

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PAULO HENRIQUE NUNES PEREIRA**

**AVALIAÇÃO DE ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM PACIENTES COM  
ELEVAÇÃO ISOLADA DE COLESTEROL NÃO-HDL**

**BRASILIA**

**2018**

**PAULO HENRIQUE NUNES PEREIRA**

**AVALIAÇÃO DE ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM PACIENTES COM  
ELEVAÇÃO ISOLADA DE COLESTEROL NÃO-HDL**

Dissertação para a obtenção do título de  
Mestre em Ciências Médicas pelo Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Médicas da  
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antibas Atik

BRASÍLIA

2018

**PAULO HENRIQUE NUNES PEREIRA**

**AVALIAÇÃO DE ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM PACIENTES COM  
ELEVAÇÃO ISOLADA DE COLESTEROL NÃO-HDL**

Dissertação para a obtenção do título de  
Mestre em Ciências Médicas pelo Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Médicas da  
Universidade de Brasília.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Fernando Antibas Atik  
Presidente  
Universidade de Brasília - UnB

---

Prof. Dr. Daniel França Vasconcelos  
Titular  
Universidade de Brasília - UnB

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Juliana Ascensão de Souza  
Titular  
Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Iruena Moraes Kessler  
Suplente  
Universidade de Brasília - UnB

*Dedico este trabalho à todos que sempre acreditaram e depositaram sua confiança em mim, auxiliando e estimulando meu contínuo crescimento profissional; sobretudo à minha esposa Andrea e meus filhos Paulo Henrique e Carlos Henrique, que são a razão de tudo que me proponho a fazer de melhor.*

## **AGRADECIMENTOS**

À minha esposa Andrea, que sempre foi uma grande companheira e esteve ao meu lado, apoiando-me em todas as minhas decisões e incentivando-me nos momentos em que pensei em desistir.

Aos meus filhos Paulo Henrique e Carlos Henrique que são o motivo de tudo que faço, por compreenderem e respeitarem minhas ausências em tantos momentos.

À minha mãe Odete, que nunca mediu esforços para que eu me tornasse médico e torce por mim até hoje, celebrando minhas conquistas com muita alegria.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Antibas Atik, pelas orientações e paciência comigo durante a condução dessa pesquisa.

A todos os grandes mestres que passaram pela minha vida, ensinando-me não só o amor à medicina, como também o desejo de transmitir meus conhecimentos aos que pretendem trilhar os mesmos caminhos.

Às médicas Marielhe Maciel e Fernanda Pimenta, que me auxiliaram na coleta de dados que embasou essa pesquisa, pela disponibilidade e boa vontade com que se doaram para me ajudar a realizar esse sonho.

A todos os meus amigos do Hospital da Força Aérea de Brasília por toda amizade a mim dedicada, tornando-se a família que construí nessa cidade.

“A quem me pergunta se sou otimista ou pessimista, respondo que o meu conhecimento é de pessimista, mas a minha vontade e a minha esperança são de otimista”.

Albert Schweitzer

## RESUMO

**Introdução:** As doenças cardiovasculares são uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade no mundo inteiro, sendo a dislipidemia um dos fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, que é o substrato dessas doenças. O colesterol não-HDL é a fração do colesterol que inclui todo o colesterol das partículas potencialmente aterogênicas e seu controle passou a fazer parte das medidas de prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares.

**Objetivo:** Correlacionar os vários padrões de alteração do colesterol com a espessura mediointimal das carótidas, como forma de estratificação não invasiva do risco cardiovascular, analisando se os pacientes com elevação isolada de colesterol não-HDL têm comportamento semelhante aos demais pacientes com fatores de risco já consagrados. **Metodologia:** Foram selecionados para o estudo militares submetidos a inspeção de saúde no Hospital de Força Aérea de Brasília no período de maio de 2016 a fevereiro de 2017, separando-os em três grupos: um grupo com elevação isolada de colesterol não-HDL, outro, com níveis de colesterol normal, que foi considerado o grupo controle deste estudo e um grupo com elevação de colesterol LDL ou HDL baixo. Posteriormente, foram analisados os exames de ultrassonografia de carótidas a que esses pacientes foram submetidos e coletadas informações sobre a espessura mediointimal das carótidas, sendo realizada estratificação do risco cardiovascular, conforme tabela do estudo CAPS para determinar o risco de cada grupo desenvolver doenças cardiovasculares.

**Resultados:** Foram selecionados para esse estudo 427 pacientes divididos nos três grupos estudados. Os valores de colesterol foram em média de 118,1 mg/dl para o LDL colesterol; de 49,4 mg/dl para o HDL colesterol e de 141,7 mg/dl para o não-HDL colesterol. A espessura mediointimal (EMI) das carótidas foi de 0,71 mm em média e uma pequena porcentagem dos pacientes apresentou placas ateroscleróticas diagnosticadas pelo ultrassom. Os pacientes do grupo normal foram em sua maioria estratificados como de risco cardiovascular intermediário (41,3%), sendo esse valor maior que o dos pacientes do grupo LDL alto/HDL baixo (35,8%); enquanto que os que foram estratificados como de alto risco no grupo não-HDL elevado (46%), aproximaram-se do grupo LDL alto/HDL baixo (37,1%). A idade foi o único fator independente na alteração da espessura mediointimal das carótidas e houve uma tendência do grupo não-HDL, quando comparado ao grupo normal, de apresentar aumento dos valores da EMI das carótidas. **Conclusão:** Os grupos estudados não apresentaram maior risco independente. O grupo não-HDL elevado apresentou uma tendência maior de ocorrência de eventos em relação ao grupo com níveis de colesterol normais e comportamento semelhante ao grupo LDL alto/HDL baixo. A idade foi o único fator de risco independente de eventos.

