



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**LIANNA CAVALCANTE PEREIRA**

**ENVOLVIMENTO DOS BIOMARCADORES ENDOTELIAIS E FATORES DE  
RISCO ATEROSCLERÓTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM O ESPESSAMENTO  
MÉDIOINTIMAL CAROTÍDEO**

**FORTALEZA**

**2018**

LIANNA CAVALCANTE PEREIRA

**ENVOLVIMENTO DOS BIOMARCADORES ENDOTELIAIS E FATORES DE RISCO ATEROSCLERÓTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM O ESPESSAMENTO MÉDIOINTIMAL CAROTÍDEO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Biomedicina

Linha de Pesquisa: Patogêneses das doenças imunoinflamatórias.

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

P1e PEREIRA, LIANNA.  
ENVOLVIMENTO DOS BIOMARCADORES ENDOTELIAIS E FATORES DE RISCO  
ATEROSCLERÓTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM O ESPESSEAMENTO MÉDIOINTIMAL  
CAROTÍDEO / LIANNA PEREIRA. – 2018.  
112 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2018.  
Orientação: Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá .

1. Função Endotelial . 2. Aterosclerose. 3. Espessura da Camada Médio-Intimal. 4. ICAM-  
1. 5. VCAM-1. I. Título.

CDD 610

---

LIANNA CAVALCANTE PEREIRA

**ENVOLVIMENTO DOS BIOMARCADORES ENDOTELIAIS E FATORES DE RISCO ATEROSCLERÓTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM O ESPESSAMENTO MÉDIOINTIMAL CAROTÍDEO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.  
Área de Concentração: Biomedicina  
Linha de Pesquisa: Patogêneses das doenças imunoinflamatórias.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará – UFC

---

Prof. Dr. Elizabeth De Francesco Daher  
Universidade Federal do Ceará – UFC

---

Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva  
Centro Universitário Christus – Unichristus

*Dedico este trabalho a Deus e a minha  
família.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ter me concedido ciência, sabedoria e força para eu chegar até este momento, e vontade para querer ir além.

À minha família, pois em meio as tantas dificuldades, nunca desistiram dos meus projetos e sempre me apoiaram. Mesmo sem entender muito bem o propósito, eles sempre apoiaram!

Ao meu namorado Alexandre Oliveira, por acreditar no meu potencial e ter sempre uma palavra de incentivo que me motivou, e motiva, a continuar estudando.

Ao grande amigo Kildere Marques Canuto, que é o maior incentivador da minha carreira acadêmica, desde a graduação até hoje, e uma referência como pessoa e profissional.

Ao orientador professor Reinaldo Barreto Oriá, por ter acreditado no meu trabalho, pelas palavras de incentivo e pelos ensinamentos.

À amiga Juliana Rêgo, por sua grande contribuição ao projeto, ensinamentos e momentos de descontração.

Aos voluntários do projeto, a todas as Marias, Joãos, Franciscas, que aceitaram a participar da nossa pesquisa, e que, por tantas vezes deixaram de estar no trabalho ou no seu dia de lazer, com a família, para estar fazendo exames ou coletas de sangue.

Aos colaboradores do CEO, periodontistas e funcionários, em especial ao Dr. Luís Marinho, por todo empenho e dedicação à pesquisa.

À grande amiga Dona Marta (em memória), talvez a maior incentivadora da pesquisa, pelos recrutamentos e conversas que tínhamos sobre meu futuro acadêmico. Mas que infelizmente não conseguiu está entre nós para o ver concluído.

À colega Amanda Fontenele, por ter contribuído imensamente com os recrutamentos, ligações e nos dias de exames ainda está presente. Ao colega Manuel, por ter contribuído nas coletas de sangue.

Aos colegas Nirvando, por muitas vezes ter cedido o aparelho de Doppler para a execução dos exames.

Ao médico da equipe Dr. Marcio Wilker, pela realização dos exames e à Dra. Jovita Feitosa, que se prontificou em fazer os exames de Doppler, muitas vezes em seus horários livre, tudo em prol da ciência.

Aos colegas Gdayllon Cavalcante e Gabriela F.B. Moreira, por suas contribuições nas análise dos biomarcadores endoteliais.

Ao colega Glautembergue, por sua contribuição quanto as análises bioquímicas do sangue.

À amiga Ana Luiza Oliveira, por ter estado, do início ao fim, da pesquisa nos recrutamentos e avaliações nutricionais, pelo companheirismo, dias *super* agradáveis e pela amizade.

À amiga Cristhyane Costa, pela a valiosa contribuição ao projeto (entre recrutamentos e exames), mas também, por ser uma grande amiga, parceria, muitas vezes professora da vida e de experimentos.

À amiga Ana Carolina Benicio, por sua amizade, por ter me ajudado com todos os percalços da pesquisa, todas as inestimáveis ajudas, e nunca ter deixado de praticar comigo a terapia do “*Vai dar certo!*”.

Aos amigos, Raul Freitas, Dulce Maria Coelho, Mitchel Rapp, Stephan Reinhard, Tirza Ruth, Robson Matos, Naftanael Alves, José Carlos Rodrigues, Felipe Moura, Daniel Vieira, Ronaldo Pereira, Amanda Ribeiro, Jardlon Cavalcante, Leonardo Lobo, Gabriella Araújo, Carlos Câmara, pela amizade, por todos os momentos de descontração, ajuda, escrita de artigos, coletas de sangue e experimentos.

Aos funcionários do Instituto de Biomedicina (IBIMED) / Unidade de Pesquisa Clínicas (UPC), José Amadeus, Kátia Nogueira, Charles Melo, Jeferson dos Santos, Claudia Mateus, Valdenir Barbosa, Marcílio Alves, pelo apoio técnico e pela amizade.

Às funcionárias da pós-graduação, Ivone Fontenele e Rita de Cassia Antunes por estarem sempre dispostas a ajudar na pesquisa e durante todo o mestrado.

Aos órgãos de fomento, Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio técnico e financeiro.



“A coragem é a primeira das qualidades humanas porque garante todas as outras”.

Aristóteles

## RESUMO

As doenças cardiovasculares são a maior causa de morbimortalidade no mundo. A aterosclerose é uma condição crônica com envolvimento imunoinflamatório que pode desencadear um acidente vascular cerebral ou doença coronariana e infarto agudo do miocárdio. Alguns pacientes que sobrevivem podem apresentar sequelas com hospitalização prolongada e alto custo para o sistema público de saúde e seguridade social. O exame ultrassonográfico modo B das carótidas pode ser um método importante na análise do endotélio quanto ao risco de doença aterosclerótica. O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação de biomarcadores séricos de função endotelial (ICAM-1, VCAM-1, SDC 1) com fatores de risco aterosclerótico e a espessura médiointimal (EMI) de carótidas. Foram recrutados 71 pacientes de Centros de Especialidade Odontológica (CEOs), que realizavam avaliação de rotina em Fortaleza/CE no período de 2014 a 2017. Foram avaliados os perfis sociodemográfico, nutricional e antropométrico, bem como exames laboratoriais e avaliação ultrassonográfica. Os exames laboratoriais incluídos foram: análise hematológica, bioquímica (frações lipídicas, funções hepática e renal). Foram calculados os índices aterogênicos, incluindo Castelli 1 e Castelli 2, e índice aterogênico plasmático (IAP). A avaliação sérica de biomarcadores endoteliais foi realizada por ensaio imunoenzimático (ELISA). A avaliação antropométrica consistiu de medidas de peso, altura, circunferência de braço (CB), circunferência quadril (CQ) e abdômen (CAB), relação cintura-quadril (RCQ), dobras cutâneas e índice de massa corporal (IMC). A população estudada apresentou idade média de 45,3 anos, sendo a maioria mulheres (84,5%). A população apresentou sobrepeso. Não houve alteração das outras medidas antropométricas. Cerca de 31,9 % dos pacientes avaliados apresentaram placa de ateroma nas artérias carótidas comuns. Os valores médios de colesterol total estavam no nível limítrofe ( $204,1 \pm 45,7$  mg/dL). Foi observada uma correlação positiva e significativa entre ICAM-1 e VCAM-1 independentemente da idade e IMC. Pacientes acima 45 anos e  $IMC > 25$  apresentaram correlação positiva e significativa de circunferência do braço, circunferência da cintura e relação cintura quadril com níveis de ICAM-1. Na população total, os níveis de ICAM-1 se correlacionaram positiva e significativamente com glicemia, VLDL, triglicerídeos, Castelli 1, IAP, TGO e TGP. Em indivíduos com idade abaixo de 45 anos e  $IMC > 25$ , os níveis de ICAM-1 apresentaram correlação positiva com níveis séricos de VLDL,

triglicérides, TGO, TGP, albumina, índices de Castelli 1 e IAP. Os níveis de HDL se correlacionaram negativamente com os níveis de ICAM-1. Na população total, os níveis séricos de VCAM-1 se correlacionaram negativamente com LDL. Além disso, em pacientes com menos de 45 anos os níveis séricos VCAM-1 correlacionaram negativamente com a EMI na carótida comum direita. Na população total, os níveis séricos de sindecano-1 se correlacionaram inversamente com proteínas totais do sangue. Não foi identificada mais nenhuma correlação significativa com outras variáveis estudadas. Além disso, não foram observadas correlações significativas entre os valores séricos de proteína C reativa e os biomarcadores endoteliais estudados. Dessa forma, nossos resultados sugerem que os biomarcadores de função endotelial, especialmente níveis séricos de ICAM-1, apresentam correlações significativas com fatores de risco ateroscleróticos nessa população. Contudo, esse trabalho pode guiar possíveis medidas de intervenção precoces, visando à prevenção de doenças cardiovasculares ateroscleróticas. Entretanto mais estudos com maior número de sujeitos são necessários para avaliar melhor esses resultados.

**Palavras chaves:** função endotelial, aterosclerose, molécula de adesão, espessura da camada médiointimal, carótidas, ICAM-1, VCAM-1, Sindecano-1.

## ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the major cause of morbidity and mortality worldwide. Atherosclerosis is a chronic condition with immunoinflammatory involvement that can trigger stroke or coronary diseases and acute myocardial infarction. Some surviving patients may present sequelae with prolonged hospitalization and high cost for the public health system and social security. Carotid mode B ultrasonography can be an important method to endothelial analysis in order to identify atherosclerotic risk. This work evaluated the association of endothelial function biomarkers (ICAM-1, VCAM-1, syndecan-1) to atherosclerotic risk factors and carotid intima-media thickness (IMT). Seventy-one patients from Dental Specialty Centers (CEOs) were recruited, who underwent routine evaluation in Fortaleza/CE from 2014 to 2017. Sociodemographic, nutritional and anthropometric profiles were evaluated, as well as laboratory tests and ultrasound evaluation. The laboratory exams included were: hematological, biochemical analysis (lipid fractions, liver and renal functions). Atherogenic indices, including Castelli 1 and Castelli 2, and plasma atherogenic index (AIP) were calculated. Endothelial biomarkers' serum evaluation was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Anthropometric measurements consisted of measures of weight, height, arm (AC), waist (WC) and abdomen (ABC) circumferences, waist-hip ratio (WHR), skinfolds, and body mass index (BMI). The population studied had a mean age of 45.3 years, most of them women (84.5%). The population was overweight. There was no change in the other anthropometric measures. Around 31,9% of patients showed atheroma plates in the common carotid arteries. In the total population, the mean values of total cholesterol were at the borderline level for more ( $204.1 \pm 45.7$  mg/dL). A positive and significant correlation between ICAM-1 and VCAM-1 was found regardless of age and BMI. Patients older than 45 years and BMI > 25 presented a positive and significant correlation of AC, WC and WHR with ICAM-1 levels. In the total population, ICAM-1 levels correlated positively and significantly with glycaemia, VLDL, triglycerides, Castelli 1, IAP, AST and ALT. In individuals aged less than 45 years and BMI > 25, ICAM-1 levels showed a positive correlation with serum levels of VLDL, triglycerides, AST, ALT, albumin and the indices of Castelli 1 and IAP. HDL levels correlated negatively with ICAM-1 levels. In the total population, serum levels of VCAM-1 correlated negatively with LDL. In addition, in patients younger than 45 years, serum VCAM-1 levels correlated negatively with IMT in the right common

carotid artery. In the total population, the serum levels of syndecan-1 were inversely correlated with blood total proteins. No significant correlation was identified with the other variables studied. In addition, no correlation was observed between C-reactive protein levels and the serum endothelial biomarkers. Thus, our results suggest that biomarkers of endothelial function, especially serum levels of ICAM-1, have significant correlations with atherosclerotic risk factors in this population. This work may guide possible early intervention measures aimed at the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. More studies with a greater number of subjects are necessary to better evaluate these findings.

**Keywords:** endothelial function, atherosclerosis, adhesion molecule, thickness of the medialintimal layer, carotids, ICAM-1, VCAM-1, Syndecan-1.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – As dez principais causas de morte em 2016	20
<b>Figura 2</b> - Organização histológica das tûnicas de vasos sanguíneos e suas divisões.	23
<b>Figura 3</b> - Processo de migração leucocitária (exemplificado por um neutrófilo) e interação com moléculas de adesão na superfície endotelial induzidas por citocinas inflamatórias.	25
<b>Figura 4</b> - Processo aterosclerótico: formação de estriais gordurosas, progressão da lesão e ruptura da placa, formando um trombo.	27
<b>Figura 5</b> - Identificação da espessura médiointimal carotídea.	29
<b>Figura 6</b> – Estrutura do glicocálix endotelial	34
<b>Figura 7</b> - Tabela de valores para interpretação do <i>r</i> .	51
<b>Figura 8</b> - Fluxograma dos resumido dos principais achados do estudo.	81

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Principais fatores de risco que contribuem para a aterosclerose.	22
<b>Tabela 2</b> - Principais funções e ligantes dos biomarcadores endoteliais.	38
<b>Tabela 3</b> - Classificação do estado nutricional de adultos, segundo valores de IMC, propostos pela OMS, e risco para desenvolver doenças crônicas.	47
<b>Tabela 4</b> - Classificação de risco de doença cardiovascular (DCV) a partir da circunferência da cintura.	47
<b>Tabela 5</b> - Classificação de risco para doença cardiovascular a partir da RCQ.	48
<b>Tabela 6</b> - Valores de referência e classificação do perfil lipídico de adultos acima de 20 anos.	49
<b>Tabela 7</b> - Fórmulas e valores de referências dos índices de estimativa de risco aterosclerótico.	50
<b>Tabela 8</b> - Perfil sociodemográfico de pacientes recrutados pelo estudo, atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza, CE.	52
<b>Tabela 9</b> - Dados antropométricos de pacientes recrutados, atendidos nos CEOs, no período de 2014 - 2017, em Fortaleza – CE.	53
<b>Tabela 10</b> - Avaliação do leucograma e plaquetometria de pacientes recrutados, atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017, em Fortaleza-CE.	53
<b>Tabela 11</b> - Exames bioquímicos de pacientes recrutados, atendidos nos CEOs, no período de 2014 - 2017, em Fortaleza – CE.	54
<b>Tabela 12</b> – Dados ultrassonográficos de EMI das artérias carótidas de pacientes recrutados, atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE.	55
<b>Tabela 13</b> – Valores de biomarcadores endoteliais de pacientes recrutados pelo estudo, atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza – CE.	55
<b>Tabela 14</b> - Correlação entre biomarcadores endoteliais dos participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE.	56
<b>Tabela 15</b> - Comparação entre biomarcadores endoteliais, com o índice de massa corporal maior ou menor do que 25 Kg/m <sup>2</sup> e idade maior ou menor do que 45 anos de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014–2017, Fortaleza-CE	56

- Tabela 16** - Comparação entre biomarcadores endoteliais, com o índice de massa corporal maior ou menor do que 25 Kg/m<sup>2</sup> e idade maior ou menor do que 45 anos de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014–2017, Fortaleza-CE. 57
- Tabela 17** - Comparação entre os biomarcadores endoteliais estratificado por faixa etária (< ou ≥45 anos), de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014–2017, em Fortaleza-CE. 58
- Tabela 18** - Comparação entre os biomarcadores endoteliais estratificado por IMC (< ou ≥ 25 Kg/m<sup>2</sup>) de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, Fortaleza-CE. 58
- Tabela 19** - Comparação dos dados antropométricos nos grupos estratificados pelo índice de massa corporal maior ou menor do que 25 Kg/m<sup>2</sup> e idade maior ou menor do que 45 anos de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014–2017, em Fortaleza-CE. 59
- Tabela 20** - Comparação entre biomarcadores endoteliais com dados antropométricos, estratificado por faixa etária (< ou ≥45 anos), de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE. 60
- Tabela 21** - Comparação entre os biomarcadores endoteliais com dados antropométricos, estratificado por IMC (< ou ≥ 25 Kg/m<sup>2</sup>), de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, Fortaleza –CE. 61
- Tabela 22** - Comparação entre parâmetros metabólicos e EMI das carótidas comum com o índice de massa corporal maior ou menor do que 25 Kg/m<sup>2</sup> e idade maior ou menor do que 45 anos de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014–2017, em Fortaleza-CE. 63
- Tabela 23** - Comparação entre biomarcadores endoteliais com os parâmetros metabólicos e espessura médiointimal das carótidas comum estratificado por faixa etária (< ou ≥45 anos) de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, Fortaleza-CE. 65
- Tabela 24** - Comparação entre biomarcadores endoteliais com parâmetros metabólicos estratificado por IMC (< ou ≥ 25 Kg/m<sup>2</sup>), de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE. 67
- Tabela 25** - Comparação entre os biomarcadores endoteliais com presença de placa de ateroma e percentil < ou > 75 da EMI de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE. 68
- Tabela 26** - Comparação entre os dados antropométricos com presença de placa de ateroma e percentil < ou > 75 da EMI de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014–2017, em Fortaleza-CE. 69



- Tabela 27** - Comparação entre os parâmetros metabólicos com presença de placa de ateroma e percentil < ou > 75 da EMI de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE. 70
- Tabela 28** - Correlação entre biomarcadores endoteliais com leucometria e plaquetometria dos participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, Fortaleza-CE. 71
- Tabela 29** - Comparação entre leucograma e plaquetometria com o índice de massa corporal maior ou menor do que 25 Kg/m<sup>2</sup> e idade maior ou menor do que 45 anos de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE. 72
- Tabela 30** - Comparação entre biomarcadores de disfunção endotelial com leucograma e plaquetometria estratificado por faixa etária (< ou ≥45 anos) de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE. 73
- Tabela 31** - Comparação entre biomarcadores endoteliais com análises de leucograma e plaquetometria estratificado por IMC (< ou ≥ 25 Kg/m<sup>2</sup>), de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE. 74
- Tabela 32** - Comparação entre leucograma e plaquetometria com presença de placa de ateroma e percentil < ou > 75 da EMI de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE. 74
- Tabela 33** - Correlação entre os biomarcadores endoteliais com parâmetros metabólicos e espessura médiointimal das carótidas comum dos participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014–2017, Fortaleza-CE. 76
- Tabela 34** - Análise multivariada dos fatores de risco para doença cardiovascular em pacientes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE. 79

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	Aterosclerose
CAB	Circunferência abdominal
CB	Circunferência do braço
CC	Circunferência da cintura
CEO	Centro de Especialidade Odontológica
CQ	Circunferência do quadril
CT	Colesterol total
DCAB	dobra cutânea abdominal
DCCX	dobra cutânea da coxa
DCSE	Dobra cutânea subescapular
DCSI	Dobra cutânea supra ilíaca
DCT	Dobra cutânea tricípital
DCV	Doença cardiovascular
DCVs	Doenças cardiovasculares
ECA	Enzima conversora da angiotensia
EMI	Espessura da camada médiointimal
FGF	fator de crescimento de fibroblastos
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IAC	Índice de adiposidade corporal
IAP	Índice aterogênico do plasma
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-ox	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
LEE	Lâmina elástica interna
LEI	Lâmina elástica externa
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos

NO	Óxido nítrico
OMS	Organização mundial da saúde
PCR	Proteína C Reativa
PCR	Proteína C reativa
PCR-us	Proteína C reativa ultrasensível
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PKC	Proteína quinase C
RCE	Relação cintura estatura
RCQ	Relação cintura-quadril
SBC	Sociedade brasileira de cardiologia
SDC 1	Sindecano-1
TC	Triglicérideo
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGF- $\alpha$	Fator de crescimento transformador
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral-alfa
VCAM-1	Molécula de adesão da célula vascular-1

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>1.1 Doença cardiovascular .....</b>	<b>22</b>
<b>1.2 Aterosclerose.....</b>	<b>23</b>
<b>1.3 Padrão mural de artérias.....</b>	<b>24</b>
<b>1.4 Endotélio vascular.....</b>	<b>25</b>
<b>1.5 Patogênese da aterosclerose.....</b>	<b>24</b>
<b>1.6 Perfil lipídico e aterosclerose .....</b>	<b>28</b>
<b>1.7 Método diagnóstico do processo aterosclerótico.....</b>	<b>29</b>
1.7.1 <i>Espessura da camada médiointimal.....</i>	29
<b>1.8 Correlação entre medidas antropométricas e risco cardiovascular.....</b>	<b>32</b>
<b>1.9 Biomarcadores endoteliais .....</b>	<b>34</b>
1.9.1 <i>Moléculas de adesão endotelial .....</i>	35
- <i>Molécula de adesão intercelular – 1 (ICAM-1) .....</i>	35
- <i>Molécula de adesão vascular – 1 (VCAM-1) .....</i>	36
- <i>Sindecano – 1 .....</i>	37
<b>1.10 Marcador inflamatório para doença cardiovascular.....</b>	<b>39</b>
- <i>Proteína C Reativa (PCR) .....</i>	39
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>42</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
<b>3.1 Objetivo geral.....</b>	<b>43</b>
<b>3.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>43</b>
<b>4 MATERIAS E MÉTODOS.....</b>	<b>45</b>
<b>4.1 Delineamento do estudo .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2 População de estudo.....</b>	<b>45</b>
4.2.1 <i>Critérios de inclusão do estudo.....</i>	45
4.2.2 <i>Critérios de exclusão do estudo.....</i>	45
<b>4.3 Anamnese.....</b>	<b>46</b>
<b>4.4 Medida da espessura da camada íntima média da carótida.....</b>	<b>46</b>
<b>4.5 Avaliação Nutricional.....</b>	<b>47</b>
<b>4.6 Coleta de sangue.....</b>	<b>48</b>
<b>4.7 Quantificação de biomarcadores.....</b>	<b>50</b>

<b>4.8 Análise estatística.....</b>	<b>51</b>
<b>4.9 Aspectos éticos.....</b>	<b>51</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>52</b>
<b>5.1 Caracterização da população total.....</b>	<b>52</b>
5.1.1 <i>Perfil sociodemográfico.....</i>	52
5.1.2 <i>Parâmetros antropométricos.....</i>	52
5.1.3 <i>Perfil laboratorial.....</i>	53
5.1.4 <i>Fatores de risco para aterosclerose, biomarcadores endoteliais e EMI na população total.....</i>	54
<b>5.2 Correlação entre biomarcadores endoteliais e parâmetros de risco aterogênico e EMI na população total.....</b>	<b>55</b>
<b>5.3 Níveis e correlações observadas de acordo com a estratificação pela idade e pelo IMC.....</b>	<b>57</b>
<b>5.4 Níveis e correlações observadas de acordo com a presença de placa e percentis de EMI.....</b>	<b>65</b>
<b>5.5 Parâmetros metabólicos.....</b>	<b>66</b>
5.5.1 <i>Leucograma e plaquetometria.....</i>	66
5.5.2 <i>Exames bioquímicos.....</i>	71
<b>5.6 Regressão multivariada dos fatores de risco cardiovascular e biomarcadores endoteliais.....</b>	<b>80</b>
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>82</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>91</b>
<b>9 CONCLUSÃO.....</b>	<b>92</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>93</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>105</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>116</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Doença Cardiovascular

As doenças cardiovasculares (DCVs) são caracterizadas como doenças crônicas não transmissíveis, incluindo cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (DA; FREIRE, 2017), sendo a aterosclerose, o primeiro processo patológico associado às DCVs (PETRIE; GUZIK; TOUYZ, 2018; TEO; DOKAINISH, 2017). Atualmente, é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo (BORHANUDDIN et al., 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2015, cerca de 17,7 milhões de pessoas, ou seja 31% de todas as mortes a nível mundial, foram de alguma das DCVs, com maior ocorrência em países de baixa e média renda (WHO, 2015). Já em 2016, morreram cerca de 56,9 milhões de pessoas no mundo, sendo 54% dessas mortes devido às “Dez principais causas de morte”, estando em primeiro lugar as doenças isquêmicas do coração, seguido do acidente vascular cerebral, como mostra a **Figura 1**, responsáveis por 15,2 milhões das mortes mundiais (WHO, 2018).

**Figura 1** - As dez principais causas de morte em 2016.



Fonte: adaptada de WHO, 2018.

Ribeiro et al. (2016) observaram que, nos últimos anos, houve um declínio nas taxas de tabagismo, mas em contrapartida, também, houve um aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade, devido aos hábitos alimentares inadequados e sedentarismo, além de uma alta prevalência de hipertensão e diabetes, contribuindo para o aumento de doenças cardiovasculares na população brasileira (RIBEIRO et al., 2016). Além disso, foi observado que entre os anos de 2000 e 2011 houve um declínio de 24% na taxa de mortalidade quando ajustada a idade, porém na população mais pobre e negra houve um maior impacto das DCVs (RIBEIRO et al., 2016).

No Brasil, assim como no mundo, as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte (DA; FREIRE, 2017), sendo responsáveis por 20% de todas as mortes entre pessoas com mais de 30 anos e com uma maior prevalência nas regiões Sul e Sudeste (MANSUR; FAVARATO, 2016). Estima-se para 2030, que o número de mortes por DCVs seja maior que o dobro, e os países em desenvolvimento, como o Brasil, continuarão sendo os mais afetados (WHO, 2018).

Vários estudos epidemiológicos vêm sendo realizados durante décadas para identificar, da melhor forma, os fatores de risco para as DCVs, e com isso, prevenir e/ou, tratar essas doenças. Com o intuito de avaliar esses fatores de risco, estudiosos utilizam métodos que quantificam a espessura médiointimal carotídea, presença de placa ou marcadores inflamatórios presentes no processo aterosclerótico, além de correlacionar esses fatores com idade, sexo, nutrição e fatores genéticos (AWAN; GENEST, 2015; DANESH et al., 2005; HOWARD et al., 1993; LORENZ et al., 2006; SALONEN; SALONEN, 1991; SIMÃO et al., 2013; VAN DER MEER et al., 2004).

## **1.2 Aterosclerose**

A aterosclerose ou doença vascular aterosclerótica é um processo inflamatório crônico complexo, caracterizado pelo acúmulo de lipídios e inflamação no revestimento interno do vaso (ESCATE; PADRO; BADIMON, 2016), resultando em placas de ateroma, com crescimento progressivo no endotélio. A aterogênese em vasos está associada ao depósito de gordura, respostas inflamatórias e a ativação do sistema imune (NGUYEN et al., 2015), tendo como consequência o espessamento e endurecimento gradual das paredes das artérias de médio e grande calibre (TUTTOLOMONDO et al., 2012).

A lesão aterosclerótica pode ocorrer inicialmente na infância e na adolescência,

de forma gradativa e lenta, atingindo principalmente as artérias elásticas, como aorta, carótidas e ilíacas, e as artérias musculares (de médio calibre) como as coronárias e poplíteas, podendo se manifestar clinicamente em muitos pacientes na fase adulta (KOSKINEN et al., 2009a; LORENZ et al., 2006; POLAK et al., 2012; TOTH, 2008).

Vários são os fatores de risco aterosclerótico incluindo aumento dos níveis séricos de triglicerídeos, LDL, colesterol total e toxinas do cigarro (TOUSOULIS et al., 2011), excesso de peso, resistência à insulina, falta de atividade física, aumento da pressão nos vasos, síndrome metabólica e fatores psicossociais (“I diretriz brasileira de prevenção cardiovascular”, 2013), predisposição genética (INSULL, 2009), uso de álcool, idade acima de 45 anos para homens e 55 anos para mulheres (DA; FREIRE, 2017), dentre outros (**Tabela 1**).

