de IECA/BRA			
Não	1		
Sim	1,35	0,94-1,96	0,107
Uso de estatina			
Não	1		
Sim	1,02	0,42-2,46	0,959
Uso de AAS			
Não	1		
Sim	1,84	1,26-2,67	0,001
Tabagismo			
Não	1		
Sim	1,85	1,31-2,62	0,001
Etilismo			
Não	1		
Sim	0,91	0,56-1,48	0,691
IMC (Kg/m ²)			
< 30	1		
≥ 30	0,67	0,40-1,15	0,145
PAS (mmHg)			
< 140	1		
≥ 140	1,03	0,67-1,59	0,895
PAD (mmHg)			
< 90	1		
≥ 90	0,79	0,53-1,17	0,237

RP - razão de prevalência; IC - intervalo de confiança; s.m. - salário mínimo; DM - diabetes mellitus; AVC - acidente vascular cerebral; IAM - infarto agudo do miocárdio; IECA/BRA - inibidor da enzima conversora de angiotensina/bloqueador do receptor AT1 de angiotensina II; AAS - ácido acetilsalicílico; IMC - índice de massa corporal; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica

Tabela 4. Análise não ajustada para avaliar a associação de calcificação coronariana com as variáveis laboratoriais. São Luís-MA, 2013.

Variável	RP	IC (95%)	p-valor
RAC (mg/g)			
< 30	1		
≥ 30	1,36	0,92-2,01	0,119
PCRus (mg/dL)			
< 1	1		
1-3	0,46	0,13-1,62	0,228
> 3	1,15	0,28-4,69	0,842
TFGe/CKD-EPI_{cr} (mL/min/1,73m²)			
≥ 60	1		
< 60	1,76	0,16-2,66	0,008
Hipercolesterolemia isolada			
Não	1		
Sim	1,17	0,73-1,88	0,519
Hipertrigliceridemia isolada			
Não	1		
Sim	1,07	0,69-1,65	0,768
Hiperlipidemia mista			
Não	1		
Sim	0,73	0,42-1,26	0,255
HDL baixo			
Não	1		
Sim	0,87	0,60-1,27	0,478
Glicemia em jejum (mg/dL)			
< 100	1		
≥ 100	1,11	0,75-1,63	0,603
Ácido úrico			
Normal	1		
Elevado	1,66	1,13-2,44	0,010

RP - razão de prevalência; IC - intervalo de confiança; RAC - razão albuminúria:creatininúria; PCRus - proteína C reativa ultrasensível; TFGe - taxa de filtração glomerular estimada; CKD-EPI_{cr} - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (utilização da creatinina); CKD-EPI_{cy} - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (utilização da cistatina C); HDL - high density lipoprotein

DISCUSSÃO

O presente estudo, com o objetivo de avaliar o escore de calcificação coronariana por tomografia computadorizada *multislice*, e seus fatores associados, em afrodescendentes hipertensos, residentes em comunidades remanescentes de quilombo, identificou prevalência de calcificação coronariana de 41,94%, apresentando-se como fatores independentemente associados sexo masculino, idade, uso de ácido acetilsalicílico e tabagismo.

Estudos prévios têm mostrado prevalências de calcificação coronariana superiores as nossas. Wagenknecht *et al.*⁵, ao avaliar 1.125 indivíduos, dos quais 175 afro-americanos (85% hipertensos), no Estado americano da Carolina do Norte, com o

objetivo de comparar os fatores de risco para placa aterosclerótica calcificada em três diferentes sítios, identificaram 95% e 91% de homens e mulheres, respectivamente, com calcificação coronariana. Ao investigar as diferenças de calcificação coronariana em um grupo de 6.814 indivíduos assintomáticos de quatro grupos étnicos diferentes (caucasianos, afroamericanos, hispânicos e chineses) incluídos no estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), Bild *et al.*¹¹ observaram maior prevalência de calcificação coronariana entre caucasianos quando comparados aos afro-americanos do sexo masculino (70,4% vs 52,1%). Também estudando as diferenças raciais na ocorrência de calcificação coronariana em 776 sujeitos, sendo 46% de negros, Ergou *et al.*¹² encontraram menor média do escore de Agatston ($p=0,02$) e 50% menos chance de um escore > 100 no grupo de negros.

O presente estudo evidenciou maior prevalência de calcificação coronariana entre homens afrodescendentes hipertensos. Kanaya *et al.*¹³, ao comparar a prevalência e distribuição da calcificação coronariana entre imigrantes sul-asiáticos residentes nos EUA com os dados do estudo MESA, também observaram que homens afroamericanos apresentavam taxas de calcificação superiores às mulheres da mesma raça (36,4% para mulheres e 52,1% para homens). Em nosso meio, Alencar *et al.*¹⁴, estudando 516 pacientes idosos (≥ 60 anos) ambulatoriais, identificaram que o sexo masculino foi um fator associado a complicações da aterosclerose entre os pacientes avaliados (OR 2,14, p -valor=0,001). Apesar de uma grande variação nos índices de mortalidade por doenças cardiovasculares entre os países, os homens apresentam cerca de duas vezes mais chance de morrer por doença coronariana do que as mulheres¹⁵. Tradicionalmente, esta diferença sexual tem sido atribuída a um efeito protetor de hormônios sexuais femininos e um efeito deletério dos hormônios masculinos sobre o sistema cardiovascular¹⁶. No entanto, poucas evidências sugerem que a testosterona exerça dano cardiovascular¹⁷. Mais recentemente, têm-se demonstrado que a testosterona apresenta uma série de potenciais efeitos cardioprotetores, como a redução de citocinas inflamatórias, fatores de adesão vascular, lipídeos plasmáticos, gordura visceral e do índice de massa corporal¹⁵. O efeito da redução dos hormônios sexuais masculinos sobre a doença aterosclerótica coronariana foi apontado por Khazai *et al.*¹⁸, ao avaliar os dados de uma amostra multi-étnica composta por 3164 homens, identificando que os menores níveis de testosterona livre e total foram associadas com ECC >0 . Na verdade, os níveis séricos de testosterona reduzem com a idade e associam-se a

outros fatores de risco, aumentando o risco de eventos cardiovasculares entre homens.

A idade também é um importante fator de risco não modificável para aterosclerose, tendo sido associada com o aumento da prevalência de calcificação entre os afrodescendentes aqui avaliados. Alguns autores consideram a aterosclerose como parte do processo de envelhecimento^{19,20}. A influência isolada da idade no início do processo aterosclerótico permanece incerta. A lesão vascular acelerada pela idade é comumente considerada como resultado do aumento do estresse oxidativo, levando a inflamação e disfunção endotelial, porém os mecanismos definitivos deste processo não foram identificados²¹. Os tecidos de animais idosos demonstram maior geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) que levam a alteração da função mitocondrial, danos às células vasculares com alterações de remodelação associadas à idade, e oxidação de lipídios que os torna mais aterogênicos²².

O uso de ácido acetilsalicílico (AAS) mostrou associação estatisticamente significativa com a prevalência de calcificação coronariana entre os afrodescendentes avaliados. Este medicamento é tradicionalmente prescrito por ser efetivo em reduzir a ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, associados ao baixo custo e ampla disponibilidade na atenção básica^{23,24}. Os benefícios são bem definidos para prevenção secundária de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico, porém as informações mostrando as vantagens do uso do AAS em pacientes sem doença cardiovascular permanecem incertos, incluindo populações de alto risco²⁵. Em virtude de o desenho transversal deste estudo não permitir a associação de causa-efeito, acredita-se que o uso mais frequente do AAS entre pacientes com calcificação coronariana foi motivado pela presença de vários fatores de risco na amostra avaliada (idade, hipertensão arterial, diabetes mellitus).

O tabagismo também foi independentemente associado com a prevalência de calcificação coronariana nesta análise. Fumar é a maior causa modificável de mortalidade cardiovascular, pois acelera e agrava a aterosclerose e aumenta o risco de doença arterial coronariana^{26,27}. Dentre as suas inúmeras substâncias nocivas, a nicotina estimula a liberação de catecolaminas, a lesão endotelial e promove a aterogênese²⁸. Radicais livres e compostos aromáticos diminuem a síntese de óxido

nítrico no endotélio, prejudicando o relaxamento dependente do endotélio nas artérias, sinal precoce da disfunção endotelial²⁹. Ao avaliar os efeitos do tabagismo em uma amostra de 6.814 participantes do estudo MESA, McEvoy *et al.*³⁰, identificaram níveis mais altos de PCR ultrasensível (≥ 3 mg/L) e calcificação coronariana (>100) entre os fumantes, correlacionando-se estes achados com eventos cardiovasculares futuros; ainda neste estudo, os ex-fumantes (com mediana de interrupção do tabagismo de 22 anos) tiveram risco de eventos coronarianos semelhantes aos dos que nunca fumaram. Tais resultados divergem daqueles publicados por Yi *et al.*³¹, que identificaram associação de aterosclerose subclínica tanto com tabagistas atuais (OR 1.25) quanto com ex-tabagistas (OR 1.21), com proporção semelhante da ocorrência de placa (6,9% em ex-fumantes e 6,4% em fumantes).

Embora estudos prévios apontem diabetes mellitus³², dislipidemia³³, níveis de PCR ultrasensível³⁴, ácido úrico³⁵ e taxa de filtração glomerular³⁶ como fatores associados à aterosclerose e risco cardiovascular, em nossa análise tais variáveis não foram associadas com a ocorrência de calcificação coronariana no grupo de afrodescendentes após análise multivariada.

Finalmente, este estudo apresenta algumas limitações. A primeira é relacionada ao seu desenho transversal, que impede conclusões sobre o impacto das variáveis avaliadas na ocorrência de eventos cardiovasculares futuros. Segundo, como foi avaliado um grupo altamente específico de pacientes, os resultados não podem ser automaticamente extrapolados para toda a população afrodescendente brasileira. Em contrapartida, nosso trabalho apresenta como principal aspecto positivo o fato de ser o primeiro estudo a quantificar e buscar fatores associados à calcificação coronariana em negros descendentes de escravos africanos que vivem em comunidades isoladas no Brasil, preenchendo uma lacuna existente em relação ao tema.

CONCLUSÕES

A prevalência de calcificação coronariana foi expressiva no grupo avaliado, porém inferior daquela descrita na literatura internacional. A presença de aterosclerose coronariana esteve associada apenas com fatores tradicionalmente descritos tais como sexo, idade e tabagismo, além de ocorrer com maior frequência em indivíduos usando ácido acetilsalicílico. Não foi observada associação com outras variáveis estudadas, incluindo marcadores de lesão renal, inflamatórios e dislipidemia. Estes resultados representam o primeiro passo para a realização de novas pesquisas que investiguem outras associações e desfechos da doença aterosclerótica coronariana em grupos populacionais brasileiros com características epidemiológicas semelhantes.

REFERÊNCIAS

- 1- Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95(1 supl.1): 1-51.
- 2- Williams JE, Massing M, Rosamond WD, Sorlie PD, Tyroler HA. Racial disparities in CHD mortality from 1968–1992 in the state economic areas surrounding the ARIC study communities: Atherosclerosis Risk in Communities. Ann Epidemiol. 1999 Nov;9(8):472-80.
- 3- Davis SK, Liu Y, Gibbons GH. Disparities in trends of hospitalization for potentially preventable chronic conditions among African Americans during the 1990s: implications and benchmarks. Am J Public Health. 2003 Mar;93(3):447-55.
- 4- Gijssberts CM, Groenewegen KA, Hoefler IE *et al.* Race/Ethnic Differences in the Associations of the Framingham Risk Factors with Carotid IMT and Cardiovascular Events. PLoS One. 2015 Jul 2;10(7):e0132321.
- 5- Wagenknecht LE, Langefeld CD, Feedman BI *et al.* A Comparison of Risk Factors for Calcified Atherosclerotic Plaque in the Coronary, Carotid and Abdominal Aortic Arteries: The Diabetes Heart Study. Am J Epidemiol 2007 August 1; 166(3):340-7.
- 6- Organização Mundial de Saúde - OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, Geneva, 3-5 Jun 1997. Geneva: World Health Organization, 1998.
- 7- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH *et al.* for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604-12.
- 8- Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA *et al.* IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2007 Apr;88 Suppl 1:2-19.
- 9- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ *et al.* Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1990 Mar 15;15(4):827-32.
- 10- McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation. 2006 Jan 3;113(1):30-7.
- 11- Bild DE, Detrano R, Peterson D *et al.* Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation. 2005 Mar 15;111(10):1313-20.