**Palavras-chave:** doenças cardiovasculares, dislipidemia, espessura mediointimal de carótidas, colesterol não-HDL.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases are one of the most important causes of morbidity and mortality worldwide, with dyslipidemia being one of the risk factors for the development of atherosclerosis, which is the substrate of these diseases. Non-HDL cholesterol is the fraction of cholesterol that includes all cholesterol from potentially atherogenic particles and its control has become part of the primary and secondary prevention measures of cardiovascular diseases. **Objective:** To correlate the different patterns of cholesterol change with the median intimal thickness of the carotid arteries as a non-invasive stratification of cardiovascular risk, analyzing whether patients with isolated elevation of non-HDL cholesterol had a similar behavior to the other patients with risk factors already established. **Methods:** We selected for the study military personnel undergoing health inspection at the Brasília Air Force Hospital from May 2016 to February 2017, separating them into three groups: one group with isolated elevation of non-HDL cholesterol, another group with normal cholesterol levels, which was considered the control group of this study and a group with elevated LDL or low HDL cholesterol. Afterwards, the carotid ultrasound examinations were analyzed and the information was collected on the average thickness of the carotid arteries. The cardiovascular risk stratification was performed according to the CAPS study table to determine the risk of each group developing cardiovascular diseases. **Results:** For this study 427 patients were divided into three groups. Cholesterol values were on average 118.1 mg / dl for LDL cholesterol; of 49.4 mg / dl for HDL cholesterol and 141.7 mg / dl for non-HDL cholesterol. The median intimal thickness (EMI) of the carotid arteries was 0.71 mm on average and a small percentage of the patients had atherosclerotic plaques diagnosed by ultrasound. The patients in the normal group were mostly stratified as intermediate cardiovascular risk (41.3%), which was higher than that of the patients in the high LDL / low HDL group (35.8%); while those who were stratified as high-risk in the high non-HDL group (46%), were close to the low HDL / HDL group (37.1%). Age was the only independent factor in the change in the median intimal thickness of the carotid arteries and there was a tendency of the non-HDL group, when compared to the normal group, to present an increase in carotid EMI values. **Conclusion:** The groups studied did not present a higher independent risk. The high non-HDL group showed a greater tendency to occur in relation to the group with normal cholesterol levels and similar behavior to the high LDL / low HDL group. Age was the only independent risk factor for events.

**Keywords:** cardiovascular diseases, dyslipidemia, median intimal carotid thickness, non-HDL cholesterol.



## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Acurácia dos parâmetros da análise multivariada na predição de risco pela Curva ROC

30

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

<b>Tabela 1:</b> Dados clínicos e complementares dos pacientes	25
<b>Tabela 2:</b> Diferenças entre os grupos do estudo	26
<b>Tabela 3:</b> Distribuição dos níveis de risco pela ultrassonografia das carótidas	27
<b>Tabela 4:</b> Correlação entre os grupos de estudo e os graus de risco	28
<b>Tabela 5:</b> Análise de regressão logística ordinal: determinantes de risco de eventos pela ultrassonografia das carótidas	29

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**EMI** – Espessura mediointimal

**HAS** – Hipertensão arterial sistêmica

**DM** – Diabetes Mellitus

**DLP** – Dislipidemia

**IAM** – Infarto Agudo do Miocárdio

**DAC** – Doença do Aparelho Circulatório

**DCV** – Doença cerebrovascular

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	13
<b>3 OBJETIVO</b> .....	14
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	15
4.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO .....	15
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	15
4.3 CASUÍSTICA .....	16
4.4 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO .....	16
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	17
<b>5 RESULTADOS</b> .....	19
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	21
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	24
<b>8 TABELAS</b> .....	25
<b>9 FIGURAS</b> .....	30
<b>10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	31

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares permanecem como uma causa importante de morbidade e mortalidade no mundo inteiro, a despeito de todo arsenal terapêutico disponível atualmente. No Brasil, assim como em outros países, as doenças crônicas não transmissíveis ainda são o problema de saúde de maior magnitude, responsáveis por 72% das causas de óbito, com destaque para as doenças do aparelho circulatório (DAC), as quais atingem índices de mortalidade de 31,3%<sup>2</sup>.

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre<sup>1</sup>. A formação da placa aterosclerótica inicia-se após a lesão do endotélio vascular devida a diversos fatores de risco como dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes mellitus e tabagismo<sup>1</sup>.

A maioria dos estudos que avaliaram o impacto do tratamento sobre os fatores de risco cardiovascular e os estudos com fármacos, basearam-se em análises de colesterol total e LDL. O benefício clínico da utilização de outras medidas como o colesterol não-HDL, embora seja lógico, ainda não foi totalmente estabelecido na prática, permanecendo até hoje como mais consagradas e utilizadas as tradicionais medidas de CT e LDL<sup>1</sup>.

O colesterol não-HDL é a fração do colesterol que inclui todo o colesterol existente nas partículas potencialmente aterogênicas (LDL e partículas remanescentes de VLDL) e exclui aquele presente na HDL, fração considerada protetora<sup>3</sup>. Sendo assim, o colesterol não-HDL pode fornecer melhor estimativa do risco em comparação com o LDL, principalmente nos casos de hipertrigliceridemia associada ao diabetes, à síndrome metabólica ou à doença renal<sup>1</sup>, sendo inclusive sugerido por alguns autores que o mesmo poderia substituir o LDL-colesterol não apenas como ferramenta de triagem inicial do risco cardiovascular, mas também no acompanhamento da resposta terapêutica.