**Tabela 1** - Principais fatores de risco que contribuem para a aterosclerose

<b>Fatores de risco para a aterosclerose</b>
Genética
Doença autoimune (ex. diabetes)
Obesidade
Tabagismo
Dislipidemia
Sedentarismo
Idade (> 45 anos para homens e > 55 anos para mulheres)
Inflamação sistêmica
Hipertensão

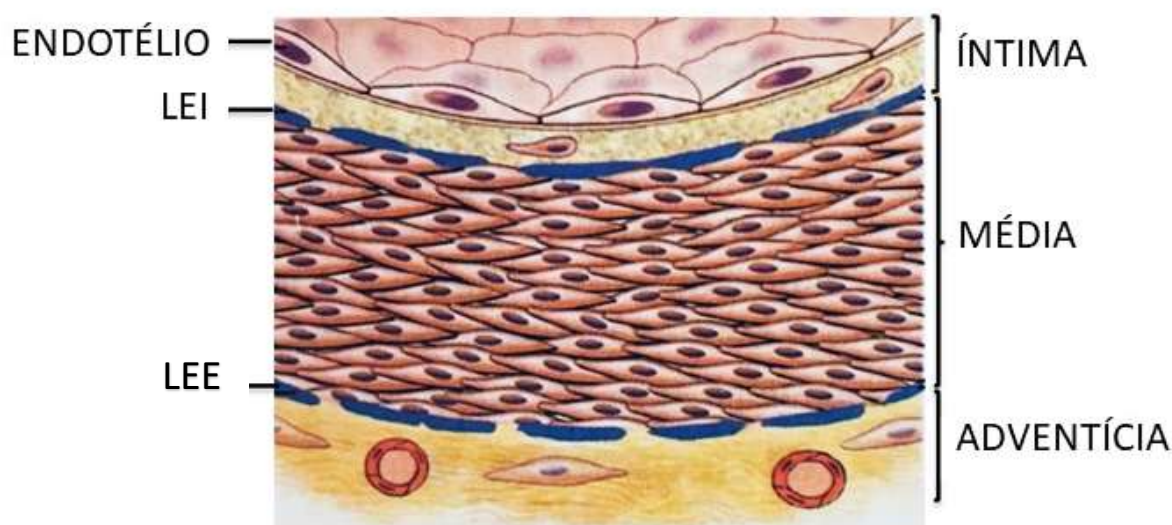
Fonte: adaptado de (CHRISTOPHER GLASS; WITZTUM, 2001)

### 1.3 Padrão mural de artérias

A artéria é constituída de células endoteliais (ou endotélio), células musculares e matriz extracelular. As três camadas concêntricas são: íntima, média e adventícia, como ilustradas na **figura 2**. Em uma artéria fisiológica, a camada íntima, de grande interesse para a aterosclerose, é composta de uma única camada de células endoteliais, tecido conjuntivo subendotelial, separado da média por uma membrana elástica interna e ao redor da média uma lâmina elástica externa, que separa a média da adventícia. A adventícia é formada por tecido fibroelástico (FLAMMER; LÜSCHER, 2010; SAFFI, 2015).



**Figura 2** – Organização histológica das túnicas de vasos sanguíneos e suas divisões.



Fonte: ROBBINS; COTRAN, 2010. LEI= lâmina elástica interna; LEE= lâmina elástica externa.

#### 1.4 Endotélio Vascular

O endotélio é uma membrana que reveste a parede dos vasos sanguíneos e em contato com o sangue, sendo incluído na túnica íntima. Dentre as funções do endotélio, estão incluídas: servir de barreira de permeabilidade; síntese de anticoagulantes, antitrombóticos e fibrinolíticos (p. ex. prostaciclina, fator ativador do plasminogênio); síntese de moléculas pró-trombóticas (p. ex. inibidor do ativador de plasminogênio); produção da matriz extracelular (colágeno, proteoglicanos); modulação do fluxo sanguíneo e tônus muscular vascular (p. ex. endotelina, enzima conversora da angiotensina (ECA), óxido nítrico (NO) e prostaciclina); regulação da inflamação e imunidade (interleucinas como IL-1 e IL-6, quimocinas, moléculas de adesão intercelular (ICAM-1), molécula de adesão vascular (VCAM-1), E-selectina e P-selectina e antígenos de histocompatibilidade); regulação do crescimento celular (p. ex: estimuladores de crescimento e inibidores de crescimento como heparina e TNF- $\beta$ ) e oxidação de LDL (FLAMMER; LÜSCHER, 2010; ROBBINS; COTRAN, 2010; SAVOIA et al., 2011).

O endotélio também se comporta como transdutor ativo de sinais de alterações circulatórias, que levam a modificações da parede do vaso em situações patológicas, como na aterosclerose (GIRIBELA et al., 2011), processo denominado de ativação endotelial (MARIJA M. POLOVINA; POTPARA, 2014).

Essa ativação pode ser provocada por diversos fatores como citocinas e produtos bacterianos (PUNJ; SHENOY; K, 2017) que provocam inflamação e choque séptico, bem como por estresse hemodinâmico, produtos lipídicos, críticos para patogênese da aterosclerose; produtos finais da glicosilação avançada (SAFFI, 2015). Após a ativação, o endotélio reage expressando moléculas de adesão e outros compostos biologicamente ativos (SIMIONESCU, 2007).

Quando há desequilíbrio entre fatores vasodilatadores e constritores de origem endotelial pode se formar uma superfície trombogênica na borda luminal com maior aderência às células inflamatórias, responsáveis pelo início de um trombo ou aterosclerose, caracterizando a disfunção endotelial (FLAMMER; LÜSCHER, 2010; GUTIÉRREZ et al., 2013)

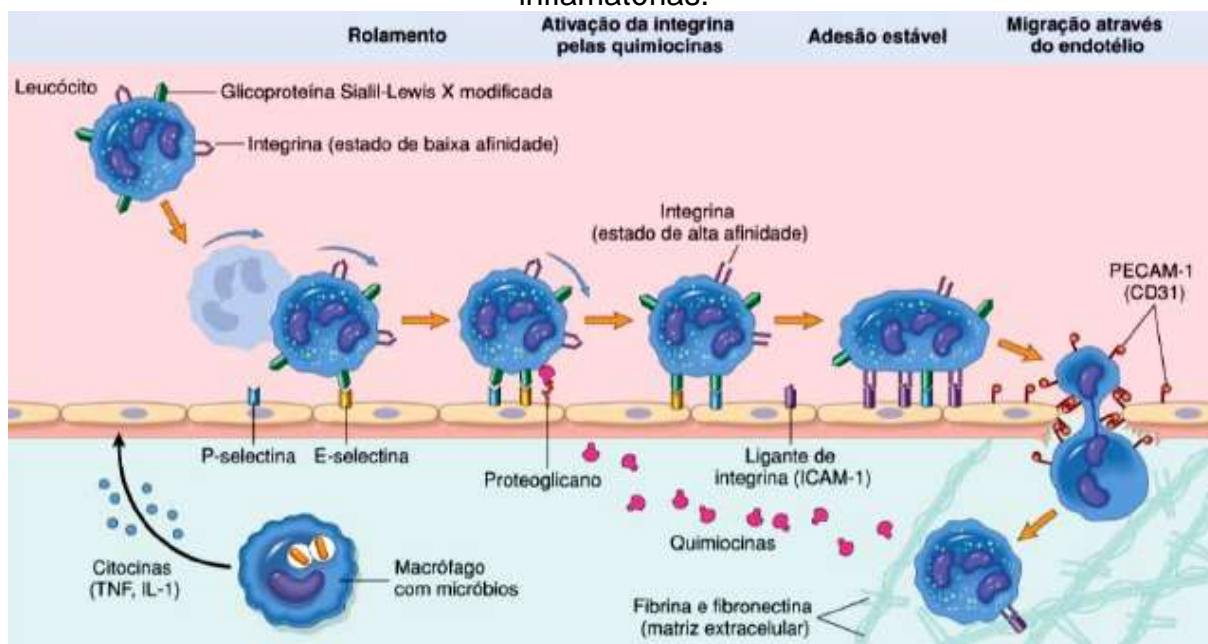
A disfunção endotelial é um processo chave para desencadear a formação da placa aterogênica (STORCH et al., 2010). A exposição prolongada ou repetida a fatores de risco cardiovasculares pode exacerbar o efeito pró-inflamatório (GIRIBELA et al., 2011). Com isso, o processo inflamatório altera a integridade endotelial, com proliferação de células musculares lisas e deposição de matriz extracelular e quimiotaxia com migração de células musculares lisas da média para a íntima, causando seu espessamento (SAVOIA et al., 2011).

### **1.5 Patogênese da aterosclerose**

O processo de aterosclerose se inicia com o aumento da permeabilidade endotelial, estimulando a captura de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), levando à oxidação espontânea do LDL (GANESAN et al., 2018). A oxidação leva à ativação de células endoteliais e leucocitárias, importantes para permitir o infiltrado de células T e monócitos para parede do vaso. A velocidade do fluxo sanguíneo diminui para aumentar a diapedese de células leucocitárias a partir de um endotélio ativado (CHRISTOPHER GLASS; WITZTUM, 2001; ILHAN, 2015; RAUD; LINDBOM, 1993). Os monócitos atraídos por quimioquinas no processo inflamatório realizam diapedese, inicialmente pela interação com o endotélio ativado que expressa selectinas (L-selectina, P-selectina, E-selectina), induzindo o rolamento dessas células (fase mediada pela selectina) e posteriormente pela ligação de integrinas de superfície celular com moléculas de adesão (ICAM-1=molécula de adesão intercelular e VCAM-1= molécula de adesão vascular celular) expressas no endotélio induzidas

por citocinas pró-inflamatórias (KUME; CYBULSKY; GIMBRONE, 1992; STORCH et al., 2010; WEBER; NOELS, 2011) , como ilustrado na **figura 3**.

**Figura 3** – Processo de migração leucocitária (exemplificado por um neutrófilo) e interação com moléculas de adesão na superfície endotelial induzidas por citocinas inflamatórias.



Fonte: adaptado de <http://www.pinsdaddy.com/neutrophil-rolling-adhesion-images>

Na aterosclerose, após a adesão, os monócitos transmigram para a camada íntima, proliferam e se diferenciam em macrófagos, provavelmente estimulados por lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox) ou proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), convertendo-se em células espumosas. Este acúmulo de células espumosas, com o acúmulo de LDL-ox na camada íntima, leva à formação de estrias lipídicas, com aspecto de cor amarelada (RAFIEIAN-KOPAEI et al., 2014 ).

Esse processo de formação de estrias gordurosas pode ser seguido de uma normatização da função endotelial e regressão da lesão. Entretanto, caso a resposta inflamatória persista e se o agente agressor não for cessado, a lesão pode perpetuar, gerando mais estímulos para a migração de células musculares lisas na íntima e acúmulo de grande quantidade de células espumosas na placa (ROBBINS; COTRAN, 2010).

Além de produzir células espumosas, os monócitos também produzem substâncias citotóxicas, fator de necrose tumoral (TNF), fatores de crescimento como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento de

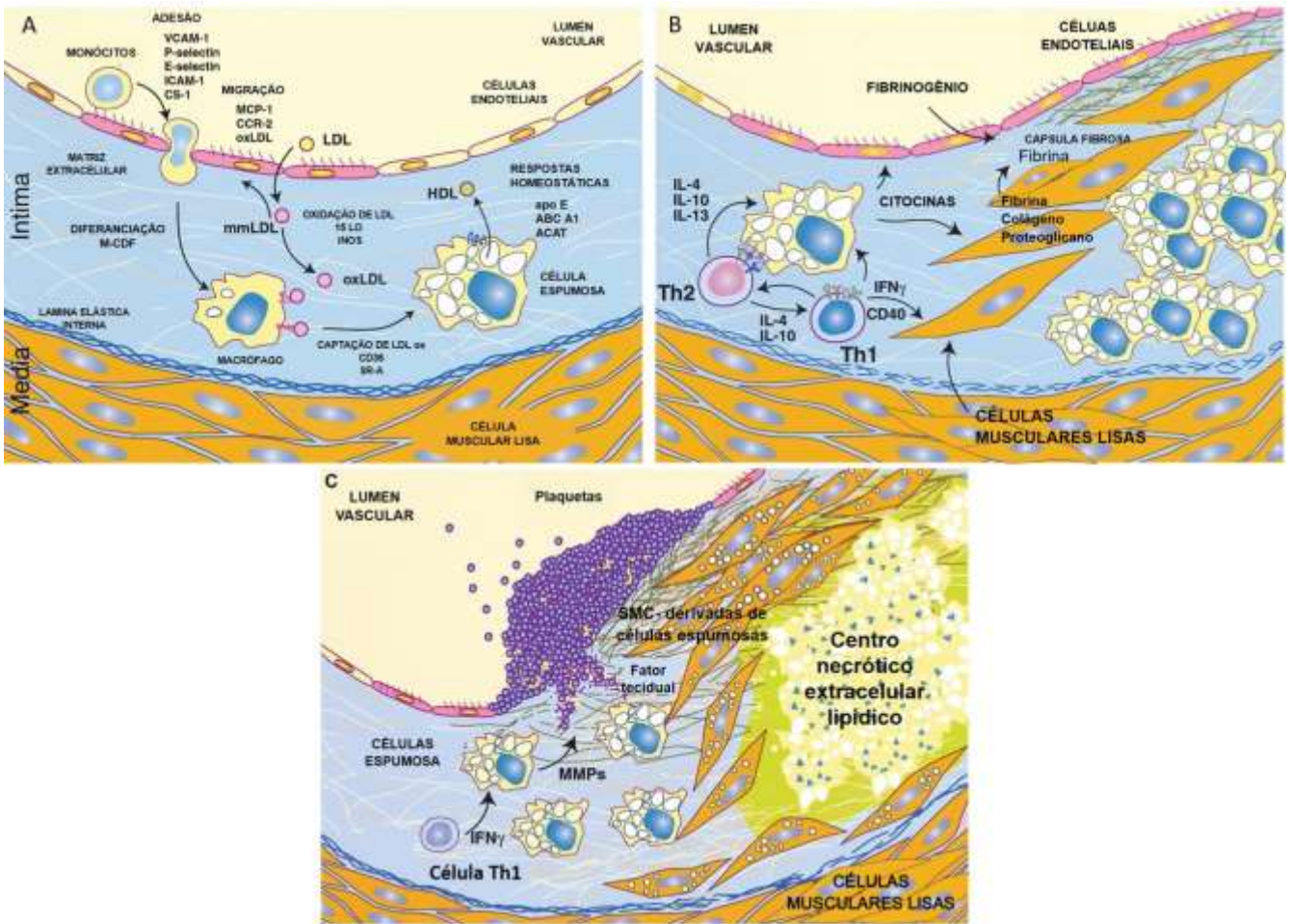
fibroblastos (FGF) e fator de crescimento transformador beta (TGF-  $\beta$ ), substâncias de pré-coagulação e radicais livres, causando mais dano endotelial. Essa progressão da lesão estimula a secreção de mais citocinas, como interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-8), e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), induzindo a migração de células musculares lisas e depósito de matriz extracelular, formando uma capa fibrosa denominada de placa de ateroma, ilustrada na **figura 4** (RAFIEIAN-KOPAEI et al., 2014).

Porém, o processo aterosclerótico não cessa com a formação da placa. Com intensa proliferação de células musculares lisas, algumas começam a sofrer apoptose, com isso estas células musculares também liberam grandes quantidades de elastina, proteoglicanos e colágeno, principal constituinte da capa fibrosa. Esta capa fibrosa é importante para proteger o conteúdo da placa de ateroma, muitas vezes enriquecida de LDL-ox. Contudo, estímulos pró-inflamatórios diminuem a síntese de colágeno pelas células musculares lisas, assim como induzem a degradação do colágeno, através das metaloproteinases de matriz (incluindo a colagenase), induzindo um estreitamento da capa fibrosa e um conseqüente enrijecimento dos vasos (CHRISTOPHER GLASS; WITZTUM, 2001; TABAS; GARCÍA-CARDEÑA; OWENS, 2015).

O processo aterosclerótico crônico e progressivo, evidenciado por uma inflamação sistêmica, afeta todas as camadas dos vasos, desenvolvendo um espessamento das camadas média e íntima das artérias, que está diretamente relacionado com o envelhecimento e fatores de risco para doenças cardiovasculares, iniciando anos antes dos eventos clínicos, conhecida como aterosclerose subclínica. Com isso, a identificação precoce do início da aterosclerose contribui para prevenir futuros eventos cardiovasculares (KOSKINEN et al., 2009b; TABAS; GARCÍA-CARDEÑA; OWENS, 2015).



**Figura 4 -** Processo aterosclerótico: formação de estrias gordurosas, progressão da lesão e ruptura da placa, formando um trombo.



**A.** A LDL está sujeita a modificações oxidativas no espaço subendotelial, progredindo de LDL minimamente modificada (LDLmm) para LDL oxidada (LDL-ox). Monócitos se ligam à moléculas de adesão no endotélio ativado por mmLDL e citocinas inflamatórias. Monócitos aderentes migram para o espaço subendotelial e se diferenciam em macrófagos. A captação de LDL-ox via receptores *scavenger* levam à formação de células espumosas. O colesterol LDL-ox captados pelos receptores *scavenger* está sujeito a esterificação e formação de gotículas lipídicas, sendo convertido em formas mais solúveis, ou é exportado para receptores HDL extracelulares através de transportadores de colesterol.

**B.** As interações entre células espumosas de macrófagos e células Th1 e Th2 estabelecem um processo inflamatório crônico. Citocinas secretadas por linfócitos e macrófagos exercem efeitos pró-aterogênicos. Células musculares lisas migram a partir da camada média da artéria, proliferam e secretam proteínas da matriz extracelular que formam uma placa fibrosa.

**C.** A necrose de macrófagos/células espumosas e de células musculares espumosas leva à formação de um núcleo necrótico e ao acúmulo de colesterol extracelular. A secreção de metaloproteínases e a neovascularização contribuem para o enfraquecimento da placa fibrosa. A ruptura da placa expõe os componentes do sangue ao fator tecidual, iniciando a coagulação, o recrutamento de plaquetas e a formação de um trombo. Fonte: adaptado de (CHRISTOPHER GLASS; WITZTUM, 2001)

## 1.6 Perfil lipídico e aterosclerose

No contexto atual, os padrões alimentares da população têm passado por mudanças, as quais envolvem o aumento do consumo de lipídios, levando a hipercolesterolemia. Com isso, a prevalência de doenças cardiovasculares se apresenta cada vez maior, sendo necessário, portanto, entender a relação entre as moléculas lipofílicas com o desenvolvimento da aterosclerose, visando à diminuição dos casos de morbidade e mortalidade (ROVER et al., 2010).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia, ao publicar sua V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose, estabelece a avaliação do perfil lipídico pela dosagem dos seguintes parâmetros: HDL-colesterol (HDL-c), colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e execução de cálculos para estimar as concentrações de VLDL colesterol e do LDL colesterol (LDL). Além disso, essa diretriz demonstra, a partir da classificação das dislipidemias, o enquadramento de indivíduos pela sua estratificação de acordo com o risco de doenças ateroscleróticas com o intuito de auxiliar na prevenção e tratamento da aterosclerose (FALUDI et al., 2017).

Os parâmetros lipídicos estão associados aos distúrbios vasculares, como nas artérias, por serem capazes de modular o processo inflamatório local. A disfunção endotelial causada pelo processo inflamatório aumenta a permeabilidade de lipoproteínas plasmáticas à camada íntima de artérias, possibilitando, dessa forma, o acúmulo dessas moléculas na camada subendotelial. A concentração dessas lipoproteínas no plasma é diretamente proporcional ao seu acúmulo na parede arterial, sendo tal processo caracterizado como chave no desenvolvimento da aterosclerose (HANSSON, 2005; ROSS, 1999). Ademais, o papel dos lipídios no processo aterogênico está relacionado aos níveis aumentados de diversos fatores, incluindo fibrinogênio, inibidor do fator ativador de plasminogênio e mediadores inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-6, VCAM-1 e proteína quimiotática para monócito, MCP-1) (GEORGIEVA et al., 2004; NORATA et al., 2007; SUTHERLAND; MCKINLEY; ECKEL, 2004). Diante disso, a inflamação e a trombose têm implicação na progressão de doenças cardiovasculares, induzindo ao infarto e ao acidente vascular cerebral.

Em um estudo realizado entre os anos de 2001 e 2007, com 1809 jovens finlandeses (média de 32 anos), observou-se que a obesidade, altos níveis de LDL colesterol e baixos níveis de insulina foram associados a progressão da EMI em

adultos jovens (KOSKINEN et al., 2009b), podendo estar associada à aterosclerose subclínica nessa população.

A avaliação do perfil lipídico se torna bastante relevante, visto que os estudos citados trazem consigo a importância desse fator e sua contribuição ao processo aterogênico. Com isso, os lipídios, também, são utilizados para monitorar o risco de doenças cardiovasculares através de índices como o índice aterogênico plasmático (IAP), calculado a partir do logaritmo da divisão entre os valores de triglicerídeos e HDL-c (NIROUMAND et al., 2015; XU et al., 2018) e os índices de Castelli 1 e Castelli 2, calculados a partir dos valores de colesterol total, LDL e HDL (CASTELLI; ABBOTT; MCNAMARA, 1983). Estudos sugerem que esses índices, quando elevados, podem prever o risco cardiovascular, além de serem alternativas menos custosas (CYBULSKY et al., 2001; XU et al., 2018; SUJATHA; KAVITHA, 2017).

## **1.7 Método diagnóstico do processo aterosclerótico**

### *1.7.1 Espessura da camada médio-intimal*

A espessura da camada íntima não é uniforme, podendo ocorrer algumas alterações no espessamento entre a camada média e íntima, que pode ser induzido por adaptações fisiológicas, mudanças no fluxo sanguíneo ou na tensão da parede arterial (STARY et al., 1992).

Uma coorte de risco de aterosclerose em comunidades (ARIC), acompanhada por quase 10 anos, com 14.562 participantes entre 45 e 64 anos, identificou uma correlação entre os fatores de risco para doença arterial coronariana e a espessura médio-intimal carotídea, associada com o avanço da idade (PURSNANI; DIENER-WEST; SHARRETT, 2014).

A espessura médio-intimal carotídea (EMI) é o marcador ultrassonográfico mais utilizado para diagnóstico pré-aterosclerótico (OWEN et al., 2011). As carótidas representam o melhor local para avaliar a EMI, principalmente, por suas características como localização, mobilidade reduzida e de fácil avaliação (HOWARD et al., 1990).

A EMI das carótidas, mesmo na ausência de fatores de risco para doenças coronarianas, é um índice muito útil para a pesquisa de DCVs subclínicas (FREIRE et al., 2015). Salonen e Salonen (1991) identificaram que a cada 0,1 mm de aumento da

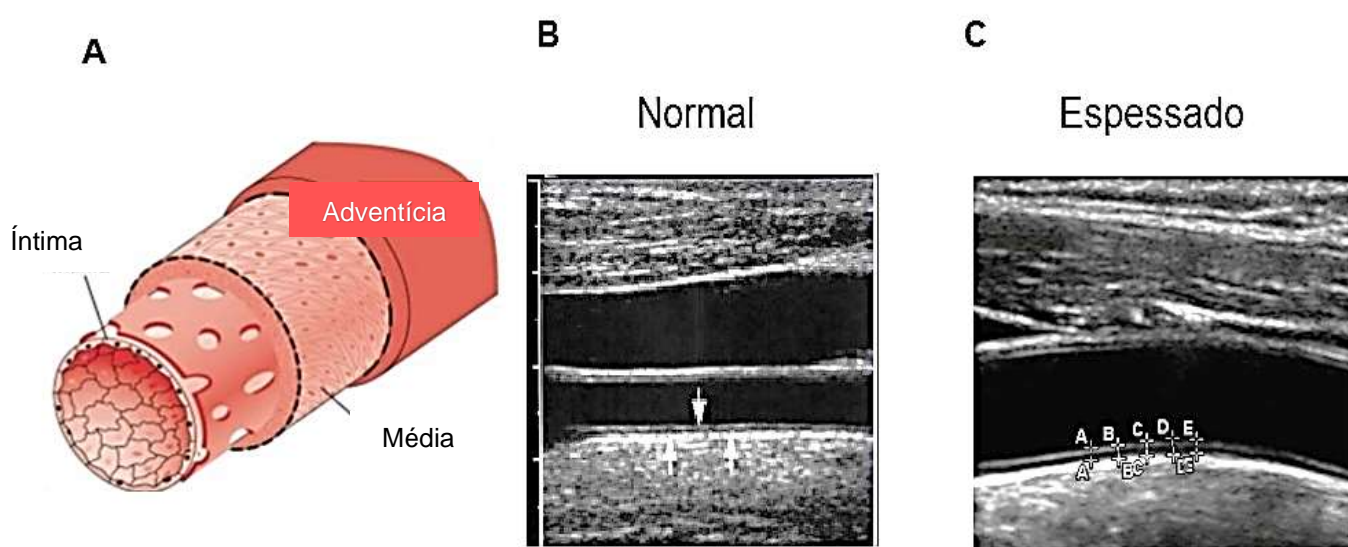
EMI carótidea, aumenta-se em 11% o risco de doença aterosclerótica. Além disso, a EMI também foi identificada como um importante preditor para infarto agudo no miocárdio (SALONEN; SALONEN, 1991).

Pignoli et al. (1986) em seu estudo microscópico com medição direta da EMI de espécimes de artérias aórticas e carótidas comuns humanas, e *in vivo*, a partir da mensuração ultrassonográfica modo B das artérias de 10 jovens, demonstraram que os achados ultrassonográficos se correlacionavam bem com os achados histológicos (PIGNOLI et al., 1986).

Reforçando a ideia de Pignoli et al., (1986), estudos demonstram que o método ultrassonográfico modo B permite informações sobre composição da placa aterosclerótica, ou seja, o conteúdo de lipídios, tecido fibroso e calcificação da placa (URBANI et al., 1993), além de não ser invasiva e relativamente barata, para examinar indiretamente a aterosclerose carótídea (OWEN et al., 2011; YU et al., 2015).

Ao examinar a EMI, podemos defini-la como a média de até seis locais da carótida por ultrassonografia bidimensional, identificada por uma dupla linha com definição entre os limites no lúmen e no meio adventício como ilustrado na **figura 5** (FREIRE et al., 2015; HOWARD et al., 1993).

**Figura 5** – Identificação da espessura médiointimal carótídea.



**A.** Desenho esquemático das camadas da artéria carótida (Íntima, Média e Adventícia). Imagem ultrassonográfica em modo B da parede da artéria carótida comum com setas indicando o complexo médiointimal normal. **C.** Imagem ultrassonográfica em modo B da parede da artéria carótida comum com mensuração da espessura médiointimal aumentada. Fonte: adaptado de (FREIRE et al., 2015).



A I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular e a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose recomendam que a presença de aterosclerose carotídea subclínica, detectada por metodologia de imagem, seja considerada como critério de identificação para pacientes em alto risco de eventos coronarianos (FALUDI et al., 2017; “I diretriz brasileira de prevenção cardiovascular”, 2013).

Chambless et al. (1997) em seu estudo, realizado durante 3 anos com 7.289 mulheres e 5.552 homens com idade entre 45 e 64 anos, sem doença coronária, demonstraram que mulheres com EMI médio da carótida comum de até 1,0 mm, tiveram menores taxas de eventos coronarianos do que os homens, e quando a média da EMI foi acima de 1,0 mm a taxa de eventos coronarianos foram próximas das dos homens (CHAMBLESS et al., 1997).

Resultados similares foram encontrados no estudo de Rotterdam, realizado com 7.983 participantes de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 55 anos, onde foram avaliadas várias medidas de aterosclerose, classificando-as em leve, moderada ou grave. A avaliação da aterosclerose carotídea foi através das EMI das artérias carótidas comum, interna e bifurcação, tanto do lado direito como do lado esquerdo, por meio de ultrassonografia; aterosclerose aórtica, por detecção radiográfica de calcificação na aorta abdominal e aterosclerose da extremidade inferior, calculada pela razão entre pressão arterial sistólica no tornozelo e a pressão arterial sistólica no braço. Nesse estudo foi possível concluir que os métodos que avaliaram as placas na artéria carótida e na aorta foram, igualmente, associados ao infarto, sendo a EMI, o método mais preciso (VAN DER MEER et al., 2004).

Um achado importante foi observado no Estudo de Progressão da Aterosclerose Carotídea (CAPS), realizado com 5.056 participantes entre 19 e 90 anos, no período de 4 anos. Os autores avaliaram a EMI das artérias carótidas comum, interna e EMI da bifurcação e fatores de risco cardiovasculares. Esse estudo demonstrou que a EMI em todos os segmentos carotídeos foi preditivo para infarto agudo do miocárdio, acidentes vasculares ou morte, mesmo após o ajuste de idade, sexo e outros fatores de risco vasculares, tanto em indivíduos jovens quanto mais velhos (LORENZ et al., 2006).

Em outro estudo realizado por Polak et al. (2012), que examinou a artéria carótida comum de 2.965 indivíduos do estudo coorte (*Framingham Offspring Study*), demonstrou que a EMI média da artéria carótida comum interna prediz os desfechos

cardiovasculares, porém, somente a EMI máxima (>1,5 mm) pode predizer a placa de ateroma, e consequentemente classificar melhor o risco de DCV nesse coorte (POLAK et al., 2012).