- 12- Erqou S, Kip KE, Mulukutla SR *et al.* Racial differences in the burden of coronary artery calcium and carotid intima media thickness between Blacks and Whites. *Neth Heart J.* 2015 Jan;23(1):44-51.
- 13- Kanaya AM, Kandula NR, Ewing SK *et al.* Comparing coronary artery calcium among U.S. South Asians with four racial/ethnic groups: the MASALA and MESA studies. *Atherosclerosis.* 2014 May;234(1):102-7.
- 14- Alencar YMG, Carvalho Filho ET, Paschoal SMP *et al.* *Arq Bras Cardiol.* 2000;74(3): 181-8.
- 15- Jones RD, Nettleship JE, Kapoor D, Jones HT, Channer KS. Testosterone and atherosclerosis in aging men: purported association and clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5(3):141-54.
- 16- Villablanca AC, Jayachandran M, Banka C. Atherosclerosis and sex hormones: current concepts. *Clin Sci (Lond).* 2010 Dec;119(12):493-513.
- 17- Nettleship JE, Jones RD, Channer KS, Jones TH. Testosterone and coronary artery disease. *Front Horm Res.* 2009;37:91-107.
- 18- Khazai B, Hill Golden S, Colangelo LA. Association of Endogenous Testosterone with Subclinical Atherosclerosis in Men; the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Dec 12. [Epub ahead of print]
- 19- Clarke EM, Thompson RC, Allam AH *et al.* Is atherosclerosis fundamental to human aging? Lessons from ancient mummies. *J Cardiol.* 2014 May;63(5):329-34.
- 20- Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res.* 2012 Jul 6;111(2):245-59.
- 21- Madamanchi NR, Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis. *Circ Res.* 2007; 100: 460–473.
- 22- Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension.* 2005; 46: 454–462.
- 23- U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2009;150:396-404.
- 24- Vianna CA, Gonzalez DA, Matijasevich A. Aspirin use in cardiovascular disease prevention: a population-based study. *Cad. Saúde Pública.* 2012 jun;28(6):1122-1132.
- 25- Berger JS, Lala A, Krantz MJ, *et al.* Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2011;162:115-124 e2.

- 26- Benchimol AB, Benchimol CB, Saad EA. Tabagismo e doenças do aparelho circulatório. *Arq Bras Cardiol.* 1987;48(5):307-12.
- 27- Lubin JH, Couper D, Lutsey PL *et al.* Risk of cardiovascular disease from cumulative cigarette use and the impact of smoking intensity. *Epidemiology.* 2016 Jan 6.
- 28- Lee J, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011 Apr;215(2):281-3.
- 29- Yugar-Toledo JC, Moreno Júnior H. Implicações do tabagismo ativo e do tabagismo passivo como mecanismos de instabilização da placa aterosclerótica. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo;*12(4):595-605, jul.-ago. 2002.
- 30- McEvoy JW, Blaha MJ, DeFilippis AP. Cigarette smoking and cardiovascular events: role of inflammation and subclinical atherosclerosis from the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Mar;35(3):700-9.
- 31- Yi M, Chun EJ, Lee MS *et al.* Coronary CT angiography findings based on smoking status: Do ex-smokers and never-smokers share a low probability of developing coronary atherosclerosis? *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015 Dec;31 Suppl 2:169-76.
- 32- Al Rifai M, McEvoy JW, Nasir K *et al.* Traditional cardiovascular disease risk factors associated with one-year all-cause mortality among those with coronary artery calcium scores ≥ 400 . *Atherosclerosis.* 2015 Aug;241(2):495-7.
- 33- Penalva RA, Huoya MO, Correia LCL *et al.* Perfil lipídico e intensidade da doença aterosclerótica na síndrome coronariana aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(1):24-30.
- 34- Quaglia LA, Freitas W, Soares AA *et al.* C-reactive protein is independently associated with coronary atherosclerosis burden among octogenarians. *Aging Clin Exp Res.* 2014 Feb;26(1):19-23.
- 35- Rodrigues SL, Baldo MP, Capingana DP *et al.* Distribuição por gênero de ácido úrico e fatores de risco cardiovascular: estudo populacional. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1):13-21.
- 36- Choi HM, Hyun YY, Lee KB, Kim H. High estimated glomerular filtration rate is associated with coronary artery calcification in middle-aged Korean men without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Jun;30(6):996-1001.

6- SEGUNDO ARTIGO

Título: Associação entre marcadores de lesão renal e aterosclerose carotídea em afrodescendentes hipertensos pertencentes a grupo étnico minoritário

Association between markers of kidney damage and carotid atherosclerosis in hypertensive afrodescendants from ethnic minority group

Palavras-chave: Aterosclerose carotídea, Hipertensão Arterial, Lesão Renal, População Negra.

Keywords: Carotid Atherosclerosis, Hypertension, Kidney Damage, African Continental Ancestry Group

***A SER SUBMETIDO AO NEPHROLOGY, DIALYSIS AND TRANSPLANTATION
QUALIS A2 (MEDICINA I)***

RESUMO

Fundamento: A etnia parece desempenhar um importante papel na prevalência e gravidade da hipertensão arterial, doença renal e aterosclerose.

Objetivos: Investigar a ocorrência de espessamento médio-intimal de carótidas e avaliar a sua associação com marcadores de lesão renal entre afrodescendentes hipertensos residentes em comunidades remanescentes de quilombo.

Métodos: Foram avaliados 206 indivíduos hipertensos do estudo PREVRENAL, uma coorte de base populacional que avaliou afrodescendentes de 32 comunidades remanescentes de quilombo no norte do Estado do Maranhão. Foram selecionados 206 indivíduos hipertensos com avaliação da espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) aferida pelo US Doppler. Os marcadores de lesão renal avaliados foram a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), pelas fórmulas CKD-EPI creatinina e cistatina C, e albuminúria. Os dados clínicos e laboratoriais foram coletados no banco de dados do estudo PREVRENAL. Para avaliar os fatores associados à ocorrência de aterosclerose foi ajustado o modelo de Poisson com variância robusta. Os dados foram processados no software Stata 12.0.

Resultados: Houve um predomínio do sexo feminino (61,65%); a idade média foi de 61,32 (\pm 12,44) anos. Foram identificados 12,62% de diabéticos, 28,16% de tabagistas, 12,62% com TFGe $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, albuminúria em 22,82%. Apresentaram EMIC elevada 59,22% dos pacientes e 48,54% tinham placas calcificadas. No modelo de regressão ajustada, idade > 60 anos (RP 1,23, p-valor=0,001), RAC $\geq 30\text{mg}/\text{g}$ (RP 1,18, p-valor=0,040) e TFGe/CKD-EPI $<60\text{mL}/\text{min}$ utilizando a cistatina C (RP 1,25, p-valor=0,045) estiveram independentemente associados com aterosclerose carotídea.

Conclusão: A ocorrência de lesões ateroscleróticas foi significativa no grupo estudado. Os marcadores de lesão renal avaliados foram associados com o aumento da prevalência de aterosclerose carotídea. A TFGe reduzida influenciou na prevalência de aterosclerose carotídea apenas quando calculada pela fórmula CKD-EPI utilizando a cistatina C.

ABSTRACT

Background: Ethnicity appears to play an important role in prevalence and severity of hypertension, kidney disease and atherosclerosis.

Objectives: To investigate the occurrence of carotid intima-media thickness and assess its association with markers of kidney damage among hypertensive afrodescendant of quilombo remnants communities.

Methods: We studied 206 hypertensive from PREVRENAL study, a cohort that evaluated afrodescendant of 32 quilombo remnants communities in the northern state of Maranhão. Two hundred-six hypertensive patients with evaluation of carotid intima-media thickness (cIMT) measured by Doppler ultrasound were included. The markers of renal injury were evaluated by estimated glomerular filtration rate (eGFR), by CKD-EPI creatinine and cystatin C, and albuminuria. Clinical and laboratory data were collected in PREVRENAL database. To assess the factors associated with atherosclerosis was adjusted Poisson model with robust variance. Data were analyzed using Stata software version 12.0.

Results: Most of the individuals were female (61.65%); the average age was 61.32 (± 12.44) years. Were identified 12.62% of diabetics, 28.16% of smokers, 12.62% with eGFR < 60 mL/min/1.73 m², albuminuria at 22.82%. cIMT showed high in 59.22% and 48.54% of patients with calcified plaques. In the multivariate model were associated age ≥ 60 years (PR 1.23, p-value = 0.001), RAC ≥ 30 mg/g (PR 1.18, p-value = 0.040) and eGFR/CKD-EPI < 60 mL/min using cystatin C (PR 1.25, p-value = 0.045) were independently associated with carotid atherosclerosis.

Conclusion: The incidence of atherosclerotic lesions was significant in this group. The renal injury markers were associated with increased prevalence of carotid atherosclerosis. The reduced eGFR influenced the prevalence of carotid atherosclerosis only when calculated by the CKD-EPI formula using cystatin C.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares têm sido historicamente consideradas como doenças de países desenvolvidos. Porém, as desordens cardiovasculares estão rapidamente contribuindo com o aumento da morbi-mortalidade em regiões em desenvolvimento com perfil variado de grupos étnicos/raciais^{1,2}.

A etnia parece desempenhar um importante papel na prevalência e gravidade da hipertensão arterial sistêmica (HAS), aterosclerose e doença renal. A raça negra é um forte fator predisponente à HAS, deixando as pessoas afrodescendentes expostas ao desenvolvimento de uma hipertensão mais grave, como também a um maior risco de angina, infarto e morte súbita³.

A avaliação de doença aterosclerótica carotídea tem revelado associação com a etnia em vários estudos⁴⁻⁶. Williams JE *et al.*⁷ ao estudarem a relação entre agressividade e aterosclerose subclínica de carótidas em 14.098 sujeitos da coorte *Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)*, observaram que o espessamento médio-intimal de carótidas foi maior em homens negros com perfil de agressividade, quando comparados a outros grupos de gênero e etnia. No *The cardiovascular health study*, que avaliou 4.926 indivíduos brancos e 244 negros, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 65 anos, foi observado que a espessura médio-intimal foi significativamente maior em negros, quando comparados aos brancos de ambos os sexos, mesmo após ajuste para fatores de risco cardiovascular⁸.

As diferenças em relação à ocorrência de doenças cardiovasculares entre os grupos étnicos não pode ser completamente explicada por fatores de risco tradicionais, mesmo observando-se maior ocorrência de hipertensão arterial e diabetes mellitus entre negros⁹. Dessa forma, ainda não está bem estabelecida a associação entre aterosclerose e doença cardiovascular (DCV) nos diferentes grupos étnicos e o impacto dos fatores de risco nesta associação. Por isso, a *American Heart Association* tem recomendado a investigação de doença cardiovascular aterosclerótica em todos os grupos étnicos, incluindo a análises de risco em curto e longo prazo para preencher esta lacuna do conhecimento¹⁰.

O objetivo deste estudo foi investigar a influência dos marcadores de lesão renal na prevalência de doença aterosclerótica carotídea entre afrodescendentes

residentes em comunidades remanescentes de quilombo no Norte do Estado do Maranhão, Brasil.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de uma análise transversal com afrodescendentes hipertensos que participaram do estudo PREVRENAL: *“Prevalência de Doença Renal Crônica no município de São Luís e em comunidades Quilombolas de Alcântara, Estado do Maranhão”*, o qual avaliou 1.539 afrodescendentes de 32 comunidades remanescentes de quilombo no nordeste do Brasil (município de Alcântara, Estado do Maranhão), entre agosto de 2012 e abril de 2013.

Amostra do estudo

No PREVRENAL, os indivíduos foram selecionados por amostragem por conglomerado em dois estágios. Foram sorteados aleatoriamente 32 setores censitários (quilombos) e os domicílios em cada quilombo. Todos os indivíduos com idade acima de 18 anos residentes nos domicílios sorteados foram entrevistados. Indivíduos com doenças crônicas consumptivas, gestantes, doenças linfoproliferativas, doença auto-imunes, distúrbios tireoideanos, infecção urinária e insuficiência renal em tratamento dialítico não foram incluídos do estudo.

Para o presente estudo, o cálculo amostral foi estimado considerando a população de afrodescendentes hipertensos previamente diagnosticado no estudo PREVRENAL (n=439), utilizando teste de hipótese bicaudal, poder do teste de 80%, nível de confiança de 95%, prevalência de aterosclerose carotídea nos expostos de 65%¹¹ e razão de prevalência de 1,5. Assim, o tamanho da amostra foi estimado em 164 indivíduos. Com o objetivo de cobrir as eventuais perdas durante o processo de coleta de dados, decidiu-se aumentar a amostra em 20%, totalizando 197 indivíduos.

Os indivíduos hipertensos incluídos neste estudo foram selecionados aleatoriamente através de uma listagem obtida a partir do banco de dados do PREVRENAL, totalizando 206 pacientes.

Coleta de dados

Para a coleta de dados, foi empregado no PREVRENAL um questionário pré-codificado, o qual buscava informações referentes às informações demográficas, socioeconômicas, comportamentais e clínicas dos hipertensos incluídos no estudo. Todos os pesquisadores foram previamente treinados para a aplicação dos questionários, sendo as entrevistas realizadas nos domicílios dos indivíduos selecionados.

As variáveis relacionadas às características socioeconômicas foram: renda (em salários mínimos) e escolaridade (em anos). As outras variáveis estudadas foram: idade (em anos), sexo, tabagismo, índice de massa corporal. O tabagismo foi definido como consumo atual de ≥ 1 cigarro/dia. Peso (kg) e altura (m) foram aferidos para cálculo do índice de massa corporal (IMC, calculado como Kg/m^2). Indivíduos com $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ foram classificados como obesos¹².

Diabetes mellitus (DM), antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM)/angina e uso de medicamentos foram referidas pelos participantes do estudo, a partir da história de diagnóstico médico prévio.

A avaliação da PA foi realizada pelo método oscilométrico, utilizando-se o aparelho Omron 705-IT. Foram realizadas três medidas de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), sendo utilizada a média das duas últimas medidas.

