

Lilton Rodolfo Castellan Martinez

**Avaliação da aterosclerose subclínica
coronária, carotídea e rigidez aórtica
em portadores de
hipercolesterolemia familiar.**

*Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências*

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. *Raul Dias dos Santos Filho*

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Martinez, Lilton Rodolfo Castellan

Avaliação da aterosclerose subclínica coronária, carotídea e rigidez aórtica em portadores de hipercolesterolemia familiar / Lilton Rodolfo Castellan Martinez. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Raul Dias dos Santos Filho.

Descritores: 1.Aterosclerose 2.Dislipidemias 3.Hiperlipoproteinemia tipo II
4.Tomografia 5.Doenças das artérias carótidas/ultra-sonografia
6.Artérias/fisiopatologia

USP/FM/SBD-057/2008

“No coração do homem é que reside o princípio e o fim de tudo.”

(Leon Tolstoi)

“A fé e a razão são como as duas asas com as quais o espírito humano se eleva à contemplação da verdade. Deus colocou no coração do homem o desejo de conhecer a verdade e, definitivamente, de conhecê-lo para que, conhecendo-o e amando-o, possa alcançar também a plena verdade sobre si mesmo.”

(Papa João Paulo II)

Dedicatória

À minha esposa,

Lúcia Pimentel de Sampaio Góes Martinez,

pelo amor e carinho em todos estes anos,
e paciência em todas as horas de execução desta Tese.

Aos meus filhos, **Ana Lúcia e Pedro Vicente,**

pelo carinho e compreensão nos momentos em que estive ausente.

Ao meu pai, **Pedro Durval Martinez,**

a quem muito devo em razão de seu esforço na minha formação moral e
educacional.

À memória de minha mãe, **Therezinha Castellan Martinez,**

pelo exemplo de pessoa humana, sempre pronta para escutar, confortar e aconselhar
a todos que dela precisavam.

Ao meu orientador,

Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho,

munido de arrojada visão científica, abriu as portas para que desenvolvesse e

aprimorasse meu conhecimento na metodologia científica,

e por sua motivação, capacidade pessoal, médica, científica,

e pelo mestre que é, minha eterna gratidão.

Aos **pacientes**,

que colaboraram para este estudo, sem os quais não teríamos alcançado nosso objetivo.

Aos **indivíduos voluntários desta pesquisa**,

que se prestaram como grupo controle, pelas horas despendidas e pela boa vontade em colaborar com o aprimoramento e o desenvolvimento do conhecimento médico.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão**, pesquisador ímpar, minha gratidão pela sua enorme capacidade médica e científica.

Ao **Prof. Dr. Charles Mady**, por sua fundamental participação nos passos iniciais desta Tese.

Ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte**, pesquisador sempre presente em todas as fases desta Tese, pronto para ajudar e colaborar em todos os momentos necessários.

Ao **Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto**, pela grande ajuda na elaboração dos exames, na interpretação e elaboração dos resultados estatísticos, e na participação nos trabalhos publicados.

Ao **Dr. Márcio H. Miname**, colega com quem divido as alegrias e dúvidas, sempre presente nas horas mais difíceis.

À **Dra. Ana Paula C. Marte**, com quem eu muito aprendi em todas as discussões, pelo auxílio sempre prestativo.

À **Prof. Dra. Tânia Leme da Rocha Martínez**, que me recebeu de braços abertos em seu setor, e também pelo carinho e estímulo constante.

À estaticista **Creuza Maria Roveri Dalbó**, pelo trabalho desenvolvido, na análise dos dados e pela presteza em solucionar as dúvidas sempre que necessário.

Ao **Dr. Andrei Spósito**, pela colaboração na análise dos dados da Tese, pela palavra amiga sempre presente.

Ao **Dr. Wilson Salgado Filho, Dra. Carolina J de Siqueira Chrisman, Ana Carolina Moron Gagliardi** e demais colegas da Unidade Clínica de Lípidos do InCor - HC.FMUSP, pelo carinho, convívio e pronto auxílio quando necessário.

À secretária **Sueli Stifoni**, pelo auxílio e cordialidade na convivência.

Ao **Dr. Jose Rodrigues Parga Filho** e **Dr. Luiz Francisco R de Ávila**, pela orientação na área da tomografia.

Às secretarias da Pós-graduação, **Neusa Rodrigues Dini**, **Juliana Lattari Sobrinho** e **Eva Malheiros Guiss de Oliveira**, pela sua ajuda inestimável.

Aos **Dr. Leonardo Sara da Silva**, **Dr. Afonso Akio Shiozaki**, **Dr. Mateus Marques Diniz** e à **Cláudia Midori Yamao**, pelo auxílio durante a realização das tomografias.

À **Maria da Conceição de Moura Latrilha** e **Sheila Vasconcelos Valentim Loyolla**, pela colaboração em todos os momentos necessários.

Aos **Dr. Ricardo Ladeira** e **Dr. João Pimenta** pelo apoio nesta Tese.

À **Prof. Dra. Maria Lúcia Pimentel de Sampaio Góes**, minha sogra, professora Titular de Literatura Infantil da Universidade de São Paulo, Faculdade de Filosofia Letras e Ciências Humanas, Departamento de Letras Clássicas e Vernáculas, pelo incentivo à iniciação em pesquisa e apoio pessoal.