Esses dados vêm sendo confirmados por estudos recentes realizados em todo o mundo, fazendo com que níveis ideais de colesterol não-HDL venham sendo incluídos dentre as metas terapêuticas a serem atingidas em pacientes com fatores de risco cardiovascular ou doença aterosclerótica manifesta.

## 2 JUSTIFICATIVA

Apesar dos trabalhos e estudos que estão sendo realizados, recentemente, demonstrarem cada vez mais a importância do colesterol não-HDL na fisiopatologia da aterosclerose, a medida dessa fração do colesterol ainda necessita de mais estudos que corroborem sua importância, para que seja incorporada à prática clínica sua utilização rotineira como parte da estratificação de risco cardiovascular e seu controle efetivo através de medidas não-farmacológicas e farmacológicas, para redução de eventos clínicos fatais e não fatais.

### **3 OBJETIVO**

Esse estudo teve como objetivo geral correlacionar os vários padrões de alterações do colesterol e suas frações com a espessura mediointimal das carótidas, auxiliando assim na estratificação não invasiva do risco cardiovascular e na utilização de medidas de prevenção primária das doenças cardiovasculares.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

Estudo de Coorte, observacional, retrospectivo, realizado no Hospital de Força Aérea de Brasília, no qual foram analisados os resultados de dosagem de lipidograma em pacientes submetidos a inspeção de saúde nessa instituição, no período de maio de 2016 a fevereiro de 2017. Posteriormente, foi analisada a mensuração da espessura mediointimal das artérias carótidas, dentre os pacientes que apresentaram elevação isolada de colesterol não-HDL, elevação de colesterol LDL ou níveis baixos de colesterol HDL, assim como pacientes com níveis de colesterol dentro dos limites normais, os quais foram tratados como um grupo controle.

Esse estudo foi submetido ao comitê de ética do Hospital de Força Aérea de Brasília e aprovado pelo mesmo. Como todas as informações foram coletadas através da análise de prontuários e de sistemas de emissão de laudos de ultrassonografia, não foi necessária a obtenção de termo de consentimento informado por parte dos pacientes incluídos no mesmo.

### 4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram considerados como aptos para fazerem parte do estudo, os pacientes com idade entre 35 e 65 anos; independente de sexo, raça e condição socioeconômica, que apresentaram alteração nos fatores de risco já citados, incluindo os portadores de hipertensão arterial sistêmica; tabagistas; obesos ou com sobrepeso, de acordo com a classificação pelo índice de massa corpórea (IMC) calculado pela fórmula: peso/altura<sup>(2)</sup>; sedentários ou com história familiar de doença aterosclerótica precoce.

Foram excluídos do estudo pacientes portadores de diabetes mellitus; pacientes que já tinham diagnóstico de doença cardiovascular manifesta (doença arterial coronária, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica) e os que já estavam em tratamento medicamentoso para DLP por serem considerados de mais



alto risco e, conseqüentemente, já necessitem de intervenções para o tratamento de sua doença conforme as evidências clínicas atuais.

#### 4.3 CASUÍSTICA

São realizadas em média, mensalmente, no Hospital de Força Aérea de Brasília, 300 inspeções de saúde de militares. No período de análise e coleta de dados foram realizadas 2.000 inspeções de saúde. Considerando-se os critérios de inclusão e exclusão propostos no estudo, chegou-se a um número de 427 pacientes distribuídos entre os três grupos que foram comparados.

#### 4.4 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

A estratificação individual do risco cardiovascular foi baseada na mensuração da espessura mediointimal de carótida, de acordo com a tabela do estudo CAPS, que leva em consideração idade e sexo, determinando como pacientes de risco alto os que apresentaram medida superior ao percentil 75<sup>4</sup> ou a presença de placas ateroscleróticas, independente do grau de obstrução da luz arterial que as mesmas determinem<sup>11</sup>; risco intermediário os que apresentaram medida entre os percentis 50 e 75 e risco baixo os que apresentaram medida da espessura mediointimal abaixo do percentil 50.

A técnica utilizada para mensuração da espessura mediointimal das carótidas foi a preconizada na Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para a quantificação, pelo ultrassom, da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais.

A mesma determina que a medida seja realizada na parede mais distante ao transdutor, utilizando-se o caliper do aparelho de ultrassom, com a colocação do cursor nas interfaces íntima-lúmen e média-adventícia, com o resultado final sendo obtido através de uma média de 5 medidas, feitas no centímetro distal à carótida comum e proximalmente ao divisor de fluxo, referido como bifurcação ou bulbo carotídeo.

Os exames de ultrassonografia de carótidas foram realizados em aparelho da marca GE, modelo Vivid I, sendo utilizado transdutor linear, com imagem fundamental ao modo bidimensional, sem utilização de zoom e com a frequência do transdutor acima de 7 MHz. A imagem foi analisada no eixo longitudinal do vaso, onde o segmento arterial é mais perpendicular ao feixe de ultrassom, com ajuste adequado de ganho e com profundidade entre 3 e 4 cm.

A coleta do sangue submetido à análise laboratorial foi feita com os pacientes estando em jejum de 12 horas, conforme preconizado pelas instruções reguladoras das inspeções de saúde na Aeronáutica. Os níveis das frações de colesterol utilizados como limite de corte para inclusão no estudo foram: LDL colesterol  $\geq$  a 130 mg/dl; não-HDL colesterol  $\geq$  a 130 mg/dl e HDL colesterol  $<$  que 40 mg/dl em homens e 50 mg/dl em mulheres.