No Estudo Multiétnico de Aterosclerose (MESA), realizado com 5.028 participantes, dentre brancos, chineses, hispânicos e negros, sem doença cardiovascular, como idade média de 64 anos, durante cerca de 3 anos, também foi observada uma associação na progressão da EMI na artéria carótida comum com acidente cardiovascular, em uma população inicialmente sem risco de desenvolver DCV (POLAK et al., 2011).

Resultados semelhantes foram observados mais tarde por um estudo brasileiro (ELSA-Brasil), onde foram avaliadas as medidas de EMI das carótidas comum, 1 cm abaixo da bifurcação, de 10.405 participantes, levando em consideração a idade, sexo, raça e presença de fatores de risco para a doença aterosclerótica. Seus resultados demonstraram que indivíduos do sexo masculino e negros tiveram as maiores medidas de EMI mesmo com baixo risco para DCV (SANTOS et al., 2014).

Segundo a I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular a medida da EMI acima de 1,0 mm pode ser um fator agravante para identificar o paciente em risco intermediário ou alto para DCV (“I diretriz brasileira de prevenção cardiovascular”, 2013). Nesse contexto, os estudos demonstram que o aumento do risco de mortalidade cardiovascular tem sido associado com o aumento da EMI, mesmo quando foram considerados pacientes sem doença coronariana. (PLICHART et al., 2011; VAN DER MEER et al., 2004; YU et al., 2015).

## **1.8 Correlação entre medidas antropométricas e risco cardiovascular**

A obesidade é uma doença crônica definida pelo o acúmulo acentuado de gordura visceral e subcutânea, e aumento de peso, associados a várias comorbidades. Esse excesso que pode ser ocasionado por diversos fatores, tais como: genéticos, sócias ou psicológicos (GOMES et al., 2010; LOVREN; TEOH; VERMA, 2015).

De acordo com a OMS, a obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Segundo as projeções, até 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estarão com sobrepeso e mais de 700 milhões com obesidade (ABESO, 2018). Atualmente, o Brasil está passando por um processo de transição nutricional, ou seja,

mudanças nos padrões de nutrição e estado nutricional, modificações na ingestão alimentar e padrões de atividade física (“I diretriz brasileira de prevenção cardiovascular”, 2013). Entre os anos de 2006 e 2016 a prevalência da obesidade passou de 11,8% para 18,9% (BRASIL, 2017).

A OMS classifica a obesidade ou sobrepeso utilizando o índice de massa corporal (IMC), método simples que utiliza o peso e a altura como parâmetros para a classificação da população, o qual classifica sobrepeso acima de 25 Kg/m<sup>2</sup> e a obesidade é classificada com IMC acima de 30 Kg/m<sup>2</sup> (WHO, 2015).

O excesso de peso parece acelerar o aparecimento de doenças cardiovasculares, a partir do enrijecimento arterial ou formação de placa de ateroma, porém, ainda não é claro que o acúmulo de gordura sustente essa hipótese. Utilizando medidas antropométricas como IMC, circunferência da cintura (CC), percentual de gordura, e exames que identificam a elasticidade das artérias, um estudo realizado com os idosos do estudo epidemiológico de risco aterosclerótico em comunidades (ARIC), sugeriu que o aumento de adiposidade foi associado com o aumento da rigidez vascular, contribuindo para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca nessa população (FERNANDES-SILVA et al., 2018).

A medida de CC é um outro método antropométrico, de baixo custo, fácil aplicação, capaz de detectar a distribuição da gordura abdominal. Essa medida está associada diretamente ao aparecimento de síndrome metabólica, tendo uma relação direta com o aumento da predisposição da doença cardiovascular, principalmente, por estar associada com níveis alterados de LDL, HDL, triglicérides e insulina (HIRSCHLER et al., 2005; LUNARDI; PETROSKI, 2008; ROMERO-VELARDE et al., 2013).

Por ser considerado um marcador isolado de risco cardiovascular, mais estudos com a CC estão sendo propostos para identificar esta associação. O estudo de Kang et al. (2018) demonstrou uma associação entre a CC elevada, realizada na admissão do paciente, com o aumento da progressão da lesão do acidente vascular cerebral (KANG et al., 2018).

Freedman et al. (2013) realizaram uma análise transversal de adultos do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, 1988-1994 e concluíram que o IMC e a CC estiveram, fortemente, relacionados com sete fatores de risco para doença coronariana (FREEDMAN et al., 2013). Corroborando com o estudo anterior, Pokharel et al., (2014) identificaram uma associação dos valores

elevados de IMC e CC com a presença de aterosclerose, em jogadores de futebol, porém quando a CC foi avaliada, de forma isolada, não foi possível considerá-la como um preditor para a aterosclerose (POKHAREL et al., 2014)

Como o excesso de adiposidade está diretamente associado a fatores de risco cardiovascular e as medidas antropométricas são importantes para avaliar essa adiposidade. Um estudo multiétnico, realizado por Lam et al., (2015) com 1.891 participantes, entre 21 e 74 anos, com o objetivo de comparar várias medidas antropométricas como: a relação entre IMC, circunferência da cintura (CC), relação cintura-quadril (RCQ), relação cintura-estatura (RCE), índice de adiposidade corporal (IAC) e fatores de risco para DCV na população adulta em Cingapura, e identificaram que o IAC pode prever a adiposidade global, não sendo superior ao IMC. Entretanto, o IMC e a RCE, quando combinadas, foi a melhor opção para identificar o risco cardiovascular (LAM et al., 2015).

Estudos demonstram que a prevalência de ocorrência de fatores de risco para DCV eleva-se quando há o aumento das medidas de adiposidade, ou seja, homens e mulheres com valores elevados de adiposidade global e central, IMC elevado e CC alta, respectivamente, apresentaram maior chance de ter fatores de risco cardiometabólico e um aumento na propensão à formação de placas de ateroma (CHUANG et al., 2012; KNOWLES et al., 2011; LIMA, 2010; SUKA et al., 2011; YING et al., 2010).

Em suma, a obesidade abdominal é um dos principais fatores associados à síndrome metabólica e risco cardiovascular, e ferramentas como IMC, CC e RCQ, fornecem informações úteis para avaliar a adiposidade corporal na prática clínica (AMATO; GUARNOTTA; GIORDANO, 2013)

## **1.9 Biomarcadores endoteliais**

A ativação endotelial aumenta a expressão de citocinas inflamatórias, moléculas de adesão, importantes no processo de iniciação, progressão e de estabilização da lesão aterosclerótica (GIRIBELA et al., 2011). Com isso, a utilização desses marcadores biológicos tem sido reconhecido como fatores de risco emergentes e podem apresentar grande potencial clínico para o prognóstico ou diagnóstico de doenças vasculares, principalmente aterosclerose (JUNQUEIRA et al., 2018).

Para uma avaliação das inúmeras funções endoteliais, níveis de moléculas endoteliais podem ser obtidos na circulação periférica. Para essa avaliação podem ser utilizados produtos diretos das células endoteliais que sofrem mudanças quando o endotélio está ativo como por exemplo: NO, citocinas inflamatórias, moléculas de adesão, reguladores de trombose, marcadores de dano ou reparo endotelial (PEARSON et al., 2003).

### *1.9.1 Moléculas de adesão endotelial*

As moléculas de adesão podem ser importantes para identificar a lesão endotelial e podem servir como novos biomarcadores para ensaios clínicos e para estudar o risco cardiovascular. Entre esses biomarcadores podemos citar a molécula de adesão: intercelular (ICAM-1), celular vascular-1 (VCAM-1), e antiadesiva, sindecano-1 (SDC 1) (G GIRIBELA et al., 2011). Com isso, estudos vêm demonstrando uma associação entre a concentração de moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) com possíveis danos endoteliais, capazes de desenvolver doenças cardiovasculares (TURGUT ÇANKAYA et al., 2018; WANG; LI; NING, 2016).

#### *- Molécula de adesão intercelular – 1*

A molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) é membro de 90 kDa da superfamília de imunoglobulinas (Ig) e ligante para integrinas  $\beta 2$ . Participa de interações célula a célula, incluindo a adesão e transmigração de leucócitos para fora dos vasos sanguíneos e nos tecidos, e é altamente expressa em células endoteliais e macrófagos subendoteliais (STORCH et al., 2010; WANG; MONTICONE; LAKATTA, 2015).

A ICAM-1 está constitutivamente presente no endotélio, mas sua expressão é aumentada por citocinas pró-inflamatórias, principalmente em pacientes com doença aterosclerótica e tecido aterosclerótico associado à transplante e em modelos animais de aterosclerose (LAWSON; WOLF, 2009).

Estudos propõem que, além de atuar como uma molécula de adesão leucocitária, a ICAM-1 contribui diretamente para respostas inflamatórias dentro da parede do vaso, aumentando a ativação das células endoteliais e formação da placa aterosclerótica (LAWSON; WOLF, 2009; STORCH et al., 2010).

A resposta inflamatória induz a via de sinalização pelo TNF- $\alpha$  que estimula a molécula de adesão ICAM-1, possivelmente por via proteína quinase C (PKC), permitindo a adesão de leucócitos ao endotélio e sua migração para o tecido periférico, podendo ser considerado uma molécula de regulação do processo inflamatório da aterosclerose (FRANK; LISANTI, 2008).

O estudo realizado por Sumagin et al., (2011), avaliando microvasos cremaster de camundongos demonstrou que as ligações leucocitárias da ICAM-1 ativaram as células endoteliais, alterando a permeabilidade dessas células à albumina, mostrando que a ligação entre o anticorpo de superfície de ICAM-1 em microvasos intactos é suficiente para aumentar a permeabilidade mesmo na ausência de interação leucocitária (SUMAGIN; KUEBEL; SARELIUS, 2011).

Fotis et al., (2012) demonstraram que uma dieta rica em colesterol desempenha um papel importante na expressão de ICAM-1, em ratos e após a retirada da dieta essa expressão regride, mostrando que ICAM-1 solúvel é uma medida confiável para identificar a expressão de ICAM-1 nos vasos ou células musculares lisas (FOTIS et al., 2012).

#### - Molécula de adesão vascular – 1

A molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1) é um tipo de imunoglobulinas que se liga ao antígeno-4 e uma  $\beta$ -integrina encontrada apenas na superfície de células mononucleares, como linfócitos T e B, monócitos, bem como basófilos e eosinófilos (COOK-MILLS; MARCHESE; ABDALA-VALENCIA, 2011). É expressa, restritamente, em células endoteliais, rapidamente induzidas por condições ateroscleróticas em coelho, ratos e humanos, inclusive nas lesões precoces, porém ao contrário da ICAM-1, que é expressa em baixas quantidades no endotélio, a VCAM-1 não é expressa no endotélio saudável (KLAUS LEY AND YUQING HUO, 2001; STORCH et al., 2010).

Schmitz et al., (2013) ao investigar o impacto funcional da VCAM-1 e seu efeito sobre as células endoteliais concluíram que a adesão mediada pela VCAM-1 às células endoteliais *in vitro*, é aumentada ao expressarem as mutações VCAM-1 318F, 555V e 716L, possibilitando uma condição importante para estudar a fisiopatologia da inflamação crônica, envolvendo adesão célula-célula, como na aterosclerose (SCHMITZ et al., 2013).

Cybulsky et al., (2001) demonstraram que o VCAM-1 tem um papel dominante

no início da lesão aterosclerótica (CYBULSKY et al., 2001). Sua expressão pode resultar na ativação endotelial, aumentando o recrutamento local de monócito-endotélio durante o início e formação de lesões ateroscleróticas, podendo estar relacionada com a formação da neoíntima, talvez porque facilita a infiltração e adesão de monócitos em artérias lesadas ou por aumentarem a proliferação de células musculares lisas (BADIMON et al., 2012; KLAUS LEY AND YUQING HUO, 2001).

### *-SINDECANO-1*

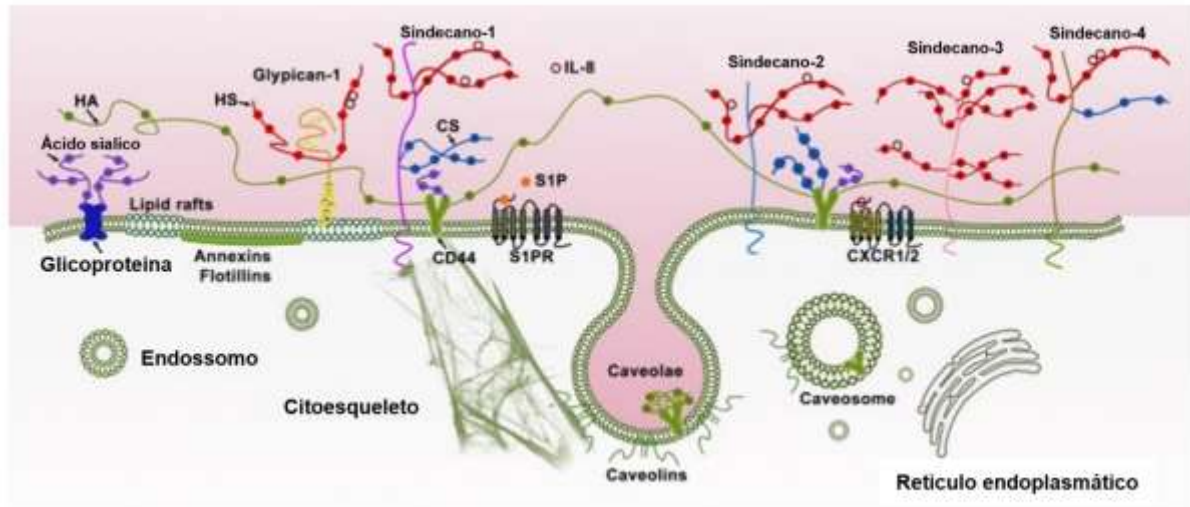
O sindecano-1 (SDC 1) é um proteoglicano transmembranar do tipo I, descrito pela primeira vez por Bernfield e colaboradores em células epiteliais mamárias e tem diversas funções na adesão e motilidade celular, tumorigênese, e infecção microbiana, além de, desempenhar um papel importante na depuração de triglicerídeos no fígado (FOLEY; ESKO, 2010).

Seu papel na depuração de triglicerídeos chama a atenção dos pesquisadores, uma vez que a hipertrigliceridemia aumenta o risco de aterosclerose, doença coronariana, e pancreatite (DENG et al., 2012). Dados genéticos mostraram que os proteoglicanos de sulfato de heparano atuam como receptores independentes para a depuração de lipoproteínas ricas em triglicérides no fígado (FOLEY; ESKO, 2010).

Quando medido no plasma sanguíneo, o sindecano-1 demonstrou ser um biomarcador de dano do glicocálix endotelial, aumentado em pacientes com redução acentuada na taxa de filtração glomerular (TFG) e correlacionando-se com marcadores de disfunção endotelial (SALMITO et al., 2015).

O glicocálix endotelial é uma camada superficial, localizada na borda luminal do endotélio, composto por glicoproteínas, proteoglicanas e glicosaminoglicanas, tendo como principais constituintes o ácido hialurônico e o sulfato de heparanoproteoglicano, como ilustrado na **figura 6**, sendo o SDC 1 a proteoglicanas mais prevalente, (ZENG, 2017).

**Figura 6 – Estrutura do glicocálix endotelial.**



Fonte: (ZENG, 2017)

Embora não completamente compreendido, alguns autores postulam que a lesão do glicocálix pode ser o primeiro passo na disfunção endotelial e subsequente processo aterosclerótico (SALMITO et al., 2015; WANG; MOORE; ALAVI, 1997; ZENG, 2017).

Contudo, podemos observar na tabela as funções principais de cada molécula de adesão.

**Tabela 2 - Principais funções e ligantes dos biomarcadores endoteliais.**

<b>Molécula Endotelial</b>	<b>Biomarcadores endoteliais</b>	
	<b>Molécula de Leucócito</b>	<b>Papel principal</b>
ICAM -1 (família de imunoglobulina)	Integrinas CD11/CD18 ( $\beta$ 2) (LFA-1, Mac-1)	Adesão, parada e transmigração (neutrófilos, monócitos, linfócitos)
VCAM-1 (família de imonoglobulina)	Integrina VLA-4 ( $\beta$ 1)	Adesão (neutrófilos, monócitos, linfócitos, eosinófilos)
Sindecano-1 (proteoglicano transmenbranar tipo 1)	Fígado: Receptores para depuração de triglicerídeos	Plasma: Biomarcador do glicocálix endotelial

Fonte: adaptado de (ROBBINS; COTRAN, 2010; SALMITO et al., 2015)

### 1.10 Marcador inflamatório para doença cardiovascular



A inflamação sistêmica está diretamente relacionada com a patogênese da doença aterosclerótica e suas complicações (ESCÁRCEGA et al., 2018). Essa cascata inflamatória está presente em todo o processo de formação do ateroma, desde a fase inicial (disfunção endotelial), até a presença de síndromes coronarianas agudas (STORCH et al., 2010).

Dentre vários marcadores inflamatórios, como ligante de CD40 (CD40L), IL-18, proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), a proteína C reativa (PCR) é o marcador inflamatório mais estudado para o prognóstico de doenças cardiovascular. E pode influenciar na aterogênese através de sua síntese nos macrófagos do núcleo lipídico (BALANESCU et al., 2010).

#### *-Proteína C Reativa*

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda, sintetizada principalmente pelas células hepáticas, mas também pelas células do tecido adiposo e células da musculatura lisa vascular, em resposta ao processo inflamatório. A PCR é estimulada principalmente por IL-6 e TNF- $\alpha$  (MOTTA et al., 2013).

Pela capacidade de ligação à proteína ligante dependente de cálcio, a PCR humana apresenta maior afinidade à vários ligantes tanto autólogos quanto extrínsecos, sendo um desses os resíduos de fosfocolina, um intermediário na síntese de fosfatidilcolina, possibilitando, dessa forma, a agregação ou a precipitação de estruturas celulares, particuladas ou moleculares, as quais portam esses ligantes (HIRSCHFIELD; PEPYS, 2003).

Estudiosos demonstraram a presença de moléculas de PCR localizadas junto ao complexo terminal do complemento nas proximidades de áreas de deposição de lipídeos extracelulares (TORZEWSKI et al., 1998). Li et al., (2004) demonstraram, por meio do cultivo de células endoteliais aórticas com PCR, que essas aumentaram a expressão no receptor de LDL oxidado do tipo lectina (LOX-1), responsável por promover disfunção endotelial. Isso possibilita a ligação e absorção do LDL-ox às células endoteliais, sendo uma fase crucial no processo de aterogênese. Diante disso, essa ligação entre LDL-ox e LOX-1 é capaz de produzir ânions superóxido e ativar o fator de transcrição nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), desencadeando um processo com características pró-inflamatória e pró-oxidante (LI et al., 2004).

Com isso, a PCR age como importante mediador na ativação do complemento pelo LDL-ox em lesões pré-ateroscleróticas, induzindo dano endotelial que leva à inflamação local, caracterizada pelo aumento da expressão de moléculas de adesão como ICAM-1 e VCAM-1, as quais contribuem com a adesão e migração de monócitos (BALANESCU et al., 2010). Além disso, a proteína C reativa é um fator quimiotático para monócitos que possuem um receptor para essa molécula (TORZEWSKI et al., 2000).

Estudos demonstraram a influência da PCR no aumento da oxidação de LDL colesterol e a absorção desse pelos macrófagos, assim como na formação de espécies reativas de oxigênio e na proliferação e migração de células musculares lisas na camada íntima (STORCH et al., 2010). Outro aspecto a ser tomado em consideração é a capacidade de ligação da PCR ao fator ativador de plaquetas (PAF), o qual desempenha importante papel no processo aterosclerótico (VIGO, 1985).

A concentração sérica de PCR pode refletir na saúde endotelial, pois ela é capaz de causar disfunção por diminuir os níveis de óxido nítrico sintase (NOs) presente nesse tecido, a qual se caracteriza por ser um significativo fator anti-aterogênico (GONZALEZ-JUANATEY et al., 2003). Ademais, a PCR tem capacidade de modificar o fenótipo de células endoteliais e, com isso, contribuir para a formação da lesão, ruptura da placa e trombose coronária. Diante disso, além de se comportar como um biomarcador inflamatório, a PCR também atua como um mediador de doença vascular (BADIMON et al., 2012).

Estudos têm demonstrado aplicações relevantes em relação ao ensaio de detecção de PCR ultrasensível (PCR-us), caracterizado por ser um teste capaz de quantificar PCR em níveis mais baixos em comparação aos ensaios laboratoriais anteriores, podendo, dessa forma, avaliar processos inflamatórios subclínicos (BURNETT; WATTS; VASIKARAN, 2000). Diante disso, a detecção de altos níveis séricos de PCR, por meio do ensaio ultrasensível, apresentou-se como forte fator preditor de eventos cardiovasculares incidentes em comparação ao colesterol LDL no estudo feito em homens saudáveis (RIDKER et al., 2002) e em pacientes com síndrome metabólica (RIDKER, 2003). No estudo de HASHIMOTO et al., (2001) foi demonstrado que altos níveis séricos de PCR-us podem estar relacionados ao aumento da taxa de espessamento médio-intimal das carótidas (HASHIMOTO et al., 2001).

Entretanto, o estudo multiétnico de aterosclerose (MESA), demonstrou que a PCR-us ( $> 2$  mg/L) foi fracamente associada à doença arterial coronariana, e na ausência de obesidade ele esteve levemente associado a aterosclerose subclínica (BLAHA et al., 2012). Em contrapartida, vários estudos realizados, nos últimos anos, têm avaliado a PCR-us, como sendo ferramenta útil de avaliação da inflamação, por ser um parâmetro específico que permite classificar pacientes por estratificação de risco, principalmente, em eventos cardiovasculares com risco intermediário (AWAN; GENEST, 2015; DANESH et al., 2005; EMERGING; FACTORS; FOUNDATION, 2012).

De fato, a associação da PCR ao processo de desenvolvimento da doença aterosclerótica ainda é questionável, sendo, necessário que mais estudos sejam feitos para determinar a relação entre a PCR e a doença aterosclerótica.

## 2 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e no mundo e que seu principal processo patológico é a aterosclerose, caracterizada pelo acúmulo de lipídio na parede do vaso, através de um processo imunoinflamatório, que estimulam a expressão de moléculas de adesão na parede do endotélio e o recrutamento de células leucocitárias e acúmulo de células espumosas, tendo como consequência o espessamento da camada médiointimal e depósito de ateromas. Vale ressaltar que se o processo inflamatório não for cessado a placa de ateroma pode romper e formar um trombo.

O trombo pode permanecer inerte na camada endotelial e impedir o fluxo sanguíneo ou se desestabilizar e desprender impedindo o fluxo sanguíneo em qualquer outro vaso sanguíneo, podendo resultar em infarto agudo no miocárdio, trombose ou acidente cardiovascular. As doenças cardiovasculares podem promover a incapacidade do indivíduo e acarretar elevado custo hospitalar para o sistema público de saúde e de seguridade social e pode levar a sequelas de logo prazo.

Muitas pesquisas foram e estão sendo realizadas para desenvolver um método eficaz, barato e não invasivo para avaliar o risco para doenças cardiovasculares, principalmente, os que correlacionam com o processo aterosclerótico como marcadores inflamatórios e nutricionais, e com isso, melhorar o tratamento e prevenção das DCVs. Porém, ainda há uma escassez de trabalhos que correlacionem biomarcadores endoteliais, parâmetros nutricionais, inflamatórios e lipídicos com o espessamento da camada médiointimal na população cearense, na tentativa de diagnosticar a aterosclerose subclínica e iniciar medidas preventivas.

Com isso, nosso estudo pretende demonstrar que os biomarcadores endoteliais como ICAM-1, VCAM-1 e Sindecano-1, poderiam ser úteis como marcador mais sensível para a triagem de pacientes com suspeita de doença cardiovascular, uma vez que esses biomarcadores encontram-se na corrente sanguínea após um processo aterosclerótico inicial.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Avaliar o envolvimento de biomarcadores endoteliais (ICAM-1, VCAM-1, SINDECANO-1), proteína C reativa (um marcador de inflamação sistêmica), frações lipídicas e parâmetros nutricionais de risco aterosclerótico e sua associação com a espessura médiointimal (EMI), analisada por ultrassonografia modo B.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar o perfil sociodemográfico, antropométrico, clínico e laboratorial da população em estudo;
- Correlacionar os biomarcadores endoteliais com fatores de risco aterosclerótico, incluindo parâmetros nutricionais, exames bioquímicos (triglicerídeos, colesterol total e suas frações lipídicas; proteína C reativa, transaminases e glicemia) e dados ultrassonográficos de EMI das carótidas, na população em estudo;
- Comparar os biomarcadores endoteliais com os parâmetros nutricionais (IMC, circunferência da cintura (CC), relação cintura quadril (RCQ) e dobras cutâneas) e exames bioquímicos (HDL, LDL, VLDL, colesterol total e triglicérides), índices plasmáticos de risco aterogênico (Castelli 1 e 2 e índice aterogênico do plasma- IAP), proteína-C-reativa, transaminases, glicemia e EMI estratificados por valores de índice de massa corporal ( $IMC < \text{ou} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ) e faixa etária ( $< \text{ou} \geq 45$  anos), na população total;
- Correlacionar os biomarcadores endoteliais com os parâmetros nutricionais (IMC, CC, RCQ, dobras cutâneas) e exames bioquímicos (HDL, LDL, VLDL, colesterol total e triglicérides), índices plasmáticos de risco aterogênico (Castelli 1 e 2 e índice aterogênico do plasma- IAP), proteína-C-reativa, transaminases, glicemia e EMI estratificado por faixa etária ( $< \text{ou} \geq 45$  anos), na população total;
- Correlacionar os biomarcadores endoteliais com os parâmetros nutricionais (IMC, CC, RCQ, dobras cutâneas) e exames bioquímicos (HDL, LDL, VLDL,

colesterol total e triglicérides), índices plasmáticos de risco aterogênico (Castelli 1 e 2 e índice aterogênico do plasma- IAP), proteína-C-reativa, transaminases, glicemia e EMI estratificado por valores de IMC ( $<$  ou  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>), na população total;

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento do estudo**

Estudo transversal, realizado em dois Centros de Especialidades Odontológicas – CEO, localizados nos bairros Rodolfo Teófilo e Floresta, situados em Fortaleza- CE, no período de 2014 a 2017.

### **4.2 População de estudo**

Participaram do estudo 71 indivíduos, atendidos nos CEOs, que aceitaram participar da pesquisa e obedeceram aos critérios de inclusão da pesquisa.

#### *4.2.1 Critérios de inclusão do estudo*

Fizeram parte deste estudo todos os pacientes atendidos nos CEOs, desde que satisfizessem as seguintes condições:

- Pacientes com faixa etária entre 35 e 50 anos de idade;
- Pacientes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE);
- Pacientes com doença inflamatória oral crônica detectável.

#### *4.2.2 Critérios de exclusão do estudo*

Os pacientes foram considerados inelegíveis para o estudo aqueles que não conseguissem se adaptar à rotina requerida, consciente ou inconscientemente, ou pelos seguintes motivos:

- Pacientes, com alguma doença sistêmica de conhecimento prévio;
- Pacientes fumantes;
- Mulheres grávidas ou amamentando;
- Pacientes em tratamento concomitante com fármacos antimicrobianas, anti-inflamatórios não-esteroidais, glicocorticoides três meses antes ou durante o estudo;

- Pacientes que informaram ser portadores de doenças imunossupressoras ou com desordens péptica ou esofágica;
- Pacientes com diabetes mellitus ou com outra doença crônica metabólica.

### **4.3 Anamnese**

Durante a anamnese do paciente, após o recrutamento e assinatura do termo de consentimento livre e informado (Apêndice I), foram aplicados os seguintes questionários:

- Questionário sociodemográfico (Apêndice II) para obtenção de dados relevantes do paciente e história socioeconômica para correlacionar com os achados clínicos e nutricionais;
- Questionário de avaliação nutricional (Apêndice III) incluindo informações sobre sexo, idade, profissão, índice de massa corpórea (IMC), relação cintura/quadril (RCQ), circunferências da cintura (CC), circunferência do braço (CB), circunferência do abdômen (CAb) e circunferência do quadril (CQ), dobras cutâneas, uso de medicamentos e conhecimento de alguma doença sistêmica, além de hábitos para-funcionais como fumo e ingestão de bebidas alcoólicas.

Após o preenchimento dos questionários, os pacientes eram marcados para realizar as coletas de sangue para análises laboratoriais, e de biomarcadores endoteliais; e exame ultrassográfico, para a identificação e avaliação de placa de ateroma e espessura medioíntimal das carótidas.

### **4.4 Medida da espessura médioíntimal da carótida**

A espessura da médioíntimal (EMI) foi medida bilateralmente na artéria carótida comum e seus ramos, na posição supina por profissional médico previamente treinado, realizado em um consultório no Bloco de Ambulatórios (Ilhas) - Hospital Universitário Walter Cantídio. Foi utilizado no teste o aparelho de ultrassom (M – Turbo - sonosite® - USA) previamente calibrado e gel condutor para ultrassom.