Sumário

Sumário

LISTA DE TABELAS.	iii
LISTA DE FIGURAS.	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	v
RESUMO	vii
SUMMARY	ix
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR	3
1.2. CALCIFICAÇÃO CORONÁRIA E ATROSCLEROSE.	9
1.3. ATROSCLEROSE CAROTÍDEA.	16
1.4. RIGIDEZ ARTERIAL.	24
2. JUSTIFICATIVA.	28
3. OBJETIVOS.	30
3.1. OBJETIVO PRIMÁRIO.	31
3.2. OBJETIVO SECUNDÁRIO.	31
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.	32
4.1. CASUÍSTICA.	33
4.2. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.	33
4.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS.	34
4.3.1. DIABETES MÉLITUS.	35
4.3.2. HISTÓRICO FAMILIAR DE DAC.	35
4.3.3. TABAGISMO.	35
4.3.4. SÍNDROME METABÓLICA.	36

4.3.5. XANTOMAS, XANTELASMAS E HALO CORNEANO.	36
4.3.6. ANÁLISE LABORATORIAL.	37
4.3.7. AVALIAÇÃO DO RISCO DE DAC.	38
4.4. AVALIAÇÃO E ANÁLISE DA CAC.	39
4.5. AVALIAÇÃO E ANÁLISE DA IMT CAROTÍDEA.	40
4.6. DETERMINAÇÃO DE RIGIDEZ AÓRTICA MEDIDA PELA VOP.	41
4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.	42
4.8. ASPECTOS ÉTICOS.	43
5. RESULTADOS.	45
5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.	46
5.2. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS.	48
5.3. ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA.	50
5.3.1. IMT – CAROTÍDEA.	51
5.3.2. VOP – RIGIDEZ ARTERIAL.	51
5.3.3. CAC – CALCIFICAÇÃO DA ARTÉRIA CORONÁRIA.	52
5.4. DETERMINANTES DA IMT NOS PORTADORES DE HF.	52
5.5. DETERMINANTES DA VOP NOS PORTADORES DE HF.	55
5.6. DETERMINANTES DA PRESENÇA DA CAC NOS PORTADORES DE HF, COMO VARIÁVEL CATEGÓRICA.	56
5.7. DETERMINANTES DA CAC NOS PORTADORES DE HF, COMO VARIÁVEL CONTÍNUA.	59
6. DISCUSSÃO.	61

6.1. DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.	62
6.2. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS.	63
6.3. ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA E RIGIDEZ AÓRTICA, COMPARAÇÃO DOS HF COM OS CTRL.	64
6.4. DETERMINANTES DA IMT, VOP E CAC NOS HF.	66
6.5. ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS.	72
6.6. AUSÊNCIA DE CORRELAÇÃO DOS MARCADORES DE ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA NA HF	73
7. LIMITAÇÕES.	76
8. CONCLUSÕES.	78
9. BIBLIOGRAFIA.	80

LISTAS

LISTA DE TABELAS.

TABELA 1: Critérios do US MEDPED Program para diagnóstico de HF	34
TABELA 2: Critérios diagnósticos da Síndrome Metabólica segundo a modificação do ATP III	36
TABELA 3: Fatores de risco para aterosclerose em portadores de HF, segundo Cíviera.	39
TABELA 4: Características clínicas dos grupos HF e CTRL.	47
TABELA 5: Características laboratoriais dos grupos HF e CTRL.	49
TABELA 6: Avaliação da aterosclerose subclínica, CAC, VOP, IMT nos HF e CTRL.	51
TABELA 7: Modelo de análise da IMT nos HF.	54
TABELA 8: Modelo de análise da VOP nos HF.	55
TABELA 9: Diferença de parâmetros clínicos laboratoriais dos HF com e sem CAC.	57
TABELA 10: Modelo de análise da CAC de forma contínua pelo LOG (CAC+1) nos HF.	60

LISTA DE FIGURAS.

FIGURA 1: Imagem de CAC em artéria descendente anterior.	11
FIGURA 2: Laudo de CAC utilizado no Serviço de Tomografia e Ressonância Cardiovascular do InCor - HCFMUSP.	15
FIGURA 3: Análise ultrassonográfica da artéria carótida: TÉCNICA MANUAL	18
FIGURA 4: Representação gráfica da artéria carótida comum: método computadorizado	20
FIGURA 5: Análise da espessura íntima média carotídea	20
FIGURA 6: Distribuição da CAC nos HF	50
FIGURA 7: Curva ROC para determinantes da presença de CAC nos portadores de HF.	59

LISTA DE ABREVIATURAS.

ACC	Artéria carótida comum
ACI	Artéria carótida interna
AHA	American Heart Association
Apo A-I	Apolipoproteína A-I
Apo B	Apolipoproteína B
ARIC	Atherosclerotic Risk in Communities
CAC	Calcificação da artéria coronária
cf	Carótida-femural
CHS	Cardiovascular Health Study
CT	Colesterol total
CTRL	Grupo controle
CYS	Produto CT vs Idade
DAC	Doença arterial coronária
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
E.R.F.	Escore de risco de Framingham
EBT	Tomografia de emissão de elétrons
FDB	Defeito da apolipoproteína B 100
FH3	Hipercolesterolemia Familiar 3
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-c	HDL cholesterol

HF	Hipercolesterolemia Familiar
HFC	Hiperlipidemia Familiar Combinada
HU	Unidades Hounsfield
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de massa corpórea
IMT	Espessura íntima média carotídea
InCor	Instituto do Coração
LDL-c	LDL-colesterol
LDLR	Receptor da LDL
log (CAC+1)	Fórmula: Logaritmo (Calcificação da artéria coronária +1)
Lp(a)	Lipoproteína(a)
LYS	LDL years score (LDL-c x Idade)
MED PED	Make Early Diagnosis Prevent Early Death
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR-as	Proteína C reativa de alta sensibilidade
PP	Pressão de pulso
RA	Rigidez arterial
TCMD	Tomografia computadorizada de múltiplos detectors
TG	Triglicérides
VOP	Velocidade da onda de pulso