O valor do colesterol LDL foi determinado através da utilização da equação de Friedewald (colesterol total – colesterol HDL – triglicerídeos/5) e o do colesterol não-HDL foi calculado pela diferença entre o colesterol total e o HDL. Após a seleção dos pacientes e a divisão nos três grupos de estudo, respeitando os critérios de inclusão e exclusão, foi feito levantamento no sistema de laudos do serviço de radiologia do Hospital de Força Aérea de Brasília para coleta dos dados referentes à mensuração da espessura mediointimal das carótidas, a qual foi realizada conforme as orientações da diretriz citada previamente. Posteriormente os dados coletados foram tabulados em planilhas do programa Excel, sendo então submetidos à análise estatística.

#### 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas estão representadas por frequências e percentagens e as contínuas por médias e desvio padrão. Aquelas com distribuição não normal estão representadas por meio de medianas.

O desfecho principal do estudo é simples, consistindo do aumento da espessura mediointimal das carótidas. Os pacientes foram divididos em três grupos: um grupo de estudo com elevação isolada de colesterol não-HDL, um grupo de

estudo com elevação de colesterol LDL e/ou redução de colesterol HDL, e finalmente um grupo controle com valores de colesterol normais.

Os grupos foram comparados com relação aos perfis de fatores de risco cardiovascular e ao desfecho principal. Inicialmente, estabeleceram-se diferenças demográficas, clínicas e laboratoriais entre os grupos, utilizando-se análise univariada pelos testes de qui quadrado e T de Student, quando indicados. Os fatores de risco de ocorrência de doença cardiovascular subclínica, definida pelo desfecho principal, foram determinados por regressão logística multivariada, sendo a alocação dos grupos incluída na análise.

Foi utilizada a técnica “*stepwise backward*”, tendo sido determinados fatores independentes de risco de maior espessura mediointimal. A discriminação do modelo foi determinada pela curva ROC.

## 5 RESULTADOS

No período de maio de 2016 a fevereiro de 2017, foram estudados 427 pacientes, sendo 343 (80,3%) do sexo masculino, com idade média de  $43,5 \pm 6,3$  anos. As características clínicas e laboratoriais estão descritas na tabela 1. A maioria era da raça branca, equivalendo a 66,7% da população estudada, enquanto que indivíduos da raça negra foram apenas 8,9% do total.

Os valores de colesterol total foram em média de  $191,3 \pm 32,9$  mg/dl; de LDL colesterol de  $118,1 \pm 30,5$  mg/dl; de HDL colesterol de  $49,4 \pm 12$  mg/dl; de triglicerídeos de  $120,3 \pm 69,5$  mg/dl e de colesterol não-HDL de  $141,7 \pm 35,2$  mg/dl; ressaltando que essa foi a única medida que ficou acima dos níveis determinados como normais pelas diretrizes. Os valores de glicemia foram de  $95,7 \pm 18,4$  mg/dl e a creatinina sérica foi de  $1,0 \pm 0,2$  mg/dl. Dentre os pacientes estudados a prevalência de hipertensão arterial foi de 34,9% e de tabagismo 17,3%.

Com relação ao ultrassom das artérias carótidas uma pequena taxa dos pacientes (5,6%) apresentou placas ateroscleróticas, enquanto que ao analisar-se a medida da espessura mediointimal foi encontrada uma média de  $0,71 \pm 0,15$  mm, tanto para o lado direito quanto para o esquerdo.

Os valores da EMI das carótidas foram analisados individualmente para que se definisse o risco de cada paciente do estudo, de acordo com a tabela do estudo CAPS, a qual estratifica o risco conforme a idade e o sexo do paciente. É importante ressaltar que a diretriz brasileira adota como medida de corte para determinar um risco cardiovascular aumentado valores acima de 1,0 mm. Sendo assim, a média da EMI encontrada nesse estudo, ficou abaixo dos valores determinados pela referida diretriz.

De acordo com os critérios pré-estabelecidos de alteração do colesterol e suas frações, encontram-se três grupos distintos: 150 pacientes com níveis de frações do colesterol normais, considerado o grupo controle desse estudo, foram comparados com 151 pacientes com LDL-colesterol elevado ou HDL-colesterol baixo e 126 pacientes com não-HDL colesterol elevado, conforme descrito na tabela 2.

Nessa mesma tabela pode-se analisar as diferenças encontradas entre os grupos do estudo, sendo que a creatinina sérica e a glicemia de jejum apresentaram valores menores no grupo normal. Os valores de colesterol total, das frações do colesterol e dos triglicerídeos também se mostraram diferentes, porém essa diferença estava prevista dentro da divisão proposta entre os grupos.

Com relação à presença de placa aterosclerótica não houve diferença significativa entre os três grupos, com uma incidência muito baixa dessa alteração. Porém, houve diferença significativa na medida da EMI das carótidas entre cada grupo, mesmo assim sendo considerada normal de acordo com os critérios adotados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, fato que reforça a necessidade de adotar um critério diferente para a estratificação de risco de cada indivíduo, o que foi feito utilizando-se a tabela do estudo CAPS, conforme já descrito anteriormente.

A tabela 3 demonstra que para a população geral, quase 75% eram de risco intermediário ou alto, sendo que a população era semelhante. Além disso, também, observou-se uma concordância entre os níveis de risco quando analisadas as duas carótidas. Quando os grupos foram analisados individualmente, observou-se que os pacientes do grupo normal foram em sua maioria de risco intermediário (41,3%), superior aos pacientes com LDL alto/HDL baixo (35,8%); enquanto que os pacientes do grupo não-HDL elevado tiveram uma maior porcentagem de risco alto (46%), aproximando-se do grupo LDL alto/HDL baixo (37,1%), conforme mostra a tabela 4.