As carótidas foram visualizadas longitudinalmente e transversalmente a dois centímetros do ramo carotídeo, com o objetivo de identificar foco de lesão aterosclerótica, definida como protrusão localizada superior a 1,0 mm dentro do lúmen



vascular. Para a medida real da EMI foi realizada a média de cinco medidas em cada lado, e tal parâmetro foi utilizado em todos os testes subsequentes. O exame seguiu o protocolo da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2015. (FREIRE et al., 2015)

#### 4.5 Avaliação Nutricional

Para a realização da avaliação nutricional, foi utilizada balança portátil, fita métrica, adipômetro clínico da marca Sanny® e estadiômetro móvel, sendo possível, assim, verificar dados de peso, altura, circunferências e dobras cutâneas, respectivamente. Foi calculado o índice de massa corporal (IMC) através da divisão do peso atual pela altura ao quadrado, necessário para classificar o estado nutricional de acordo com o proposto pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000), destacando as categorias de excesso de peso como predito para doenças cardiovasculares (**Tabela 3**).

**Tabela 3** - Classificação do estado nutricional de adultos, segundo valores de IMC, propostos pela OMS, e risco para desenvolver doenças crônicas.

IMC (em kg/m <sup>2</sup> )	Estado nutricional	Risco para DCV
< 18,5	Baixo peso	Baixo risco
18,5 a 24,9	Eutrofia	Sem risco
25,0 a 29,9	Pré-obesidade / Sobrepeso	Risco aumentado
30,0 a 34,9	Obesidade grau I	Moderado
35,0 a 39,9	Obesidade grau II	Grave
≥ 40,0	Obesidade grau III	Muito grave

Fonte: Adaptado de (WHO, 2000).

A circunferência da cintura (CC) foi realizada, com uma fita métrica da marca Sanny®, dois centímetros acima da cicatriz umbilical, sendo classificada segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2000) como marcador de doenças cardiovasculares e complicações metabólicas (**Tabela 4**).

**Tabela 4** - Classificação de risco de doença cardiovascular (DCV) a partir da circunferência da cintura.

Risco de DCV	Homens (cm)	Mulheres (cm)
Risco	≥ 94	≥ 80
Risco muito alto	≥ 102	≥ 88

Fonte: Adaptado de (WHO, 2000).

Para o cálculo da razão cintura quadril (RCQ), foi feita a divisão entre a circunferência da cintura e do a circunferência do quadril (a medida foi realizada com fita métrica posta no local de maior proeminência da região glútea).

$$RCQ = \frac{\text{Circunferência Cintura (cm)}}{\text{Circunferência Quadril (cm)}}$$

A RCQ foi classificada segundo Organização mundial da saúde (OMS, 2000), sendo considerada um marcador antropométrico de risco para doenças cardiovasculares, de acordo com a **Tabela 5**.

**Tabela 5** - Classificação de risco para doença cardiovascular a partir da RCQ.

<b>Risco para Doença cardiovascular</b>	
Homens	> 1,0
Mulheres	≥ 0,85

Fonte: Adaptado de (WHO, 2000).

Foram realizadas medidas de quatro dobras cutâneas: dobra cutânea abdominal (DCAB), dobra cutânea da coxa (DCCX), dobra cutânea tricúspita (DCT) e dobra cutânea supraílica (DCSI). A medida da DCAB foi realizada no sentido vertical, aproximadamente 2cm a direita da cicatriz umbilical. A medida da DCCX foi realizada no ponto médio entre o ligamento inguinal e a borda superior da patela. A medida da DCT foi realizada no ponto médio entre o processo acromial da escápula e o olecrano da ulna. A medida da DCSI foi obtida obliquamente em relação ao eixo longitudinal, na metade da distância entre a última costela e a crista íliaca, sobre a linha axilar média. Para cada dobra cutânea foi realizada uma marcação no local a ser medido e era formada uma prega entre a pele e o tecido adiposo com os dedos polegar e indicador da mão esquerda. Foi mantida a prega entre os dedos até o término da aferição. A leitura era realizada no milímetro mais próximo entre 2 a 3 segundos e utilizamos a média de 3 medidas de cada dobra.

#### **4.6 Coleta de sangue**

Para a coleta de soro, utilizou-se tubo com ativador do coágulo e gel separador, e as amostras foram armazenadas em freezer a -80°C. Os pacientes foram orientados a estar em jejum por 12 horas. A coleta de sangue foi realizada por profissional capacitado.

O descarte foi realizado de acordo com os procedimentos de biossegurança. Após a coleta, as amostras eram acondicionadas em gelo e levadas para o laboratório de análises clínicas e toxicológicas (LACT) da UFC para fazer as análises de hemograma, lipidograma, glicemia, proteínas e frações lipídicas. Por fim, as alíquotas das amostras foram obtidas para análise dos biomarcadores endoteliais.

**Tabela 6** - Valores de referência e classificação do perfil lipídico de adultos acima de 20 anos.

<b>Lipídeos</b>	<b>Valores de referência (mg/dL)</b>	<b>Classificação</b>
<b>Colesterol total</b>	<190	Desejável
<b>HDL</b>	>40	Desejável
<b>Triglicerídeos</b>	<150	Desejável
<b>LDL</b>	<130	Baixo
	<100	Intermediário
	<70	Alto
	<50	Muito alto
<b>Não HDL</b>	<160	Baixo
	<130	Intermediário
	<100	Alto
	<80	Muito alto

Fonte: Adaptado de (FALUDI et al., 2017)

A partir dos resultados obtidos pelo lipidograma foram calculados os índices de Castelli 1 e 2, de acordo com Millan, 2009, e o índice aterogênico plasmático (IAP), segundo Dobiasova, 2001. O índice de Castelli 1 foi calculado pela razão das concentrações plasmáticas entre colesterol total e HDL e o índice de Castelli 2 foi calculado pela razão entre LDL e HDL, seus valores de referência estão indicados na **Tabela 7**. Já o IAP foi calculado de acordo com a razão logarítmica decimal das concentrações de triglicerídeos e HDL, onde a razão menor do que 0,11 é considerada de baixo risco para DCV, o intervalo de 0,11 a 0,21 é considerado risco e acima de 0,21, significa risco aumentado de DCV.

**Tabela 7** - Fórmulas e valores de referências dos índices de estimativa de risco aterosclerótico.

Índices	Fórmulas	Valores de referências normais
<b>Castelli 1</b>	colesterol total/HDL	Homens: até 4,9   Mulheres: até 4,3
<b>Castelli 2</b>	LDL/HDL	Homens: até 3,3   Mulheres: até 2,9
<b>IAP</b>	log (TG/HDL)	Baixo risco: < 0,11 Risco: 0,11 a 0,21 Risco aumentado: > 0,21

Legenda: HDL – *High-density lipoprotein*; LDL – *Low-density lipoprotein*; IAP – Índice Aterogênico Plasmático. Fonte: MILLÁN et al., 2009; DOBIÁSOVÁ, 2006)

#### 4.7 Quantificação de biomarcadores endoteliais

As análises foram realizadas em amostras de soro por meio da técnica ELISA (ensaio de imunoadsorção enzimática). Foi utilizado kit comercial da Abcam®. A leitura foi realizada no leitor de ELISA, Biotek ELX800. Os valores foram expressos em ng/ml. A placa de microtitulação com 96 poços fornecida foi pré-revestida com anticorpo monoclonal específico para ICAM-1, VCAM-1 e SDC 1. Após sensibilização da placa por período *overnight*, seguiu-se a etapa de bloqueio de acordo com o *datasheet* dos respectivos biomarcadores analisados. Após a preparação dos reagentes necessários, foi adicionado 100µL das amostras e do padrão (em várias concentrações para curva de calibração) e em seguida, adicionados aos poços 50 µl de anticorpo anti-ICAM-1, anti-VCAM-1 e anti-SDC -1. A placa foi selada com papel filme e incubada em temperatura ambiente por uma hora. Após esse período, a placa foi lavada com tampão apropriado (300µL/poço) e secada cuidadosamente com papel toalha. Em seguida foi adicionado um complexo reacional (estreptavidina conjugada com HRP), tornando-se a incubar por 30 min. Passado o tempo necessário, a placa foi novamente lavada, três vezes, e então foi adicionado o reagente colorimétrico (TMB) e a cor desenvolve-se proporcionalmente à quantidade de ICAM-1, VCAM-1 e Sindecano-1 da amostra. A Solução de Parada muda a cor de azul para amarelo, e a intensidade da cor foi medida a 450 nm.

## 4.8 Análise estatística

Os dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual foram analisados pelo teste exato de Fisher e qui-quadrado de Spearman e os dados expressos em forma de média e desvio-padrão foram submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e analisados por meio do teste de Mann-Whitney. Além disso, para as variáveis que mostraram associação significativa, modelos de regressão linear múltipla foram utilizados para verificar sua interdependências e colinearidade. O valor de significância considerado foi  $p < 0,05$ . A interpretação do coeficiente de correlação se deu a partir da figura abaixo.

**Figura 7** - Tabela de valores para interpretação do  $r$ .

Fonte: (HALL; NEVES; PEREIRA, 2011)

Valor de $\rho$ (+ ou -)	Interpretação
0.00 a 0.19	Uma correlação bem fraca
0.20 a 0.39	Uma correlação fraca
0.40 a 0.69	Uma correlação moderada
0.70 a 0.89	Uma correlação forte
0.90 a 1.00	Uma correlação muito forte

## 4.9 Aspectos Éticos

O presente estudo é parte de uma investigação mais ampla denominada “Fatores de risco e prevenção da doença aterosclerótica em pacientes com periodontite no Ceará”, aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará, em março de 2014, segundo parecer: CAAE nº 18220713.1.0000.5054. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os critérios éticos exigidos – Resolução MS/CNS nº 466/12, que trata de pesquisa em seres humanos. No processo de admissão do participante voluntário, eram esclarecidos quanto à pesquisa, e seu consentimento livre e esclarecido foi solicitado, mediante o firmamento de um termo preparado para tal (Anexo I).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Caracterização da população total

#### 5.1.1 Perfil sociodemográfico

Participaram do estudo 71 pacientes atendidos em postos de saúde, na cidade de Fortaleza, CE. Os dados encontrados na **Tabela 8** informam que a maioria dos pacientes recrutados foi do sexo feminino, 84,5% em relação ao total. A média de idade da população foi de  $45,33 \pm 6,63$  anos. Em torno de 54,3% dos pacientes não eram casados e, quanto à escolaridade, 57,1% se enquadraram no nível de 2º grau, médio e superior. 64,3% da população recrutada referiram HAS familiar, seguida de DM2 familiar (51,4%).

**Tabela 8** – Perfil sociodemográfico de pacientes recrutados pelo estudo, atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza, CE.

	<b>N=71</b>
<b>Sexo</b>	
Masculino	11 (15,5)
Feminino	60 (84,5)
<b>Idade</b>	
Até 45 anos	37 (52,1)
Mais de 45 anos	34 (47,9)
<b>Estado Civil</b>	
Casado	32 (45,7)
Não-casado	38 (54,3)
<b>Escolaridade</b>	
Até o 1º grau	30 (42,9)
2º grau, médio e superior	40 (57,1)
<b>Fatores de risco</b>	
DM2familiar	36 (51,4)
HAS familiar	45 (64,3)

Nota: dados expressos como contagem absoluta e porcentagem entre parênteses. DM2= diabetes mellitus 2; HAS= hipertensão arterial sistêmica.

#### 5.1.2 Parâmetros antropométricos

Em relação às medidas antropométricas, a média da população estudada apresenta-se com sobrepeso (média de  $26,9 \pm 4,28$ ), de acordo com os valores de índice de massa corporal (IMC), segundo classificação do IMC para adulto, IMC entre 25 e 29,9 (OMS, 2000). Não foi observado o risco para desenvolver síndrome metabólica, de acordo com a média da circunferência da cintura ( $86,34 \pm 10,66$ ) e relação cintura quadril ( $0,86 \pm 0,08$ ) nessa população (**Tabela 9**).

**Tabela 9** - Dados antropométricos de pacientes recrutados, atendidos nos CEOs, no período de 2014 - 2017, em Fortaleza – CE.

	<b>Média ± DP</b>
<b>Dados antropométricos</b>	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<b>26,90 ± 4,28</b>
IAC (%)	33,05 ± 5,88
<b>Circunferências</b>	
CB	31,73 ± 8,30
CC	86,3 ± 10,66
CQ	100,80 ± 8,84
RCQ	0,86 ± 0,08
CAB	92,79 ± 10,21
<b>Dobras cutâneas</b>	
DCT	24,27 ± 7,57
DCSE	25,79 ± 7,29
DCCX	31,82 ± 8,17
DCAB	34,03 ± 7,95
DCSI	28,11 ± 7,50

IMC= índice de massa corporal; IAC= índice de adiposidade corporal; CC= circunferência da cintura; CQ= circunferência do quadril; CAB= circunferência abdominal; CB= circunferência do braço; CMB= área muscular do braço. RCQ= relação cintura quadril; DCT= dobra cutânea tricipital; DCSE= dobra cutânea sub-escapular; DCCox= dobra cutânea da coxa; DCAbd= dobra cutânea abdominal; DCSI= dobra cutânea supra-íliaca. Os dados foram expressos em média ± DP. As medidas de circunferências estão em cm e as medidas de dobras cutâneas em mm.

### 5.1.3 Perfil laboratorial

Em relação às análises de avaliação laboratorial de sangue, os pacientes recrutados apresentaram exames hematológicos laboratoriais dentro da faixa de valores de referência (**Tabela 10**).

**Tabela 10** - Avaliação do leucograma e plaquetometria de pacientes recrutados, atendidos nos CEOs, no período de 2014-2017, em Fortaleza-CE.

	<b>Normal</b>
<b>Leucograma</b>	
Leucócitos (unidades/mm <sup>3</sup> )	6,65 ± 2,08
Neutrófilos (%)	58,84 ± 8,47
Linfócitos (%)	32,39 ± 7,14
<b>Plaquetometria</b>	
Plaquetas (unidades/mm <sup>3</sup> )	274,19 ± 60,45

Leucócitos= 3.600-11.000 unidades/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 40-80%; linfócitos= 20-40%; plaquetas= 140.000 - 450.000. Nota: Dados foram expressos em média ± DP.

#### 5.1.4 Fatores de risco para aterosclerose, biomarcadores endoteliais e EMI na população total

A média dos níveis séricos encontrada de colesterol total na população se apresentou acima ( $204,12 \pm 45,79$  mg/dL) do valor limítrofe. Em contrapartida, a média dos níveis séricos de HDL ( $49,59 \pm 11,04$  mg/dL) estavam de acordo com recomendável ( $>40$  mg/dL). Ademais, os níveis de proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) apresentaram desvio-padrão relevante, visto que os valores, por vezes, estavam na faixa considerada acima da normalidade, indicando risco médio para doenças cardiovasculares, segundo a classificação: Risco baixo  $< 1$  mg/dL; Risco médio  $1 - 3$  mg/dL; Risco alto  $> 3$ mg/DI (Myers et al., 2009) (**Tabela 11**).

**Tabela 11** - Exames bioquímicos de pacientes recrutados, atendidos nos CEOs, no período de 2014 - 2017, em Fortaleza – CE.

	<b>Normal</b>
Glicemia (mg/dL)	$86,29 \pm 14,57$
<b>Frações lipídicas</b>	
CT (mg/dL)	<b><math>204,12 \pm 45,79</math></b>
HDL (mg/dL)	<b><math>49,59 \pm 11,04</math></b>
LDL (mg/dL)	$125,57 \pm 36,82$
VLDL (mg/dL)	$28,18 \pm 16,01$
Triglicérides (mg/dL)	$149,42 \pm 106,66$
<b>Índices aterogênicos</b>	
Castelli1	$4,27 \pm 1,14$
Castelli2	$2,61 \pm 0,95$
IAP	$0,41 \pm 0,29$
<b>Função renal</b>	
Ureia (mg/dL)	$25,08 \pm 6,64$
Creatinina (mg/dL)	$0,84 \pm 0,15$
<b>Função hepática</b>	
TGO (U/L)	$29,97 \pm 12,88$
TGP (U/L)	$27,06 \pm 22,32$
Ptn. Totais (g/dL)	$7,07 \pm 0,98$
Albumina (g/dL)	$3,93 \pm 0,34$
Globulina (g/dL)	$3,13 \pm 0,77$
Relação Alb/Glob (g/dL)	$1,31 \pm 0,26$
<b>Inflamação sistêmica</b>	
PCR-us (mg/dL)	<b><math>1,02 \pm 2,30</math></b>

Rel. Alb/Glob= relação albumina / globulina CT =colesterol total; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL =lipoproteína de baixa densidade; VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade; IAP=índice aterogênico do plasma PCR-us=proteína C reativa ultrasensível; TGO=transaminase glutâmico oxalacética; TGP=transaminase glutâmico pirúvica; Ptn=proteína. Valores de referência normais: glicemia (70-99mg/dL); C.T<190 mg/dL ; HDL  $> 40$ mg/dL; Triglicérides  $< 150$  mg/dL; LDL  $<130$  mg/dL; VLDL  $< 30$  mg/dL; IAP  $< 0,11$  Castelli 1 ( H< 4,9; M  $< 4,3$ ) Castelli 2 ( H< 3,3; M  $< 2,9$ ); TGO (11 a 39 U/L); TGP (5 a 38 U/L); proteínas totais (6 a 8 g/L); albumina ( 3,8 a 5,2 g/L); globulina (2,2 a 4,2 g/L); Rel. Alb.Glob.  $>1$ ; PCR  $< 3$ mg/dL. Nota: Dados expressos com média  $\pm$  DP



Na **Tabela 12**, os parâmetros ultrassonográficos do espessamento médiointimal (EMI) das carótidas se apresentaram dentro da faixa de normalidade. Entretanto, foi identificado que 31,9% da população tinham placa de ateroma e a média da EMI de ambas as carótidas comuns foi de 0,07 mm.

**Tabela 12** – Dados ultrassonográficos de EMI das artérias carótidas de pacientes recrutados, atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE.

	<b>Normal</b>
<b>Carótida comum direita</b>	
EMI (mm)	0,07 ± 0,02
<b>Carótida comum esquerda</b>	
EMI (mm)	0,07 ± 0,03
<b>Placa</b>	
Carótida direita	12 (17,4%)
Carótida esquerda	10 (14,5%)

EMI=espessura médiointimal. Valores de referência normais: EMI < 1,0 mm; os dados de EMI são expressos em média ± desvio padrão.

Em relação aos biomarcadores endoteliais, os níveis séricos de ICAM-1, VCAM-1 e SDC 1 são mostrados na **Tabela 13**.

**Tabela 13** – Valores de biomarcadores endoteliais de pacientes recrutados pelo estudo, atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza – CE.

	<b>Média ± DP</b>
<b>Biomarcadores endoteliais</b>	
ICAM-1 (ng/mL)	864,34 ± 297,20
VCAM-1 (ng/mL)	757,72 ± 218,87
SDC 1 (ng/mL)	103,35 ± 162,11

ICAM-1= molécula de adesão intercelular -1; VCAM-1= molécula de adesão vascular-1. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual. Nota= dados expressos em forma de média ± DP.

## **5.2 Correlação entre biomarcadores endoteliais e parâmetros de risco aterogênico e EMI na população total**

Os valores encontrados na **tabela 14** demonstram a correlação positiva e moderada entre os valores de VCAM-1 ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,465$ ) e ICAM-1 ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,465$ ) dos pacientes recrutados.

**Tabela 14** - Correlação entre biomarcadores endoteliais dos participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE.

	Biomarcadores endoteliais		
	ICAM-1	VCAM-1	SDC -1
<b>Dados clínicos</b>			
Idade	0,262 (ns)	0,792 (ns)	0,327 (ns)
<b>Biomarcadores endoteliais</b>			
ICAM-1 (ng/mL)	-	<b>&lt;0,001 (0,465)*</b>	0,514 (ns)
VCAM-1 (ng/mL)	<b>&lt;0,001 (0,465)*</b>	-	0,803 (ns)
SDC 1 (ng/mL)	0,514 (ns)	0,803 (ns)	-

ICAM-1= molécula de adesão intercelular-1; VCAM-1= molécula de adesão vascular-1. \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significante.

Conforme é possível ver na **Tabela 15**, houve correlação positiva fraca, porém significativa, entre os valores de ICAM-1 e as medidas tanto de circunferência do braço ( $p=0,038$ ,  $r=0,273$ ) quanto às medidas de circunferência de cintura ( $p=0,025$ ,  $r=0,294$ ). Ademais, os níveis séricos de ICAM-1 e VCAM-1 apresentaram correlação positiva fraca, mas significativa com os valores de RCQ ( $p=0,006$ ,  $r=0,358$  e  $p=0,019$ ,  $r=0,308$ , respectivamente).

**Tabela 15** - Correlação entre biomarcadores endoteliais com os dados antropométricos dos participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, Fortaleza-CE.

	Biomarcadores endoteliais		
	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1
<b>Dados antropométricos</b>			
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,225 (ns)	0,385 (ns)	0,372 (ns)
IAC (%)	0,601 (ns)	0,370 (ns)	0,805 (ns)
<b>Circunferências</b>			
CB	<b>0,038 (0,273)*</b>	0,321 (ns)	0,917 (ns)
CC	<b>0,025 (0,294)*</b>	0,253 (ns)	0,260 (ns)
CQ	0,738 (ns)	0,762 (ns)	0,865 (ns)
RCQ	<b>0,006 (0,358)*</b>	<b>0,019 (0,308)*</b>	0,114 (ns)
CAB	0,091 (ns)	0,259 (ns)	0,884 (ns)
<b>Dobras cutâneas</b>			
DCT	0,957 (ns)	0,888 (ns)	0,373 (ns)
DCSE	0,704 (ns)	0,767 (ns)	0,165 (ns)
DCCX	0,589 (ns)	0,671 (ns)	0,931 (ns)
DCAB	0,270 (ns)	0,346 (ns)	0,979 (ns)
DCSI	0,312 (ns)	0,880 (ns)	0,649 (ns)

IMC= índice de massa corporal; IAC= índice de adiposidade corporal; CC= circunferência da cintura; CQ= circunferência do quadril; CAB= circunferência abdominal; CB= circunferência do braço; CMB= área muscular do braço. RCQ= relação cintura quadril; DCT= dobra cutânea tricípita; DCSE= dobra cutânea subescapular; DCCX= dobra cutânea da coxa; DCAB= dobra cutânea abdominal; DCSI= dobra cutânea supraíliaca. Nota= \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significante. As medidas de circunferências estão em cm e as medidas de dobras cutâneas em mm.

### 5.3 Níveis e correlações observadas de acordo com a estratificação pela idade e pelo IMC

Ao estratificar os pacientes de acordo com o perfil nutricional, através do índice de massa corpórea (IMC), maior ou igual a 25 Kg/m<sup>2</sup> e idade, abaixo ou acima de 45 anos. Foi observado, que os valores de ICAM-1 foram significativamente maiores em indivíduos com IMC ≥ 25 p=0,028 e idade abaixo de 45 anos p=0,015. Não houve diferença estatística entre os outros biomarcadores endoteliais (**Tabela 16**).

**Tabela 16** - Comparação entre biomarcadores endoteliais, com o índice de massa corporal maior ou menor do que 25 Kg/m<sup>2</sup> e idade maior ou menor do que 45 anos de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014–2017, Fortaleza-CE

	IMC		p-Valor	Idade		p-Valor
	IMC < 25	IMC ≥ 25		< 45	≥45	
<b>Biomarcadores endoteliais</b>						
ICAM-1 (ng/mL)	765,94 ± 274,53	933,03 ± 299,47	<b>0,028*</b>	929,03 ± 265,80	776,41 ± 280,00	<b>0,015*</b>
VCAM-1 (ng/mL)	751,51 ± 244,66	766,47± 207,43	0,746	739,18 ± 213,38	729,29 ± 217,80	0,839
SDC 1 (ng/mL)	83,97 ± 55,14	117,47 ± 206,65	0,549	110,5 ± 156,08	85,79 ± 130,34	0,445

ICAM-1= molécula de adesão intercelular -1; VCAM-1= molécula de adesão vascular-1. Nota: \*p<0,05, teste Mann-Whitney; Dados expressos em forma de média±DP.

A **Tabela 17**, mostra correlação de Spearman entre os biomarcadores de função endotelial de acordo com a idade (< ou ≥ 45 anos). Foi identificada uma correlação fraca significativa (p=0,031, r=0,395) entre os valores de ICAM-1 e de VCAM-1, na população abaixo de 45 anos, e uma correlação moderada significativa (p=0,024 r=0,404) entre os mesmos biomarcadores endoteliais acima de 45, sugerindo que a relação entre os dois marcadores independe da idade.

**Tabela 17** - Comparação entre os biomarcadores endoteliais estratificado por faixa etária (< ou ≥45 anos), de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014–2017, em Fortaleza-CE.

	< 45 anos			≥ 45 anos		
	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1
<b>Biomarcadores endoteliais</b>						
ICAM-1 (ng/mL)	-	<b>0,031 (0,395)*</b>	0,807 (ns)	-	<b>0,024 (0,404)*</b>	0,854 (ns)
VCAM-1 (ng/mL)	<b>0,031 (0,395)*</b>	-	0,275 (ns)	<b>0,024 (0,404)*</b>	-	0,872 (ns)
SDC 1 (ng/mL)	0,807 (ns)	0,275 (ns)	-	0,854 (ns)	0,872 (ns)	-

ICAM-1= molécula de adesão intercelular -1; VCAM-1= molécula de adesão vascular-1. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual. Nota= \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significante.

Ao estratificar os valores dos biomarcadores endoteliais com valores de IMC menor ou maior/igual que 25 Kg/m<sup>2</sup>. Na **Tabela 18**, as correlações entre os marcadores de disfunção endotelial foram moderadamente significativas (p<0,001, r=0,623), apenas com os valores de ICAM-1 e VCAM-1 na população com IMC abaixo de 25 Kg/m<sup>2</sup>.

**Tabela 18** – Comparação entre os biomarcadores endoteliais estratificado por IMC (< ou ≥ 25 Kg/m<sup>2</sup>) de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, Fortaleza-CE.

	IMC < 25			IMC ≥ 25		
	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1
<b>Biomarcadores endoteliais</b>						
ICAM-1 (ng/mL)	-	<b>&lt;0,001 (0,623)*</b>	0,946 (ns)	-	0,138 (ns)	0,825 (ns)
VCAM1 (ng/mL)	<b>&lt;0,001 (0,623)*</b>	-	0,688 (ns)	0,138 (ns)	-	0,304 (ns)
SDC 1 (ng/mL)	0,946 (ns)	0,688 (ns)	-	0,825 (ns)	0,304 (ns)	-

ICAM-1= molécula de adesão intercelular -1; VCAM-1= molécula de adesão vascular-1. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual. Nota= \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significante.

Segundo os resultados da **Tabela 19**, observamos que os dados antropométricos apresentaram, com exceção da medida de CB, valores significativamente mais altos em indivíduos que apresentaram valores de IMC>25 kg/m<sup>2</sup>, quando comparados aos indivíduos com IMC<25 kg/m<sup>2</sup>. Ademais, pode-se observar que tal correlação ocorreu independentemente da faixa etária (abaixo ou acima de 45 anos) dos pacientes do estudo.

**Tabela 19** - Comparação dos dados antropométricos nos grupos estratificados pelo índice de massa corporal maior ou menor do que 25 Kg/m<sup>2</sup> e idade maior ou menor do que 45 anos de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014–2017, em Fortaleza-CE.

	IMC		p-Valor	Idade		p-Valor
	IMC < 25	IMC ≥ 25		< 45	≥45	
<b>Dados antropométricos</b>						
IAC (%)	29,06 ± 3,68	35,36 ± 5,70	<b>&lt;0,001</b>	32,27 ± 5,87	33,49±5,95	0,345
<b>Circunferências</b>						
CB	103,36 ± 44,43	107,12 ± 11,23	0,613	106,73 ± 26,49	103,36 ± 25,68	0,563
CC	77,58 ± 5,50	91,43 ± 9,58	<b>&lt;0,001</b>	86,88 ± 9,83	85,95 ± 11,69	0,692
CQ	0,83 ± 0,06	0,87 ± 0,09	<b>0,002</b>	0,86 ± 0,07	0,86 ± 0,08	0,950
RCQ	83,86 ± 6,58	98,10 ± 8,05	<b>&lt;0,001</b>	92,42 ± 13,05	92,23 ± 10,77	0,941
CAB	19,90 ± 5,41	26,90 ± 7,52	<b>0,001</b>	23,79 ± 8,29	23,78 ± 6,76	0,997
<b>Dobras cutâneas</b>						
DCAB	22,40 ± 6,21	27,93 ± 7,17	<b>0,014</b>	26,21 ± 7,55	24,79 ± 7,22	0,401
DCT	27,90 ± 6,01	34,37 ± 8,43	<b>0,003</b>	30,41 ± 9,23	31,77 ± 6,83	0,469
DCSE	30,30 ± 6,49	36,44 ± 7,96	<b>0,003</b>	33,85 ± 7,99	33,43 ± 7,82	0,817
DCCX	23,95 ± 6,74	30,74 ± 6,80	<b>0,001</b>	27,60 ± 7,81	28,07 ± 7,26	0,781

IMC= índice de massa corporal; IAC= índice de adiposidade corporal; CC = circunferência da cintura; CQ= circunferência do quadril; CAB = circunferência abdominal; CB = circunferência do braço; RCQ= relação cintura quadril; DCT= dobra cutânea tricípital; DCSE= dobra cutânea sub-escapular; DCCX= dobra cutânea da coxa; DCAB= dobra cutânea abdominal; DCSI= dobra cutânea supraílica. \*p<0,05, teste Mann-Whitney; Dados expressos em forma de média±DP. As medidas de circunferências estão em cm e as medidas de dobras cutâneas em mm.