RESUMO

Martinez LRC. Avaliação da aterosclerose subclínica coronária, carotídea e rigidez aórtica em portadores de hipercolesterolemia familiar. São Paulo, 2008. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

A Hipercolesterolemia Familiar (HF) é uma doença caracterizada por aterosclerose precoce. Contudo, o curso clínico da doença coronária na HF é variável. A detecção da aterosclerose subclínica, pela espessura íntima média (IMT) carotídea, calcificação da artéria coronariana (CAC) e da rigidez arterial pela velocidade de onda de pulso (VOP) em portadores de HF pode ser útil na estratificação do risco cardiovascular. **O objetivo** primário deste estudo foi avaliar se existe correlação da CAC, IMT e VOP em portadores de HF. Como objetivos secundários, comparar estes marcadores de aterosclerose subclínica nos HF em relação a controles pareados por idade e sexo (CTRL) e avaliar quais são os principais fatores que influenciam a VOP carotídeo-femoral a IMT carotídea e a CAC, em pacientes com HF. **Material e Métodos:** Analisamos 89 HF (39±14 anos, 38% homens, LDL-c médio de 279 mg/dL) e 31 controles pareados para sexo e idade (CTRL) (LDL-c médio de 102mg/dL). Determinamos o IMT pela ultra-sonografia de alta definição tipo "echotracking" (Wall-Track System2), a VOP pelo método Complior®, CAC pela tomografia de múltiplos detectores, perfil lipídico e variáveis bioquímicas como Lp(a), PCR as, apoA1 e apoB. Foram calculados respectivamente o risco de DAC em 10 anos e a carga de exposição ao colesterol pelos escore de Framingham (ERF) e pelo índice LDL-c x idade (LYS). **Resultados:** Os HF apresentaram maior ERF (%) (7 ± 3 vs. 3 ± 3, p=0,002), maior prevalência de CAC (34% vs. 12%, p=0,024), maior IMT (µm) (653 ± 160 vs 593 ±111, p=0,027), maior VOP (m/s) (9,2 ±1,5 vs. 8,5 ± 0,9, p=0.007) e glóbulos brancos mais elevados (x10⁹ células/L) (7,2 ± 2,0 vs 6,4 ± 1,5, p=0,046) do que CTRL. Não foram observadas diferenças de PCR as respectivamente 1,7 (0,2-3,4 mg/L) e 1,3 (0,2-8,0 mg/L), p=n.s. para HF e CTRL. Na análise multivariada os determinantes da IMT foram: pressão arterial sistólica. (r²=0,36, p=0,045), ERF (r²=0,26, p=0,0001) e Apo B (r²=0,32, p=0,02). A idade foi o único determinante da VOP (r²=0,37, p=0,0001). Os determinantes independentes da CAC como variável contínua foram: sexo masculino (r²=0,36, p=0,0027) e LYS (r²=0,29, p=0,0001). Os determinantes da presença ou ausência de CAC foram: estimativa de risco de DAC em 10 anos do ERF (P=0,0027) e o produto LDL-c X Idade (p=0,0228). **Conclusão:** Não foram encontradas correlações entre CAC, como variável contínua ou categórica, IMT, VOP, na população com HF. Pacientes com HF têm maior prevalência de aterosclerose subclínica que os CTRL.

Descritores:

- 1.Aterosclerose
- 2.Dislipidemias
- 3.Hiperlipoproteinemia tipo II
- 4.Tomografia
- 5.Doenças das artérias carótidas/ultra-sonografia
- 6.Arterias/fisiopatologia.

SUMMARY

Martinez LRC. Evaluation of subclinical coronary and carotid atherosclerosis and aortic stiffness in subjects with familial hipercholesterolemia. (thesis). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo";2008.

Familial hypercholesterolemia (FH) is associated with early onset of coronary heart disease (CHD). Detection of subclinical atherosclerosis (SCA) could be useful for risk stratification in FH subjects. The relationship among carotid, aortic and coronary SCA was not yet explored in FH. We studied the correlation among common carotid intima-media thickness (IMT), coronary artery calcification (CAC) and arterial stiffness (carotid-femoral pulse wave velocity-PWV) and their determinants in FH subjects. **Methods:** 89 FH subjects (39 ± 14 Years, 38% male, median LDL-c = 279 mg/dL) and in 31 normal matched controls (NL) (median LDL-c 102mg/dL) were studied. IMT was determined by the Wall-Track System2, aortic stiffness (PWV) with the Complier® method, CAC prevalence and severity were measured by multi-detector computed tomography. Clinical and laboratory variables (lipids, apolipoprotein AI and B, Lp(a), glucose, hsCRP and WBC) were determined. The 10-year CHD risk was calculated by Framingham scores (FRS) and the age-cholesterol burden by the LDL-cholesterol year score (LYS=LDL-c x age). **Results:** FH subjects had a greater FRS (%) (7 ± 3 vs. 3 ± 3 , $p=0.002$), higher prevalence of CAC (34% vs. 12%, $p=0.024$), greater IMT values (μm) (653 ± 160 vs 593 ± 111 , $p=0.027$), higher PWV (m/s) (9.2 ± 1.5 vs. 8.5 ± 0.9 , $p=0.007$) and white blood cels ($\times 10^9$ cels/L) (7.2 ± 2.0 vs 6.4 ± 1.5 , $p=0.046$) than NL. No difference were found in median hsCRP levels (mg/L) respectively 1.7 (0.2-3.4) and 1.3 (0.2-8.0) $p=n.s.$ for FH and NL. By multivariate analyses the following variables were independent determinants of: 1)IMT: systolic blood pressure ($r^2=0.36$, $p=0.045$), FRS ($r^2=0.26$, $p=0.0001$) and apolipoprotein B ($r^2=0.32$, $p=0.02$). 2)PWV: age ($r^2=0.37$, $p=0.0001$). 3)CAC as a continuous variable: male gender ($r^2=0.36$, $p=0.0027$) and LYS ($r^2=0.29$, $p=0.0001$). 4)Presence of CAC as a dichotomous variable: FRS ($P=0.0027$) and LYS ($p=0.0228$). **Conclusions:** No correlations was found among CAC either as a continuous or a dichotomous category, IMT, PWV, in FH subjects and clinical parameters poorly explained their variability, however subclinical atherosclerosis is more prevalent in FH than NL.