Os dados apresentados na tabela 5 mostram através de análise de regressão logística ordinal que a idade foi o único fator independente na alteração da EMI das carótidas ( $p: 0,0442$ ), havendo uma tendência no grupo não-HDL, quando comparado ao grupo controle composto de indivíduos com níveis de colesterol normais, de apresentar aumento dos valores da EMI ( $p: 0,0553$ ).

Pela análise multivariada, nos pacientes de risco baixo e intermediário, a ultrassonografia de carótidas foi um método pobre, na população estudada, em prever risco cardiovascular, sendo significativo apenas nos pacientes de risco alto, conforme demonstrado na figura 1.

## 6 DISCUSSÃO

A aterosclerose é uma doença que origina graves complicações cardiovasculares e cerebrais, havendo um interesse permanente em sua detecção precoce e não invasiva, principalmente por se tratar de doença que evolui assintomática por longos períodos, sendo, muitas vezes, a sua primeira manifestação um evento cardiovascular, que pode gerar sequelas limitantes. Sendo assim, um diagnóstico precoce e a adoção de medidas preventivas mais agressivas em indivíduos predispostos, pode levar a uma redução de eventos fatais e não fatais.

A associação entre o aumento da EMI das carótidas e as doenças cardiovasculares vem sendo estudada há décadas, havendo vários estudos longitudinais que associaram essa medida com eventos cardiovasculares. Sabe-se também que os fatores de risco cardiovasculares tradicionais estão associados ao aumento da EMI, principalmente quando se considera a medida na artéria carótida comum. Porém, existe divergência de opiniões sobre a utilização da medida da EMI na prática clínica.

Nambi e cols.<sup>17</sup> demonstraram no estudo ARIC que o uso da medida da EMI teve impacto adicional aos fatores de risco tradicionais para predição de risco cardiovascular, enquanto que uma meta-análise que incluiu estudos com populações e técnicas de medidas distintas, demonstrou que adicionando-se a medida da EMI aos escores clínicos de estratificação de risco, houve apenas um modesto aumento na reclassificação em indivíduos de risco intermediário<sup>18</sup>, dados que reforçam os achados da presente pesquisa, no qual apenas nos pacientes de risco alto a ultrassonografia das carótidas demonstrou eficácia em predizer risco.

Estudos ainda mais recentes concluem que a medida da EMI não adiciona benefícios na estratificação do risco cardiovascular dos pacientes. Zhang e cols.<sup>22</sup> citam que o uso clínico dessa técnica pode ser limitado, já que a adição da medida da EMI aos fatores de risco tradicionais, não trouxe incrementos na predição de risco de eventos cardiovasculares na população em geral. Os mesmos pesquisadores ressaltam ainda que o uso de ressonância nuclear magnética para

estudo da parede da artéria carótida pode ter uma utilidade clínica maior quando comparado às medidas realizadas pela ultrassonografia.

Já uma análise do estudo MESA (*Multi-Ethnic Study os Atherosclerosis*) feita por Gepner e cols. que comparou a presença de placa aterosclerótica, a espessura mediointimal da carótida e o escore de cálcio coronário, comprovou que em adultos sem doença cardiovascular estabelecida, a presença de cálcio em artérias coronárias melhora a predição de desenvolvimento de doença aterosclerótica, quando comparado à presença de placa ou aumento da EMI das carótidas<sup>24</sup>. Por outro lado, a presença de placa carotídea, por ser uma manifestação da aterosclerose, parece ser um preditor mais forte de risco cardiovascular, quando comparada à medida da EMI da carótida.

Uma meta-análise onde foram incluídos onze estudos populacionais com mais de 54 mil pacientes, corroborou que a placa carotídea teve maior acurácia diagnóstica como preditor de IAM quando comparada à EMI<sup>19</sup>.

Em sua última atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, publicada em 2017, a Sociedade Brasileira de Cardiologia recomendou que o diagnóstico de doença aterosclerótica subclínica seja feito apenas pela presença de placas ateroscleróticas detectadas pela ultrassonografia das carótidas, não citando o uso da EMI<sup>20</sup>. Entretanto, em nosso estudo a presença de placas ateroscleróticas foi de baixa incidência e sem relevância estatística, não representando fator de risco adicional, o que pode ser atribuído ao número de pacientes estudados, bem inferior aos números relatados na meta-análise citada.

A dislipidemia é um fator de risco clássico para o desenvolvimento da aterosclerose, havendo vários estudos que demonstraram relação entre o aumento de colesterol e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O aumento de LDL colesterol ou níveis reduzidos de colesterol HDL são consagrados como as principais alterações que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças. Mais recentemente o colesterol não-HDL, que representa a fração do colesterol nas proteínas plasmáticas, exceto a HDL, e que, especialmente em indivíduos com triglicerídeos elevados, estima a quantidade de lipoproteínas aterogênicas circulantes no plasma, vem sendo cada vez mais valorizado como um fator de risco a ser melhor estudado.

Na atualização da diretriz brasileira de dislipidemia e controle da aterosclerose, publicada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia em 2017, metas de controle dos níveis de não-HDL colesterol foram estipuladas com o objetivo de prevenir o desenvolvimento da aterosclerose, levando à redução de eventos cardiovasculares<sup>20</sup>.

Também foi demonstrado em diversos estudos populacionais que o não-HDL colesterol é um melhor marcador do risco de DAC do que o LDL colesterol isoladamente. Em indivíduos submetidos a tratamento com estatinas, os valores de LDL colesterol, não-HDL colesterol e Apo B foram associados ao desenvolvimento de eventos cardíacos maiores, porém a força dessa associação foi maior para o colesterol não-HDL<sup>21</sup>.