Foram considerados portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) os pacientes que tinham diagnóstico prévio ou que apresentavam níveis pressóricos iguais ou superiores a 140mmHg (PAS) e/ou 90mmHg (PAD), em duas aferições em momentos diferentes (durante a aplicação do questionário, no 1º dia; e na ocasião das medidas antropométricas e coleta de material biológico, no 2º dia).

Amostras venosas foram colhidas após jejum de 12 horas e incluíram as seguintes dosagens bioquímicas: creatinina, cistatina C, hemograma, glicose, ácido úrico, perfil lipídico, proteína c-reativa ultrasensível (PCRus). O ácido úrico foi considerado elevado, quando acima de 7mg/dL para homens e acima de 6mg/dL para mulheres.

A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada a partir das fórmulas derivadas do estudo CKD-EPI, utilizando o valor da creatinina¹³ e cistatina C¹⁴ como referência para o cálculo. Para composição dos grupos, os indivíduos foram

caracterizados como portadores de TFG normal ou reduzida, sendo definida TFG reduzida quando $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

O valor da albumina urinária foi obtido a partir da razão albuminúria/creatininúria (RAC), em amostra isolada na segunda urina do dia. Foi definido como portador de albuminúria, o paciente com valor laboratorial $\geq 30\text{mg/g}$ de creatinina urinária.

A dislipidemia foi categorizada em (1) hipercolesterolemia isolada: elevação isolada do LDL ($\geq 160 \text{ mg/dL}$); (2) hipertrigliceridemia isolada: elevação isolada dos triglicerídeos ($\geq 150 \text{ mg/dL}$); (3) hiperlipidemia mista: LDL $\geq 160 \text{ mg/dL}$ e triglicerídeos $\geq 150 \text{ mg/dL}$; e (4) HDL baixo: $< 40 \text{ mg/dL}$ em homens e $< 50 \text{ mg/dL}$ em mulheres¹⁵.

Avaliação da espessura médio-intimal

Para aferição da espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) foi utilizado o aparelho de Ultrassonografia Vingmed GE, modelo Vivid3 (Horten, Noruega). O exame ultrassonográfico de carótida foi realizado por um único examinador experiente, cego para as informações clínico-laboratoriais e classificação de risco de cada paciente. Após repouso de pelo menos 10 minutos na posição supina com o pescoço em discreta hiperextensão foi realizada a avaliação do sistema carotídeo bilateralmente. A EMIC foi medida na parede distal (mais afastada do transdutor) da carótida comum, 1 cm proximalmente à sua bifurcação, conforme recomendações vigentes. A medida consistiu na distância entre duas linhas ecogênicas representadas pelas interfaces lúmen-íntima e média-adventícia da parede arterial, sendo considerados valores normais quando $\text{EMIC} < 0,9\text{mm}$ e alterados quando $\text{EMIC} \geq 0,9\text{mm}$ ¹⁶.

Análise estatística

Foi realizada primeiramente a análise descritiva das variáveis em estudo. As variáveis numéricas foram apresentadas por meio de média e desvio padrão e as categóricas por frequências e porcentagens. A associação entre as variáveis independentes e aterosclerose carotídea foi examinada na análise bivariada pelo teste χ^2 com nível de significância de 5%. A regressão de Poisson com variância robusta foi adotada para investigar como a prevalência da aterosclerose carotídea poderia ser influenciada pelas diversas variáveis explicativas, desta forma, para a

análise ajustada foi realizada regressão múltipla de Poisson, sendo que no modelo múltiplo foram consideradas as variáveis que tiveram um $p < 0,20$ na análise bivariada e permaneceram no modelo apenas aquelas com $p < 0,05$. Os dados foram analisados com o auxílio do software Stata 12.0.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (Parecer consubstanciado nº 41492/2012), em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 e suas complementares para pesquisas envolvendo seres humanos.

RESULTADOS

A amostra do estudo consistiu em 206 afrodescendentes hipertensos, a maioria mulheres ($n=127$; 61,65%), com idade média de 61,32 ($\pm 12,44$) anos. Noventa e quatro (45,63%) indivíduos tinham idade inferior a 60 anos. Foram identificados 26 (12,62%) portadores de diabetes mellitus, 19 (9,22%) com antecedentes de AVC, 46 (22,33%) obesos e 58 (28,15%) tabagistas. A aferição da pressão arterial revelou valores de PAS ≥ 140 mmHg em 158 (76,70%) indivíduos e PAD ≥ 90 mmHg em 92 (44,66%) casos. A distribuição das características clínico-epidemiológicas de acordo com a espessura médio-intimal das carótidas podem ser visualizadas na Tabela 1.

Em 16 (7,77%) casos, os pacientes apresentaram TFGe < 60 mL/min/1,73m² calculada pela fórmula CKD-EPI utilizando a creatinina sérica e 26 (12,62%) TFGe reduzida avaliada pela fórmula CKD-EPI utilizando a cistatina C como marcador. Albuminúria (≥ 30 mg/g de creatinina) ocorreu em 47 (22,82%) casos.

O EMIC foi diagnosticado em 122 pacientes (59,22%) e em 100 (48,54%) casos foram identificadas placas calcificadas. A aterosclerose carotídea foi mais frequente nos afrodescendentes do sexo masculino (69,62%), com idade entre 60-79 anos (73,74%) e ≥ 80 anos (92,31%), com antecedentes de diabetes mellitus (80,77%), em uso de AAS (82,35%), com PAS ≥ 140 mmHg (63,29%), com RAC ≥ 30 mg/g (72,34%), apresentando TFG < 60 mL/min estimada pela fórmula CKD-EPI

creatinina (87,50%) e CKD-EPI cistatina c (92,31%), sem hipertrigliceridemia isolada (59,55%), com hiperlipidemia mista (75,00%) e na presença de hiperuricemia (75,86%), conforme apresentado nas Tabelas 1 e 2.

As Tabelas 3 e 4 apresentam as estimativas da razão de prevalência (RP) na análise não ajustada. É possível observar que houve maior prevalência de espessamento médio-intimal das carótidas entre homens (RP=1,32, p-valor=0,014), nos indivíduos entre 60-79 anos (RP=1,87, p-valor<0,001) e ≥ 80 anos (RP=2,35, p-valor<0,001), com diabetes mellitus (RP= 1,44, p-valor=0,002) em uso de AAS (RP=1,84, p-valor=0,001), com RAC ≥ 30 mg/g de creatinina (RP=1,31, p-valor=0,020), com TFG < 60 mL/min/1,73m² pela fórmula CKD-EPI utilizando a creatinina (RP=1,54, p-valor<0,001) e CKD-EPI utilizando a cistatina C (RP=1,70, p-valor<0,001), com hiperlipidemia mista (RP=1,34, p-valor=0,013) e com hiperuricemia (RP= 1,47, p-valor<0,001).

Na análise ajustada, permaneceram estatisticamente associados: idade ≥ 60 anos (RP=1,23, p-valor=0,001), RAC ≥ 30 mg/g (RP=1,18, p-valor=0,040) e TFG < 60 mL/min/1,73m² pela fórmula CKD-EPI utilizando apenas a cistatina C (RP=1,25, p-valor=0,045).

Tabela 1. Distribuição das características clínico-epidemiológicas de acordo com a espessura médio-intimal das carótidas. São Luís-MA, 2013.

VARIÁVEIS	n (%)	EMIC		p-valor
		<0,9mm n (%)	≥ 0,9mm n (%)	
Sexo				0,017
Masculino	79 (38,35)	24 (30,38)	55 (69,62)	
Feminino	127 (61,65)	60 (47,24)	67 (52,76)	
Idade				<0,001
< 60 anos	94 (45,63)	57 (60,64)	37 (39,36)	
60-79 anos	99 (48,06)	26 (26,26)	73 (73,74)	
≥ 80 anos	13 (6,31)	1 (7,69)	12 (92,31)	
Escolaridade				0,158
0-4 anos	180 (87,38)	69 (38,33)	111 (61,67)	
5-8 anos	13 (6,31)	8 (61,54)	5 (38,46)	
>8 anos	13 (6,31)	7 (53,85)	6 (46,15)	
Antecedentes de DM				0,017
Não	180 (87,38)	79 (43,89)	101 (56,11)	
Sim	26 (12,62)	5 (19,23)	21 (80,77)	
Antecedentes de AVC				0,178
Não	187 (90,78)	79 (42,25)	108 (57,75)	
Sim	19 (9,22)	5 (26,32)	14 (73,68)	
Uso de IECA/BRA				0,116
Não	114 (55,34)	52 (45,61)	62 (54,39)	
Sim	92 (44,66)	32 (34,78)	60 (65,22)	
Uso de estatina				0,504
Não	199 (96,60)	82 (41,21)	117 (58,79)	
Sim	7 (3,40)	2 (28,57)	5 (71,43)	
Uso de AAS				0,043
Não	189 (91,75)	81 (42,86)	108 (57,14)	
Sim	17 (8,25)	3 (17,65)	14 (82,35)	
Tabagismo				0,075
Não	148 (71,84)	66 (44,59)	82 (55,41)	
Sim	58 (28,16)	18 (31,03)	40 (68,97)	
IMC (Kg/m ²)				0,149
< 30	160 (77,67)	61 (38,13)	99 (61,88)	
≥ 30	46 (22,33)	23 (50,00)	23 (50,00)	
PAS (mmHg)				0,031
< 140	48 (23,30)	26 (54,17)	22 (45,83)	
≥ 140	158 (76,70)	58 (36,71)	100 (63,29)	
PAD (mmHg)				0,478
< 90	114 (55,34)	44 (38,60)	70 (61,40)	
≥ 90	92 (44,66)	40 (43,48)	52 (56,52)	

EMIC=espessura médio-intimal de carótidas; s.m.=salário mínimo; DM= diabetes mellitus; AVC= acidente vascular cerebral; IAM= infarto agudo do miocárdio; IECA/BRA= inibidor da enzima conversora de angiotensina/bloqueador do receptor AT1 de angiotensina II; AAS= ácido acetilsalicílico; IMC=índice de massa corporal; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica

Tabela 2. Distribuição das características laboratoriais de acordo com a espessura médio-intimal das carótidas. São Luís-MA, 2013.

VARIÁVEIS	n (%)	EMIC <0,9mm	EMIC ≥ 0,9mm	p-valor
		n (%)	n (%)	
RAC (mg/g)				0,037
< 30	159 (77,18)	71 (44,65)	88 (55,35)	
≥ 30	47 (22,82)	13 (27,66)	34 (72,34)	
PCRus (mg/dL)				0,790
< 1	186 (90,29)	76 (40,86)	110 (59,14)	
1-3	16 (7,77)	7 (43,75)	9 (56,25)	
> 3	4 (1,94)	1 (25,00)	3 (75,00)	
TFGe/CKD-EPI _{cr} (mL/min/1,73m ²)				0,017
≥ 60	190 (92,23)	82 (43,16)	108 (56,84)	
< 60	16 (7,77)	2 (12,5)	14 (87,50)	
TFGe/CKD-EPI _{cy} (mL/min/1,73m ²)				<0,001
≥ 60	180 (87,38)	82 (97,62)	98 (80,33)	
< 60	26 (12,62)	2 (7,69)	24 (92,31)	
Hipercolesterolemia isolada				0,810
Não	178 (86,41)	72 (40,45)	106 (59,55)	
Sim	28 (13,59)	12 (42,86)	16 (57,14)	
Hipertrigliceridemia isolada				0,034
Não	160 (77,67)	59 (36,88)	101 (63,13)	
Sim	46 (22,33)	25 (54,35)	21 (45,65)	
Hiperlipidemia mista				0,034
Não	170 (82,52)	75 (44,12)	95 (55,88)	
Sim	36 (17,48)	9 (25,00)	27 (75,00)	
HDL baixo				0,118
Não	114 (55,34)	41 (35,96)	73 (64,04)	
Sim	92 (44,66)	43 (46,74)	49 (53,26)	
Glicemia em jejum				0,446
< 100	77 (37,38)	50 (38,76)	34 (44,16)	
≥ 100	129 (62,62)	43 (55,84)	79 (61,24)	
Ácido úrico				0,049
Normal	177 (85,92)	77 (43,50)	100 (56,50)	
Elevado	29 (14,08)	7 (24,14)	22 (75,86)	

EMIC= espessura médio-intimal de carótidas; RAC= razão albuminúria:creatininúria; PCRus= proteína C reativa ultrasensível; TFGe= taxa de filtração glomerular estimada; CKD-EPI_{cr}= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (utilização da creatinina); CKD-EPI_{cy}= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (utilização da cistatina C); HDL= high density lipoprotein

Tabela 3. Modelo de regressão não ajustada para avaliar a associação de espessamento médio-intimal de carótidas com variáveis clínico-epidemiológicas. São Luís-MA, 2013.