Ao correlacionar os dados antropométricos com os marcadores endoteliais estratificados pela idade (< ou ≥ 45 anos) (**Tabela 20**), observamos que houve uma correlação positiva entre os valores de ICAM-1 e os valores de circunferência do braço (CB) (p=0,011, r=0,456), circunferência da cintura (CC) (p=0,023, r=0,413) e relação cintura quadril (RCQ) (p=0,019, r=0,426), nos indivíduos com idade acima de 45 anos. Ainda nos indivíduos com idade acima de 45 anos, foi possível observar uma correlação positiva moderada entre os valores de dobra cutânea supra ílica com valores de VCAM-1 (p= 0,042, r=0,401). Não foram encontradas correlações significativas entre os biomarcadores e todos parâmetros antropométricos estudados em adultos jovens (< 45 anos).

**Tabela 20** - Comparação entre biomarcadores endoteliais com dados antropométricos, estratificado por faixa etária (< ou ≥45 anos), de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE.

	< 45 anos			≥ 45 anos		
	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1
<b>Dados antropométricos</b>						
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,565 (ns)	0,870 (ns)	0,505 (ns)	0,244 (ns)	0,485 (ns)	0,638 (ns)
IAC (%)	0,670 (ns)	0,671 (ns)	0,475 (ns)	0,929 (ns)	0,911 (ns)	0,691 (ns)
<b>Circunferências</b>						
CB	0,901 (ns)	0,081 (ns)	0,747 (ns)	<b>0,011 (0,456)*</b>	0,631 (ns)	0,744 (ns)
CC	0,297 (ns)	0,998 (ns)	0,947 (ns)	<b>0,023 (0,413)*</b>	0,569 (ns)	0,753 (ns)
CQ	0,908 (ns)	0,817 (ns)	0,737 (ns)	0,552 (ns)	0,525 (ns)	0,867 (ns)
RCQ	0,148 (ns)	0,876 (ns)	0,695 (ns)	<b>0,019 (0,426)*</b>	0,242 (ns)	0,556 (ns)
CAB	0,267 (ns)	0,731 (ns)	0,664 (ns)	0,127 (ns)	0,648 (ns)	0,851 (ns)
<b>Dobras cutâneas</b>						
DCT	0,873 (ns)	0,136 (ns)	0,430 (ns)	0,328 (ns)	0,115 (ns)	0,928 (ns)
DCSE	0,826 (ns)	0,252 (ns)	0,092 (ns)	0,818 (ns)	0,283 (ns)	0,778 (ns)
DCCX	0,472 (ns)	0,934 (ns)	0,630 (ns)	0,589 (ns)	0,536 (ns)	0,573 (ns)
DCAB	0,268 (ns)	0,094 (ns)	0,450 (ns)	0,571 (ns)	0,412 (ns)	0,665 (ns)
DCSI	0,662 (ns)	0,463 (ns)	0,207 (ns)	0,222 (ns)	<b>0,042 (0,401)*</b>	0,365 (ns)

IMC= índice de massa corporal; IAC= índice de adiposidade corporal; CC= circunferência da cintura; CQ= circunferência do quadril; CAB= circunferência abdominal; CB = circunferência do braço; CMB= área muscular do braço. RCQ= relação cintura quadril; DCT= dobra cutânea tricípital; DCSE= dobra cutânea sub-escapular; DCCX= dobra cutânea da coxa; DCAB= dobra cutânea abdominal; DCSI= dobra cutânea suprailíaca. Nota= \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significativa. As medidas de circunferências estão em cm e as medidas de dobras cutâneas em mm.

Podemos observar na **Tabela 21**, que somente os valores de VCAM-1 se correlacionaram de forma moderadamente positiva com a CB (p=0,014, r=0,460).

**Tabela 21** – Comparação entre os biomarcadores endoteliais com dados antropométricos, estratificado por IMC (< ou ≥ 25 Kg/m<sup>2</sup>), de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, Fortaleza –CE.

	IMC < 25			IMC ≥ 25		
	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1
Idade	0,258 (ns)	0,430 (ns)	0,184 (ns)	0,099 (ns)	0,943 (ns)	0,623 (ns)
<b>Dados antropométricos</b>						
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,387 (ns)	0,670 (ns)	0,202 (ns)	0,173 (ns)	0,306 (ns)	0,874 (ns)
IAC (%)	0,670 (ns)	0,644 (ns)	0,329 (ns)	0,116 (ns)	0,683 (ns)	0,624 (ns)
<b>Circunferências</b>						
CB	0,302 (ns)	<b>0,014 (0,460)*</b>	0,847 (ns)	0,532 (ns)	0,562 (ns)	0,277 (ns)
CC	0,347 (ns)	0,182 (ns)	0,458 (ns)	0,418 (ns)	0,882 (ns)	0,408 (ns)
CQ	0,894 (ns)	0,733 (ns)	0,979 (ns)	0,281 (ns)	0,731 (ns)	0,531 (ns)
RCQ	0,356 (ns)	0,082 (ns)	0,364 (ns)	0,120 (ns)	0,858 (ns)	0,600 (ns)
CAB	0,470 (ns)	0,084 (ns)	0,868 (ns)	0,946 (ns)	0,792 (ns)	0,265 (ns)
<b>Dobras cutâneas</b>						
DCT	0,444 (ns)	0,961 (ns)	0,732 (ns)	0,554 (ns)	0,889 (ns)	0,664 (ns)
DCSE	0,929 (ns)	0,862 (ns)	0,157 (ns)	0,595 (ns)	0,638 (ns)	0,480 (ns)
DCCX	0,412 (ns)	0,520 (ns)	0,166 (ns)	0,720 (ns)	0,809 (ns)	0,462 (ns)
DCAB	0,990 (ns)	0,581 (ns)	0,115 (ns)	0,498 (ns)	0,824 (ns)	0,736 (ns)
DCSI	0,793 (ns)	0,696 (ns)	0,857 (ns)	0,837 (ns)	0,232 (ns)	0,951 (ns)

IMC= índice de massa corporal; IAC= índice de adiposidade corporal; CC= circunferência da cintura; CQ= circunferência do quadril; CAB= circunferência abdominal; CB = circunferência do braço; CMB= área muscular do braço. RCQ= relação cintura quadril; DCT= dobra cutânea tricipital; DCSE= dobra cutânea sub-escapular; DCCX= dobra cutânea da coxa; DCAB= dobra cutânea abdominal; DCSI= dobra cutânea suprailíaca. Nota= \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significante.

Ao comparar os valores de IMC e idade como os parâmetros metabólicos, **Tabela 22**, observamos que os valores de creatinina ( $p=0,034$ ), TGO ( $p=0,027$ ) e TGC ( $p=0,013$ ) foram estatisticamente mais altos em pacientes com IMC acima de 25 Kg/m<sup>2</sup>, quando comparados aos pacientes com IMC abaixo de 25 Kg/m<sup>2</sup>. Valores de ureia foram estatisticamente mais altos ( $p=0,032$ ) em pacientes com idade acima de 45 anos. E valores de espessura médiointimal (EMI) da carótida comum direita foi significativamente maior nos participantes com idade acima de 45 anos.



**Tabela 22** - Comparação entre parâmetros metabólicos e EMI das carótidas comum com o índice de massa corporal menor do que 25 Kg/m<sup>2</sup> e idade maior ou menor do que 45 anos de participantes atendidos nos serviços de saúde em Fortaleza-CE.

	IMC		p-Valor	Idade		p-Valor
	IMC < 25	IMC ≥ 25		< 45	≥45	
Glicemia	82,38 ± 10,32	88,55 ± 16,59	0,087	82,41 ± 8,22	93,64 ± 30,50	<b>0,031*</b>
<b>Frações lipídicas</b>						
CT	191,79 ± 35,44	209,65 ± 49,31	0,089	193,93 ± 34,87	213,54 ± 52,29	0,051
HDL	48,92 ± 8,82	49,58 ± 12,33	0,988	48,10 ± 10,83	51,33 ± 10,82	0,186
Triglicérides	129,83 ± 76,34	161,73 ± 122,22	0,244	140,12 ± 81,29	160,59 ± 124,66	0,385
LDL	116,91 ± 25,36	129,44 ± 41,21	0,111	117,81 ± 30,63	131,96 ± 40,33	0,083
VLDL	25,97 ± 15,27	29,61 ± 16,68	0,370	28,02 ± 16,26	29,29 ± 17,12	0,738
<b>Índices aterogênicos</b>						
Castelli1	4,01 ± 0,90	4,43 ± 1,25	0,089	4,21 ± 1,17	4,29 ± 1,10	0,771
Castelli2	2,44 ± 0,57	2,71 ± 1,11	0,168	2,57 ± 0,92	2,60 ± 0,94	0,876
IAP	0,37 ± 0,27	0,45 ± 0,30	0,288	0,42 ± 0,28	0,42 ± 0,29	0,935
<b>Função renal</b>						
Ureia	24,38 ± 6,25	25,28 ± 6,86	0,169	23,88 ± 6,07	27,05 ± 6,85	<b>0,032*</b>
Creatinina	0,79 ± 0,15	0,86 ± 0,15	<b>0,034*</b>	0,84 ± 0,17	0,83 ± 0,13	0,585
<b>Função hepática</b>						
TGO	26,92 ± 8,90	32,15 ± 14,79	<b>0,027*</b>	30,46 ± 13,72	28,82 ± 10,44	0,552
TGP	20,83 ± 13,93	31,54 ± 25,79	<b>0,013*</b>	26,68 ± 21,73	25,92 ± 20,01	0,872
Ptn. Totais	6,91 ± 0,98	7,20 ± 0,99	0,826	7,15 ± 0,92	6,87 ± 0,96	0,203
Albumina	3,83 ± 0,37	4,00 ± 0,31	0,107	3,96 ± 0,33	3,87 ± 0,32	0,267
Relação Alb./Glob.	3,08 ± 0,74	3,20 ± 0,80	0,682	3,19 ± 0,73	3,00 ± 0,76	0,252
<b>Inflamação sistêmica</b>						
PCR	0,57 ± 0,67	1,31 ± 20,85	0,227	1,33 ± 2,81	0,59 ± 0,87	0,134
<b>EMI das carótidas comum</b>						
EMI carótida direita	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,161	0,06 ± 0,02	0,08 ± 0,02	<b>0,005*</b>
EMI carótida esquerda	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,03	0,258	0,06 ± 0,02	0,08 ± 0,03	<b>0,004*</b>

Glob= relação albumina / globulina CT =colesterol total; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL =lipoproteína de baixa densidade; VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade; IAP= índice aterogênico do plasma PCR-us=proteína C reativa ultrasensível; TGO=transaminase glutâmico oxalacética; TGP=transaminase glutâmico piruvica; Ptn=proteína; EMI=Índice de Massa Corporal. Valores de referência normal: Glicemia (70-99mg/dL); CT=200 mg/dL; HDL > 40 mg/dL; Triglicérides < 150 mg/dL; LDL < 130 mg/dL; VLDL < 30 mg/dL; IAP < 0,1; Castelli 1 (H < 4,3; M < 2,9); TGO (11 a 39 U/L); TGP (5 a 38 U/L); proteínas totais (6 a 8 g/L); albumina ( 3,8 a 5,2 g/L); globulina (2,2 a 4,2 g/L); Rel. Alb.Glob. >1; 0,8. Nota: Dados expressos em forma de média ± DP. \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significante

Observando os valores da **Tabela 23**, foi identificado que na população abaixo de 45 anos, ICAM-1 foi o biomarcador endotelial que mais se correlacionou com os parâmetros metabólicos. Entre os valores de ICAM-1 foram observadas correlações positivas e moderadas entre os valores séricos de triglicérides ( $p=0,013$ ,  $r=0,455$ ), VLDL ( $p=0,013$ ,  $r=0,455$ ), Castelli 1 ( $p=0,003$ ,  $r=0,529$ ), Castelli 2 ( $p=0,028$  ( $0,409$ ), IAP ( $p=0,001$ ,  $r=0,570$ ), TGO ( $p=0,001$  ( $0,588$ ), TGP ( $p=0,006$ ,  $r=0,497$ ) e albumina ( $p=0,028$ ,  $r=0,409$ ). Também identificamos correlação negativa fraca entre dos valores de ICAM-1 e os valores de HDL colesterol ( $p= 0,034$ ,  $r= -0,394$ ). Na população acima de 45 anos, foi observada somente uma correlação positiva entre os valores de ICAM-1 com os valores de TGO ( $p= 0,021$ ,  $r=0,435$ ).

Essa população com idade abaixo de 45 anos, foi observada uma correlação positiva moderada e significativa entre os valores de VCAM-1 e proteínas totais ( $p= 0,027$ ,  $r=0,410$ ), como também, foi observado uma correlação negativa moderada a EMI da carótida comum direita.

**Tabela 23** - Comparação entre biomarcadores endoteliais com os parâmetros metabólicos e espessura médiointimal das carótidas comum estratificado por faixa etária (< ou ≥45 anos) de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, Fortaleza-CE.

	< 45 anos			≥ 45 anos		
	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1
Glicemia	0,069 (ns)	0,978 (ns)	0,263 (ns)	0,135 (ns)	0,386 (ns)	0,476 (ns)
<b>Frações lipídicas</b>						
CT	0,160 (ns)	0,310 (ns)	0,438 (ns)	0,585 (ns)	0,250 (ns)	0,458 (ns)
HDL	<b>0,034 (-0,394)*</b>	0,243 (ns)	0,390 (ns)	0,999 (ns)	0,763 (ns)	0,398 (ns)
Triglicérides	<b>0,013 (0,455)*</b>	0,923 (ns)	0,732 (ns)	0,052 (ns)	0,585 (ns)	0,598 (ns)
LDL	0,388 (ns)	0,333 (ns)	0,359 (ns)	0,859 (ns)	0,195 (ns)	0,288 (ns)
VLDL	<b>0,013 (0,455)*</b>	0,923 (ns)	0,732 (ns)	0,326 (ns)	0,647 (ns)	0,486 (ns)
<b>Índices aterogênicos</b>						
Castelli1	<b>0,003 (0,529)*</b>	0,983 (ns)	0,942 (ns)	0,492 (ns)	0,212 (ns)	0,147 (ns)
Castelli2	<b>0,028 (0,409)*</b>	0,840 (ns)	0,802 (ns)	0,437 (ns)	0,335 (ns)	0,077 (ns)
IAP	<b>0,001 (0,570)*</b>	0,600 (ns)	0,580 (ns)	0,154 (ns)	0,610 (ns)	0,271 (ns)
<b>Função renal</b>						
Ureia	0,956 (ns)	0,497 (ns)	0,401 (ns)	0,725 (ns)	0,611 (ns)	0,525 (ns)
Creatinina	0,861 (ns)	0,887 (ns)	0,362 (ns)	0,658 (ns)	0,924 (ns)	0,307 (ns)
<b>Função hepática</b>						
TGO	<b>0,001 (0,588)*</b>	0,396 (ns)	0,903 (ns)	<b>0,021 (0,435)*</b>	0,638 (ns)	0,136 (ns)
TGP	<b>0,006 (0,497)*</b>	0,582 (ns)	0,861 (ns)	0,073 (ns)	0,137 (ns)	0,220 (ns)
Ptn. Totais	0,856 (ns)	<b>0,027 (0,410)*</b>	0,930 (ns)	0,735 (ns)	0,389 (ns)	0,160 (ns)
Albumina	<b>0,028 (0,409)*</b>	0,103 (ns)	0,604 (ns)	0,597 (ns)	0,698 (ns)	0,108 (ns)
Globulina	0,431 (ns)	0,056 (ns)	0,722 (ns)	0,843 (ns)	0,359 (ns)	0,284 (ns)
Relação Alb/Glob	0,073 (ns)	0,159 (ns)	0,703 (ns)	0,904 (ns)	0,336 (ns)	0,462 (ns)
<b>Inflamação sistêmica</b>						
PCR	0,988 (ns)	0,257 (ns)	0,223 (ns)	0,491 (ns)	0,890 (ns)	0,514 (ns)
<b>Espessura médiointimal das carótidas comum</b>						
EMI carótida direita	0,175 (ns)	<b>0,014 (-0,450)*</b>	0,959 (ns)	0,466 (ns)	0,929 (ns)	0,604 (ns)
EMI carótida esquerda	0,943 (ns)	0,170 (ns)	0,301 (ns)	0,739 (ns)	0,580 (ns)	0,981 (ns)

Rel. Alb/Glob= relação albumina / globulina CT =colesterol total; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL =lipoproteína de baixa densidade; VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade; IAP=índice aterogênico do plasma PCR-us=proteína C reativa ultrasensível; TGO=transaminase glutâmicooxalacética; TGP=transaminase glutâmico pirúvica; Ptn=proteína; EMI=espessura médio-intimal. Valores de referência normais: glicemia (70-99mg/dL); C.T.<200 mg/dL ; HDL > 60mg/d/L; Triglicérides < 150 mg/d/L; LDL <130 mg/d/L; VLDL < 30 mg/d/L; IAP < 0,11 Castelli 1 ( H< 4,9; M < 4,3) Castelli 2 ( H< 3,3; M < 2,9); TGO (11 a 39 U/L); TGP (5 a 38 U/L); proteínas totais (6 a 8 g/L); albumina ( 3,8 a 5,2 g/L); globulina (2,2 a 4,2 g/L); Rel. Alb.Glob. >1; PCR < 3mg/dL. EMI <1,0 mm. Nota: Dados expressos em forma de média ± DP. \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significante.

Na população com IMC acima de 25Kg/m<sup>2</sup>, foram observadas correlações moderadas entre os valores de ICAM-1 e os valores de triglicerídeos (p=0,004, r=0,435), VLDL (p=0,006, r=0,435), TGO (p=<0,001, r=0,596), TGP (p=0,003, r=0,465), IAP (p<0,001, r=0,590). Uma fraca correlação, porém, significativa, foi observada entre os valores de ICAM-1 e os valores do índice de Castelli 1 (p=0,011, r=0,391). Observamos uma correlação negativa entre os valores de ICAM-1 e os valores de HDL (p=0,034, r=-0,332). E identificamos uma correlação negativa fraca dos valores de ICAM-1 com os valores de EMI, na população com IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup> (**Tabela 24**).

**Tabela 24** – Comparação entre biomarcadores endoteliais com parâmetros metabólicos estratificado por IMC (< ou ≥ 25 Kg/m<sup>2</sup>), de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE.

	IMC < 25			IMC ≥ 25		
	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1
Glicemia	0,138 (ns)	0,319 (ns)	0,413 (ns)	0,299 (ns)	0,815 (ns)	0,831 (ns)
<b>Frações lipídicas</b>						
CT	0,520 (ns)	0,906 (ns)	0,568 (ns)	0,503 (ns)	0,086 (ns)	0,790 (ns)
HDL	0,451 (ns)	0,760 (ns)	0,205 (ns)	<b>0,034(-0,332)*</b>	0,326 (ns)	0,226 (ns)
Triglicérides	0,731 (ns)	0,388 (ns)	0,267 (ns)	<b>0,004 (0,435)*</b>	0,440 (ns)	0,416 (ns)
LDL	0,463 (ns)	0,619 (ns)	0,376 (ns)	0,814 (ns)	0,133 (ns)	0,790 (ns)
VLDL	0,731 (ns)	0,388 (ns)	0,267 (ns)	<b>0,006 (0,435)*</b>	0,456 (ns)	0,349 (ns)
<b>Índices aterogênicos</b>						
Castelli1	0,897 (ns)	0,929 (ns)	0,295 (ns)	<b>0,011 (0,391)*</b>	0,477 (ns)	0,205 (ns)
Castelli2	0,916 (ns)	0,743 (ns)	0,860 (ns)	0,644 (ns)	0,666 (ns)	0,795 (ns)
IAP	0,793 (ns)	0,394 (ns)	0,469 (ns)	<b>&lt;0,001 (0,590)*</b>	0,892 (ns)	0,177 (ns)
<b>Função renal</b>						
Ureia	0,591 (ns)	0,570 (ns)	0,320 (ns)	0,410 (ns)	0,100 (ns)	0,644 (ns)
Creatinina	0,398 (ns)	0,772 (ns)	0,194 (ns)	0,624 (ns)	0,271 (ns)	0,746 (ns)
<b>Função hepática</b>						
TGO	0,236 (ns)	0,442 (ns)	0,631 (ns)	<b>&lt;0,001 (0,596)*</b>	0,511 (ns)	0,506 (ns)
TGP	0,252 (ns)	0,770 (ns)	0,574 (ns)	<b>0,003 (0,465)*</b>	0,098 (ns)	0,362 (ns)
Ptn. Totais	0,982 (ns)	0,905 (ns)	0,486 (ns)	0,776 (ns)	0,179 (ns)	0,442 (ns)
Albumina	0,746 (ns)	0,897 (ns)	0,388 (ns)	0,153 (ns)	0,326 (ns)	0,550 (ns)
Globulina	0,841 (ns)	0,819 (ns)	0,630 (ns)	0,854 (ns)	0,218 (ns)	0,489 (ns)
Relação Alb/Glob	0,735 (ns)	0,654 (ns)	0,906 (ns)	0,515 (ns)	0,309 (ns)	0,631 (ns)
<b>Inflamação sistêmica</b>						
PCR	0,114 (ns)	0,227 (ns)	0,184 (ns)	0,799 (ns)	0,559 (ns)	0,253 (ns)
<b>EMI das carótidas comum</b>						
EMI carótida direita	<b>0,037(-0,397)*</b>	0,126 (ns)	0,385 (ns)	0,920 (ns)	0,575 (ns)	0,914 (ns)
EMI carótida esquerda	0,536 (ns)	0,504 (ns)	0,725 (ns)	0,230 (ns)	0,986 (ns)	0,520 (ns)

Rel. Alb/Glob= relação albumina / globulina CT =colesterol total; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL =lipoproteína de baixa densidade; VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade; IAP=índice aterogênico do plasma PCR-us=proteína C reativa ultrasensível; TGO=transaminase glutâmicoxalacética; TGP=transaminase glutâmico pirúvica; Ptn=proteína; EMI= espessura médio-intimal. Valores de referência normais: glicemia (70-99mg/dL); C.T<200 mg/dL ; HDL > 60mg/dL; Triglicérides < 150 mg/dL; LDL <130 mg/dL; VLDL < 30 mg/dL; IAP < 0,11 Castelli 1 ( H< 4,9; M < 4,3) Castelli 2 ( H< 3,3; M < 2,9); TGO (11 a 39 U/L); TGP (5 a 38 U/L); proteínas totais (6 a 8 g/L); albumina ( 3,8 a 5,2 g/L); globulina (2,2 a 4,2 g/L); Rel. Alb.Glob. >1; PCR < 3mg/d; EMI= < 1,0L. Nota: Dados expressos em forma de média ± DP. \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significante.

#### 5.4 Níveis e correlações observadas de acordo com a presença de placa e percentis de EMI

Não houve correlações significativas entre os a presença de placa e percentil < ou > 75 da EMI com os valores séricos de ICAM-1, VCAM-1 e SDC-1, conforme **Tabela 25**.

**Tabela 25** - Comparação entre os biomarcadores endoteliais com presença de placa de ateroma e percentil < ou > 75 da EMI de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE.

	Placa		p-Valor	EMI		p-Valor
	Não	Sim		<percentil 75	>percentil 75	
ICAM-1	846,49 ± 278,13	812,30 ± 262,97	0,632	863,37 ± 263,42	738,32 ± 295,42	0,103
VCAM-1	745,51 ± 231,87	704,26 ± 159,65	0,464	742,28 ± 223,58	706,44 ± 184,11	0,556
SDC-1	72,16 ± 42,70	173,71 ± 265,86	0,105	96,01 ± 127,48	106,68 ± 201,23	0,794

ICAM-1= molécula de adesão intercelular -1; VCAM-1= molécula de adesão vascular-1. Nota: \*p<0,05, teste Mann-Whitney; Dados expressos em forma de média±DP.

Na **Tabela 26** observamos que a idade foi significativamente mais alta nos pacientes com percentil > 75 (p<0,001), e houve uma diferença, porém, não significativa nos pacientes com IMC acima de 25 Kg/m<sup>2</sup> nos pacientes com percentil maior que 75 (p=0,063).

**Tabela 26** - Comparação entre os dados antropométricos com presença de placa de ateroma e percentil < ou > 75 da EMI de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014–2017, em Fortaleza-CE.

	Placa de ateroma		p-Valor	EMI		p-Valor
	Não	Sim		<percentil 75	>percentil 75	
Idade	45,49 ± 6,72	45,90 ± 6,69	0,807	44,63 ± 6,76	49,94 ± 4,25	<0,001*
IMC	26,89 ± 4,29	26,88 ± 4,35	0,992	26,45 ± 4,06	28,67 ± 4,80	0,063
<b>Circunferência</b>						
CB	32,33 ± 8,48	29,83 ± 3,43	0,202	31,85 ± 8,29	31,19 ± 3,88	0,757
CC	86,45 ± 10,21	85,96 ± 12,10	0,858	85,85 ± 10,06	88,29 ± 12,89	0,413
CQ	101,06 ± 9,10	99,39 ± 7,17	0,455	99,95 ± 8,60	103,53 ± 8,56	0,140
CAB	92,61 ± 12,15	91,27 ± 11,41	0,665	91,61 ± 12,32	94,97 ± 9,98	0,316
RCQ	0,86 ± 0,07	0,86 ± 0,09	0,756	0,86 ± 0,07	0,85 ± 0,10	0,795
<b>Dobras Cutâneas</b>						
DCSE	25,87 ± 7,36	25,68 ± 7,13	0,924	25,57 ± 7,56	26,95 ± 5,85	0,524
DCCX	31,07 ± 8,05	32,55 ± 7,50	0,484	30,99 ± 8,33	33,44 ± 5,34	0,297
DCAB	33,86 ± 8,04	33,81 ± 7,58	0,980	33,51 ± 7,78	35,32 ± 8,42	0,440
DCSI	28,52 ± 7,72	26,17 ± 7,02	0,244	27,98 ± 7,86	27,74 ± 6,42	0,914

IMC= índice de massa corporal; IAC= índice de adiposidade corporal; CC= circunferência da cintura; CQ= circunferência do quadril; CAB= circunferência abdominal; CB = circunferência do braço; RCQ= relação cintura quadril; DCT= dobra cutânea tricipital; DCSE= dobra cutânea sub-escapular; DCCX= dobra cutânea da coxa; DCAB= dobra cutânea abdominal; DCSI= dobra cutânea supraílica. \*p<0,05, teste Mann-Whitney; Dados expressos em forma de média±DP. As medidas de circunferências estão em cm e as medidas de dobras cutâneas em mm.

Na **Tabela 27**, observamos que os índices de Castelli 1 e Castelli 2 foram, significativamente, maiores nos pacientes com percentil > 75 quando comparados com os pacientes com percentil < 75. Além disso, as medidas da EMI foram significativamente maiores nos pacientes com percentil > 75 quando comparados com pacientes com percentil >75. Quanto a presença de placa, foi visto que, o percentil da EMI foi significativamente maior nos pacientes com presença de placa quando comparados aos pacientes sem placa.

**Tabela 27** - Comparação entre os parâmetros metabólicos com presença de placa de ateroma e percentil < ou > 75 da EMI de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE.