1.INTRODUÇÃO.

1. INTRODUÇÃO.

O processo aterosclerótico se mantém clinicamente “silencioso” por anos e a primeira manifestação clínica costuma ser, freqüentemente, um evento cardiovascular maior, como um infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte súbita (SMITH et al, 2004).

Vários fatores de risco contribuem com a progressão da aterosclerose, dentre eles a idade, o tabagismo, a diabetes mellitus, a hipertensão arterial sistêmica e as dislipidemias (WILSON et al, 1998; SMITH et al, 2004). Os níveis plasmáticos de LDL-colesterol (LDL-c) são diretamente relacionados com a incidência de eventos coronários e morte cardiovascular (MARTIN et al, 1986).

As dislipidemias são classificadas quanto à sua etiologia em dislipidemias primárias e secundárias (SPÓSITO et al, 2007). Aproximadamente 50% da variação interindividual dos níveis plasmáticos de LDL-c são atribuídos a variações genéticas (RADER et al, 2003). Nas dislipidemias primárias, observa-se com maior incidência as de causas monogênicas (RADER et al, 2003). Grande parte dos pacientes com níveis altos de LDL-c têm a forma monogênica de hipercolesterolemia, que está associada a depósitos de colesterol nos tecidos, produzindo xantomas e aterosclerose coronária precoce (RADER et al, 2003).

As doenças monogênicas causadoras das hipercolesterolemias graves dividem-se em autossômicas dominantes e recessivas (RADER et al, 2003). Dentre as dominantes, temos como principais a hipercolesterolemia familiar (HF), o defeito familiar da apolipoproteína B100 (FDB) e, mais recentemente descrita a

hipercolesterolemia familiar três (FH3) pelo defeito do gene da *PCSK9* (RADER et al, 2003).

Infelizmente, a HF, atualmente ainda é pouco diagnosticada, sendo que seus critérios diagnósticos são pouco difundidos. Devido à alta incidência de doença arterial coronária (DAC) precoce, a HF deve ser diagnosticada e tratada adequadamente (CIVIERA F, 2004).

Este estudo tem como objetivo avaliar aspectos da aterosclerose subclínica em portadores da HF. Para isso descrevemos melhor os aspectos clínicos desta doença.

1.1. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.

A HF é uma doença monogênica, autossômica dominante, de herança mendeliana e é a forma mais grave e comum de hipercolesterolemia monogênica, sendo esta a primeira doença genética do metabolismo lipídico a ser caracterizada, tanto clinicamente, quanto em relação às suas alterações genéticas (GOLDSTEIN et al, 2001).

Com a incidência de cerca de 1 a cada 500 pessoas (MARKS et al, 2003; GOLDSTEIN et al, 1995), na forma heterozigótica, a doença é caracterizada por defeitos no número e na função dos receptores da LDL no fígado, conseqüentemente levando ao acúmulo de LDL na circulação e ao desenvolvimento precoce de aterosclerose (MARKS et al, 2003).

O diagnóstico clínico da HF é feito com a presença de níveis de colesterol maiores que o percentil 95 da população e história familiar de dislipidemia e coronariopatia precoce (WILLIAMS et al, 1993). Além disso, o diagnóstico pode ser

feito pela detecção da mutação do receptor da LDL (LDLR) por técnicas de biologia molecular. Porém, na etiologia da HF já foram descritas mais de 900 mutações do gene que codifica o LDLR, gene, com 18 'exons' e extensão de 45 *kilobases*, encontrados no braço curto do cromossomo 19 localizado a 19p13.1-p13.3 (AUSTIN, 2004). O defeito do receptor da LDL reduz o catabolismo das LDL em aproximadamente 50% e, como resultado, têm-se níveis de LDL-c elevados duas vezes o normal em média (HOPKINS, 2003).

Indivíduos com defeito de dois alelos do LDLR (HF homozigótica) são mais afetados do que aqueles com defeito somente em um alelo (HF heterozigótica) (RADER et al, 2003). A forma homozigótica tem incidência de 1 a cada 1.000.000 de habitantes, sendo que os portadores apresentam concentrações de LDL-c cinco a seis vezes maiores do que o normal. As concentrações de LDL-c são elevadas no homozigoto, independentemente do estilo de vida, dieta e medicamentos. Os portadores de HF homozigótica desenvolvem xantomas planares cutâneos e aterosclerose coronária na adolescência. Esta se origina na raiz da aorta causando estenose supravalvar aórtica, estendendo-se para as coronárias pelos óstios (SPRECHER et al, 1984; SANTOS et al, 2007).