VARIÁVEIS	RP	IC (95%)	p-valor
Sexo			
Feminino	1		
Masculino	1,32	1,05-1,64	0,014
Idade			
< 60 anos	1		
60-79 anos	1,87	1,41-2,47	<0,001
≥ 80 anos	2,34	1,74-3,15	<0,001
Escolaridade			
0-4 anos	1		
5-8 anos	0,62	0,31-1,25	0,186
>8 anos	0,75	0,41-1,36	0,344
Antecedentes de DM			
Não	1		
Sim	1,44	1,14-1,80	0,002
Antecedentes de AVC			
Não	1		
Sim	1,28	0,94-1,71	0,107
Uso de IECA/BRA			
Não	1		
Sim	1,19	0,95-1,50	0,114
Uso de estatina			
Não	1		
Sim	1,21	0,74-1,97	0,430
Uso de AAS			
Não	1		
Sim	1,44	1,11-1,85	0,005
Tabagismo			
Não	1		
Sim	1,24	0,99-1,55	0,057
IMC (Kg/m ²)			
< 30	1		0,184
≥ 30	0,81	0,59-1,10	
PAS (mmHg)			
< 140	1		
≥ 140	1,38	0,99-1,92	0,056
PAD (mmHg)			
< 90	1		0,483
≥ 90	0,92	0,73-1,16	

RP= razão de prevalência; IC= intervalo de confiança; s.m.=salário mínimo; DM= diabetes mellitus; AVC= acidente vascular cerebral; IAM= infarto agudo do miocárdio; IECA/BRA= inibidor da enzima conversora de angiotensina/bloqueador do receptor AT1 de angiotensina II; AAS: ácido acetilsalicílico; IMC=índice de massa corporal; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica.

Tabela 4. Modelo de regressão não ajustada para avaliar a associação de espessamento médio-intimal de carótidas com variáveis laboratoriais. São Luís-MA, 2013.

VARIÁVEIS	RP	IC (95%)	p-valor
RAC (mg/g)			
< 30	1		
≥ 30	1,31	1,04-1,63	0,020
PCRus (mg/dL)			
> 3	1		
1-3	1,27	0,71-2,26	0,422
< 1	0,95	0,60-1,49	0,827
TFGe/CKD-EPI _{cr} (mL/min/1,73m ²)			
< 60	1		
≥ 60	1,54	1,23-1,92	<0,001
TFGe/CKD-EPI _{cy} (mL/min/1,73m ²)			
< 60	1		
≥ 60	1,70	1,42-2,01	<0,001
Hipercolesterolemia isolada			
Não	1		
Sim	0,96	0,68-1,35	0,814
Hipertrigliceridemia isolada			
Não	1		
Sim	0,72	0,51-1,01	0,060
Hiperlipidemia mista			
Não	1		
Sim	1,34	1,06-1,69	0,013
HDL baixo			
Não	1		
Sim	0,83	0,65-1,05	0,126
Glicemia em jejum (mg/dL)			
< 100	1		
≥ 100	1,09	0,86-1,39	0,455
Ácido úrico			
Normal	1		
Elevado	1,34	1,05-1,71	0,018

RP= razão de prevalência; IC= intervalo de confiança; RAC= razão albuminúria:creatininúria; PCRus= proteína C reativa ultrasensível; TFGe= taxa de filtração glomerular estimada; CKD-EPI_{cr}= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (utilização da creatinina); CKD-EPI_{cy}= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (utilização da cistatina C); HDL= high density lipoprotein.

DISCUSSÃO

O presente estudo que incluiu afrodescendentes hipertensos residentes em comunidades remanescentes de quilombo no nordeste do Brasil, cujo o objetivo foi avaliar a associação de marcadores de lesão renal com aterosclerose carotídea, identificou uma alta prevalência de espessamento médio-intimal (59,22%) e placas calcificadas (48,54%) em carótidas, tendo como fatores independentemente

associados idade, albuminúria e taxa de filtração glomerular reduzida estimada pela fórmula CKD-EPI, utilizando a cistatina C como marcador sérico.

A exceção do estudo de Wagenknecht *et al.*¹¹, que identificou calcificação carotídea em 57% de homens e 65% de mulheres, dentre 175 afro-americanos (85% hipertensos), no Estado americano da Carolina do Norte, a maioria dos trabalhos mostra prevalência de espessamento médio-intimal e placas em carótidas inferiores as nossas, apresentando associação apenas com fatores tradicionais para doença aterosclerótica. Kaul S *et al.*¹⁷, ao investigarem a ocorrência de espessamento médio-intimal em carótidas entre 1392 indianos assintomáticos com idade superior a 40 anos, encontraram uma prevalência de 41% deste tipo de lesão, enquanto que Kingue *et al.*¹⁸, estudando um grupo de 77 adultos negros em Camarões, identificaram 25% indivíduos com uma ou mais placas de ateroma em artérias carótidas.

A idade é um importante fator de risco não modificável para aterosclerose. Alguns autores consideram a aterosclerose como parte do processo de envelhecimento¹⁹⁻²¹. A influência isolada da idade no início do processo aterosclerótico permanece incerta. A lesão vascular acelerada pela idade é comumente considerada como resultado do aumento do estresse oxidativo, levando a inflamação e disfunção endotelial, contudo não havendo mecanismos definitivos identificados²². Os tecidos de animais idosos demonstram maior geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) que levam à função mitocondrial alterada, danos às células vasculares com alterações de remodelação associadas à idade, e oxidação de lipídios que os torna mais aterogênico^{22,23}.

Assim como no presente estudo, vários autores também demonstraram a associação entre idade e doença aterosclerótica em carótidas²⁴⁻²⁶. Gijbets *et al.*¹⁰, em uma metanálise que incluiu 60.211 participantes de quatro etnias (brancos, negros, asiáticos e hispênicos), identificaram que o aumento da idade foi relacionado tanto com o espessamento médio-intimal, quanto com o maior risco de eventos cardiovasculares em negros. No mesmo estudo, outros fatores tradicionais e de grande impacto para a aterosclerose, tais como HDL colesterol e tabagismo mostraram menos associação com espessamento médio-intimal de carótidas em negros.

Também foi demonstrado neste estudo a influência da perda urinária de albumina na prevalência de lesões ateroscleróticas em carótidas de afrodescendentes. A albuminúria elevada é considerada um marcador de dano renal estrutural²⁷, estando associada com aumento de risco cardiovascular e mortalidade em pacientes com doença renal crônica²⁸. A albuminúria representa a presença de lesão endotelial precoce e doença vascular aterosclerótica, servindo como um marcador de gravidade da hipertensão e preditor de eventos cardiovasculares²⁹. Estudo realizado por Garimella *et al.*³⁰, avaliando prospectivamente uma amostra de 6.814 pacientes provenientes do *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (média de 9,8 anos de seguimento), concluiu que a albuminúria foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença arterial periférica, ao observar que os pacientes com maior quintil da RAC tiveram um aumento significativo do risco para progressão do índice tornozelo-braquial para valores inferiores a 0.90 (OR, 1.79; 95% CI, 1.03-3.12) e superiores a 1.40 (OR, 2.76; 95% CI, 1.32-5.77), o que é um reflexo da doença aterosclerótica.

O *Bogalusa Heart Study*³¹, que incluiu 1193 participantes com o objetivo de avaliar alterações ateroscleróticas subclínicas em adultos jovens, dos quais 30% eram negros, observou que a presença de albuminúria foi significativamente associada com espessamento de artéria carótida comum (p-valor=0,005), além disso, no modelo de regressão logística multivariada apenas a raça negra foi associada com a presença de albuminúria (OR=1,92, p-valor=0,005). O nosso trabalho que incluiu apenas sujeitos afrodescendentes também mostrou associação estatisticamente significativa entre espessamento médio-intimal (>0,9mm) e RAC \geq 30mg/g, com p-valor=0,037.

A relação entre albuminúria e placa aterosclerótica calcificada têm mostrado diferença étnicas, com níveis mais baixos de placa calcificada observados em indivíduos afroamericanos em relação aos caucasianos com ou sem diabetes mellitus³²⁻³⁴. O *African American-diabetes heart study*³⁵, que incluiu 835 caucasianos e 393 afroamericanos com diabetes mellitus tipo 2, concluiu que a albuminúria é fortemente associada com a gravidade da placa calcificada em caucasianos (p-valor<0,01), mas não entre afroamericanos (p-valor=0,33), após ajuste para idade, sexo, taxa de filtração glomerular e índice de massa corporal. Além disso, o metabolismo do cálcio difere claramente entre afro-americanos e americanos

européus. Embora afro-americanos tipicamente apresentem ingestão de cálcio na dieta inferior aos caucasianos, eles têm ossos mais densos com taxas mais baixas de osteoporose e resistência esquelética para os efeitos do hormônio da paratireóide³⁶. A interação destas variáveis podem contribuir para explicar as diferenças étnicas nas taxas de eventos cardiovasculares observadas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Os achados deste estudo apontam que a TFG estimada pela cistatina C tem uma forte associação com espessamento médio-intimal, ao contrário da estimativa da taxa de filtração glomerular utilizando a creatinina sérica. Vários trabalhos tem apontado que a cistatina C apresenta uma associação mais forte que a creatinina na ocorrência de eventos cardiovasculares e mortalidade^{37,38}, pelo fato de a cistatina C está envolvida no catabolismo protéico, inibindo proteases elastolíticas, as quais se encontram aumentadas em processos degenerativos e inflamatórios como a aterosclerose, podendo funcionar como marcador direto do próprio processo aterogênico³⁹.

Porém, ainda é limitado o número de estudos que procuraram correlacionar a cistatina C com a EMIC, sendo os seus resultados conflitantes. Enquanto dois pequenos estudos transversais, envolvendo pacientes hipertensos de meia-idade reportaram correlação significativa entre cistatina C e EMIC^{40,41}, estudos transversais maiores não confirmaram este achado, nem em indivíduos de meia-idade com função renal preservada⁴², nem em idosos com disfunção renal discreta a moderada⁴³. Estudo transversal conduzido por Potter *et al.*⁴⁴ analisando um subgrupo de 173 idosos com acidente vascular cerebral participantes do *Vitamins to Prevent Stroke Trial* (VITATOPS trial), cujo objetivo principal foi avaliar o efeito da diminuição da homocisteína, mediante a suplementação com vitaminas do complexo B na redução da incidência de eventos vasculares maiores, não identificou correlação entre cistatina C e EMIC.

Monteiro Jr. *et al.*⁴⁵ ao avaliar pacientes hipertensos ambulatoriais sem doença cardiovascular manifesta, predominantemente de meia-idade, com função renal preservada e classificados como de risco baixo e médio, de acordo com o escore de Framingham, observaram após análise de regressão múltipla, a associação dos níveis de cistatina C sérica apenas com o clearance de creatinina medido ($r = -0,491$, $p < 0,001$). No entanto, a cistatina C sérica não se correlacionou com a EMIC e a

dilatação mediada por fluxo de artéria braquial, corroborando o papel da cistatina C como marcador de função renal, mas não demonstram associação com marcadores de aterosclerose.

Embora estudos prévios apontem diabetes mellitus¹⁷, tabagismo⁴⁶, dislipidemia⁴⁷ e ácido úrico¹⁸ como fatores de risco para aterosclerose, em nossa análise tais variáveis não foram independentemente associadas com a ocorrência de espessamento médio-intimal de carótidas no grupo de afrodescendentes após o modelo de regressão multivariado.

Finalmente, este estudo apresenta algumas limitações. A primeira é relacionada ao seu desenho transversal que impede conclusões sobre o impacto dos marcadores avaliados na ocorrência de eventos cardiovasculares futuros. Segundo, como foi avaliado um grupo altamente específico de pacientes, os resultados não podem ser automaticamente extrapolados para populações afrodescendentes. Em contrapartida, nosso trabalho apresenta alguns aspectos positivos que devem ser mencionados. Este é o primeiro estudo a diagnosticar doença aterosclerótica carotídea em negros descendentes de escravos africanos que vivem em comunidades isoladas no Brasil. Além disso, destaca-se a taxa de filtração glomerular estimada pela cistatina C (e não pela creatinina) e a albuminúria em amostra isolada como marcadores de função renal associados com espessamento de carótidas, podendo ser empregados na avaliação de doença aterosclerótica em pacientes com características sociais, demográficas e clínicas semelhantes.

CONCLUSÃO

A ocorrência de lesões ateroscleróticas carotídeas, avaliadas através da espessura médio-intimal, foi elevada no grupo estudado. Marcadores de lesão renal (TFGe e albuminúria) e idade foram independentemente associados com estas lesões. A TFGe reduzida influenciou na prevalência de aterosclerose carotídea apenas quando calculada pela fórmula CKD-EPI utilizando a cistatina C como marcador sérico.

Desta forma, indivíduos afrodescendentes pertencentes a grupos étnicos minoritários, com idade avançada, albuminúria e apresentando TFGe reduzida

(estimada pela fórmula CKD-EPI utilizando a cistatina C) devem ser estritamente monitorizados e tratados para reduzir o risco de eventos cardiovasculares, tendo em vista a sua associação com doença aterosclerótica carotídea.