	Presença de placa			EMI		
	Não	Sim	p-Valor	<percentil 75	>percentil 75	p-Valor
Glicemia	87,27±22,91	89,90±22,90	0,659	87,76±24,58	88,85±10,11	0,876
<b>Frações lipídicas</b>						
CT	203,46±45,03	200,00±43,21	0,765	200,80±44,02	211,62±46,57	0,425
HDL	49,95±11,76	49,00±8,07	0,739	50,53±10,97	45,54±9,90	0,132
Triglicérides	144,80±76,33	146,10±111,32	0,954	139,27±79,85	174,85±109,99	0,173
LDL	124,58±38,71	122,79±27,99	0,853	122,45±36,54	133,48±34,44	0,335
VLDL	29,04±15,33	29,22±22,26	0,968	27,91±16,04	34,97±22,00	0,179
<b>Índices aterogênicos</b>						
Castelli1	4,25±1,13	4,18±1,13	0,830	4,11±1,04	4,86±1,37	<b>0,026*</b>
Castelli2	2,61±0,93	2,59±0,71	0,920	2,51±0,83	3,15±1,02	<b>0,020*</b>
IAP	0,42±0,26	0,37±0,34	0,491	0,39±0,26	0,51±0,33	0,147
<b>Inflamação sistêmica</b>						
PCR-us	1,13±2,42	0,41±0,37	0,202	1,00±2,25	0,70±1,33	0,651
<b>Espessura médiointimal das carótidas comum</b>						
EMI direita	0,07±0,02	0,08±0,03	0,054	0,07±0,02	0,09±0,03	<b>&lt;0,001*</b>
Percentil EMI	69,41±25,46	83,10±10,43	<b>0,001*</b>	-	-	-
EMI esquerda	0,07±0,02	0,08±0,04	0,348	0,06±0,02	0,12±0,03	<b>&lt;0,001*</b>
Percentil EMI	67,16±27,04	70,95±25,87	0,573	-	-	-

Rel. Alb/Glob= relação albumina / globulina CT =colesterol total; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL =lipoproteína de baixa densidade; VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade; IAP=índice aterogênico do plasma PCR-us=proteína C reativa ultrasensível; TGO=transaminase glutâmicooxalacética; TGP=transaminase glutâmico pirúvica; Ptn=proteína; EMI= espessura médiointimal. Valores de referência normais: glicemia (70-99mg/dL); C.T.<200 mg/dL ; HDL > 60mg/dL; Triglicérides < 150 mg/dL; LDL <130 mg/dL; VLDL < 30 mg/dL; IAP < 0,11 Castelli 1 ( H< 4,9; M < 4,3) Castelli 2 ( H< 3,3; M < 2,9); TGO (11 a 39 U/L); TGP (5 a 38 U/L); proteínas totais (6 a 8 g/L); albumina ( 3,8 a 5,2 g/L); globulina (2,2 a 4,2 g/L); Rel. Alb.Glob. >1; PCR < 3mg/dL; EMI > 1,0. Nota: Dados expressos em forma de média ± DP. \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significante.



## 5.5 Parâmetros metabólicos

### 5.5.1 Leucograma e plaquetometria

Não houve correlações significativas entre os biomarcadores endoteliais e valores do leucograma e número de plaquetas, conforme **Tabela 28**.

**Tabela 28** - Correlação entre biomarcadores endoteliais com leucometria e plaquetometria dos participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, Fortaleza-CE.

	Biomarcadores endoteliais		
	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1
<b>Leucograma</b>			
Leucócitos (unidades/mm <sup>3</sup> )	0,643 (ns)	0,521 (ns)	0,877 (ns)
Neutrófilos (%)	0,855 (ns)	0,287 (ns)	0,120 (ns)
Linfócitos (%)	0,993 (ns)	0,198 (ns)	0,299 (ns)
<b>Plaquetometria</b>			
Plaquetas (unidades/mm <sup>3</sup> )	0,543 (ns)	0,220 (ns)	0,643 (ns)

Valores de referência: Leucócitos= 3.600-11.000 unidades/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 40-80%; linfócitos= 20-40%; plaquetas= 140.000 - 450.000. \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significante.

A **Tabela 29** mostra resultados de leucograma e plaquetometria na população total. Pode-se observar uma diferença significativa na contagem de leucócitos em pacientes com idade acima de 45 anos (apresentando-se menor) (p=0,022), quando comparado aos de idade inferior a essa, resultado que não foi observado com diferença de IMC.

**Tabela 29** - Comparação entre leucograma e plaquetometria com o índice de massa corporal maior ou menor do que 25 Kg/m<sup>2</sup> e idade maior ou menor do que 45 anos de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE.

	IMC		p-Valor	Idade		p-Valor
	IMC < 25	IMC ≥25		< 45	≥45	
<b>Leucograma</b>						
Leucócitos (unidades/mm <sup>3</sup> )	6,46 ± 1,96	6,81 ± 2,20	0,673	7,18 ± 2,16	6,02 ± 1,87	<b>0,022*</b>
Neutrófilos (%)	60,28 ± 9,32	57,46 ± 7,53	0,124	59,29 ± 9,54	58,82 ± 8,09	0,826
Linfócitos (%)	31,27 ± 7,43	33,49 ± 6,88	0,169	31,99 ± 7,35	32,79 ± 7,63	0,662
<b>Plaquetometria</b>						
Plaquetas (unidades/mm <sup>3</sup> )	273,41 ± 49,15	274,30 ± 69,03	0,523	277,08 ± 54,07	268,17 ± 65,08	0,540

Valores de referência: Leucócitos= 3.600-11.000 unidades/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 40-80%; linfócitos= 20-40%; plaquetas= 140.000 - 450.000. \*p<0,05, teste Mann-Whitney; Dados expressos em forma de média ± DP.

Na **Tabela 30**, quando se compara os marcadores endoteliais com as análises hematológicas estratificada pela idade (< ou ≥45 anos), podemos observar uma correlação negativa e moderada os valores séricos de plaquetas com aos valores de VCAM-1 (p=0,027, r=-0,441), nos pacientes com idade abaixo de 45 anos.

**Tabela 30** - Comparação entre biomarcadores de disfunção endotelial com leucograma e plaquetometria estratificado por faixa etária (< ou ≥45 anos) de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE.

	< 45 anos			≥ 45 anos		
	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1
<b>Leucograma</b>						
Leucócitos (unidades/mm <sup>3</sup> )	0,821 (ns)	0,660 (ns)	0,862 (ns)	0,580 (ns)	0,789 (ns)	0,393 (ns)
Neutrófilos (%)	0,808 (ns)	0,124 (ns)	0,718 (ns)	0,230 (ns)	0,977 (ns)	0,206 (ns)
Linfócitos (%)	0,644 (ns)	0,139 (ns)	0,748 (ns)	0,227 (ns)	0,851 (ns)	0,299 (ns)
<b>Plaquetometria</b>						
Plaquetas (unidades/mm <sup>3</sup> )	0,950 (ns)	<b>0,027 (-0,441)*</b>	0,641 (ns)	0,180 (ns)	0,733 (ns)	0,917 (ns)

Valores de referência: Leucócitos= 3.600-11.000 unidades/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 40-80%; linfócitos= 20-40%; plaquetas= 140.000 - 450.000. \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significante.

De acordo com a **Tabela 31**, não houve correlações significativas entre os dados de leucograma e plaquetograma do sangue com marcadores de disfunção endotelial, quando estratificados pelo índice de massa corporal.

**Tabela 31** – Comparação entre biomarcadores endoteliais com análises de leucograma e plaquetometria estratificado por IMC (< ou ≥ 25 Kg/m<sup>2</sup>), de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE.

	IMC < 25			IMC ≥ 25		
	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1
<b>Leucograma</b>						
Leucócitos (unidades/mm <sup>3</sup> )	0,386 (ns)	0,700 (ns)	0,398 (ns)	0,256 (ns)	0,738 (ns)	0,637 (ns)
Neutrófilos (%)	0,300 (ns)	0,337 (ns)	0,706 (ns)	0,277 (ns)	0,030 (ns)	0,378 (ns)
Linfócitos (%)	0,529 (ns)	0,354 (ns)	0,719 (ns)	0,621 (ns)	0,098 (ns)	0,520 (ns)
<b>Plaquetometria</b>						
Plaquetas (unidades/mm <sup>3</sup> )	0,161 (ns)	0,986 (ns)	0,435 (ns)	0,528 (ns)	0,421 (ns)	0,803 (ns)

Leucócitos= 3.600-11.000 unidades/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 40-80%; linfócitos= 20-40%; plaquetas= 140.000 - 450.000. \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significante.

Não houve correlações significativas entre os a presença de placa e percentil < ou > 75 da EMI com os valores do leucograma e número de plaquetas, conforme **Tabela 32**.

**Tabela 32** - Comparação entre leucograma e plaquetometria com presença de placa de ateroma e percentil < ou > 75 da EMI de participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE.

	Placa de ateroma			EMI		
	Não	Sim	p-Valor	<percentil 75	>percentil 75	p-Valor
<b>Leucograma</b>						
Leucócitos	6,47 ± 1,98	6,52 ± 1,48	0,932	6,61 ± 1,89	5,74 ± 1,62	0,174
Neutrófilos	59,08 ± 8,76	60,24 ± 9,11	0,657	59,32 ± 8,80	59,47 ± 9,18	0,961
Linfócitos	32,46 ± 7,09	31,05 ± 8,37	0,520	32,04 ± 7,10	32,74 ± 9,09	0,783
<b>Plaquetometria</b>						
Plaquetas	273,28 ± 61,67	271,67 ± 52,55	0,927	278,15 ± 57,65	243,10 ± 63,37	0,085

Valores de referência: Leucócitos= 3.600-11.000 unidades/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 40-80%; linfócitos= 20-40%; plaquetas= 140.000 - 450.000. \*p<0,05, teste Mann-Whitney; Dados expressos em forma de média±DP.

### 5.5.2 Exames bioquímicos

Conforme observamos na **Tabela 33**, em relação aos biomarcadores endoteliais foram observadas correlações positivas, moderadas e significativas entre os seguintes parâmetros: ICAM-1 e TGO ( $p=0,000$ ,  $r=0,516$ ), TGP ( $p=0,000$ ,  $r=0,573$ ); ICAM-1 e Castelli 1 ( $p=0,004$ ,  $r=0,377$ ), IAP ( $p=0,000$ ,  $r=0,466$ ); ICAM-1 ( $p=0,000$ ,  $r=0,466$ ) e triglicerídeos ( $p=0,001$ ,  $r=0,428$ ), VLDL ( $p=0,002$ ,  $r=0,404$ ). Uma correlação positiva fraca entre ICAM-1 e glicemia ( $p=0,034$ ,  $r=0,278$ ) foi identificada. Correlações negativas fracas e significativas foram encontradas entre: os valores de ICAM-1 e valores séricos de HDL ( $p=0,027$ ,  $r=-0,290$ ); valores de VCAM-1 e valores séricos LDL ( $p=0,021$ ,  $r=-0,309$ ); e valores de SDC 1 e valores de proteínas totais ( $p=0,021$ ,  $r=-0,305$ ).

**Tabela 33** - Correlação entre os biomarcadores endoteliais com parâmetros metabólicos e espessura médio-intimal das carótidas comum dos participantes atendidos nos CEOs, no período de 2014–2017, Fortaleza-CE.

	Biomarcadores endoteliais		
	ICAM-1	VCAM-1	SDC 1
Glicemia	<b>0,034 (0,278)*</b>	0,078 (ns)	0,403 (ns)
<b>Frações lipídicas</b>			
CT	0,075 (ns)	0,059 (ns)	0,947 (ns)
HDL	<b>0,027 (-0,290)*</b>	0,666 (ns)	0,958 (ns)
LDL	0,428 (ns)	<b>0,021 (-0,309)*</b>	0,704 (ns)
VLDL	<b>0,002 (0,404)*</b>	0,827 (ns)	0,696 (ns)
Triglicérides	<b>0,001 (0,428)*</b>	0,742 (ns)	0,725 (ns)
<b>Índices aterogênicos</b>			
Castelli1	<b>0,004 (0,377)*</b>	0,151 (ns)	0,678 (ns)
Castelli2	0,232 (ns)	0,075 (ns)	0,826 (ns)
IAP	<b>0,000 (0,466)*</b>	0,959 (ns)	0,655 (ns)
<b>Função renal</b>			
Ureia	0,968 (ns)	0,692 (ns)	0,843 (ns)
Creatinina	0,732 (ns)	0,594 (ns)	0,238 (ns)
<b>Função hepática</b>			
TGO	<b>0,000 (0,516)*</b>	0,603 (ns)	0,732 (ns)
TGP	<b>0,000 (0,573)*</b>	0,324 (ns)	0,328 (ns)
Ptn. Totais	0,694 (ns)	0,836 (ns)	<b>0,021 (-0,305)*</b>
Albumina	0,066 (ns)	0,455 (ns)	0,183 (ns)
Globulina	0,884 (ns)	0,963 (ns)	0,070 (ns)
Relação Alb/Glob	0,383 (ns)	0,756 (ns)	0,186 (ns)
<b>Inflamação sistêmica</b>			
PCR	0,056 (ns)	0,114 (ns)	0,079 (ns)
<b>EMI das carótidas comum</b>			
EMI carótida comum direita	0,190 (ns)	0,237 (ns)	0,286 (ns)
EMI carótida comum esquerda	0,231 (ns)	0,991 (ns)	0,844 (ns)

Rel. Alb/Glob= relação albumina / globulina CT =colesterol total; HDL=lipoproteína de alta densidade; LDL =lipoproteína de baixa densidade; VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade; IAP=índice aterogênico do plasma PCR-us=proteína C reativa ultrasensível; TGO=transaminase glutâmicooxalacética; TGP=transaminase glutâmico pirúvica; Ptn=proteína; EMI= espessura médio-intimal. Valores de referência normais: glicemia (70-99mg/dL); C.T<200 mg/dL; HDL > 60mg/dL; Triglicérides < 150 mg/dL; LDL <130 mg/dL; VLDL < 30 mg/dL; IAP < 0,11 Castelli 1 ( H< 4,9; M < 4,3) Castelli 2 ( H< 3,3; M < 2,9); TGO (11 a 39 U/L); TGP (5 a 38 U/L); proteínas totais (6 a 8 g/L); albumina ( 3,8 a 5,2 g/L); globulina (2,2 a 4,2 g/L); Rel. Alb.Glob. >1; PCR < 3mg/dL; EMI > 1,0. Nota: Dados expressos em forma de média ± DP. \*p<0,05, correlação de Spearman; ns= não significante.

## 5.6 Regressão multivariada dos fatores de risco cardiovascular e biomarcadores endoteliais

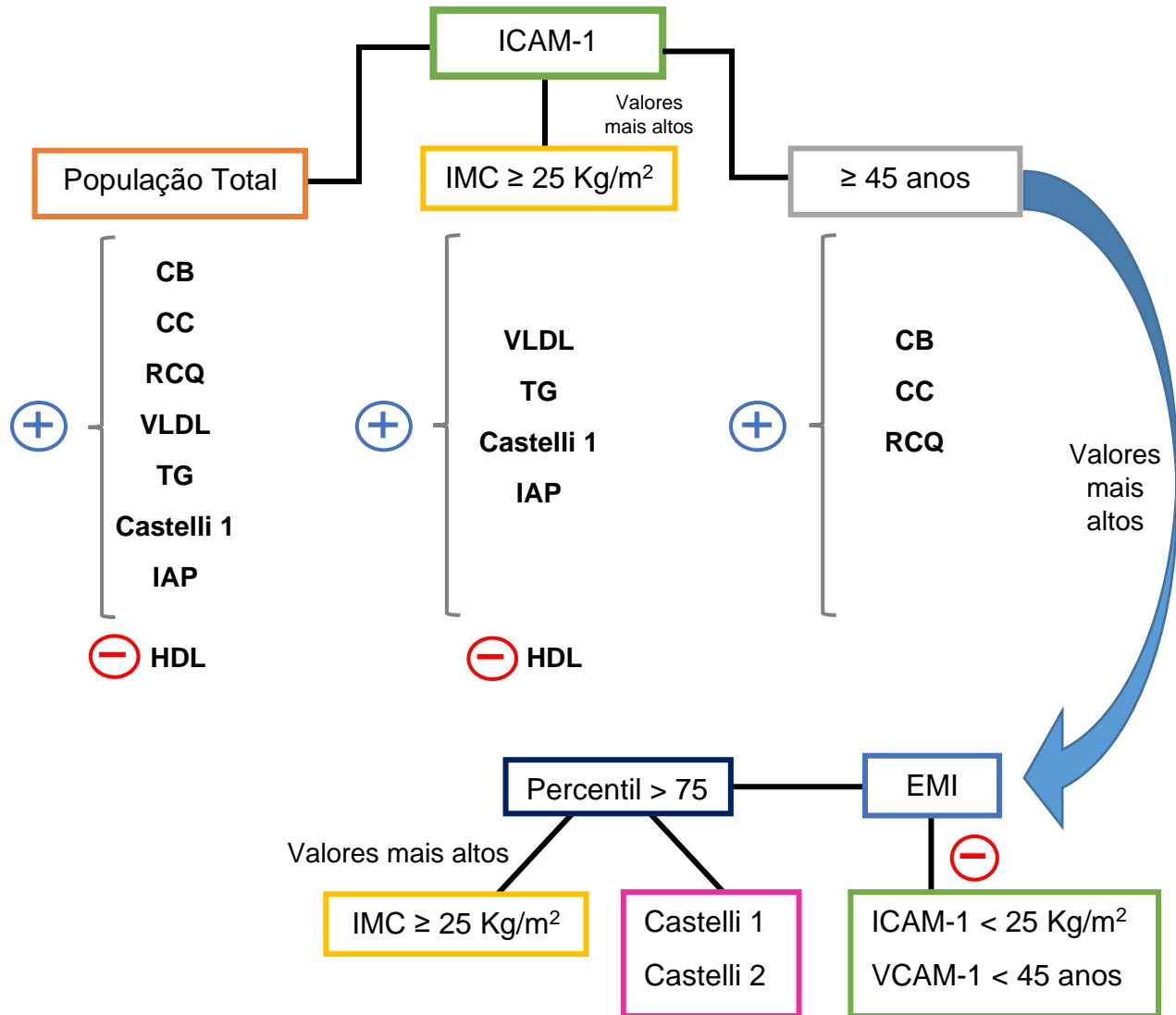
Após o ajuste de regressão logística múltipla ajustada por IMC, triglicérides e outros fatores de risco cardiovascular, os níveis séricos de ICAM-1 foram correlacionados de maneira inversa significativa com a EMI da carótida comum direita ( $p=0,039$ ) e os níveis séricos de Sindecano-1 apresentaram correlação inversa significativa com EMI da carótida comum esquerda (**tabela 34**).

**Tabela 34:** Análise multivariada dos fatores de risco para doença cardiovascular em pacientes atendidos nos CEOs, no período de 2014 – 2017, em Fortaleza-CE.

	ICAM-1		VCAM-1		SDC-1	
	p-Valor	$\beta$ ajustado (IC 95%)	p-Valor	$\beta$ ajustado (IC 95%)	p-Valor	$\beta$ ajustado (IC 95%)
IMC	0,418	Ns	0,173	ns	0,265	ns
IAC	0,210	Ns	0,233	ns	0,965	ns
CB	0,655	Ns	0,477	ns	0,603	ns
CC	0,511	Ns	0,971	ns	0,576	ns
CQ	0,549	Ns	0,841	ns	0,446	ns
RCQ	0,540	Ns	0,941	ns	0,569	ns
Glicemia	0,213	Ns	0,396	ns	0,819	ns
LDL	0,746	Ns	0,845	ns	0,976	ns
HDL	0,498	Ns	0,838	ns	0,702	ns
C. Total	0,999	Ns	0,163	ns	0,961	ns
VLDL	0,917	Ns	0,555	ns	0,910	ns
Triglicérides	0,474	Ns	0,663	ns	0,195	ns
Castelli 1	0,643	Ns	0,699	ns	0,072	ns
Castelli 2	0,754	Ns	0,935	ns	0,172	ns
IAP	0,965	Ns	0,208	ns	0,526	ns
PCR-us	0,755	Ns	0,863	ns	0,151	ns
EMI carótida direita	<b>0,039</b>	<b>-0,313 (-8927,082 to -492,122)</b>	0,271	ns	0,538	ns
EMI carótida esquerda	0,471	Ns	0,652	ns	<b>0,033</b>	<b>-0,428 (-3517,254 to -157,829)</b>

\* $p < 0,05$ , regressão linear múltipla. ns =  $\beta$  ajustado não significante

**Figura 8 - Fluxograma dos resumo dos principais achados do estudo.**



Resumidamente, identificamos que ICAM-1 foi o biomarcador que mais se correlacionou com as variáveis estudadas, ao apresentar níveis séricos significativamente mais altos nos indivíduos com  $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ . Ainda nesse grupo, observamos correlações positivas com níveis séricos de VLDL, TG, Castelli 1 e IAP. Além disso, ICAM-1 foi correlacionado positivamente com valores de CB, CC, RCQ, VLDL, TG, Castelli 1 e IAP, na população total. Ademais, tanto na população total quanto na população com  $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$  foi observado correlação negativa com níveis séricos de HDL. Também foi observado correlação positiva entre níveis séricos de ICAM-1 e as medidas de CB, CC e RCQ, na população com idade  $\geq 45$  anos, população que apresentou valores significativamente mais altos de EMI. EMI foi correlacionado de forma negativa com níveis séricos de ICAM-1 (na população com peso normal) e VCAM-1 (na população mais jovem). Observou-se que, valores de IMC e índices de Castelli 1 e Castelli 2, foram significativamente mais altos nos indivíduos que apresentaram percentil da EMI  $> 75$ . CB=circunferência do braço; CC= circunferência da cintura; RCQ= relação cintura quadril; VLDL= lipoproteína de muito baixa densidade; IAP=índice aterogênico do plasma; TG= triglicerídeos; IAP= índice aterogênico do plasma; HDL= lipoproteína de alta densidade; EMI= espessura médio-intimal; IMC= índice de massa corporal; + = correlação positiva; - = correlação negativa.



## 7 DISCUSSÃO

Esse trabalho é pioneiro em estudar moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1 e SDC 1), como biomarcadores endoteliais, associando-os a exames físicos, bioquímicos e de imagem, em pacientes sem doença detectável e seu envolvimento com o espessamento da camada médiointimal (EMI), e consequente risco aterosclerótico, em indivíduos no Ceará.

A população estudada foi composta em sua maioria por mulheres, com uma idade média de 45 anos. Os níveis séricos da molécula de adesão intercelular (ICAM-1) se correlacionaram com níveis séricos da molécula de adesão celular vascular (VCAM-1), independentemente, da idade ou peso dos participantes. Além disso, cerca de 31,9% dos pacientes apresentaram placa de ateroma.

De acordo com estudo feito por Richter et al. (2003), observou-se em uma população de faixa etária entre 18-89 anos, composta por 282 sujeitos divididos entre saudáveis, com doença coronariana e doença oclusiva arterial periférica, que os níveis de VCAM-1 foram mais elevados em indivíduos com mais idade (RICHTER et al., 2003).

Corroborando com o estudo anterior, Celermajer et al. (1992), ao estudar a influência da idade na aterosclerose de 238 indivíduos (103 homens e 135 mulheres) com idade média entre 38 anos, utilizando método de ultrassonográfica de alta resolução, identificaram que o envelhecimento foi diretamente associado à disfunção endotelial progressiva, mesmo em indivíduos sem doença cardiovascular pré-existente, ocorrendo mais cedo em homens do que em mulheres. Entretanto, nas mulheres foi observado um aumento do risco aterosclerótico no período da menopausa (após 50 anos), estando relacionado ao declínio e estrógeno. (CELERMAJER et al., 1994). Uma vez que, os estrógenos causam aumento da expressão de receptor de LDL, estágio inicial para o processo aterosclerótico (PARINI; ANGELIN; RUDLING, 1997).

Nyberg et al. (2014), no estudo realizado com mulheres no período pré e pós-menopausa para associar o declínio da função endotelial com biomarcadores endoteliais (ICAM-1, VCAM-1 e endotelina-1) associados ao exercício físico, demonstraram que mulheres na pós-menopausa tinha síntese de ICAM-1 maior do que as mulheres na pré-menopausa, indicando um comprometimento da função vascular (NYBERG et al., 2014). Estes resultados mostraram que já nos primeiros anos de menopausa, os biomarcadores

endoteliais tiveram sua síntese alterada, indicando que essas alterações dos biomarcadores estão mais relacionados com alterações hormonais do que com a idade.

Os biomarcadores endoteliais estão diretamente relacionados com o processo aterosclerótico, porém na literatura são escassos os valores de referência para associar os níveis séricos desses biomarcadores ao processo aterosclerótico. Blankenberg et al. (2001), ao avaliar os níveis de VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina em 1246 participantes com doença arterial coronariana, demonstraram que níveis superiores a 1932 ng/mL de VCAM-1, 353 ng/mL de ICAM-1 e 81 ng/mL de E-selectina foram correlacionados à morte futura por causas cardiovasculares, sendo 2,1 vezes maior em pacientes com níveis mais altos de VCAM-1 (BLANKENBERG et al., 2001).

Em outro estudo, realizado com pessoas saudáveis de nacionalidade búlgara, com idade entre 18 e 65 anos, determinou-se que o intervalo de referência para níveis séricos de ICAM-1 foi de 128,9 a 347,48 ng/mL, VCAM-1 foi de 170,42 – 478,36 ng/mL, independentemente da idade (DENEVA-KOYCHEVA et al., 2011).

MIZIA-STECC et al., (2002), realizaram um estudo com 27 pacientes com angina de esforço estável, 32 pacientes com angina instável e 20 pessoas normais para observar os níveis séricos de ICAM-1, VCAM-1, E-selectina e P-selectina, antes e depois de um teste de estresse de ecocardiograma (ECG) e identificaram que nos pacientes instáveis, os níveis séricos de sP-selectina (190,1 +/- 99 ng/ml) e sVCAM-1 (1359 ± 299 ng/ml) foram maiores quando comparados aos encontrados em pessoas com angina de esforço estável (142,3 +/- 24; 962 +/- 352 ng/ml, respectivamente) e pessoas saudáveis (136,4 +/- 33; 851 +/- 168 ng/ml, respectivamente). Com esses achados os estudiosos puderam concluir que a angina instável pode ser caracterizada por elevados níveis séricos de VCAM-1 e P-selectina, evento este que pode estar relacionado com o aumento da ativação de plaquetas e leucócitos (MIZIA-STECC et al., 2002).

Os leucócitos são células que circulam livremente pela corrente sanguínea, no entanto, quando no processo inflamatório, realizam diapedese inicialmente com fase de rolamento na parede do vaso por integrinas de superfície dos leucócitos, e em seguida, aderem firmemente às moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) (CHRISTOPHER GLASS; WITZTUM, 2001). Essas moléculas de adesão participam do processo inflamatório, por recrutar parte das células inflamatórias, contribuindo para o processo

aterosclerótico (FILHO et al., 2005). Estudos demonstram que valores séricos elevados de ICAM-1 podem predizer eventos cardiovasculares, mesmo em pessoas saudáveis, enquanto níveis de VCAM-1 estão mais correlacionados em indivíduos que apresentam doença coronariana pré-existente (GROSS et al., 2012) (GROSS et al., 2012).

Porém, esses valores demonstrados nos estudos não corroboram com os achados em nossa pesquisa, pois encontramos valores acima dos preconizados pelos autores, tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles com doença cardiovascular. Além disso, o nível sérico de ICAM-1 foi significativamente mais elevado em pessoas com idade superior a 45 anos quando comparados aos indivíduos com idade inferior a essa.

Esse aumento de níveis séricos de moléculas de adesão na população com idade superior a 45 anos pode estar associado às alterações de produção de citocinas e concentração de citocinas plasmáticas devido ao aumento da atividade leucocitária (monocitária, especificamente) nesses indivíduos (CYBULSKY et al., 2001). Além disso, é importante ressaltar que a ICAM-1 é expressa em baixos níveis no endotélio saudável ao contrário do que ocorre com a molécula de VCAM-1 (DE LEMOS; HENNEKENS; RIDKER, 2000)

A expressão de ICAM-1 não está limitada apenas às células endoteliais, mas pode ser expressa em outras células, como hematopoiéticas e fibroblastos, podendo ser considerado um marcador inflamatório de pequeno grau. Além disso, níveis mais altos de VCAM-1 correlacionaram-se com níveis altos de proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), em pacientes com risco de morte cardiovascular futura (BLANKENBERG et al., 2001). Ademais, Reilly et al. (2004) identificaram que variantes genéticas de ICAM-1 podem predizer a aterosclerose, independente dos níveis séricos (REILLY et al., 2004). Entretanto, nesse estudo não foi observada correlação significativa entre valores de PCR-us com valores de ICAM-1 ou VCAM-1, na população estudada.

Corroborando com nossos achados, o estudo multiétnico de aterosclerose (MESA), realizado com 6.760 participantes, objetivando a associação entre PCR-us (>2mg/L), obesidade abdominal, síndrome metabólica e doença cardiovascular aterosclerótica, identificou que a PCR-us não foi uma boa ferramenta relacionada à doença arterial coronariana, sendo associada à aterosclerose, somente, na ausência de obesidade (BLAHA et al., 2012).

Com isso, os níveis séricos de biomarcadores endoteliais, principalmente ICAM-1 e VCAM-1, pode vim a ser um marcador mais sensíveis para o risco de doença cardiovascular do que a PCR-us, uma vez que, os níveis séricos desses biomarcadores endotélios são elevados a partir de um processo inflamatório que induz um processo aterogênico.