Outra classificação possível seria de acordo com o grau de atividade do LDLR, mensurada nos fibroblastos. Se esta for menor do que 2% classifica-se a doença como receptor negativo, como ocorre nos HF homozigóticos, os quais geralmente desenvolvem DAC antes dos 30 anos (RADER et al, 2003).

A HF heterozigótica apresenta concentrações de LDL-c, geralmente, entre 190 a 400 mg/dl, ou seja, duas a três vezes maiores que o normal. As concentrações de triglicérides são normais, contudo alguns indivíduos podem apresentar valores

elevados, devido a fatores ambientais, como álcool, sobrepeso e diabetes mellitus, existindo evidências de aumento na produção de triglicérides na HF, devido à interação com outros genes (isto é genótipo E2/E2) (HOPKINS et al, 1991).

Xantomas tendinosos, apesar de patognomônicos da HF, não são fáceis de identificar e dos portadores de HF com critério diagnóstico genético, cerca de 30% apresentam espessamento do tendão de *Aquiles*, detectado por ultrassonografia (DESCAMPS et al, 2001).

Os HF heterozigóticos, de acordo com a atividade dos receptores de LDL, mensurada nos fibroblastos, classificam-se como receptor defeituoso devido à variação da atividade destes receptores de 2-25% (JANSEN et al, 2002).

De 3-5% dos pacientes portadores de HF apresentam como causa da hipercolesterolemia, a mutação no gene para apolipoproteína B100 (Apo B). A apolipoproteína B100 é ligante para o receptor da LDL (MYANT, 1993) É fenotipicamente indistinguível da HF, descrita como defeito familiar da Apo B, ocorrendo com frequência de um em mil pacientes na Europa Central (RADER et al, 2003).

Atualmente, existem três critérios de diagnóstico clínico da HF. O *US MED PED (Make Early Diagnosis Prevent Early Death) Program* que utilizou critérios levando em consideração a probabilidade de uma mutação do receptor de LDL. A probabilidade pode variar para a população geral, ou para parentes de primeiro, segundo ou terceiro grau, de portadores de HF já diagnosticada. Foram usados diferentes pontos de corte e, para cada categoria, foram divididos em quatro grupos classificados por idade (WILLIAMS et al, 1993). A sensibilidade e especificidade, utilizando-se níveis de colesterol para o diagnóstico da HF, variam conforme a

população envolvida, porém os autores estimaram a especificidade de 98% para os diferentes pontos de corte de colesterol, ou seja, 2% de pacientes sem HF, sendo diagnosticados como portadores desta doença (WILLIAMS et al, 1993).

O grupo americano do *MED PED* estimou que, ao se diagnosticar parentes de primeiro grau de pacientes com HF, temos sensibilidade de 88%, ou seja, 12% de HF perdidos ou não diagnosticados. O método foi testado em duzentos e sete parentes de pacientes com HF com diagnóstico molecular e foram encontradas especificidade de 98% e sensibilidade de 87% nos pontos de corte (WILLIAMS et al, 1993).

Um segundo critério diagnóstico da HF, '*UK Simon Broome Register Criteria*', leva em consideração sinais clínicos como xantomas, histórico familiar de DAC precoce e ou familiares com níveis de LDL-c elevados, levando em conta níveis de LDL-c, os quais podem diferir em crianças e adultos. A presença de xantomas é uma peça chave para o diagnóstico, sendo que estes encontram-se geralmente localizados nas pregas do cotovelo ou no tendão de *Aquiles*. Porém, não são comuns até que se alcance a quarta década de vida (MARKS et al, 2003).

Um terceiro critério diagnóstico da HF, desenvolvido pela '*Dutch Lipid Clinic Network*', assemelha-se aos critérios do *Simon Broome*, diferindo ao acrescentar um escore diagnóstico numérico: maior de oito pontos como diagnóstico definitivo, de seis a oito, diagnóstico provável, de três a cinco pontos como possível e menor de três afasta-se o diagnóstico (MARKS et al, 2003). Neste escore considera-se:

- Um ponto para: DAC precoce familiar, parentes de primeiro grau com níveis de LDL-c acima do percentil 95, doença periférica precoce do paciente.

- Dois pontos para a presença de xantoma em parente de primeiro grau e DAC precoce no paciente.
- Quatro pontos para a presença de halo corneano.
- Seis pontos para a presença de xantoma.
- Segundo os níveis de LDL-c de >330, 250 a 329, 200 a 249, 155 a 199 mg/dl respectivamente com oito, cinco, três e um pontos.

O grupo do critério *Dutch*, encontrou mutação do receptor da LDL em 83% dos pacientes com mais de oito pontos, *COHEN et al, em 2006*, avaliando 2400 pacientes, reportaram 52,3% de identificação de mutação do receptor da LDL.

MARKS et al, 2003, ao estudar a determinação genética em pacientes com HF, utilizando *screening* com técnica de ‘*Single Strand conformation Polymorphism*’ com posterior seqüenciamento de DNA e análises de RNA, encontraram somente 66% dos pacientes apresentando mutação, com sensibilidade de 75 a 85%, indicando que não foi detectada a mutação, por alguma questão técnica, em 15% a 25% destes. No Reino Unido, somente 5% dos casos de HF têm sua confirmação genética (*MARKS et al, 2003*), o que demonstra o grau de dificuldade do método de detecção genética, como descrito nas mais variadas nações.