REFERÊNCIAS

1. Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
2. World Health Organization. World Health Statistics 2012. Chemistry & Geneva, Switzerland, 2012.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileira de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 supl.1):1-51.
4. Breton CV, Wang X, Mack WJ *et al.* Carotid artery intima-media thickness in college students: race/ethnicity matters. Atherosclerosis. 2011;217(2):441-6.
5. Li S, Chen W, Srinivasan SR *et al.* Race (black-white) and gender divergences in the relationship of childhood cardiovascular risk factors to carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. Atherosclerosis 2007;194(2):421-5.
6. Takasu J, Budoff MJ, Katz R *et al.* Relationship between common carotid intima-media thickness and thoracic aortic calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Atherosclerosis. 2010;209(1):142-6.
7. Williams JE, Couper DJ, Din-Dzietham R *et al.* Race-Gender Differences in the Association of Trait Anger with Subclinical Carotid Artery Atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2007;165:1296-1304.
8. Manolio TA, Burke GL, Psaty BM. Black-white differences in subclinical cardiovascular disease among older adults: the Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. J Clin Epidemiol. 1995;48(9):1141-52.
9. Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, Cushman M, Criqui MH. Novel cardiovascular risk factors do not completely explain the higher prevalence of peripheral arterial disease among African Americans. The San Diego Population Study. J Am Coll Cardiol. 2008;51(24):2347-54.
10. Gijsberts CM, Groenewegen KA, Hofer IE *et al.* Race/Ethnic Differences in the Associations of the Framingham Risk Factors with Carotid IMT and Cardiovascular Events. PLoS ONE. 2015;10(7):e0132321.
11. Wagenknecht LE, Langefeld CD, Feedman BI *et al.* A Comparison of Risk Factors for Calcified Atherosclerotic Plaque in the Coronary, Carotid and Abdominal Aortic Arteries: The Diabetes Heart Study. Am J Epidemiol 2007 August 1; 166(3):340-7.
12. Organização Mundial de Saúde - OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, Geneva, 3-5 Jun 1997. Geneva: World Health Organization, 1998.

13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH *et al.* for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
14. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H *et al.* Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(1):20-9.
15. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA *et al.* IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(Suppl 1):2-19.
16. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT *et al.* 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. *J of the Am Soc of Echocardiography.* 2008;21:93-111.
17. Kaul S, Alladi S, Mridula RK *et al.* Prevalence and risk factors of carotid intima-media thickness in asymptomatic individual subjects in a tertiary care center in India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015 Oct-Dec;18(4):430-434.
18. Kingue S, Kuaban C, Dongmol L, Nguéfack C, Muna WF. Ultrasonic demonstration of carotid atherosclerosis in black Cameroonian adults with cardiovascular risk. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1998 Dec;47(10):722-7.
19. Clarke EM, Thompson RC, Allam AH *et al.* Is atherosclerosis fundamental to human aging? Lessons from ancient mummies. *J Cardiol.* 2014 May;63(5):329-34.
20. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res.* 2012 Jul 6;111(2):245-59.
21. McEwen JE, Zimniak P, Mehta JL, Shmookler Reis RJ. Molecular pathology of aging and its implications for senescent coronary atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol.* 2005 Sep;20(5):399-406
22. McEwen JE, Zimniak P, Mehta JL, Shmookler Reis RJ. Molecular pathology of aging and its implications for senescent coronary atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol.* 2005; 20: 399–406.
23. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension.* 2005; 46: 454–462.
24. Silaghi CA, Silaghi H, Crăciun AE *et al.* Age, abdominal obesity, and glycated hemoglobin are associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Med Ultrason.* 2015 Sep;17(3):300-7.
25. Binaghi F, Fronteddu PF, Putzu V, Cannas F, Pitzus F. Association between carotid lesions evaluated by Doppler color echocardiography and cardiovascular risk

factors in the elderly. Preliminary results. *Minerva Cardioangiol.* 1998 Jul-Aug;46(7-8):217-27.

26. Zhang Y, Agnoletti D, Xu Y *et al.* Carotid-femoral pulse wave velocity in the elderly. *J Hypertens.* 2014 Aug;32(8):1572-6.

27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3:1-150.

28. Komenda P, Rigatto C, Tangri N. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria: diagnosis, staging, and prognosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014 May;23(3):251-7.

29. Watanabe S, Okura T, Liu J *et al.* Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2003;26(11):895-9.

30. Garimella PS, Ix JH, Katz R *et al.* Association of albumin-creatinine ratio and cystatin C with change in ankle-brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2015 Jan;65(1):33-40.

31. Dasmahapatra P, Srinivasan SR, Mokha J *et al.* Subclinical atherosclerotic changes related to chronic kidney disease in asymptomatic black and white young adults: the Bogalusa heart study. *Ann Epidemiol.* 2011 May;21(5):311-7.

32. Bild DE, Detrano R, Peterson D *et al.* Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2005; 111: 1313-20.

33. Freedman BI, Hsu FC, Langefeld CD *et al.* The impact of ethnicity and sex on subclinical cardiovascular disease: the Diabetes Heart Study. *Diabetologia* 2005; 48: 2511-8.

34. Carnethon MR, Bertoni AG, Shea S *et al.* Racial/ethnic differences in subclinical atherosclerosis among adults with diabetes: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care* 2005;28:2768-70.

35. Divers J, Wagenknecht LE, Bowden DW *et al.* Ethnic differences in the relationship between albuminuria and calcified atherosclerotic plaque: the African American-diabetes heart study. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33(1):131-8.

36. Acheson LS. Bone density and the risk of fractures: should treatment thresholds vary by race? *JAMA* 2005;293:2151-4.

37. Salgado JV, França AK, Cabral NA *et al.* Cystatin C, kidney function, and cardiovascular risk factors in primary hypertension. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2013;59(1):21-27.

38. Salgado JV, Souza FL, Salgado BJ. How to understand the association between cystatin C levels and cardiovascular disease: Imbalance, counterbalance, or consequence? *J Cardiol*. 2013 Dec;62(6):331-5.
39. Shin MJ. Serum cystatin C as a predictor for cardiovascular events in end-stage renal disease patients at the initiation of dialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Jun;16(3):456-63.
40. Keller CR, Odden MC, Fried LF *et al*. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. *Kidney Int*. 2007;71(3):239-44.
41. Skalska A, Klimek E, Wizner B, Gasowski J, Grodzicki T. Kidney function and thickness of carotid intima-media complex in patients with treated arterial hypertension. *Blood Press*. 2007;16(6):367-74.
42. Han L, Bai X, Lin H, Sun X, Chen XM. Lack of independent relationship between age-related kidney function decline and carotid intima-media thickness in a healthy Chinese population. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):1859-65.
43. Bui AL, Katz R, Kestenbaum B *et al*. Cystatin C and carotid intima-media thickness in asymptomatic adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3):389-98.
44. Potter K, Hankey GJ, Green DJ, Eikelboom JW, Arnolda LF. Homocysteine or renal impairment: which is the real cardiovascular risk factor? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1158-64.
45. Monteiro Junior FC, Ferreira PAM, Nunes JAT *et al*. Correlação entre a cistatina C sérica e marcadores de aterosclerose subclínica em pacientes hipertensos. *Arq. Bras. Cardiol*. 2012 Oct;99(4):899-906.
46. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL *et al*. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998;279:119-24.
47. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR *et al*. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): A cohort study. *Lancet*. 1999;353:1649-52.

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ocorrência de lesões ateroscleróticas foi elevada no grupo estudado, sendo que idade avançada foi a única variável que esteve independentemente associada com lesões ateroscleróticas nos dois sítios avaliados.

Os marcadores de lesão renal (TFGe e albuminúria) foram independentemente associados apenas com lesões ateroscleróticas carotídeas. A TFG reduzida influenciou na prevalência de aterosclerose carotídea apenas quando calculada pela fórmula CKD-EPI utilizando a cistatina C.

A presença de aterosclerose coronariana esteve associada apenas com fatores tradicionalmente descritos na literatura tais como sexo, idade e tabagismo, não sendo observada associação com marcadores de lesão renal na análise ajustada.

Desta forma, indivíduos afrodescendentes idosos, do sexo masculino, tabagistas, com albuminúria e apresentando TFGe reduzida (calculada pela fórmula CKD-EPI utilizando a cistatina C) devem ser estritamente monitorizados e tratados para reduzir o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares, tendo em vista a prevalência elevada de aterosclerose neste grupo étnico minoritário.

REFERÊNCIAS

ABRAHAMSON, M. *et al.* Human cystatin C – Role of the N-terminal segment in the inhibition of human cysteine proteinases and in its inactivation by leucocyte elastase. **Biochem J.** v.273, p.621-6, 1991.

ABURAHMA, A.F. *et al.* Critical appraisal of the Carotid Duplex Consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis. **J Vasc Surg.** v.53, n.1, p.53-9, 2011.

AGATSTON, A.S. *et al.* Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. **J Am Coll Cardiol.** v.15, p.827-32, 1990.

ALANI, H.; TAMIMI, A.; TAMIMI, N. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. **World J Nephrol.** v.3, n.4, p.156-68, 2014.

ALMEIDA, G.P.L.; FERREIRA-LOPES H. Impacto da hipertensão arterial sistêmica sobre o risco cardiovascular. Interações com os demais fatores de risco ateroscleróticos. **Hipertensão.** v.6, n.4, p.135-137, 2003.

ALWAN, A. **Global status report on noncommunicable diseases 2010.** Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.

ANAND, D.V. *et al.* Prevalence of silent myocardial ischemia in asymptomatic individuals with subclinical atherosclerosis detected by electron beam tomography. **J Nucl Cardiol.** v.11, n.4, p.450-7, 2004.

ANAND, S.S. *et al.* Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE). **Lancet.** v.356, p. 279–84, 2000.

ANDERSON, T.J. *et al.* Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. **J Am Coll Cardiol.** v.26, p.1235-41, 1995.

BABU, A.; FOGENFELD, L. Metabolic syndrome and prediabetes. **Dis Mon.** v. 52, p. 55-144, 2006.

BAIGENT, C. *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. **Lancet.** v.377, n.9784, p.2181-92, 2011.

BARRETO, N.D.M. *et al.* Prevalência da hipertensão arterial nos indivíduos de raça negra. **Arquivos Brasileiros de Medicina,** v. 67, n. 6, p. 449-51, 1993.

BATKOFF, B.W.; LINKER, D.T. Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multicenter European Registry. **Catheter Cardiovasc Diagn.** v.38, p.238- 41, 1996.

BEACH, K.W. *et al.* Standardized ultrasound evaluation of carotid stenosis for clinical trials: University of Washington Ultrasound Reading Center. **Cardiovasc Ultrasound**. v.8, p.39, 2010.

BENNETT, P.H. *et al.* Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. **Am J Kidney Dis**. v. 25, p.107-12, 1995.

BERLINER, J.A. *et al.* Atherosclerosis: basic mechanisms, oxidation, inflammation and genetics. **Circulation**. v.91, p.2488-96, 1995.

BEVILACQUA, M.P. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. **Annu Rev Immunol**. v.11, p.767-804, 1993.

BIANCHI, P.D. *et al.* **Avaliação de antioxidantes em doentes renais crônicos em hemodiálise**. In Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental 2003, 18^a, Pinhais. Programa e Resumos, São Paulo: FESBE, 2003.[CD-ROM].

BOTS, M.L.; GROBBEE, D.E. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. **Cardiovasc Drugs Ther**. v.16, p.341-51, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 58 p.

BRETON, C.V. *et al.* Carotid artery intima-media thickness in college students: race/ethnicity matters. **Atherosclerosis**. v.217, n.2, p.441-6, 2011.

BUDOFF, M.J. *et al.* Ethnic differences in coronary atherosclerosis. **J Am Coll Cardiol**. v.39, p.408-412, 2002.

CALLISTER, T.Q. *et al.* Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with and electron-beam CT volumetric method. **Radiology**. v.208, p.807-14, 1998.

CAMPBELL, U. *et al.* Reduced endothelium-dependent and independent dilation of conductance arteries in African Americans. **J Am Coll Cardiol**.v.40, p. 754-60, 2002.

CANZIANI, M.E.F. Doenças cardiovasculares na Doença Renal Crônica. **J Bras Nefrol**. v. 26, n. 3 (Suppl 1), p. 20-21, 2004.

CARVALHO, A.C.P. História da tomografia computadorizada. **Rev Imagem**. v.29, n.2, p.61-66, 2007.

CATENA, C. *et al.* Carotid artery stiffness is related to hyperinsulinemia and insulin-resistance in middle-aged, non-diabetic hypertensive patients. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**. v. 25, n. 10, p. 968-974, 2015.

CHAMBLESS, L.E. *et al.* Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987- 1993. **Am J Epidemiol.** v.146, p. 483-94, 1997.

CHEUNG, B.M.; LI C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway?. **Curr Atheroscler Rep.** v.14, n.2, p.160-6, 2012.

CONROY, R.M. *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. **Eur Heart J.** v.24, p.987-1003, 2003.

CORESH, J.; LONGENECKER, J.C.; MILLER, ER III. Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. **J Am Soc Nephrol.** v. 9, p.S24-S30,1998.

CORTI, R. *et al.* Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. **Circulation.** v.106, p.2884-7, 2002.

CORTI, R. *et al.* Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. **J Am Coll Cardiol.** v.46, p.106-12, 2005.

CROWE, L.A. *et al.* Volume-selective 3D turbo spin echo imaging for vascular wall imaging and distensibility measurement. **J Magn Reson Imaging.** v.17, p.572-80, 2003.

CURHAN, G. Cystatin C. A marker of renal function or something more? **Clin Chem.** v.51, p.294, 2005.

D'AGOSTINO, R.B. *et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. **Circulation.** v.117, p.743-53, 2008.

DAVIS, S.K.; LIU, Y.; GIBBONS, G.H. Disparities in trends of hospitalization for potentially preventable chronic conditions among African Americans during the 1990s: implications and benchmarks. **Am J Public Health.** v.93, p.447-55, 2003.