Há 20 anos, pesquisadores desvendaram o papel do adipócito na resistência à insulina, como sendo consequência de um processo inflamatório desencadeado pelo próprio tecido adiposo. A disfunção endotelial presente em indivíduos obesos é responsável pelo aumento na expressão de marcadores pró-inflamatórios, denominados adipocinas, os quais culminam no desenvolvimento da aterosclerose (BERGMAN; MITTELMAN, 1998).

Outros achados importantes no nosso estudo foram correlações significativas entre os valores de ICAM-1 e os valores de circunferência do braço (CB), circunferência da cintura (CC) e relação cintura quadril (RCQ), nos indivíduos com idade acima de 45 anos e com excesso de peso.

Utilizando medidas antropométricas e índices como: índice de massa corporal (IMC), CC, RCQ, índice de adiposidade corporal (IAC) e circunferência do abdômen (CAb), estudos vêm mostrando que o aumento da adiposidade está associado ao risco de desenvolver doenças cardiovasculares e metabólicas (FERNANDES-SILVA et al., 2018; FREEDMAN et al., 2013; LEBLANC et al., 2018).

De acordo com os achados de Al Suwaidi et al. (2001), os pacientes, que apresentaram IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, apresentaram alterações de níveis séricos de marcadores endoteliais. Com isso, nossos resultados corroboram com os achados da literatura documentando que pacientes com excesso de peso apresentam maiores níveis séricos de ICAM-1, os quais estão diretamente relacionadas à formação do processo inflamatório no endotélio (AL SUWAIDI et al., 2001)

Em um estudo experimental, Brake et al. (2006) avaliaram a expressão de ICAM-1 no tecido adiposo de camundongos, após induzir obesidade por ingestão de dieta rica em gordura, e concluíram que há significativo aumento da expressão dessa molécula de adesão intercelular no tecido analisado assim como maior infiltração leucocitária,

podendo, dessa forma, inferir que a obesidade é fator predisponente ao surgimento de complicações inflamatórias (BRAKE et al., 2006).

Recentemente, foi proposta por LeBlanc et al., (2018) a correlação entre a CC (maior ou igual a 90 cm) e níveis de triglicérides elevados (maior ou igual a 176 mg/dL), de 467 participantes homens, com a presença de aterosclerose carotídea, e demonstraram que a CC e hipertrigliceridemia, de maneira conjunta, foram associados ao um alto risco de aterosclerose em homens, porém quando o risco foi correlacionado com a CC, de forma isolada, não houve diferença significativa (LEBLANC et al., 2018).

Em um outro estudo em modelo com murinos, Merat et al., 2000, documentaram maiores níveis séricos de VCAM-1 ao aumento da severidade da aterosclerose em animais nocautes para receptor de LDL. Esses achados demonstram que níveis séricos elevados de colesterol, associados ao aumento de expressão de VCAM-1 dependente de idade, podem estar ligados ao aparecimento das lesões decorrentes do processo aterosclerótico (MERAT et al., 2000).

Estudos anteriores em modelos experimentais evidenciaram o potencial papel anti-aterogênico da HDL ao suprimir a expressão de moléculas de adesão celular (CAMs). Na literatura, há evidências de que o papel protetor da HDL está associado ao seu envolvimento com o transporte reverso de colesterol (CLAY et al., 2001) e ao reduzir a conversão de LDL em sua forma oxidada (BANKA, 1996), sendo importante para prevenir o processo aterosclerótico.

Porém, nossos achados laboratoriais, referentes ao perfil lipídico dos pacientes, apresentaram-se da seguinte forma: a média dos valores de concentração sérica de colesterol total da população investigada se encontrou próxima ao valor limítrofe preconizado e, com relação aos níveis séricos de HDL, esses obtiveram média de acordo do recomendável (> 40 mg/dL), além disso, os níveis séricos de HDL foram correlacionados de maneira inversa aos níveis de ICAM-1.

Ademias, nossos achados corroboram parcialmente com o estudo de Saku et al. (1999), que investigaram níveis séricos de ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina, em uma população com doença coronariana, e observaram uma correlação inversa entre os níveis de HDL e níveis de VCAM-1 (SAKU et al., 1999). Mais tarde, Calabresi et al., 2002, também avaliaram a expressão de moléculas de adesão de células endoteliais em

indivíduos com baixos níveis séricos de HDL, concluindo que há uma relação inversamente proporcional entre ambos os parâmetros avaliados (CALABRESI et al., 2002). Estudos como de (HWANG et al., 1997; RIDKER et al., 1998), também documentaram que níveis séricos de ICAM foram correlacionados negativamente com níveis séricos de HDL.

Esses achados podem ser explicados através da ação anti-inflamatória do HDL, por meio da redução da adesão de monócitos à superfície endotelial ou por inibir a expressão de moléculas de adesão na superfície das células endoteliais (PANZOLDO, 2014; SHAW et al., 2008). Kimura et al., (2010) demonstra que o HDL também pode inibir a expressão das moléculas de adesão através da ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) (KIMURA et al., 2010).

O índice aterogênico do plasma (IAP) tem sido amplamente associado com o risco de doenças cardiovascular. Zhu et al. (2018), ao avaliarem os níveis séricos do perfil e calculado o IAP de 6465 participantes com mais de 30 anos, demonstraram que este índice foi o melhor biomarcador associado a obesidade (CYBULSKY et al., 2001). Outro estudo, recentemente, identificou que o IAP foi um forte marcador para prever a doença coronariana em mulheres na pós-menopausa (XU et al., 2018). Além disso, Sujatha et al., 2017, documentaram que o índice de Castelli 1, o coeficiente aterogênico e o não HDL, contribuíram significativamente para o risco de acidente vascular cerebral (SUJATHA; KAVITHA, 2017).

Na população em estudo foi observada uma correlação significativa entre níveis séricos de ICAM-1 com os índices de Castelli-1 e aterogênico plasmático (IAP), na população mais jovem e com excesso de peso. Com isso, podemos especular que os níveis séricos de ICAM-1 estão mais associados ao risco cardiovascular nos indivíduos com excesso de peso.

Além disso, identificamos, que níveis de ICAM-1 tiveram uma correlação significativa com os níveis séricos de triglicérides, VLDL, TGO, TGP na população mais jovem e com excesso de peso. Com esses achados, pode ser possível indicar uma correlação entre níveis elevados de ICAM-1 com risco de desenvolver processo aterosclerótico. Podemos formular a seguinte hipóteses:

Níveis mais altos de triglicerídeos e VLDL e o processo inflamatório poderiam lesionar o endotélio, e com isso, ativação de leucócitos, sua migração e fixação através das moléculas de adesão. Havendo uma lesão no endotélio, há descamação das células e aumento dos níveis séricos de moléculas de adesão, citocinas são liberadas estimulando um processo cicatricial e, dependendo da quantidade de colesterol na corrente sanguínea, pode iniciar um processo aterosclerótico. Ademais, níveis mais elevados de triglicerídeos influenciarão, também, no valor final dos índices aterogênicos. Entretanto, há uma escassez de estudos que documente a correlação entre parâmetros metabólicos com níveis séricos de ICAM-1.

Um estudo realizado com sujeitos após a ingestão de uma refeição rica em lipídeo, para avaliar os níveis séricos de ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina após 6 horas, documentou que níveis séricos de ICAM-1 se correlacionaram positivamente com os níveis séricos de triglicerídeos, demonstrando que esse biomarcador pode indicar uma ativação das células endoteliais, induzida por lipídeos, no pós-prandial (RUBIN et al., 2008).

Karasek et al. (2005), ao avaliar os níveis séricos de ICAM-1 e VCAM-1, em pessoas com hipelipidemia familiar, observaram que os níveis séricos de ICAM-1 foram mais significativos no grupo lipidêmico e foram mais altos quando relacionados aos níveis de ApoB, no mesmo grupo, também foram associados a pró-insulina. Além disso, os níveis séricos de ICAM foram associados a espessura médiointimal (EMI) de carótidas em todos os grupos, incluindo o controle. Porém os valores de VCAM-1 não foram significativos (KARÁSEK et al., 2005). Contrariando nossos achados, no qual não observamos correlação positiva entre níveis séricos de ICAM-1 e EMI das carótidas.

Santos et al. (2014), em uma revisão recente, relacionaram o espessamento da camada mediointimal com o risco para doenças cardiovasculares, a partir de achados ultrassonográficos (SANTOS et al., 2014). Já a Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda que após a medição da EMI seja realizada identificação do percentil da EMI para caracterizá-la em aumentada (percentil maior que 75) ou normal (percentil abaixo de 75) considerando a idade, sexo e raça (FREIRE et al., 2015), sendo o percentil maior que 75 um fator de risco para DVC.

Em nosso estudo utilizamos a ultrassonografia modo B, para avaliar a EMI, e observamos que os índices de Castelli 1 e Castelli 2 foram significativamente maiores nos pacientes com espessamento aumentado (de acordo com o percentil > 75), assim como nos indivíduos com idade acima de 45 anos.

Já está bem elucidada que a anormalidade dos lipídeos séricos está diretamente relacionada com o processo aterogênico. Com isso, os índices aterogênicos como Castelli 1 e 2 e índice de aterogênico do plasma (IAP), estão sendo amplamente utilizados para otimizar a capacidade de predizer a relação entre níveis séricos de lipídeos e o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (CAI et al., 2017; SUJATHA; KAVITHA, 2017). Como no estudo prospectivo (EPIC- Pesquisa prospectiva europeia em câncer e nutrição), realizado com 21.448 participantes sem diabetes ou hipertensão entre 45 e 79 anos acompanhados durante 11, observaram que níveis séricos elevados de triglicerídeos, não-HDL e índice de Castelli 1 foram associados ao aumento do risco para doença coronariana (ARSENAULT et al., 2009).

Corroborando, em parte, com nossos achados Mahat e colegas (2018), no estudo realizado com 400 indivíduos sendo 200 pré-diabéticos e 200 controles demonstraram que os valores dos índices aterogênicos como IAP, Castelli 1 e 2 foram fortemente associados com o aumento da EMI dos pacientes pré-diabéticos quando comparados com os pacientes controles. Indicando que os esses índices aterogênicos podem ser somados aos parâmetros lipídicos de rotina para melhorar a avaliação da aterosclerose subclínica (MAHAT et al., 2018).

Também, identificamos correlações inversamente significativas entre os níveis séricos de ICAM-1, em indivíduos com peso normal ( $IMC < 25\text{Kg/m}^2$ ) e com os valores de VCAM-1, em pessoas mais jovens.

Dados semelhantes ao nosso estudo, foram encontrados por Bongard et al. (2002) em seu estudo realizado com 972 indivíduos, para avaliar as relações entre níveis séricos de ICAM-1 com medidas da EMI da carótida comum e aterosclerose periférica subclínica, por ultrassonografia modo B. Foram observados que nos indivíduos que tinha EMI com percentil 90 apresentaram níveis mais elevados, porém não significativo ( $p=0,08$ ) de ICAM-1 e após o ajuste de regressão logística múltipla ajustada por idade, sexo e outros



fatores de risco cardiovascular, os níveis séricos de ICAM-1 não apresentou correlações significativas com a EMI das carótidas comum (BONGARD et al., 2002).

Vale ressaltar que a identificação de novos marcadores para diagnóstico precoce de doenças cardiovasculares ainda é um desafio. Porém, os biomarcadores de disfunção endotelial parecem ser promissores, já que o processo imunoinflamatório vascular tem um papel importante para desencadear e agravar a doença aterosclerótica.

Uma grande vantagem desse estudo foi ter sido realizado com uma população sem doença crônica detectável como diabetes e hipertensão, que poderiam mascarar os resultados. Outra vantagem foi unir vários exames de detecção para a doença aterosclerótica e avaliá-los de maneira conjunta quanto o risco para a DCV, sendo até o presente momento o único trabalho a realizar esse tipo de pesquisa, levando em conta a população no Ceará/Brasil com imageamento ultrassonográfico e sua associação com fatores de risco pré-aterosclerótico.

Porém, nossa pesquisa apresentou limitações importantes quanto a sua população e amostra. A população não foi caracterizada de forma homogênea, uma vez que o número de mulheres foi bem maior quando comparados com o número de homens. Outra limitação foi referente ao tamanho da amostra, que pode ter reduzido a força estatística. Dessa forma alguns resultados devem ser considerados com precaução, sendo que mais estudos são necessários, com uma população maior para validar esses achados.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, nossos resultados indicaram:

- Cerca de 31% dos pacientes apresentaram placa de ateroma.
- Os valores de ICAM-1 foram correlacionados aos valores de VCAM-1, independentemente, da idade ou peso dos pacientes.
- Houve uma correlação significativa, entre os valores de ICAM-1 com valores de CB, CC e RCQ, nos indivíduos com idade acima de 45 anos e com excesso de peso.
- Nos indivíduos mais jovens, porém com excesso de peso os valores de ICAM-1, foram correlacionados significativamente, aos valores de triglicerídeos, VLDL, TGO, TGP e Castelli 1 e índice de aterogênico do plasma (IAP)
- Os valores de ICAM-1, foram correlacionados inversamente aos valores de HDL colesterol.
- Foi identificado uma correlação significativamente inversa, entre valores de ICAM-1 e os valores de EMI da carótida comum direita, em indivíduos com peso normal ( $IMC < 25\text{Kg/m}^2$ ).
- Os valores de VCAM-1 tiveram uma correlação estatisticamente inversa, aos valores de EMI, em pessoas mais jovens (<45anos).
- Indivíduos que apresentaram EMI com percentil > 75 tiveram valores significativamente altos dos índices de Castelli 1 e 2, EMI das carótidas comuns (direita e esquerda) e foram mais altos em indivíduos acima de 45 anos.

## 9 CONCLUSÃO

Nesse trabalho, entre os três biomarcadores estudados, o ICAM-1 foi o que apresentou correlações mais significativas com parâmetros nutricionais, metabólicos e achados ultrassonográficos. Também, nossos resultados mostram uma correlação significativa entre os valores de ICAM-1 e VCAM-1, independente de idade ou peso. Os indivíduos mais jovens e com excesso de peso apresentaram correlação significativa entre os valores ICAM-1 e triglicérides, VLDL, TGO, TGP, e índices aterogênicos (Castelli 1 e IAP) e correlação inversa com HDL. Além disso, foram identificadas correlações entre ICAM-1 e VCAM-1 e a EMI da carótida comum direita.

A identificação precoce da doença cardiovascular tem um papel crítico para iniciar medidas preventivas de controle da progressão da aterosclerose e permitir a redução de custos hospitalares no sistema público de saúde. Nossos resultados sugerem que a ICAM-1 é medidor importante como biomarcador precoce de doença aterosclerótica e se associa com fatores de risco já conhecidos de progressão aterosclerótica. Porém, mais estudos são necessários com uma população maior para confirmar e validar esses achados.

## REFERÊNCIAS

- AL SUWAIDI, J. et al. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 6, p. 1523–8, maio 2001.
- AMATO, M. C.; GUARNOTTA, V.; GIORDANO, C. Body composition assessment for the definition of cardiometabolic risk. **Journal of endocrinological investigation**, v. 36, n. 7, p. 537–43, 2013.
- ARSENAULT, B. J. et al. Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 1, p. 35–41, 29 dez. 2009.
- AWAN, Z.; GENEST, J. Inflammation modulation and cardiovascular disease prevention. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 22, n. 6, p. 719–733, 2015.
- BADIMON, L. et al. Circulating Biomarkers. **Thrombosis Research**, v. 130, p. S12–S15, out. 2012.
- BALANESCU, S. et al. Systemic inflammation and early atheroma formation: are they related? **Mædica**, v. 5, n. 4, p. 292–301, 2010.
- BANKA, C. L. High density lipoprotein and lipoprotein oxidation. **Current opinion in lipidology**, v. 7, n. 3, p. 139–42, jun. 1996.
- BERGMAN, R. N.; MITTELMAN, S. D. Central Role of the Adipocyte in Insulin Resistance. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 9, n. 2–4, p. 205–222, 1998.
- BLAHA, M. J. et al. Study of Atherosclerosis ( MESA ). v. 31, n. 6, p. 1430–1438, 2012.
- BLANKENBERG, S. et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. **Circulation**, v. 104, n. 12, p. 1336–42, 18 set. 2001.
- BONGARD, V. et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 is associated with carotid and femoral atherosclerosis but not with intima-media thickness in a population-based sample. **Atherosclerosis**, v. 164, n. 2, p. 297–304, out. 2002.
- BORHANUDDIN, B. et al. 10-Year Cardiovascular Disease Risk Estimation Based on Lipid Profile-Based and BMI-Based Framingham Risk Scores across Multiple Sociodemographic Characteristics : The Malaysian Cohort Project. **The Scientific World Journal**, v. 2018, p. 1–8, 2018.
- BRAKE, D. K. et al. ICAM-1 expression in adipose tissue: effects of diet-induced obesity in mice. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 291, n. 6, p. C1232–C1239, dez. 2006.

BRASIL. **Vigitel Brazil 2016: surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: estimates of sociodemographic frequency and distribution of risk and protective factors for chronic diseases in the capitals of the 26 Brazilian sta.** Brasilia: [s.n.].

BURNETT, J. R.; WATTS, G. F.; VASIKARAN, S. D. C-reactive protein: a new cardiovascular risk factor? **The Medical journal of Australia**, v. 173, n. 3, p. 117–8, 7 ago. 2000.

CAI, G. et al. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population. **Medicine**, v. 96, n. 37, p. e8058, set. 2017.

CALABRESI, L. et al. Elevated soluble cellular adhesion molecules in subjects with low HDL-cholesterol. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 22, n. 4, p. 656–61, 1 abr. 2002.

CASTELLI, W. P.; ABBOTT, R. D.; MCNAMARA, P. M. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. **Circulation**, v. 67, n. 4, p. 730–4, abr. 1983.

CELERMAJER, D. S. et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 24, n. 2, p. 471–6, ago. 1994.

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. **American journal of epidemiology**, v. 146, n. 6, p. 483–94, 15 set. 1997.

CHRISTOPHER GLASS, A. K.; WITZTUM, J. L. Atherosclerosis: The Road Ahead Review approach to evaluating potential roles of specific pro. **Cell**, v. 104, p. 503–516, 2001.

CHUANG, H.-H. et al. Correlation between body composition and risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome. **BioFactors**, v. 38, n. 4, p. 284–291, jul. 2012.

CLAY, M. A. et al. Time sequence of the inhibition of endothelial adhesion molecule expression by reconstituted high density lipoproteins. **Atherosclerosis**, v. 157, n. 1, p. 23–9, jul. 2001.

COOK-MILLS, J. M.; MARCHESE, M. E.; ABDALA-VALENCIA, H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. **Antioxidants & redox signaling**, v. 15, n. 6, p. 1607–38, 15 set. 2011.

CYBULSKY, M. I. et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early

atherosclerosis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 107, n. 10, p. 1255–1262, 2001.

DA, A. K.; FREIRE, S. Panorama No Brasil Das Doenças Cardiovasculares Dos Últimos Quatorze Anos Na Perspectiva Da Promoção À Saúde Overview of Cardiovascular Diseases in Brazil in the Last Fourteen Years From the Perspective of Health Promotion. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 11, n. 9, p. 21–44, 2017.

DANESH, J. et al. Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality. **Jama**, v. 294, n. 14, p. 1–22, 2005.

DE LEMOS, J. A.; HENNEKENS, C. H.; RIDKER, P. M. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 36, n. 2, p. 423–6, ago. 2000.

DENEVA-KOYCHEVA, T. I. et al. Serum levels of sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, sP-selectin in healthy Bulgarian people. **Folia medica**, v. 53, n. 2, p. 22–8, 2011.

DENG, Y. et al. Shedding of syndecan-1 from human hepatocytes alters very low density lipoprotein clearance. **Hepatology**, v. 55, n. 1, p. 277–286, 2012.

DOBIÁSOVÁ, M. [AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice]. **Vnitřni lékařství**, v. 52, n. 1, p. 64–71, jan. 2006.

EMERGING, T.; FACTORS, R.; FOUNDATION, H. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 14, p. 1310–1320, 2012.

ESCÁRCEGA, R. O. et al. Inflammation and atherosclerosis: Cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases. **Autoimmunity Reviews**, v. 17, n. 7, p. 703–708, jul. 2018.

ESCATE, R.; PADRO, T.; BADIMON, L. LDL accelerates monocyte to macrophage differentiation : Effects on adhesion and anoikis. **Atherosclerosis**, v. 246, p. 177–186, 2016.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da diretriz Brasileira de dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2 Supl.1, p. 1–76, 2017.

FERNANDES-SILVA, M. M. et al. Adiposity, body composition and ventricular-arterial stiffness in the elderly: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. **European Journal of Heart Failure**, v. 20, n. 8, p. 1191–1201, 1 ago. 2018.

FILHO, A. C. et al. Inflamação e Aterosclerose : Integração de Novas Teorias e Valorização dos Novos Marcadores. v. 11, n. 3, p. 14–19, 2005.

FLAMMER, A. J.; LÜSCHER, T. F. Three decades of endothelium research: from the

detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. **Swiss medical weekly : official journal of the Swiss Society of Infectious Diseases, the Swiss Society of Internal Medicine, the Swiss Society of Pneumology**, v. 140, n. December, p. 1–9, 2010.

FOLEY, E. M.; ESKO, J. D. **Hepatic heparan sulfate proteoglycans and endocytic clearance of triglyceride-rich lipoproteins**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2010. v. 93

FOTIS, L. et al. Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model. **In Vivo**, v. 26, n. 2, p. 243–250, 2012.

FRANK, P. G.; LISANTI, M. P. ICAM-1 : role in inflammation and in the regulation of vascular permeability. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 295, p. H926-927, 2008.

FREEDMAN, D. S. et al. Skin folds and coronary heart disease risk factors are more strongly associated with BMI than with the body adiposity index. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 21, n. 1, p. E64-70, jan. 2013.

FREIRE, C. M. V. et al. Recomendação para a Quantificação pelo Ultrassom da Doença Aterosclerótica das Artérias Carótidas e Vertebrais: Grupo de Trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC - SBC. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia - Imagem Cardiovascular**, v. 28, p. 1–64, 2015.

G GIRIBELA, C. R. et al. Endothelial function and dysfunction: pathophysiology and perspectives for use in research and clinical practice. **Rev Bras Hipertens**, v. 18, n. 1, p. 27–32, 2011.

GANESAN, R. et al. Oxidized LDL phagocytosis during foam cell formation in atherosclerotic plaques relies on a PLD2–CD36 functional interdependence. n. February, p. 1–17, 2018.

GEORGIEVA, A. M. et al. Prothrombotic markers in familial combined hyperlipidemia: evidence of endothelial cell activation and relation to metabolic syndrome. **Atherosclerosis**, v. 175, n. 2, p. 345–51, ago. 2004.

GOMES, F. et al. Obesidade e Doença Arterial Coronariana : Papel da Inflamação Vascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 2, p. 273–279, 2010.

GONZALEZ-JUANATEY, C. et al. Increased Prevalence of Severe Subclinical Atherosclerotic Findings in Long-Term Treated Rheumatoid Arthritis Patients Without Clinically Evident Atherosclerotic Disease. **Medicine**, v. 82, n. 6, p. 407–413, 2003.

GROSS, M. D. et al. Circulating Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1 and Subclinical Atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. **Clinical Chemistry**, v. 58, n. 2, p. 411–420, 1 fev. 2012.

GUTIÉRREZ, E. et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. **European Heart Journal**, v. 34, n. 41, p. 3175–3181, 2013.

HALL, A.; NEVES, C.; PEREIRA, A. **GRANDE MARATONA DE ESTATISTICA NO SPSS**. 1. ed. Lisboa: [s.n.].

HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **The New England journal of medicine**, v. 352, n. 16, p. 1685–95, 21 abr. 2005.

HASHIMOTO, H. et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. **Circulation**, v. 104, n. 1, p. 63–67, 2001.

HIRSCHFIELD, G. M.; PEPYS, M. B. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. **QJM : monthly journal of the Association of Physicians**, v. 96, n. 11, p. 793–807, nov. 2003.

HIRSCHLER, V. et al. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? **Archives of pediatrics & adolescent medicine**, v. 159, n. 8, p. 740–4, ago. 2005.

HOWARD, G. et al. Extracranial Carotid Atherosclerosis in Patients with and without Transient Ischemic Attacks and Coronary Artery Disease. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 10, n. 5, p. 714–719, 1990.

HOWARD, G. et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. **Stroke**, v. 24, n. 9, p. 1297–304, set. 1993.

HWANG, S. J. et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. **Circulation**, v. 96, n. 12, p. 4219–25, 16 dez. 1997.

I direttriz brasileira de prevenção cardiovascular. **Arq Bras Cardiol.**, v. 101, p. 1–63, 2013.

ILHAN, F. Atherosclerosis and the role of immune cells. **World Journal of Clinical Cases**, v. 3, n. 4, p. 345, 2015.

INSULL, W. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. **American Journal of Medicine**, v. 122, n. 1 SUPPL., p. S3–S14, 2009.

JUNQUEIRA, C. L. C. et al. Evaluation of endothelial function by VOP and inflammatory biomarkers in patients with arterial hypertension. **Journal of Human Hypertension**, 2018.

KANG, K. et al. Association of higher waist circumference with milder stroke severity in acute ischaemic stroke. **Neurological Research**, p. 1–10, 1 jun. 2018.



- KARÁSEK, D. et al. Soluble cell adhesion molecules s-VCAM-1 and s-ICAM-1 in subjects with familial combined hyperlipidemia. **Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia**, v. 149, n. 1, p. 101–8, jun. 2005.
- KIMURA, T. et al. Mechanism and Role of High Density Lipoprotein-induced Activation of AMP-activated Protein Kinase in Endothelial Cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 7, p. 4387–4397, 12 fev. 2010.
- KLAUS LEY AND YUQING HUO. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. **The Journal of clinical investigation**, v. 107, n. 10, p. 1209–1210, 2001.
- KNOWLES, K. M. et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and Other Measures of Adiposity in Predicting Cardiovascular Disease Risk Factors among Peruvian Adults. **International journal of hypertension**, v. 2011, p. 931402, 24 jan. 2011.
- KOSKINEN, J. et al. Conventional Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Syndrome in Predicting Carotid Intima-Media Thickness Progression in Young Adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **Circulation**, v. 120, n. 3, p. 229–236, 21 jul. 2009a.
- KOSKINEN, J. et al. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. **Circulation**, v. 120, n. 3, p. 229–36, 21 jul. 2009b.
- KUME, N.; CYBULSKY, M. I.; GIMBRONE, M. A. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. **The Journal of clinical investigation**, v. 90, n. 3, p. 1138–44, set. 1992.
- LAM, B. C. C. et al. Comparison of Body Mass Index (BMI), Body Adiposity Index (BAI), Waist Circumference (WC), Waist-To-Hip Ratio (WHR) and Waist-To-Height Ratio (WHtR) as predictors of cardiovascular disease risk factors in an adult population in Singapore. **PloS one**, v. 10, n. 4, p. e0122985, 2015.
- LAWSON, C.; WOLF, S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. 2009.
- LEBLANC, S. et al. Hypertriglyceridemic Waist: A Simple Marker of High-Risk Atherosclerosis Features Associated With Excess Visceral Adiposity/Ectopic Fat. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 8, p. e008139, 13 abr. 2018.
- LI, L. et al. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: Relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. **Circulation Research**, v. 95, n. 9, p. 877–883, 2004.
- LIMA, W. A. Artigo de revisão MAIN FACTORS OF RISK RELATED TO THE. **International Journal of Obesity**, v. 21, n. 3, p. 96–104, 2010.

LORENZ, M. W. et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). **Stroke**, v. 37, n. 1, p. 87–92, jan. 2006.

LOVREN, F.; TEOH, H.; VERMA, S. Obesity and Atherosclerosis: Mechanistic Insights. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 31, n. 2, p. 177–183, 2015.

LUNARDI, C. C.; PETROSKI, E. L. [Body Mass Index, Waist Circumference and skinfolds for predicting lipid abnormalities in 11 years old children]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 52, n. 6, p. 1009–1014, 2008.

MAHAT, R. K. et al. Relationship between Atherogenic Indices and Carotid Intima-Media Thickness in Prediabetes: A Cross-Sectional Study from Central India. **Medical sciences (Basel, Switzerland)**, v. 6, n. 3, 5 jul. 2018.

MANSUR, A. DE P.; FAVARATO, D. Trends in Mortality Rate from Cardiovascular Disease in Brazil, 1980-2012. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2016.

MARIJA M. POLOVINA; POTPARA, T. S. Endothelial Dysfunction in Metabolic and Vascular Disorders. **CL INIC AL F OCUS: CL INIC AL PROTOCO L S AND CARDIOVASCULAR DISEASE, EMERGENCY SURGERY, AND EMERGENCY MEDICINE**, v. 126, n. 2, 2014.