Na população que estudamos o grupo composto por pessoas que tinham elevação isolada do colesterol não-HDL apresentou apenas uma tendência a um maior risco cardiovascular, quando comparado ao grupo normal, de acordo com a medida da EMI das carótidas. Esse fato pode ser atribuído ao número de indivíduos alocados no estudo.

Em uma amostra mais significativa esses valores poderiam ser mais elevados, corroborando os dados encontrados na literatura. Porém é importante ressaltar que o grupo não-HDL elevado apresentou comportamento semelhante ao do grupo LDL alto/HDL baixo, reforçando que a elevação isolada do colesterol não-HDL pode significar um maior risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares, conforme relatos de Virani<sup>23</sup>.

Enquanto a elevação isolada do colesterol não-HDL não demonstrou ser um forte preditor de eventos na população avaliada nesse estudo, a idade foi um fator independente de ocorrência de eventos, quando se analisa a espessura mediointimal das carótidas para estratificação de risco cardiovascular.

Dados dos estudos de Framingham demonstram que a idade é um fator de risco independente para o desenvolvimento da aterosclerose e consequentemente, doença isquêmica do coração, sendo fundamental a modificação e controle de fatores de risco coexistentes para redução de eventos cardiovasculares.



## 7 CONCLUSÃO

A idade foi um fator de risco independente na ocorrência de eventos. Os grupos estudados não apresentaram maior risco independente. O grupo não-HDL alto apresentou uma tendência maior de ocorrência de eventos em relação ao grupo com níveis de colesterol normais.

O grupo não-HDL alto teve comportamento semelhante ao grupo LDL alto/HDL baixo, demonstrando que esses indivíduos apresentam maior chance de desenvolverem doença cardiovascular quando comparados a indivíduos com níveis de colesterol normais, necessitando uma intervenção mais agressiva para redução de eventos.

A realização de um estudo utilizando métodos diagnósticos como o escore de cálcio coronário, que apresenta melhor acurácia para estratificação do risco cardiovascular e com uma população maior deve ser incentivado para que se obtenham melhores resultados, os quais possam ser incluídos de maneira efetiva na prática clínica, objetivando redução mais agressiva de eventos cardiovasculares em prevenção primária.

## 8 TABELAS

**Tabela 1 – Dados clínicos e complementares dos pacientes**

	N (427)	%
Sexo masculino	343	80,3
Idade (anos $\pm$ dp)	43,5 $\pm$ 6,3	
Raça		
Branca	285	66,7
Parda	104	24,3
Negra	38	8,9
Hipertensão arterial	149	34,9
Tabagismo	74	17,3
Creatinina sérica (mg/dl)	1 $\pm$ 0,2	
Glicemia de jejum (mg/dl)	95,7 $\pm$ 18,4	
Colesterol total (mg/dl)	191,3 $\pm$ 32,9	
Colesterol LDL (mg/dl)	118,1 $\pm$ 30,5	
Colesterol HDL (mg/dl)	49,4 $\pm$ 12	
Colesterol não HDL (mg/dl)	141,7 $\pm$ 35,2	
Triglicérides (mg/dl)	120,3 $\pm$ 69,5	
Ultrassonografia de carótidas		
Presença de placa	24	5,6
Espessura médio intimal direita (mm)	0,71 $\pm$ 0,15	
Espessura médio intimal esquerda (mm)	0,71 $\pm$ 0,15	

Fonte: autor, 2018.

**Tabela 2 – Diferenças entre os grupos de estudo**

	<b>Normal (N=150)</b>	<b>LDL alto/HDL baixo (N=151)</b>	<b>Não HDL alto (N=126)</b>	<b>P</b>
Sexo masculino	98 (65,3%)	135 (89,4%)	110 (87,3%)	<0,0001
Idade (anos ± dp)	42,4 ± 6,3	44,3 ± 6,3	43,7 ± 6,1	0,03
Raça				
Branca	96 (64%)	100 (66,2%)	89 (70,7%)	
Parda	42 (28%)	37 (24,5%)	25 (19,8%)	
Negra	12 (8%)	14 (9,3%)	12 (9,5%)	
Hipertensão arterial	40 (26,7%)	58 (38,4%)	51 (40,5%)	0,02
Tabagismo	23 (15,3%)	32 (21,2%)	19 (15,1%)	0,3
Creatinina sérica (mg/dl)	0,93 ± 0,18	1,01 ± 0,16	1,01 ± 0,17	<0,0001
Glicemia de jejum (mg/dl)	92,6 ± 11,2	100,1 ± 27,5	94,1 ± 8,2	0,0009
Colesterol total (mg/dl)	166,3 ± 16,7	213,4 ± 38,8	194,6 ± 14,4	<0,0001
Colesterol LDL (mg/dl)	93,9 ± 15,1	143,7 ± 33,5	116,4 ± 8,6	<0,0001
Colesterol HDL (mg/dl)	55,4 ± 10,9	41,8 ± 10,6	51,4 ± 10	<0,0001
Colesterol não HDL (mg/dl)	110,4 ± 15,9	171,7 ± 35,5	143,1 ± 11,9	<0,0001
Triglicérides (mg/dl)	84,7 ± 29,2	144,6 ± 89,5	133,5 ± 58,7	<0,0001
Ultrassonografia de carótidas				
Presença de placa	8 (5,3%)	9 (6%)	7 (5,6%)	0,9
EMI direita (mm)	0,68 ± 0,14	0,71 ± 0,15	0,75 ± 0,17	0,001
EMI esquerda (mm)	0,68 ± 0,14	0,71 ± 0,15	0,75 ± 0,17	0,0004

Fonte: autor, 2018.