DE GRAAF, F.R. *et al.* Diagnostic accuracy of 320-row multidetector computed tomography coronary angiography in the non-invasive evaluation of significant coronary artery disease. **Eur Heart J.** v.31, n.15, p.1908-15, 2010.

DEIULIIS, J. *et al.* Renin-sensitive microRNAs correlate with atherosclerosis plaque progression. **J Hum Hypertens.** v.28, n.4, p.251-8, 2014.

DETRANO, R., *et al.* Accurate coronary calcium phosphate mass measurements from electron beam computed tomograms. **Am J Card Imaging.** v.3, p.167-73, 1995.

DETRANO, R. *et al.* Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. **N Engl J Med.** v.358, n.13, p.1336-45, 2008.

DHARNIDHARKA, V.R.; KWON, C.; STEVENS, G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. **Am J Kidney Dis.** v.40, p.221-6, 2002.

DI MARIO, C. *et al.* Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J.** v.19, p.207-29, 1998.

DIVERS, J. *et al.* Ethnic differences in the relationship between albuminuria and calcified atherosclerotic plaque: the AfricanAmerican-diabetes heart study. **Diabetes Care.** v. 33, n.1, p.131-8, 2010.

DRUEKE, T.B. *et al.* Role of oxidized low-density lipoprotein in the atherosclerosis of uremia. **Kidney Int Suppl.** v.78, n.2, p.S114-9, 2001.

DURANTE, A. *et al.* Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis. **Curr Pharm Des.**v.18, n.7, p.981-1004, 2012.

EL-ATAT, F.A. *et al.* The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. **J Am Soc Nephrol.** v.15, n.11, p.2816-27, 2004.

EMBERSON J.R. *et al.* Reassessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure, and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. **Eur Heart J,** v. 24, p. 1719–1726, 2003.

FELLSTROM, B.C. *et al*; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. **N Engl J Med.** v.360, n.14, p.1395-407, 2009.

FERDINAND, K.C.; TOWNSEND, R.R. Hypertension in the US population: risk factors, complications, and potential impact of central aortic pressure on effective treatment. **Cardiovasc Drugs.** v.26, p.157-65, 2012.

FILLER, G. *et al.* Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research. **Clin Biochem.** v.38, p.1-8, 2005.

FLACK, J.M.; NASSER, S.A.; LEVY, P.D. Therapy of hypertension in African Americans. **Am J Cardiovasc Drugs.** v.11, p. 83-92, 2011.

FOLSOM, A.R. *et al.* Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Arch Intern Med.** v.168, n.12, p.1333-9, 2008.

FRENNBY, B. *et al.* The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure – a comparison between different clearance techniques. **Clin Nephrol.** v.43, p. 35-46, 1995.

FUSTER, V.; KIM, R.J. Frontiers in cardiovascular magnetic resonance. **Circulation**. v.112, p. 135, 2005.

GASPARI, F.; PERICO, N.; REMUZZI, G. Application of newer clearance techniques for the determination of glomerular filtration rate. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. v.7, p.675-80, 1998.

GHALI, J.K. *et al.* Delay between onset of chest pain and arrival to the coronary care unit among minority and disadvantaged patients. **J Natl Med Assoc**. v.85, p.180–184, 1993.

GIBBONS, R.J. *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. **J Am Coll Cardiol**. v.41, p.159-68, 2003.

GIJSBERTS, C.M. *et al.* Race/Ethnic Differences in the Associations of the Framingham Risk Factors with Carotid IMT and Cardiovascular Events. **PLoS ONE**; v.10, n.7, e0132321, 2015.

GIMBRONE JR, M.A. Monocyte rolling, arrest and spreading on IL-4-activated vascular endothelium under flow is mediated via sequential action of L-selectin, beta-1-integrins, and beta-2-integrins. **J Cell Biol**. v.125, p.1417-27, 1994.

GREENLAND, P. *et al.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**. v.122, n.25, p.2748-64, 2010.

GRUBB, A. *et al.* A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. **Scand J Clin Lab Invest**. v.65, p.153-62, 2005.

GRUBB, A. *et al.* Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the CounahanBarratt prediction equations for children. **Clin Chem**. v.51, p.1420-31, 2005.

GOTTLIEB, M.G.V.; BONARDI, G.; MORIGUCHI, E.H. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. **Scientia Medica**, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 3, jul./set. 2005.

GUH, J.Y. Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease. **Nephrology (Carlton)**. v.15(Suppl 2):53-6, 2010.

GUEDES, A. *et al.* Long-term safety of intravascular ultrasound in nontransplant, nonintervened, atherosclerotic coronary arteries. **J Am Coll Cardiol**. v.45, p.559-64, 2005.

GUIMARÃES, A.C. Hypertension in Brazil. **J Hum Hypertens**. v. 16 (suppl. 1), p. S7–S10, 2002.

HACKAM, G.D.; ANAND, S.S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. **JAMA**. v.290, p.932-40, 2003.

HAFFNER, S.M.; MITCHELL, B.D.; STERN, N.P. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. **Diabetologia**. v. 34, p.416-22, 1991.

HANGAISHI, M. *et al.* Increased aggregation of human platelets produced by advanced glycation end products in vitro. **Biochem Biophys Res Commun**. v.248, n.2, p.285-92, 1998.

HARRIS, M.I. *et al.* Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S adults. **Diabetes Care**. v.21, p.518-524, 1998.

HAZZARD, W.R. Atherosclerosis and aging: a scenario in flux. **Am J Cardiol**. v.63, p.20H-24H, 1989.

HERZOG, C.A. Kidney disease in cardiology. **Nephrol Dial Transplant**.v.26, n.1, p.46-50, 2011.

HILLEGE, H.L. *et al.* Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. **Circulation**. v.106, p.1777-82, 2002.

HOEK, F.J.; KEMPERMEN, F.A.W.; KREDIET, R.T. A comparison between cystatic C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault for the estimation of glomerular filtration rate. **Nephrol Dial Transplant**. v.18, p.2024-31, 2003.

HONG, C. *et al.* Coronary artery calcium: absolute quantification in nonenhanced and contrast-enhanced multi-detector row CT studies. **Radiology**. v.223, p.474–80, 2002.

HORIO, E.; KADOMATSU, T.; MIYATA, K. Role of endothelial cell-derived angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. v.34, n.4, p.790-800, Apr 2014.

HORKKO, S. *et al.* Carbamylation-induced alterations in low-density lipoprotein metabolism. **Kidney Int**. v.41, n.5, p.1175-81, 1992.

HOUGHTON, J.L. *et al.* The presence of African American race predicts improvement in coronary endothelial function after supplementary L-arginine. **J Am Coll Cardiol**. v.39, p.1314-22, 2002.

HOULIHAN, C.A.; TSALAMANDRIS, C.; AKDENIZ, A.; JERUMS, G. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. **Am J Kidney Dis**. v.39, p.1183-9, 2002.

HOVINGH, G.K. *et al.* A novel apoA-I mutation (L178P) leads to endothelial dysfunction, increased arterial wall thickness, and premature coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol.** v.44, n.7, p.1429-35, 2004.

HULTHE, J.; FAGERBERG, B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** v.22, p.1162-7, 2002.

HUSAIN, K. *et al.* Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. **World J Biol Chem.** v.6, n.3, p.209-17, 2015.

HUTCHINSON, R.G. *et al.* Racial differences in risk factors for atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Angiology.* v.48, p.279-90, 1997.

IMAZU, M. *et al.* Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. **Hypertens Res.** v.24, n.5, p.531-6, 2001.

INKER, Lesley A. *et al.* Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. **New England Journal of Medicine,** v.367, n.1, p.20-9, 2012.

INTROCASO, L. História Natural da Aterosclerose. **Atheros.** v.12, n.1, p 27-32, 2001.

IX, J.H. *et al.* Novel cardiovascular risk factors do not completely explain the higher prevalence of peripheral arterial disease among African Americans. The San Diego Population Study. **J Am Coll Cardiol.** v.51, n.24, p.2347-54, 2008.

JANOWITZ, W.R. *et al.* Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. **Am J Cardiol.** v.72, p.247-54, 1993.

JUNG, K.; JUNG, M. Cystatin C. A promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. **Nephron** 1995; 70:370-1.

JUNGERS P. *et al.* Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. **Nephrol Dial Transplant.**v.14, n. 4, p. 898-902, 1999.

KANNEL, W.B.; MCGEE, D.; GORDON, T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. **Am J Cardiol.** v.38, p.46-51, 1976.

KAYSEN, G.A. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. **J Am Soc Nephrol.** v.12, n.7, p.1549-57, 2001.

KEANE, W.F.; TOMASSINI, J.E.; NEFF, D.R. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. **J Atheroscler Thromb.** v.20, n.2,p.123-33, 2013.

KEIDAR, S. *et al.* Increased propensity to oxidation of LDL of hypertensives. **Harefuah.** v.122, n.7, p.415-6, 1992.

KHOSLA, N.; SARAFIDIS, P.A.; BAKRIS, G.L. Microalbuminuria. **Clin Lab Med.** v.26, n.3, p.635-53, 2006.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney Int (Suppl).** v.3, p.1-150, 2013.

KIRSZTAJN, G.M. Proteinúria: muito mais que uma simples dosagem. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro , v. 46, n. 3, June 2010.

KONSTANTINOV, I.E. *et al.* Anichkov and His Theory of Atherosclerosis. **Texas Heart Institute Journal.** v.33, n.4, p. 417-423, 2006.

KRISHNAN, P. *et al.* Cardiovascular risk profile of asymptomatic healthy young adults with increased carotid artery intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. **J La State Med Soc.** v.155, p.165-9, 2003.

LAMEIRE, N. *et al.* Baseline renal function screening. **Am J Cardiol.** v.98, p.21-6, 2006.

LANZER, P. *et al.* Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. **European Heart Journal.** v.35, p.1515-25, 2014.

LEVEY A.S. *et al.* Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. **Am J Kidney Dis.** v. 32, p. 853-906, 1998.

LEVEY, A.S. *et al.* for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Ann Intern Med.** v.150, n.9, p.604-12, 2009.

LEVIN, A. *et al.* Guidelines for the management of chronic diseases. **CMAJ.** v.179, p.1154-62, 2008.

LEWINGTON, S. *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, v. 360, p. 1903–1913, 2002.

LI, S. *et al.* Race (black-white) and gender divergences in the relationship of childhood cardiovascular risk factors to carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. **Atherosclerosis.** v.194, n.2, p.421-5, 2007.

LIAO, Y.; COOPER, R.S. Continued adverse trends in coronary heart disease mortality among Blacks, 1980–91. **Public Health Rep.** v.110, p.572-579, 1995.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature.** v.420, p.868-74, 2002.

LIMOR, R.; KAPLAN. M; SAWAMURA T. Angiotensin II increases the expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human vascular smooth muscle cells via a lipoxygenase-dependent pathway. **Am J Hypertens.** v.18, n.3, p.299-307, 2005.

LUSIS, A.J. Atherosclerosis. **Nature.** v.407, p.233-41, 2000.

LUZ, P.L.; UINT L. **Endotélio na Aterosclerose:** interações celulares e vasomotricidade. In: LUZ, P.L.; LAURINDO, F.R.M.; CHAGAS, A.C.P. Endotélio e doenças cardiovasculares. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

LYE, H.S. *et al.* The improvement of hypertension by probiotics: effects on cholesterol, diabetes, renin, and phytoestrogens. **Int J Mol Sci.** v.10, n.9, p.3755-75, 2009.

MA, Y.C. *et al.* Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. **Kidney Int.** v.72, p.1535-42, 2007.

MACISAAC, R.J. *et al.* Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C- and creatinine-based methods. *Diabetologia.* v.49, p.1686-9, 2006.

MACRUZ, R. **Dor cardíaca.** São Paulo: Sarvier, 1976.

MAHFOUD, F. *et al.* Microalbuminuria independently correlates to cardiovascular comorbidity burden in patients with hypertension. **Clin Res Cardiol.** v.101, p.761-6, 2012.

MÄRZ, W. *et al.* Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. **Clin J Am Soc Nephrol.** v.6, n.6, p.1316-25, 2011.

MALINSKI, T. Understanding nitric oxide physiology in the heart: a nanomedical approach. **Am J Cardiol.** v.96 (Suppl), p.13i-24i, 2005.

MANOLIO, T.A.; BURKE, G.L.; PSATY, B.M. Black-white differences in subclinical cardiovascular disease among older adults: the Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. **J Clin Epidemiol.** v.48, n.9, p.1141-52, 1995.

MATSUSHITA, K. *et al.* Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. **Lancet.** v.375, p.2073-81, 2010.

MCCLELLAND, R.L. *et al.* Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Circulation.** v.113, n.1, p.30-7, 2006.

MCGILL, Jr H.C. *et al.* Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. **Circulation.** v.102, p.374-9, 2000.

MENDES, R.S.; BREGMAN, R. Avaliação e metas do tratamento da proteinúria. **Rev Bras Hipertens**. v.17, n.3, p.174-7, 2010.

MESSNER, B.; BERNHARD, D. ATVB in Focus: Tobacco-Related Cardiovascular Diseases in the 21st Century Smoking and Cardiovascular Disease Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. v.34, p.509-51, 2014.