O diagnóstico genético definitivo da HF pode ser feito, mas seu custo ainda é muito elevado sendo reportado de R\$1.500 a R\$3.000 reais. Além disso, é importante lembrar a presença de mais de 900 mutações, sendo porém, que a maioria dos casos de HF ocorre devido a uma única mutação, portanto, ocorre a possibilidade de não encontrarmos o defeito genético (*AUSTIN, 2004*).

A nosso ver o critério do *US MED PED PROGRAM* (*WILLIAMS et al, 1993*), é de extrema praticidade e simplicidade sendo o ideal para diagnóstico da HF em

nosso meio pois apresenta uma alta especificidade, além das dificuldades referentes à realização do diagnóstico genético, da confirmação de uma mutação e do custo do exame, aspectos discutidos acima.

Uma das características da HF é o risco cumulativo de doença coronariana fatal e não fatal, na proporção de 50% em homens de 50 anos, e de 30% em mulheres de 60 anos (GOLDESTEIN et al, 1995; WILLIAMS et al, 1993). Se não tratados adequadamente 85% dos homens e 50% das mulheres com menos de 65 anos portadores de HF, irão sofrer um evento coronário (CIVIERA, 2004).

Dessa forma, os pacientes com HF devem ser tratados de forma mais precoce e agressiva com hipolipemiantes, visando evitar o aparecimento das manifestações clínicas da aterosclerose (SMILDE et al, 2001). Entretanto, existem muitas evidências indicativas que o curso clínico da doença coronária na HF é variável, lembrando o fato de alguns pacientes desenvolverem manifestações clínicas mais precocemente do que outros. A expressão clínica da aterosclerose na HF é variável mesmo em indivíduos com a mesma mutação genética do LDLR. Esta variabilidade pode ser devida a fatores ambientais ou a outros fatores genéticos ou metabólicos (PITSAVOS et al, 2005).

Outros fatores, que não apenas níveis elevados de LDL-c, devem participar da fisiopatologia da aterosclerose nos portadores de HF. Estudos mostram, que além do LDL-c alto, HDL-colesterol (HDL-c) baixo, triglicérides elevados, Lipoproteína(a) [Lp(a)] aumentada, hipertensão arterial, tabagismo e resistência insulínica, têm seu papel no acelerar o desenvolvimento da aterosclerose na HF (CIVIERA, 2004; HOPKINS et al, 2001). Num estudo, realizado com a população japonesa, com 641 HF heterozigóticos foram considerados fatores independentes para DAC o sexo

masculino, a idade maior que 50 anos, o tabagismo, a hipertensão arterial, diabetes mellitus, as concentrações de triglicérides >150 mg/dL e de HDL-c <40 mg/dL (BUJO et al, 2004).

Níveis elevados de Lp(a) têm sido descritos e, possivelmente, associados a maior risco de aterosclerose em portadores de HF (CIVIERA, 2004). Uma possibilidade para a elevação dos níveis plasmáticos da Lp(a) em portadores de HF é a sua homologia com a LDL. Entretanto, esses resultados não foram confirmados sendo que o papel da Lp(a) na aterogênese ainda não foi totalmente esclarecido (JANSEN et al, 2004).

Devido ao fato do HDL-c ser um fator de cardioproteção, níveis diminuídos de HDL-c são fatores de risco para a aterosclerose. Esse fato parece ser, também, válido para portadores de HF.

Na Unidade Clínica de Lípidos do InCor, MACEDO et al, 2006, estudaram 110 pacientes com diagnóstico de HF (média de 49 ± 16 anos) e com DAC manifesta. Os autores concluíram que o sexo masculino, o HDL-c baixo, a idade avançada e a presença de DAC precoce em irmãos, foram os principais marcadores de DAC nesta população com HF.

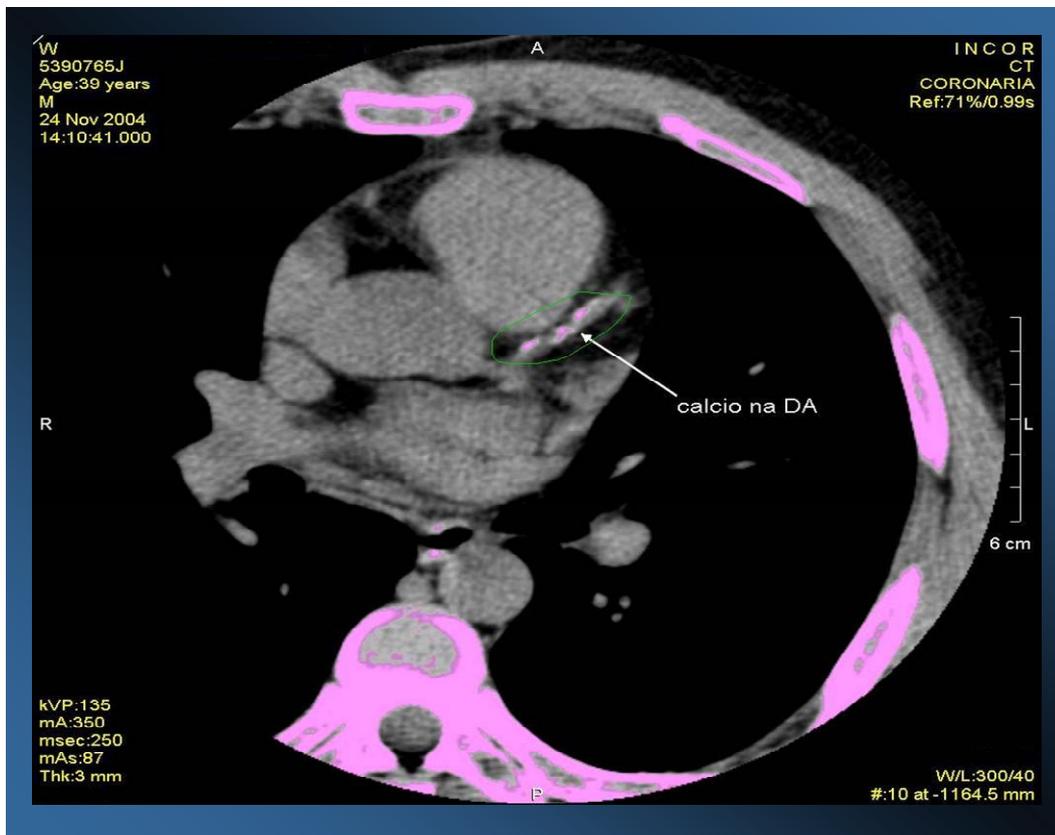
1.2. CALCIFICAÇÃO CORONÁRIA E ATROSCLEROSE.