**Tabela 3:** Distribuição dos níveis de risco pela ultrassonografia de carótidas

	<b>N (427)</b>	<b>%</b>
Níveis de risco		
Baixo	108	25,3
Intermediário	157	36,8
Alto	162	37,9
Concordância entre os níveis de risco nas duas carótidas	366	85,7

Fonte: autor, 2018.

**Tabela 4:** Correlação entre os grupos de estudo e os graus de risco

	<b>Normal (N=150)</b>	<b>LDL alto/HDL baixo (N=151)</b>	<b>Não HDL alto (N=126)</b>	<b>P</b>
Níveis de risco				0,18
Baixo	40(26,7%)	41 (27,1%)	27 (21,4%)	
Intermediário	62(41,3%)	54 (35,8%)	41 (32,5%)	
Alto	48 (32%)	56 (37,1%)	58 (46%)	

Fonte: autor, 2018.

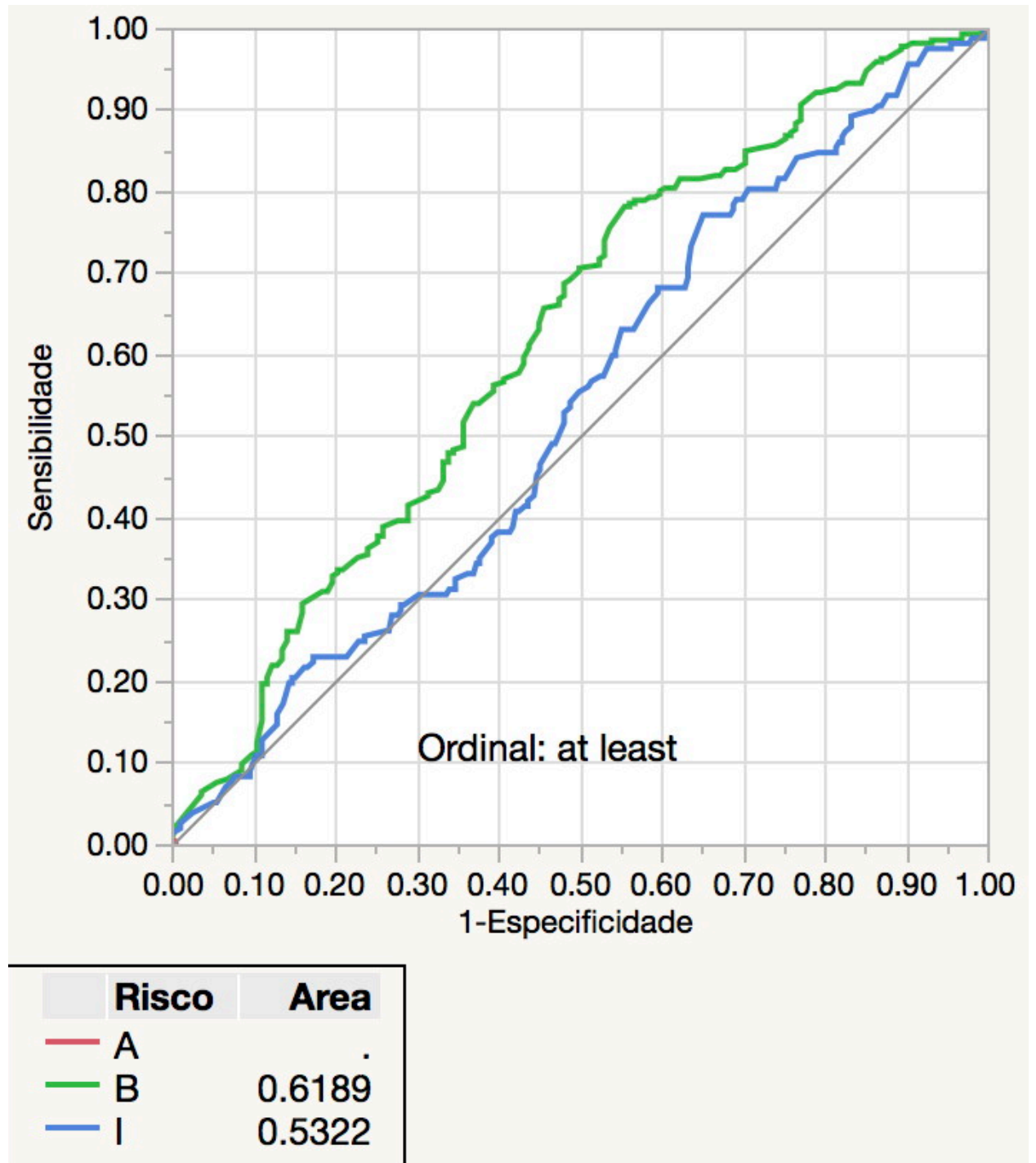
**Tabela 5** – Análise de regressão logística ordinal: determinantes de risco de eventos pela ultrassonografia de carótidas

Variável	Estimativa	Standard error	P
Intercept [A]	-2.0300304	0.8646046	0.0189*
Intercept [B]	-0.975503	0.860141	0.2567
Grupo [Não-HDL alto-LDL alto/HDL baixo]	0.28986828	0.2254831	0.1986
Grupo [normal-Não-HDL alto]	-0.4443453	0.231895	0.0553
Idade	0.03268207	0.0162402	0.0442*
Sexo [0]	-0.0426515	0.1242608	0.7314
HAS [S]	-0.1149274	0.8829537	0.8964
HAS [N]	0.0855984	0.4532661	0.8502

Fonte: autor, 2018.