MINISTRY OF HEALTH. **Coordination of chronic-degenerative diseases**. In: Pan-American Hypertension Initiative (PAHI) – planning meeting. Bethesda, Maryland, March 11-12, 1999.

MINTZ, G.S. *et al.* American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for aCGQquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). **J Am Coll Cardiol**. v.37, p.1478-92, 2001.

MIYATA, T. *et al.* Involvement of beta 2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. Induction of human monocyte chemotaxis and macrophage secretion of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1. **J Clin Invest**. v.93, n.2, p.521-8, 1994.

MIYATA, T. *et al.* Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity (“carbonyl stress”). **Kidney Int Suppl**. v.78, n.1, p.S25-31, 2001.

MOHIADDIN, R.H. *et al.* Glagov remodeling of the atherosclerotic aorta demonstrated by cardiovascular magnetic resonance: the CORDA asymptomatic subject plaque assessment research (CASPAR) project. **J Cardiovasc Magn Reson**. v.6, p.517-25, 2004.

NAGASE, S. *et al.* Decreased serum antioxidant activity of hemodialysis patients demonstrated by methylguanidine synthesis and microsomal lipid peroxidation. **Nephron**. v.74, n.3, p.555-60, 1996.

NAKANISHI, R. *et al.* The relationship between coronary artery calcium score and the long-term mortality among patients with minimal or absent coronary artery risk factors. **Int J Cardiol**. v.185, p.275-81, 2015.

NAPOLI, C. *et al.* Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. **J Clin Invest**. v.100, p.2680-90, 1997.

NICKENIG, G.; HARRISON, D.G. The AT1- type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part II: AT1 receptor regulation. **Circulation**. v. 105, p. 530–536, 2002.

NOELS, H. *et al.* Deficiency of endothelial CXCR4 reduces reendothelialization and enhances neointimal hyperplasia after vascular injury in atherosclerosis-prone mice. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. v.34, n.6, p.1209-20, Jun 2014.

NOMURA, C.H. *et al.* Tomografia de coronárias: indicações clínicas e perspectivas futuras. **Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc.** v.24, n.1, p.76-87, 2011.

NUNES, G.L.S. Avaliação da função renal em pacientes hipertensos. **Rev Bras Hipertens.** v.14, n.3, p. 162-166, 2007.

O'LEARY, D.H. *et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. **N Engl J Med.** v.340, p.14-22, 1999.

OLIVEIRA, D.L.M.; FONSECA, F.A.H. **Contribuição dos Estudos de Imagem.** In: FONSECA, F.A.H. Tratamento da Aterosclerose e Dislipidemia. São Paulo: Editora Atheneu, 2012.

OREN, A. *et al.* Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. **Arch Intern Med.** v.163, p.1787-92, 2003.

ORTEGA, L.M.; SEDK, E.; NAYER, A. Hypertension in the African American population: A succinct look at its epidemiology, pathogenesis, and therapy. **Nefrologia;** v.35, n.2, p.139-145, 2015.

OSÓRIO, R.G. **O sistema classificatório de “cor ou raça” do IBGE.** Texto para discussão nº 996. Brasília, 2003.

PAHKALA, K. *et al.* Vascular endothelial function and leisure-time physical activity in adolescents. **Circulation.** v.118, n.23, p. 2353-9, 2008.

PANDYA, V.; RAO, A.; CHAUDHARY, K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. **World J Nephrol.**v.4, n.1, p.83-91, 2015.

PAPAGIANNI, A. *et al.* Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant.** v.18, n.1, p.113-9, 2003.

PARFREY, P.S. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. **Nephrol Dial Transplant.** v. 15, p.58-68, 2000.

PASCHOAL, M.A. **Principais fatores de risco ao desenvolvimento de doenças cardíacas coronarianas.** In: Fisioterapia cardiovascular: avaliação e conduta na reabilitação cardíaca – São Paulo: Manole, 2010.

PENISTON, R.L. *et al.* Severity of coronary artery disease in black and white male veterans and likelihood of revascularization. **Am Heart J.** v.139, p. 840–847, 2000.

PEREIRA, A.B.; NISHIDA, S.K.; KIRSZTAJN, G.M. Como Avaliar o Ritmo de Filtração Glomerular. **J Bras Nefrol.** v.28, p.S15-S18, 2006.

PERK, J.; DE BACKER, G.; GOHLKE, H. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). **Eur Heart J**. v.33, n.13, p.1635-701, 2012.

PERRONE, R.D. *et al.* Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99Tc-DTPA and inulin. **Am J Kidney Dis**. v.16, p.224-35, 1990.

PETERS, A.S. *et al.* Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. **Heart**. v.98, n.3, p.177-84, 2012.

QUINN, M.T.; PARTHASARATHY, S.; STEINBERG, D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. **Proc Natl Acad Sci USA**. v. 82, n.17, p.5949-53, 1985.

RAMASUBBU, K. *et al.* Repeated intravascular ultrasound imaging in cardiac transplant recipients does not accelerate transplant coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol**. v.41, p.1739-43, 2003.

REAVEN, C.M.; LITHELL, H.; LANDSBERG, G.L. Mechanism of disease: hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. **N Eng J Med**. v. 334, p. 374–382, 1996.

RICOTTA, J.J.; ABURAHMA, A.F. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. **J Vasc Surg**. v.54, n.3, p.e1-31, 2011.

RIGALLEAU, V. *et al.* The combination of cystatin C and serum creatinine improves the monitoring of kidney function in patients with diabetes and chronic kidney disease. **Clin Chem**. v.53, p.1988-9, 2007.

ROCHITTE, C.E.; NOMURA, C.; CURY, R.C. **Tomografia computadorizada cardiovascular na doença arterial coronária**. São Paulo: SOCESP, 2009.

ROSENBLUM, A.L.; HOUSE, D.V.; WINTER, W.E. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in minority youth: research priorities and needs. **Clin Pediatr (Phila)**. v.37, p. 143-152, 1998.

ROSNER, M.H.; BOLTON, W.K. Renal function testing. **Am J Kidney Dis**. v.47, p.174-83, 2006.

ROSS, R.; HARKER, L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. **Science**. v.193, p.1094-100, 1976.

ROSS, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. **N Engl J Med**. v. 340, p.115-26, 1999.

RUFFTER, M.A. On arterial lesions found in Egyptian mummies (1580 B.C. - 525 A.D.). **J Path Bact.** v. 15, p. 453-62, 1911.

RULE, A.D. *et al.* Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. **Kidney Int.** v.69, p.399-405, 2006.

RUSSO, L.M. *et al.* The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. **Kidney Int.** v.71, n.6, p.504-13, 2007.

SANT'ANNA, F.M.; BRITO, M.B. Fluxo Fracionado de Reserva do Miocárdio: conceitos e aplicações. **Rev SOCERJ.** v.22, n.1, p.43-55, 2009.

SANTOS, J.E.; DRESSLER, W.W.; VITERI, F. Fatores de risco para doença coronária e sua relação com variáveis dietéticas e sociais. **Arq Bras Cardiol**, v. 63, p. 371–375, 1994.

SARNAK, M.J.; LEVEY, A.S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. **Am J Kidney Dis.** v. 35, p. S117-S131, 2000.

SASDELLI NETO, R. *et al.* Angiotomografia computadorizada de coronárias com tomógrafo com 320 fileiras de detectores e utilizando o AIDR-3D: experiência inicial. **Einstein.** v.11, n.3, p.400-4, 2013.

SCHOENHAGEN, P.; TUZCU, E.M. Métodos por Imagem da Aterosclerose em Estudos de Progressão/ Regressão: Marcador Substituto ou Janela Direta para o Processo Patológico da Aterosclerose? **Arq Bras Cardiol.** v.91, n.6, p.418-431, 2008.

SATOH, H. *et al.* Advanced glycation endproducts stimulate mitogen-activated protein kinase and proliferation in rabbit vascular smooth muscle cells. **Biochem Biophys Res Commun.** v.239, n.1, p.111-5, 1997.

SCHMIEDER, R.E. *et al.* Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. **J Am Soc Nephrol.** v.22, p.1353-64, 2011.

SCHUIJF, J.D. *et al.* Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography in the non-invasive evaluation of significant coronary artery disease. **Am J Cardiol.** v.98, p.145-8, 2006.

SECO, M.L. Determination of serum cystatin C in patients with essential hypertension. **Nephron.** v.81, p.446-7, 1999.

SHAH, P.K. Screening asymptomatic subject for subclinical atherosclerosis. Can we, does it matter, and should we? **J Am Coll Cardiol.** v.56, n.2, p.98-105, 2010.

SHAW, L.J. *et al.* Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcification Testing in Asymptomatic Patients: A Cohort Study. **Ann Intern Med.** v.163, n.1, p.14-21, 2015.

SHIMIZU-TOKIWA, A. *et al.* Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. **Nephron**. v.92, p.224-6, 2002.

SHLIPAK, M.G. *et al.* Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. **JAMA**. v.293, n.14, p.1737-45, 2005.

SHULMAN, N.B. *et al.* Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The hypertension detection and follow-up program cooperative group. **Hypertension** v. 13, p. 180-93, 1989.

SMITH JR, S.C. *et al.* Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. **Circulation**. v.109, n. 25, p.3112-21, 2004.

SNOW, V. *et al.* Evaluation of primary care patients with chronic stable angina: guidelines from the American College of Physicians. **Ann Intern Med**. v.141, p.57-64, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA/SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO/SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileira de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**. v.95, n.1 (supl.1), p.1-51, 2010.

SOWERS, J.R.; EPSTEIN, M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. **Hypertension**. v.26, n.6, p.869-79, 1995.

SPANAKIS, E.K.; GOLDEN, S.H. Race/ethnic difference in diabetes and diabetic complications. **Curr Diab Rep**. v.13, p.814-23, 2013.

SPOSITO, A.C. A interação sinérgica entre dislipidemia e hipertensão arterial. Mecanismos fisiopatológicos e relevância clínica. **Hipertensão**. v.6, n.4, p.153-57, 2003.

SPOSITO, A.C. *et al.* IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**. v.88 (Suppl 1), p.2-19, 2007.

STARY, H.C. *et al.* A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. v.15, n.9, p.1512-31, Sep 1995.

STEIN, J.H. *et al.* 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. **J of the Am Soc of Echocardiography**. v.21, p. 93–111, 2008.

STEIN, O.; THIERY, J.; STEIN, Y. Is there a genetic basis for resistance to atherosclerosis? **Atherosclerosis**. v.160, p.1-10, 2002.

STENVINKEL, P. *et al.* Does persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* increase the risk of atherosclerosis in chronic renal failure? **Kidney Int.** v.55, n.6, p.2531-2, 1999.

STENVINKEL, P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. **Blood Purif.** v.19, n.1, p.53-61, 2001.

_____. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. **Nephrology**. v.11, n.1, p.36-41, 2006.

STEINBERGER, J. *et al.* Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. **Circulation**. v.119, p.628-47, 2009.

STEINL, D.C.; KAUFMANN, B.A. Ultrasound Imaging for Risk Assessment in Atherosclerosis. **Int. J. Mol. Sci.** v. 16, p.9749-69, 2015.

STEVENS, L.A.; LEVEY, A.S. Measurement of kidney function. **Med Clin Am.** v.80, p.457-73, 2005.

STEVENS, L.A. *et al.* Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. **N Engl J Med.** v.354, p.2473-83, 2006.

STEVENS, L.A. *et al.* Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. **Am J Kidney Dis.** v.51, p.395-406, 2008.

STRONG, J.P. *et al.* Coronary heart disease in young black and white males in New Orleans: community pathology study. **Am Heart J.** v.108, p. 747–759, 1984.

SUKHIJA, R. *et al.* Relation of microalbuminuria and coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. **Am J Cardiol.** v.98, n.3, p. 279-81, 2006.

TAKASU, J. *et al.* Relationship between common carotid intima-media thickness and thoracic aortic calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Atherosclerosis**. v.209, n.1, p.142-6, 2010.

TAVARES, C.A.F. **Frequencia da Doença Arterial Coronariana (DAC) e características das placas ateroscleróticas avaliadas pela angiotomografia computadorizada multislice em pacientes diabéticos tipo 2 assintomáticos relacionado ao controle glicêmico.** 2013. 113f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2013.

THOENES, M. *et al.* Albuminuria: pathophysiology, epidemiology and clinical relevance of an emerging marker for cardiovascular disease. **Future Cardiol.**; v.3, n.5, p. 519-24, 2007.

THOM, T. *et al.* Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation.** v.113, p.e85-151, 2006.

TIDMAN, M.; SJOSTROM, P.; JONES, I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. **Nephrol Dial Transplant.** v.23, p.154-60, 2008.

TILLIN, T. *et al.* QRISK2 validation by ethnic group. **Heart.** v.100, n.5, p.437, 2014.

TOMIYAMA H.; YAMASHINA, A. Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. **Circ J.** v.74, n.1, p.24-33, 2010.

TORRES, F.S.; MOREIRA, C.M.; VIANA, F.V. Intima media thickness measurement for cardiovascular risk assesment. **A Bras Hipert.** v.14, n.3, p.167-71, 2007.

TOTH, P.P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. **Int J Clin Pract.** v. 62, n.8, p.1246-54, 2008.