Uma forte correlação entre a calcificação da artéria coronária (CAC), identificada pela fluoroscopia ou por exame anatomopatológico e a DAC, é conhecida desde 1961 (LIEBER et al, 1961). Pesquisas recentes sugerem que o cálcio já está presente na placa aterosclerótica nos seus primeiros estágios quando a

lesão é constituída predominantemente de estrias de gordura (STARY, 1990). Entretanto, nesse estágio o cálcio não pode ser identificado por meio dos métodos não invasivos atuais. À medida que a lesão progride com a adição de colesterol, de células inflamatórias e do tecido fibrótico, o cálcio se acumula sob a forma de placas, na base da íntima e torna-se identificável pela tomografia computadorizada (Figura 1).

SIMONS et al, 1992, analisaram cortes histológicos seqüenciais, das porções iniciais até as caudais, de 525 artérias coronárias. Embora não houvesse cálcio em todas as lesões, encontrou-se correlação importante entre a quantidade de cálcio e a quantidade de aterosclerose existente em cada artéria coronária. As lesões sem calcificação, em sua quase totalidade, não apresentavam obstrução significativa do *lúmen* coronário. Isso demonstra que a identificação do cálcio e sua quantificação permitem, de certa forma, dimensionar o grau de doença arterial coronária existente. Estudo semelhante de RUMBERGER et al, 1995, correlacionando a quantificação do cálcio coronariano pela tomografia ultra-rápida de corações em necropsia e a quantificação histopatológica ratificaram esses dados.

Figura 1: Imagem de CAC em artéria descendente anterior.



Legenda:CAC = calcificação da artéria coronária, DA = artéria descendente anterior.

Estudos angiográficos e com ultra-som intracoronário também mostraram que a CAC se correlaciona com a carga de placa aterosclerótica (BAUMGART et al, 1997; SCHMERMUND et al, 1998) esta, por sua vez, se correlaciona com o risco de eventos coronários, além do mais, a CAC não se localiza exclusivamente em estenoses coronarianas importantes, fato este descrito no Consenso de CAC de 2007 da *American Heart Association* (AHA) (GREENLAND et al, 2007).

Atualmente, a CAC pode ser detectada não somente pela tomografia de emissão de elétrons (EBT) (RAGGI, 2001), mas também pela moderna tomografia

computadorizada com múltiplos detectores (TCMD) (GREENLAND et al, 2007; SCHROEDER et al, 2001). Estudos recentes têm relatado a TCMD em relação ao EBT, com maior qualidade de imagem ou menos ruído (interferência), além da precisão em definição de placas de cálcio, devido ao fato da TCMD permitir a aquisição simultânea de dezesseis ou sessenta e quatro cortes, 400ms de rotação do scanner e até 100ms de resolução temporal (GREENLAND et al, 2007; SCHROEDER et al,2001). Estudos, comparando estas modalidades, demonstraram coeficiente de correlação para EBT e TCMD elevado (0,93 a 0,98) (BUDOFF et al, 2006), com variabilidade de 17 a 32%. Revisão do comitê científico da AHA de 2006 (GREENLAND et al, 2007), refere que estas altas correlações das metodologias, não podem ser aplicadas para populações muito jovens e assintomáticas, devido aos pequenos valores de CAC encontrados, quando presentes as calcificações (BUDOFF et al, 2006).

Estes aperfeiçoamentos têm a vantagem da considerável rapidez de cobertura do volume cardíaco, quando comparado com a EBT; o aumento da velocidade do aparelho de tomografia, permite uma simples pausa respiratória durante o exame, com espessura de cortes mais finos, aumentando assim a resolução espacial da imagem e de contraste, o quê é indispensável para exames de alta resolução (GREENLAND et al, 2007).

Neste estudo optamos por utilizar a TCMD, devido a suas qualidades técnicas e pelo fato da mesma ser a única técnica disponível em nosso meio.

A presença e a gravidade da CAC são quantificadas pelo escore desenvolvido por Agatston et al, ou pelo escore de volume ou pela massa de cálcio coronário (BUDOFF et al, 2006). Destes o escore de Agatston é o mais utilizado na literatura

(BUDOFF et al, 2006). Estudos epidemiológicos mostram que CAC apresenta distribuição assimétrica, não seguindo a distribuição Gaussiana, sendo que a mesma pode variar de zero até algumas centenas de unidades Agatston (REILLY et al, 2004). Devido a essa característica a CAC pode ser avaliada como variável categórica em um escala binária (presença vs ausência) ou pela transformação do escore de Agatston incluindo-se o logaritmo dos escores de cálcio pela fórmula ‘log (CAC+1)’ como variável contínua (REILLY et al, 2004).