MERAT, S. et al. Effect of aging on aortic expression of the vascular cell adhesion molecule-1 and atherosclerosis in murine models of atherosclerosis. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, v. 55, n. 2, p. B85-94, fev. 2000.

MIZIA-STEĆ, K. et al. Serum levels of selected adhesion molecules in patients with coronary artery disease. **International journal of cardiology**, v. 83, n. 2, p. 143–50, maio 2002.

MOTTA, N. A. V. DA et al. Inflamação e Aterosclerose: Novos Biomarcadores e Perspectivas Terapêuticas. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 26, n. 5, p. 390–399, 2013.

NGUYEN, C. M. et al. Periodontal associations in cardiovascular diseases: The latest evidence and understanding. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 5, n. 3, p. 203–206, 2015.

NIROUMAND, S. et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. **Medical journal of the Islamic Republic of Iran**, v. 29, p. 240, 2015.

NORATA, G. D. et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. **Atherosclerosis**, v. 193, n. 2, p. 321–7, ago. 2007.

NYBERG, M. et al. Biomarkers of vascular function in premenopausal and recent

postmenopausal women of similar age: effect of exercise training. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 306, n. 7, p. R510-7, 1 abr. 2014.

OWEN, D. R. J. et al. Imaging of atherosclerosis. **Annual review of medicine**, v. 62, p. 25–40, 2011.

PANZOLDO, N. B. Características Fenotípicas E Funcionais Da Lipoproteína De Alta Densidade (Hdl) Na Hipoalfalipoproteinemia E Na Ateroclerose Subclínica. 2014.

PARINI, P.; ANGELIN, B.; RUDLING, M. Importance of estrogen receptors in hepatic LDL receptor regulation. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 17, n. 9, p. 1800–5, set. 1997.

PEARSON, T. A. et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, p. 499–511, 2003.

PETRIE, J. R.; GUZIK, T. J.; TOUYZ, R. M. Diabetes , Hypertension , and Cardiovascular Disease : Clinical Insights and Vascular Mechanisms. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 34, n. 5, p. 575–584, 2018.

PIGNOLI, P. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. **Circulation**, v. 74, n. 6, p. 1399–406, dez. 1986.

PLICHART, M. et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. **Atherosclerosis**, v. 219, n. 2, p. 917–924, dez. 2011.

POKHAREL, Y. et al. Association of body mass index and waist circumference with subclinical atherosclerosis in retired NFL players. **Southern medical journal**, v. 107, n. 10, p. 633–9, out. 2014.

POLAK, J. F. et al. Common Carotid Artery Intima-Media Thickness Progression as a Predictor of Stroke in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Stroke**, v. 42, n. 11, p. 3017–3021, 1 nov. 2011.

POLAK, J. F. et al. Carotid-Wall Intima–Media Thickness and Cardiovascular Events. **N Engl J Med.**, v. 365, n. 3, p. 213–221, 2012.

PUNJ, A.; SHENOY, S. B.; K, S. Comparison of Endothelial Function in Healthy, Chronic Periodontitis and Myocardial Infarction Patients. **Journal of Periodontology**, p. 1–16, 2017.

PURSNANI, S.; DIENER-WEST, M.; SHARRETT, A. R. The effect of aging on the association between coronary heart disease risk factors and carotid intima media thickness: an analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort.

**Atherosclerosis**, v. 233, n. 2, p. 441–6, abr. 2014.

RAFIEIAN-KOPAEI, M. et al. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. **International journal of preventive medicine**, v. 5, n. 8, p. 927–46, ago. 2014.

RAUD, J.; LINDBOM, L. Leukocyte rolling and firm adhesion in the microcirculation. **Gastroenterology**, v. 104, n. 1, p. 310–314, 1993.

REILLY, M. P. et al. Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) gene variant is associated with coronary artery calcification independent of soluble ICAM-1 levels. **Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research**, v. 52, n. 8, p. 515–22, dez. 2004.

RIBEIRO, A. L. P. et al. Cardiovascular Health in Brazil. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 422–433, 2016.

RICHTER, V. et al. Circulating vascular cell adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in dependence on aging. **Gerontology**, v. 49, n. 5, p. 293–300, 2003.

RIDKER, P. M. et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. **The Lancet**, v. 351, n. 9096, p. 88–92, 10 jan. 1998.

RIDKER, P. M. et al. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 20, p. 1557–1565, 14 nov. 2002.

RIDKER, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 363–369, 2003.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S. **Base patológica da doença**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

ROMERO-VELARDE, E. et al. Circunferencia de cintura y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con obesidad. **Boletín Médico del Hospital Infantil de México**, v. 70, n. 5, p. 358–363, 2013.

ROSS, R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 2, p. 115–126, 14 jan. 1999.

RUBIN, D. et al. s-ICAM-1 and s-VCAM-1 in healthy men are strongly associated with traits of the metabolic syndrome, becoming evident in the postprandial response to a lipid-rich meal. v. 7, p. 1–7, 2008.

SAFFI, M. A. L. Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. **World Journal of Cardiology**, v. 7, n. 1, p. 26, 2015.

SAKU, K. et al. Levels of Soluble Cell Adhesion Molecules in Patients With. v. 63, n. January, p. 19–24, 1999.

SALMITO, F. T. S. et al. Glycocalyx injury in adults with nephrotic syndrome: Association with endothelial function. **Clinica Chimica Acta**, v. 447, p. 55–58, 2015.

SALONEN, J. T.; SALONEN, R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. **Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association**, v. 11, n. 5, p. 1245–1249, 1991.

SANTOS, I. S. et al. Carotid intima-media thickness value distributions in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Atherosclerosis**, v. 237, n. 1, p. 227–35, 1 nov. 2014.

SAVOIA, C. et al. Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction in Experimental Hypertension. **International Journal of Hypertension**, v. 2011, p. 1–8, 2011.

SCHMITZ, B. et al. Increased monocyte adhesion by endothelial expression of VCAM-1 missense variation invitro. **Atherosclerosis**, 2013.

SHAW, J. A. et al. Infusion of Reconstituted High-Density Lipoprotein Leads to Acute Changes in Human Atherosclerotic Plaque. **Circulation Research**, v. 103, n. 10, p. 1084–1091, 7 nov. 2008.

SIMIONESCU, M. Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 27, n. 2, p. 266–274, 2007.

STARY, H. C. et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. **Circulation**, v. 85, n. 1, p. 391–405, jan. 1992.

STORCH, A. S. et al. ARTIGO DE REVISÃO Métodos de Investigação da Função Endotelial: Descrição e suas Aplicações Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n. 3, p. e130–e137, 2010.

SUJATHA, R.; KAVITHA, S. Atherogenic indices in stroke patients: A retrospective study. **Iranian journal of neurology**, v. 16, n. 2, p. 78–82, 4 abr. 2017.

SUKA, M. et al. BMI, waist circumference, and clustering of cardiovascular risk factors in Japanese adults. **Environmental health and preventive medicine**, v. 16, n. 2, p. 90–6, mar. 2011.

SUMAGIN, R.; KUEBEL, J. M.; SARELIUS, I. H. Leukocyte rolling and adhesion both contribute to regulation of microvascular permeability to albumin via ligation of ICAM-1. **AJP: Cell Physiology**, v. 301, n. 4, p. C804–C813, 2011.

SUTHERLAND, J. P.; MCKINLEY, B.; ECKEL, R. H. The metabolic syndrome and inflammation. **Metabolic syndrome and related disorders**, v. 2, n. 2, p. 82–104, jun. 2004.

TABAS, I.; GARCÍA-CARDEÑA, G.; OWENS, G. K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. **Journal of Cell Biology**, v. 209, n. 1, p. 13–22, 2015.

TEO, K. K.; DOKAINISH, H. The Emerging Epidemic of Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerotic Disease in Developing Countries. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 33, n. 3, p. 358–365, 2017.

TORZEWSKI, J. et al. C-Reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 18, n. 9, p. 1386–1392, 1998.

TORZEWSKI, M. et al. C-Reactive Protein in the Arterial Intima. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 20, n. 9, 2000.

TOTH, P. P. Subclinical atherosclerosis: What it is, what it means and what we can do about it. **International Journal of Clinical Practice**, v. 62, n. 8, p. 1246–1254, 2008.

TOUSOULIS, D. et al. Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. **Current pharmaceutical design**, v. 17, n. 37, p. 4089–4110, 2011.

TURGUT ÇANKAYA, Z. et al. The effect of periodontal therapy on neopterin and vascular cell adhesion molecule-1 levels in chronic periodontitis patients with and without acute myocardial infarction: a case-control study. **Journal of Applied Oral Science**, v. 26, n. 0, p. 1–11, 2018.

TUTTOLOMONDO, A. et al. Atherosclerosis as an Inflammatory Disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 18, p. 4266–4288, 2012.

URBANI, M. P. et al. In vivo radiofrequency-based ultrasonic tissue characterization of the atherosclerotic plaque. **Stroke**, v. 24, n. 10, p. 1507–12, out. 1993.

VAN DER MEER, I. M. et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. **Circulation**, v. 109, n. 9, p. 1089–94, 9 mar. 2004.

VIGO, C. Effect of C-reactive Protein on Platelet-activating Factor-induced Platelet Aggregation and Membrane Stabilization. **J Biol Chem**, v. 260, n. 6, p. 3418–3422, 1985.

WANG, H.; MOORE, S.; ALAVI, M. Z. Expression of syndecan-1 in rabbit neointima following de-endothelialization by a balloon catheter. **Atherosclerosis**, v. 131, n. 2, p. 141–147, 1997.

WANG, L.; LI, H.; NING, C. Evaluation of ICAM-1 and VCAM-1 gene polymorphisms in patients with periodontal disease. **Medical science monitor**, v. 22, p. 2386–2391, 2016.

WANG, M.; MONTICONE, R. E.; LAKATTA, E. G. **The Aging Arterial Wall**. [s.l.: s.n.].

WEBER, C.; NOELS, H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. **Nature Medicine**, v. 17, n. 11, p. 1410–1422, 7 nov. 2011.

WHO, W. H. O. Media centre Obesity and overweight. **Geneva**, p. 2–5, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. **Geneva: World Health Organization**, v. WHO Obesit, n. 284, p. 256, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. **Geneva, World Health Organization**, 2018.

XU, W. et al. Porphyromonas gingivalis ATCC 33277 promotes intercellular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells and monocyte-endothelial cell adhesion through macrophage migration inhibitory factor. **BMC Microbiology**, v. 18, n. 1, p. 1–7, 2018.

YING, X. et al. Body mass index, waist circumference, and cardiometabolic risk factors in young and middle-aged Chinese women. **Journal of Zhejiang University SCIENCE B**, v. 11, n. 9, p. 639–646, 9 set. 2010.

YU, J.-S. et al. Carotid intima-media thickness is not related with clinical outcomes in young hypertensives. **Clinical hypertension**, v. 21, p. 15, 2015.

ZENG, Y. Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signalling. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 21, n. 8, p. 1457–1462, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. **Geneva**, World Health Organization; 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. **Geneva: World Health Organization**, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.

## APÊNDICES

### APÊNDICE I

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Projeto: FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA EM PACIENTES COM PERIODONTITE NO CEARÁ**

**Introdução:** Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Antes de decidir, é importante que você entenda o porquê da realização desta pesquisa e o que ela envolve. Por favor, dedique um tempo para ler cuidadosamente as informações seguintes e, se preferir, discutir com seus familiares, amigos ou com seu médico. Pergunte-nos se houver alguma coisa que não esteja clara ou se precisar de mais informações.

**Para ser lido para ou por todos os participantes do estudo:** As informações a seguir descrevem o estudo e os seus direitos como participante. Além do que for aqui esclarecido, o entrevistador poderá responder qualquer questão que você tenha referente ao estudo. Por favor, leia ou ouça com atenção e sempre que achar necessário interrompa para perguntar.

**Justificativa e objetivos do estudo** A periodontite é uma doença que se caracteriza por uma inflamação e perda do osso que envolve os dentes, levando ao amolecimento dos dentes, mau hálito e, até mesmo, ao comprometimento da saúde geral da pessoa. O estudo das células e moléculas envolvidas no processo inflamatório e de reabsorção óssea será importante para compreender melhor a atividade dessa doença e seus fatores de risco. O estudo visa relacionar a doença periodontal com a expressão de genes em humanos correlacionando com alterações ateroscleróticas. Os resultados nos ajudarão a ter uma melhor compreensão desta doença e poderão possibilitar um crescimento científico relacionado a este tema.

**O objetivo deste trabalho:** Avaliar a relação da doença periodontal com o gene de risco para doença aterosclerótica (gordura e entupimento dos vasos) para prevenir o avanço da doença.

**Procedimentos** Serão realizados: preenchimento de questionários com perguntas sobre sua saúde e seus hábitos de higiene da boca; exames para diagnóstico da doença periodontal realizados por dentistas (consiste na introdução indolor de uma sonda no sulco gengival); Será feita coleta de células bucais por através de uma simples escovação e bochecho com água potável, colhendo o expectorado em um tubo estéril para análise



em laboratório e de sangue por punção venosa por um método indolor e de mínimo risco para purificação de DNA genômico (que confere as suas características hereditárias) e estudo dos níveis de gordura no sangue e para construir um perfil genético. Além disso, você será avaliado por ultrassom com doppler (método indolor e não invasivo) no hospital universitário, acompanhado por um médico, para avaliar a gordura na carótida e seu coração.

**Os desconfortos ou riscos esperados** Durante a coleta você não sentirá nenhum ou pouco desconforto, as células do sangue e bucais coletadas envolve mínimo risco, sendo um método eficaz de purificação do DNA genômico. Os resultados dos dados genéticos serão mantidos em sigilo através de estudo duplo cego, sendo mantidos em armário fechado com segredo, apenas com acesso dos pesquisadores principais do estudo. Todas as amostras serão codificadas e a confidencialidade dos resultados mantidos. Existe um pequeno risco de vazamento de informação sigilosa, apesar de todo cuidado com a codificação, prática de confidencialidade e barreira eletrônica dos arquivos com senha, contudo os benefícios potenciais desse estudo superam esse mínimo risco.

**Os benefícios que pode ter** Participando dessa pesquisa, você não receberá nenhum benefício direto como dinheiro, mas estará contribuindo para a elaboração de um trabalho científico que poderá proporcionar benefícios futuros à sociedade. Independente da sua decisão de participar ou não desta pesquisa, o seu plano de tratamento seguirá conforme estabelecido e de acordo com o cronograma de atividades proposto e será instruído em relação aos cuidados com a sua higiene oral.

**Garantia de resposta a qualquer pergunta** A qualquer momento, você poderá fazer perguntas sobre esta pesquisa com a garantia de que estas serão respondidas.

**Liberdade de abandonar a pesquisa sem prejuízo para si** A qualquer momento, você poderá entrar em contato com os pesquisadores desta pesquisa e pedir que os seus dados sejam retirados da mesma. A concordância em participar deste estudo não implica em qualquer modificação no seu tratamento.

**Garantia de privacidade** Os dados obtidos neste estudo, bem como fotografias que possam ser tiradas, serão apresentados em congressos e encontros da comunidade científica e poderão ser publicados em revistas especializadas. No entanto, a sua identidade nunca será revelada. E seu rosto nunca será mostrado totalmente nas fotografias. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. As amostras serão codificadas e as fichas e registros médicos mantidos em armários com segredo de acesso limitado apenas aos pesquisadores principais do projeto. A confidencialidade e gerenciamento dos dados serão mantidos por arquivos com dupla digitação fechados com uso de senhas.

**Garantia de acesso aos resultados** Você poderá ter acesso aos dados obtidos pelos pesquisadores, e, a qualquer momento, ficar atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas.

**Despesas e compensações** Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

**Contato:** as dúvidas não esclarecidas ou o não cumprimento do que foi acordado podem ser informados ao responsável pelo estudo, ao pesquisador Dr. Reinaldo Barreto Oriá.

**Responsável pela pesquisa: Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá**

**Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, 1315, Rodolfo Teófilo, Fortaleza-CE**

**Telefones: 33668239**

**E-mail: oria@ufc.br**

Além disso, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, ou quiser informar qualquer questionamento durante a sua participação no estudo, entre em contato com:

- **Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará**

**Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, Rodolfo Teófilo**

**Telefone: 3366-8344**

- **Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará**

**Av. Paranjana, 1700, Conj. Itaperi**

**Telefone: 3101-9890**

- **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio**

**Rua Cap. Francisco Pedro, 1290 - Rodolfo Teófilo**

**Telefone: 3366-8045**

**DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE, OU DO RESPONSÁVEL**

Eu, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos, portador(a) do  
RG n° \_\_\_\_\_ e CPF n° \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, após leitura cuidadosa do documento acima,  
declaro minha participação voluntária no **“FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO DA DOENÇA  
ATEROSCLERÓTICA EM PACIENTES COM PERIODONTITE NO CEARÁ”**. Tenho  
conhecimento dos objetivos e métodos de estudo a serem utilizados, dos meus direitos, das  
minhas responsabilidades, dos riscos e benefícios e de que me submeterei à realização de  
exames clínicos e laboratoriais. Tenho liberdade para recusar minha participação, assim como  
retirar meu consentimento em qualquer fase da pesquisa. Ser-me-á assegurado o sigilo quanto  
aos meus dados envolvidos no estudo. **POR FIM, DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE  
PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO**

Fortaleza, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
(Assinatura ou digital do participante ou responsável)

\_\_\_\_\_  
Testemunha

\_\_\_\_\_  
Membro da Equipe de Pesquisa

## APÊNDICE II



### QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

Plataforma Brasil: CAAE: 18220713.1.0000.5054

“FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA EM PACIENTES COM PERIODONTITE NO CEARÁ”

### AVALIAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA

Código do paciente:

--	--	--	--

### IDENTIFICAÇÃO E DADOS SOCIOECONÔMICOS

Código da paciente	
Nome	Telefone
Data de Nascimento	
Idade	
Procedência: 1. Capital 2. Interior, especificar	
Endereço atual (Não esquecer o Bairro) Ponto de referência	
Estado civil: 1. Casado/união consensual 2. Solteiro 3. divorciado 4. viúvo	
Ocupação: 1. Trabalhador autônomo 2. Comerciante 3. Funcionário público 4. Economia informal 5. outro, especificar	
Escolaridade: 1. Analfabeto 2. nunca estudou 3. 1º grau incompleto 4. 1º grau completo 5. 2º grau incompleto 6. 2º grau completo 7. Graduação 8. Outros, especificar  * em caso de 1º ou 2º graus incompletos, registrar a série em que interrompeu o estudo, para que a escolaridade possa ser convertida para anos de estudo no momento da análise	
Quantas pessoas moram na casa?	

Das pessoas que moram na casa, quantas ajudam no sustento da família?	
Qual a renda aproximada da família* (número de salários mínimos)? *Salário mínimo por ocasião da pesquisa de campo: R\$ 380.00	
Quanto tempo mora nesse endereço? _____ (meses)	
Fumante? 1. sim 2. não 3. ex-fumante 4. fumante passivo 1. não 2. ex-fumante 3. fumante passivo 4. sim  (se reside ou trabalha no mesmo ambiente que outros fumantes)	
Nº de cigarros por dia:	
Diabético? 1. Sim 2. Não Algum diabético na família? Sim Não	
Hipertenso? 1. Sim 2. Não Informar PA no momento do recrutamento: História de hipertensão na família: 1. Sim 2 Não	
Bebida alcoólica: 1. não 2. deixei de beber 3. sim, raramente 4. sim, só nos fins de semana 5. sim, freqüentemente	

Fortaleza, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Nome por extenso do membro da Equipe de Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Membro da Equipe de Pesquisa

## APÊNDICE III



Plataforma Brasil: CAAE: 18220713.1.0000.5054

“FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA EM PACIENTES COM PERIODONTITE NO CEARÁ” para dentistas do CEO. Aprovado em 05/08/2014 (versão 1.0)

### FICHA DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Código do Paciente:

--	--	--	--

#### 1. DADOS PESSOAIS:

- 1.1. Nome: \_\_\_\_\_
- 1.2. Sexo: Feminino ( ) Masculino ( )
- 1.3. Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_. Idade: \_\_\_\_\_
- 1.4. Estado civil: \_\_\_\_\_
- 1.5. Endereço: \_\_\_\_\_  
 Bairro: \_\_\_\_\_ Complemento: \_\_\_\_\_  
 CEP: \_\_\_\_\_ cidade: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_
- 1.6. Telefone residencial: \_\_\_\_\_. Celular: \_\_\_\_\_
- 1.7. E-mail: \_\_\_\_\_
- 1.8 Profissão: \_\_\_\_\_

**OBS:** \_\_\_\_\_

#### 2. HISTÓRICO CLÍNICO

- 2.1. Funcionamento do intestino: \_\_\_\_\_
- 2.2. Diurese: \_\_\_\_\_
- 2.3. Sono (horas por dia): \_\_\_\_\_
- 2.4. Alergias: \_\_\_\_\_
- 2.5. Cirurgias: \_\_\_\_\_
- 2.6. Uso de medicamentos: \_\_\_\_\_
- 2.7 Tabagismo: \_\_\_\_\_
- 2.8: Bebidas alcoólicas: \_\_\_\_\_
- 2.9: Patologias: \_\_\_\_\_

**OBS:** \_\_\_\_\_

#### 3. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

##### A) Anamnese

**1) Peso corpóreo**

Mudou nos últimos 6 meses ( ) sim ( ) não

Continua perdendo atualmente ( ) sim ( ) não

Peso atual \_\_\_\_\_ kg

Peso habitual \_\_\_\_\_ kg

Perda de peso (PP) \_\_\_\_\_ % Se &gt; 10% ( )

Se &lt; 10% ( )

Altura: \_\_\_\_\_m

IMC:  $P / A^2 =$  \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>

CB: \_\_\_\_\_ cm % CB: \_\_\_\_\_ Classificação: \_\_\_\_\_

DCT: \_\_\_\_\_ % DCT: \_\_\_\_\_ Classificação: \_\_\_\_\_

CMB: \_\_\_\_\_ cm % CMB: \_\_\_\_\_ Classificação: \_\_\_\_\_

Circ. Cintura: \_\_\_\_\_ cm Classificação: \_\_\_\_\_

Circ. Quadril: \_\_\_\_\_ cm

RCQ: CC/ CQ: \_\_\_\_\_ Classificação: \_\_\_\_\_

Circ. Abdominal: \_\_\_\_\_ cm Classificação: \_\_\_\_\_

D. Cut.Sub-escapular: \_\_\_\_\_

D.Cut.Coxa: \_\_\_\_\_

D.Cut. Abdominal: \_\_\_\_\_

D.Cut. Supra Iliaca: \_\_\_\_\_

Fortaleza, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_\_\_.


\_\_\_\_\_  
Nome por extenso do membro da Equipe de Pesquisa\_\_\_\_\_  
Assinatura do Membro da Equipe de Pesquisa

## ANEXOS

## Anexo I – Submissão do artigo referente ao estudo

---

Archives of Oral Biology





Review Article | AOB\_2018\_76

**Apolipoprotein E, periodontal disease and the risk for atherosclerosis: a review**

Reinaldo Oria, Aylín Baysan, Jacqueline Alvarez-Lette, Jose Nascimento, Juliana Régio, KILDERE CANUFO, Maria Elena Crespo-Lopez, Ianna Cavalcante Pereira

Submitted 14 Jul 2018

Revision Requested 26 Aug 2018 

View PDF 

Alert: keep me informed about the submission status for this manuscript

---

Abstract +

---

Decision Letter - Revise: 26 August 2018 -

---

Ref: AOB\_2018\_76  
 Title: Apolipoprotein E, periodontal disease and the risk for atherosclerosis: a review  
 Journal: Archives of Oral Biology

Dear Dr. Oria,

Thank you for submitting your manuscript to Archives of Oral Biology. I have completed the review of your manuscript and a summary is appended below. The reviewers recommend reconsideration of your paper following major revision. I invite you to resubmit your manuscript after addressing all reviewer comments.

When resubmitting your manuscript, please carefully consider all issues mentioned in the reviewers' comments, outline every change made point by point, and provide suitable rebuttals for any comments not addressed.

To submit your revised manuscript:

Log into EVISE at: [http://www.evise.com/evise/aces/pages/navigation/NavController.aspx?RNL\\_ACR=AOB](http://www.evise.com/evise/aces/pages/navigation/NavController.aspx?RNL_ACR=AOB)  
 Locate your manuscript under the header 'My Submissions that need Revisions' on your 'My Author Tasks' view  
 Click on 'Agree to Revise'  
 Make the required edits  
 Highlight all new text on the revised manuscript  
 Click on 'Complete Submission' to approve

**What happens next?**

---





## Apolipoprotein E, periodontal disease and the risk for atherosclerosis: a review

L.C. Pereira<sup>a</sup>, J.C.R. Nascimento<sup>a</sup>, J.M.C. Rêgo<sup>a</sup>, K.M. Canuto<sup>a</sup>, M.E. Crespo-Lopez<sup>d</sup>, J.I. Alvarez-Leite<sup>c</sup>, A. Baysan<sup>b</sup>, R.B. Oriá<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> *Laboratory of the Biology of Tissue Healing, Osteogeny and Nutrition, Department of Morphology and Institute of Biomedicine, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, CE, Brazil*

<sup>b</sup> *Institute of Dentistry, Barts and the London, School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University, London, UK*

<sup>c</sup> *Institute of Biological Sciences, Department of Biochemistry and Immunology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil*

<sup>d</sup> *Laboratory of Molecular Pharmacology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Para, Belém, PA, Brazil*

### ARTICLE INFO

#### Keywords

Apolipoprotein E  
Periodontal disease  
Oral microbiota  
Inflammation  
Atherosclerosis

### ABSTRACT

The association between cardiovascular and periodontal diseases is characterized by chronic inflammatory processes, with a high prevalence worldwide and complex genetic-environment interactions. Although apolipoprotein E4 (ApoE4), one of the isoforms coded by a polymorphic APOE gene, has been widely recognized as a risk factor for cardiovascular diseases and as an immunoinflammatory factor, less is known regarding how ApoE4 affects atherosclerosis in periodontitis patients. The aim of this review was to investigate the potential underlying mechanisms related to APOE4 that could increase the risk of periodontal disease and, ultimately, of atherosclerosis. There have only been a few studies addressing apoE polymorphisms in patients with chronic periodontitis. To date, no studies have been performed that have assessed how ApoE4 affects atherosclerotic disease in chronic periodontitis patients. Although clinical studies are warranted, experimental studies have consistently documented the presence of periodontal pathogens, which are usually found in the oral cavity and saliva, in the atherosclerotic plaques of ApoE-deficient mice. In addition, in this review, the potential role of the APOE4 allele as an example of antagonistic pleiotropy during human evolution and its relation to oral health is discussed.

### 1. Introduction

Periodontal disease (PD) is a multifactorial, chronic, inflammatory disease, associated with bacterial plaque, gingival bleeding, edema and increased crevicular fluid formation that results from endotoxin bacteria-driven host immune responses. PD is characterized by the inflammation and destruction of tooth-supporting connective tissues in response to subgingival infection by various periodontal pathogens (Kilane, Stathopoulou, & Papananou, 2017). Periodontitis pathophysiology is associated with a myriad of pro-inflammatory cytokines, skewed towards Th1/Th17 responses (de Vries, Andreatta, Loos, & Nieu, 2017) and induced osteolysis (Goncalves et al., 2014), the latter of which has been found to be reduced by simvastatin treatment (a cholesterol-lowering drug) (Dalcico et al., 2013).

Due to its chronic inflammatory etiology, a potential link between the occurrence of periodontal disease and atherosclerosis has been

investigated (Cardoso, Reis, & Manzanara-Cespedes, 2018). Pioneer studies from Mattila and colleagues have suggested associations between myocardial infarction and poor oral health, which could be facilitated by chronic low grade bacterial infections (such as dental caries and chronic periodontitis) (Mattila et al., 1989). However, the determination of a causative effect has been hampered because patients with chronic illnesses (including metabolic syndrome and diabetes) are also likely to be affected by periodontitis. However, in the studies reported by Mattila, poor oral health was a predictor of myocardial infarction, even after adjusting for age, social class, hypertension, serum lipid and lipoprotein concentrations, smoking, the presence of diabetes, and serum C peptide concentrations (Mattila et al., 1989).

The complications associated with atherosclerosis and metabolic syndrome are recognized as worrisome public health problems in developing countries and may especially affect populations with nutritional and immunoinflammatory disorders, with the likelihood of

\* Corresponding author. Institute of Biomedicine and Department of Morphology, School of Medicine, Federal University of Ceará Rua Cel. Nunes de Melo, 1315-Rodolfo Teófilo, Fortaleza, 60430-270, Ceará, Brazil.

Email addresses: rbo5u@virologia.edu, oria@ufc.br (R.B. Oriá).

<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.11.009>

Received 14 July 2018; Received in revised form 25 September 2018; Accepted 10 November 2018  
0003-9969/ © 2018 Published by Elsevier Ltd.