TOUBOUL, P.J. *et al.* Design, baseline characteristics and carotid intima-media thickness reproducibility in the PARC study. **Cerebrovasc Dis.** v.19, p.57-63, 2005.

TOUSOULIS, D. *et al.* New biochemical markers in acute coronary syndromes. **Cur Med Chem.** v.15, n.13, p.1288-96, 2008.

US RENAL DATA SYSTEM. **USRDS 2004 Annual Data Report**, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004.

UCHIDA, K.; GOTOH, A. Measurement of cystatin C and creatinine in urine. **Clin Chim Acta.** v.323, p.121-8, 2002.

URBANIAC, J. *et al.* S-cystatin C formulae or combination of scystatin C and s-creatinine formulae do not improve prediction of GFR. **Nephrol Dial Transplant.** v.23, p.2425-6, 2008.

_____. **USRDS 2011 Annual Data Report**, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2011.

VAN BIESEN, W. *et al.* The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. **Nephrol Dial Transplant.** v.21, p.77-83, 2006.

VAN DAM, M.J. *et al.* Association between increased arterial-wall thickness and impairment in ABCA1-driven cholesterol efflux: an observational study. **Lancet**. v. 359, p.37-42, 2002.

VAN DER VELDE, M. *et al.* Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. **Kidney Int**. v.79, p.1341-52, 2011.

VAZIRI, N.D. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. **Semin Nephrol**. v.24, n. 5, p.469-73, 2004.

VERMA, S. *et al.* A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. **Circulation**. v.106, p.913-9, 2002.

WAGENKNECHT, L.E. *et al.* A Comparison of Risk Factors for Calcified Atherosclerotic Plaque in the Coronary, Carotid and Abdominal Aortic Arteries: The Diabetes Heart Study. **Am J Epidemiol**. v. 166, n.3, p.340-7, 2007.

WANNAMETHEE, S.G.; SHAPER, A.G.; PERRY, I.J. Serum creatinine concentration and cardiovascular disease: A possible marker for increased risk of stroke. **Stroke**. v. 28, p. 557-563, 1997.

WHITTLE, J. *et al.* Black-white differences in severity of coronary artery disease among individuals with acute coronary syndromes. **J Gen Intern Med**. v.17, p.867-873, 2002.

WIEGMAN, A. *et al.* Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. **Lancet**. v.363, p.369-70, 2004.

WILLIAMS, R.R. *et al.* Are the interactions and relations between genetic and environmental factors predisposing to high blood pressure? **Hypertension**, v. 18 (suppl. 1), p. 219–237, 1991.

WILLIAMS, J.E. *et al.* Racial disparities in CHD mortality from 1968–1992 in the state economic areas surrounding the ARIC study communities: Atherosclerosis Risk in Communities. **Ann Epidemiol**. v.9, p.472-480, 1999.

WILLIAMS, J.E. *et al.* Race-Gender Differences in the Association of Trait Anger with Subclinical Carotid Artery Atherosclerosis. **Am J Epidemiol**. v.165, p.1296-1304, 2007.

WONG, N.D. *et al.* Coronary calcium and cardiovascular event risk: evaluation by age and sex-specific quartiles. **Am Heart J**. v.143, p.456–9, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Statistics 2012**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2012.

YANCY, C.W. *et al.* Discovering the full spectrum of cardiovascular disease: Minority Health Summit 2003: executive summary. **Circulation**. v.111, p.1339-49, 2005.

YOKOYAMA, H. *et al.* Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetic patients with microalbuminuria evaluated by intima-media thickness and pulse wave velocity. **Kidney Int.** v.66, p.448-54, 2004.

ZANELLA, M.T. Microalbuminúria: Fator de Risco Cardiovascular e Renal Subestimado na Prática Clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v.50, n.2, p. 313-21, 2006.

ZHANG, L.N.; WILSON, D.W.; CUNHA, V. Endothelial NO synthase deficiency promotes smooth muscle progenitor cells in association with upregulation of stromal cell-derived factor-1alpha in a mouse model of carotid artery ligation. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** v.26, n.4, p. 765-72, 2006.

ANEXOS

ANEXO A

Parecer CEP/HUUFMA com aprovação do Estudo

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

PROJETO DE PESQUISA

Título: PREVRENAL
Área Temática: PREVALÊNCIA DE DOENÇA RENAL CRÔNICA NO MUNICÍPIO DE SÃO LUÍS E EM COMUNIDADES QUILOMBOLAS DE ALCÂNTARA, ESTADO DO MARANHÃO

Pesquisador: NATALINO SALGADO FILHO

Versão: 2

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

CAAE: 01836112.0.0000.5086

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 41492

Data da Relatoria: 22/08/2012

Apresentação do Projeto:

Prevalência da Doença Renal em Adultos - (PREVRENAL) é estimar a prevalência da Doença Renal Crônica (DRC) e de seus fatores de risco, incluindo hipertensão arterial, diabetes e doença cardiovascular associada entre adultos com idade igual ou superior a 18 anos, no município de São Luís (MA) que possui mais de 1.000.000 de habitantes e em Afro-brasileiros, residentes em comunidades quilombolas do município de Alcântara (MA), com população estimada em 12.000 habitantes. Serão entrevistados 1.300 adultos em São Luís e 600 em Alcântara selecionados no processo amostral, nos quais serão aplicados questionários sobre características sociodemográficas e clínicas, e serão realizadas análises laboratoriais séricas e urinárias. Tendo-se em vista a potencialidade para inúmeras investigações relevantes na área renal e cardiovascular em um estudo desta abrangência, será feito o rastreamento de microalbuminúria, albuminúria, creatinina sérica e cistatina C sérica elevadas na população, para estimar de forma precisa a prevalência de DRC, além de caracterizar o perfil sócio-demográfico da população em estudo e investigar fatores associados como doença cardiovascular, diabetes e hipertensão arterial. Os adultos responderão a um questionário que será preenchido pelos investigadores, contendo informações sócio-demográficas sobre atividades físicas, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e atividade laboral. Serão realizadas medidas de peso, altura, circunferência da cintura e pressão arterial. Os exames laboratoriais serão realizados em laboratório de análises clínicas de referência. Será desenvolvido um sistema informatizado para entrada e armazenamento dos dados. Serão estimadas prevalências e respectivos intervalos de confiança da DRC e também das alterações clínicas e laboratoriais investigadas, levando-se em consideração a estratégia de amostra utilizada. A associação entre variáveis demográficas, antropométricas e de hábitos de vida serão investigadas em análises bivariadas, estratificadas e em modelos multivariados. Os testes estatísticos serão aplicados de acordo com a distribuição dos dados e homogeneidade das variâncias dos grupos a serem comparados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a prevalência de doença renal crônica em indivíduos adultos no município de São Luís (MA) e em afrodescendentes residentes em comunidades quilombolas no município de Alcântara (MA).

Objetivo Secundário:

- ζ Caracterizar a população em estudo segundo variáveis econômicas, clínicas e demográficas;
- ζ Determinar o nível de conhecimento sobre a DRC nas populações.
- ζ Realizar estadiamento da Doença Renal Crônica nas populações estudadas, usando-se estimativas da taxa de filtração glomerular baseadas na dosagem de creatinina e cistatina C sérica;
- ζ Identificar a prevalência de situações clínicas associadas, tais como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, anemia, dislipidemia, síndrome metabólica e risco cardiovascular;
- ζ Avaliar parâmetros ecocardiográficos e estudos com ecodoppler das artérias renais;
- ζ Identificar os fatores de risco associados à DRC;
- ζ Determinar um score de risco para diagnóstico e progressão da DRC nos grupos estudados; Avaliar os determinantes socioculturais relacionados a ocorrência de doenças renais nas populações;

ζ Caracterizar o perfil genético da população e correlacionar os achados com o diagnóstico e a progressão da DRC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos apresentados podem ser relacionados à coleta de sangue com presença de sangramento e hematomas o que está esclarecido no TCLE.

Benefícios:

O resultado do estudo poderá trazer benefícios relacionados ao sujeito e à comunidade científica e subsídios para a política do SUS. Para o sujeito destaca-se o diagnóstico precoce e prevenção da rápida progressão para estágios finais da doença renal. Outros benefícios destacam-se: Obtenção de dados epidemiológicos mais precisos sobre a DRC no Município de São Luís e em população Afro-brasileira, tendo por base as comunidades quilombolas no município de Alcântara-MA; Obtenção de dados que possam subsidiar a formulação, redimensionamento e elaboração de políticas públicas, planos e programas sociais; Educação às famílias para o reconhecimento precoce de DRC, alertando para outras doenças que levam a DRC; Formação de uma equipe de Médicos, Enfermeiros, Nutricionistas capacitados em educação e prevenção de DR. Desenvolvimento de ações de produção acadêmico-científicas que visem subsidiar propostas concretas e exequíveis de transformação da sociedade local; Produção e divulgação do conhecimento científico e técnico, por meio de publicações ou outras formas de comunicação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo prospectivo, longitudinal realizado com indivíduos maiores de 18 anos no município de São Luís e em uma comunidade de Quilombolas no município de Alcântara - MA. A amostra probabilística cujo delineamento será em estágios múltiplos que constará de seleção dos setores censitários, sorteios dos domicílios. Todos os moradores adultos dos domicílios sorteados. A amostra será constituída por todos moradores maiores de 18 anos. O tamanho da amostra total de indivíduos foi estimado, baseado na expectativa de prevalência de DRC de 15% com um erro amostral de 2%, para um nível de confiança de 95%, totalizando 1224 indivíduos em São Luís/MA, em Alcântara/MA será considerado um erro amostral de 3%, totalizando 544 indivíduos, aproximando - se para 800. Serão excluído os portadores de doença crônica (câncer em tratamento ou síndrome da imunodeficiência adquirida), doença hematológica (doenças linfoproliferativas), doença auto-imune, infecção (sistêmica ou do trato genito-urinário), doença renal crônica ou aguda em terapia dialítica, e aqueles em uso de medicações imunossupressoras ou com distúrbios tireoidianos, baseado na história clínica e exame físico dos indivíduos. A coleta de dados será por meio de um questionário contendo informações demográficas básicas (idade, sexo, etnia, estado conjugal e migração); características socioeconômicas (escolaridade, ocupação, relação de trabalho, renda); hábitos pessoais de vida (tabagismo, etilismo, tipos de dieta e exercícios físicos); dados clínicos; estado de controle da pressão arterial; doenças progressas relacionadas com os sistemas cardiovascular, renal e respiratório; consumo de medicamentos e uso de serviços de saúde. O nível de atividade física será mensurado pelo questionário internacional de atividade física na versão curta (IPAQ), proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como instrumento mundial para determinar o nível de atividade física populacional. Para as medidas antropométricas O peso será aferido em balança eletrônica com capacidade de até 150kg e precisão de 50 g. A estatura será aferida em duplicata, utilizando-se antropômetro portátil com precisão de 0,1 cm (admitindo-se variação máxima de 0,5 cm entre as duas medidas. Os dados coletados serão armazenados em um banco de dados no programa EPI INFO 2000. Para análise das variáveis quantitativas será utilizada média e desvio padrão e as qualitativas por frequências e porcentagens. O teste Shapiro Wilk será usado para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas. Para identificarmos quais os fatores estudados estão associados com presença de DRC será utilizada a análise bivariada com estimativa de razão de prevalência não ajustada e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As variáveis independentes que apresentarem significância inferior a 0,20 (pvalor 0,20) serão consideradas no modelo final, ou seja, no ajuste de variáveis potencialmente confundidoras por meio da técnica de regressão logística multivariada realizada passo a passo. Os dados serão analisados no programa estatístico STATA 10.0. O estudo tem como proposta o início com estudo piloto em 07/12 e finalização em 04/14.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta - se constituído por: projeto (introdução, metodologia, riscos e benefícios coleta de dados, análise, cronograma, cronograma, orçamento financeiro), folha de rosto e TCLE, Lattes dos pesquisadores e carta de anuência dos membros da equipe executora. O protocolo portanto apresenta os requisitos necessário para a realização com metodologia adequada para o alcance dos objetivos.

Recomendações:

Não Há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo atendeu às solicitações e apresenta os requisitos necessário para a realização atendendo a Resolução 196/96 e suas complementares.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer apreciado e aprovado pelo Colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa do HUUFMA em reunião do dia 22.06.12.

Na data de emissão desse parecer estavam pendentes os pareceres de algumas co-participantes. As mesmas deverão ser apresentadas antes do início do projeto.

22 de Junho de 2012

Assinado por:

Dorlene Maria Cardoso de Aquino

APENDICE B

Confirmação da Submissão do Artigo

Bem-vindo Dyego José de Araújo Brito. [\[Sair\]](#)
Perfil acessado: Autor

Home Envio de Artigos Artigos Caixa de Mensagens Alteração Cadastral Contato Formulários

@arquivos ONLINE
SEA - Sistema de Envio de Artigos

Enviar Artigo (Edição)

Artigos por Status: **Pesquisar**

Nº do Artigo	Título	Enviado em	Status
7618	Prevalence of coronary atherosclerosis, evaluated from multislice tomography, in hypertensive afrodescendant of quilombo remnants communities.	16/02/2016 01:52:05	Revisão

Nº do Artigo: **Anterior** **Próximo**

Mostrando de 1 até 1 de 1 registros

© 2016 - Sociedade Brasileira de Cardiologia.