## 9 FIGURAS

Figura 1 – Acurácia dos parâmetros da análise multivariada na predição de risco pela curva ROC



## 10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Xavier H. T., Izar M. C., Faria Neto J. R., Assad M. H., Rocha V. Z., Sposito A. C., Fonseca F. A., Santos R. D., Bertolami M. C., Faludi A. A., Martinez T. L. R., Diament J., Guimarães A., Forti N. A., Moriguchi E., Chagas A. C. P., Coelho O. R., Ramires J. A. F. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol. 2013.
2. Malta D. C., Morais Neto O. L., Silva Junior J. B. Apresentação para o plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. Epidemiologia e serviços de saúde/Secretaria de vigilância em saúde – v.12, n.1 (jan./ mar.2003). Ministério da Saúde.
3. Araki M. V. R., Martins I. C. R., Santos E. G., Barros C. Avaliação do colesterolemia não-HDL em escolares e adolescentes. Rev. Med. Minas Gerais 2015; 25(1): 59-64.
4. Lorenz M. W., Von Kleger S., Steinmetz H., Markus H. S., Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Stroke. 2006; 37(1): 87-92.
5. Polak J. F., Pencina M. J., Pencina K. M., O'Donnell C. J., Wolf P. A., D'Agostino R. B., Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. N Engl J Med. 2011; 365(3): 213-21.
6. Santos I. S., Bittencourt M. S., Oliveira I. R., Souza A. G., Meireles D. P., Rundek T., et al. Carotid intima-media thickness value distributions in The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Atherosclerosis. 2014; 237(1): 227-35.
7. Lorenz M. W., Schaefer C., Steinmetz H., Sitzer M. Is carotid intima-media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Eur Heart J. 2010; 31(16): 2041-8.
8. Freire C. M. V., Alcantara M. L., Santos S. N., Amaral S. I., Veloso O., Porto C. L. L., Barros M. V. L., Albricker A. C. L., Petisco A. C. G. P., Barros F. S., Teodoro J. A. R., Cantisano A. L., Moreira J. C., Rabischoffsky A. Recomendação para quantificação pelo ultrassom da doença aterosclerótica das artérias carótidas e vertebrais: Grupo de trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq. Bras. Cardiol: Imagem cardiovasc. 2015 Abril; 28(nº especial): e1-64.
9. Folsom A. R., Kronmal R.A., Detrano R. C., O'Leary D. H., Bild D. E., Bluemke D. A., 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 Int. Med. 2008; 168(12): 1333-9.



10. Blankstein R., Budoff M. J., Shaw L. J., Goff D. C., Polak J. F., Lima J., Blumenthal R. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low low-density lipoprotein cholesterol MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol. 2011. 58(4): 364-74.
11. Burgess J. L., Kurzlus-Spencer M., Gerkin R. D., Fleming J. L., Peate W. F., Allison M. Risk Factors for subclinical atherosclerosis in firefighters. J Occup Environ Med. 2012. 54(3): 328-35.
12. Acevedo M., Arnaiz P., Barja S., Bambs C., Berrios X., Guzman B., Carvajal J., Cassis B., Navarrete C. Relationship of C-reactive protein to adiposity, cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in healthy children. Rev. Esp. Cardiol. 2007. 60: 1051-8.
13. Ahmad J., Ahmed F., Siddiqui M. A., Hameed B., Ahmad I. Inflammation, insulin resistance and carotid IMT in first degree relatives of north Indian type 2 diabetic subjects. Diabetes Res. Clin. Pract. 2006. 73: 205-10.
14. Amer M. S., Elawan A. E., Khater M. S., Omar O. H., Mabrouk R. A., Taha H. M. Association of high-sensitivity C-reactive protein with carotid artery intima-media thickness in hypertensive older adults. J Am Soc Hyperten. 2011. 5: 395-400.
15. Xu M., Bi Y., Chen Y., Xu Y., Li M., Wang T., Wang W., Ning G. Increased C-reactive protein associates with elevated carotid intima-media thickness in Chinese adults with normal low density lipoprotein cholesterol levels. J Am Coll Cardiol. 2012 Aug 7; 60(6): 508-16.
16. Toprak A., Kandavar R., Toprak D., Chen W., Srinivasan S., Xu J. H., Anwar A., Berenson G. S. C-reactive protein is an independent predictor for carotid artery intima-media thickness progression in asymptomatic younger adults (from the Bogalusa Heart Study). J Intern Med. 2012 Sep; 272(3): 257-66.
17. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities study). J Am Coll Cardiol. 2010; 55 (15): 1600-7.
18. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijker-Mans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. JAMA. 2012; 308(8): 796-803.
19. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2012; 220(1): 128-33.
20. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq. Bras. Cardiol. 2017; 109(2Supl.1): 1-76.

21. Mcpherson, Ruth. Remnant Cholesterol: “Non-HDL-C + LDL-C” as a Coronary Artery Disease Risk Factor. JACC, 29 january 2013, Vol. 61(4), pp. 437-439.
22. Zhang Y, Guallar E, Qiao Y, Wasserman BA. Is carotid intima-media thickness as predictive as other noninvasive techniques for the detection os coronary artery disease?. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014 Jul; 34(7): 1341-5.
23. Virani SS. Non-HDL cholesterol as a metric of good quality of care: opportunities and challenges. Tex Heart Inst J. 2011;38(2):160-2.
24. Gepner AD, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circ Cardiovascular Imaging. 2015 Jan; 8(1). Pii:e002262.