RUMBERGER et al, 1995, classificaram a gravidade da CAC utilizando valores absolutos do escore de Agatston e sua correlação com a carga de placa aterosclerótica avaliada em estudos anatomopatológicos. São consideradas altas cargas de placa de ateroma valores > 400 unidades Agatston. Por outro lado, como a CAC varia em sua presença e intensidade com a idade e o sexo do indivíduo uma outra maneira de classificar a sua gravidade é pelo uso da distribuição percentual para a população. São consideradas altas cargas de placa de ateroma e associam-se a risco relativo elevado de eventos coronários valores acima do percentil 75 para idade e sexo (GREENLAND et al, 2007) (Figura 2).

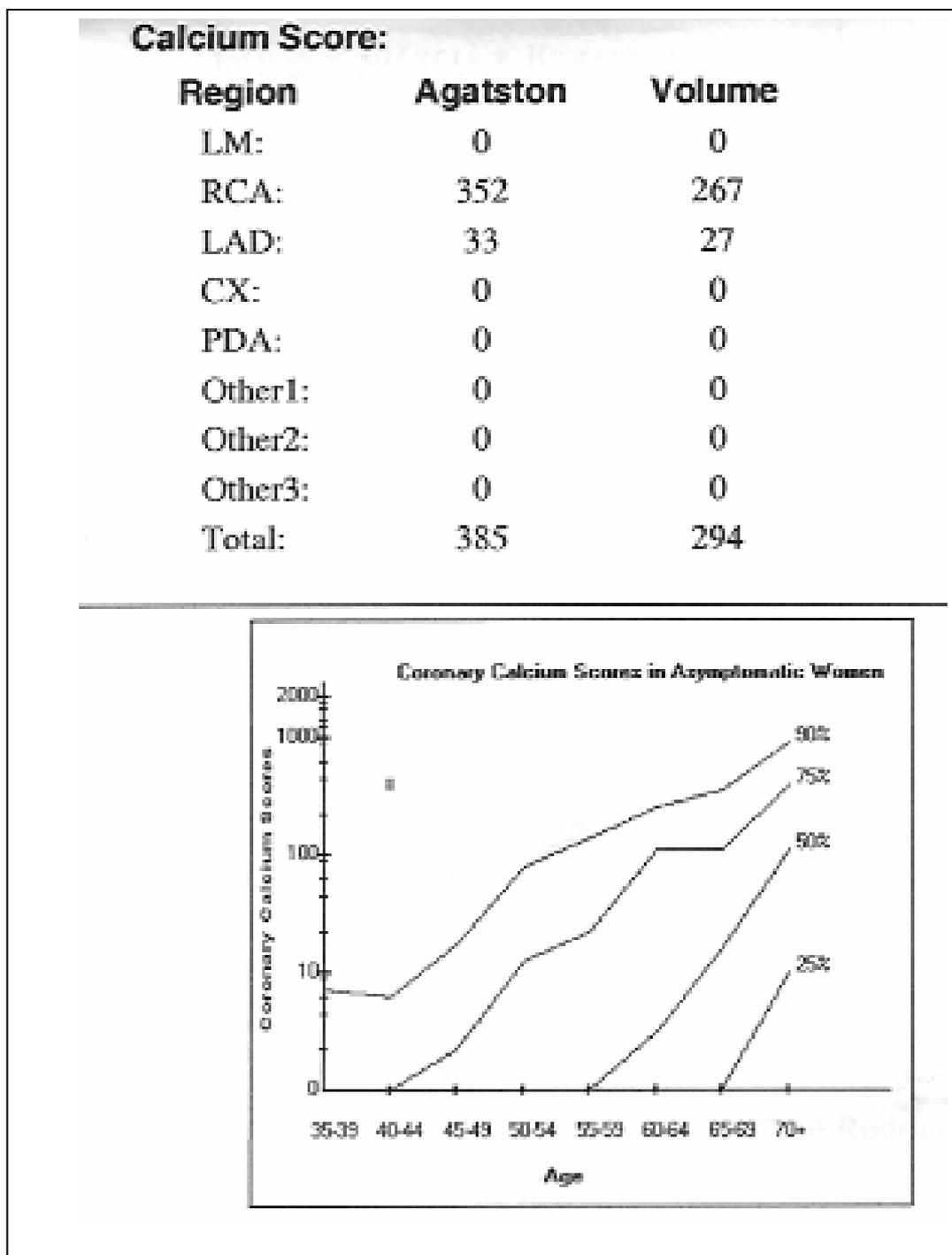
Atualmente não há mais dúvidas de que a CAC é marcadora do risco de eventos coronários (GREENLAND et al, 2007). ARAD et al, 2000, seguiram por 3,6 anos 1.173 pacientes assintomáticos, média de idade de 53 ± 11 anos, submetidos a avaliação da CAC pela EBT. Este estudo demonstrou ser a CAC forte preditora independente de eventos cardíacos futuros, observou que pacientes com escores mais elevados de CAC têm 20 vezes mais chance de evento (O.R. 22,3, IC 95% de 5,1 – 97,4).

RAGGI et al, 2001, em seguimento de 632 pacientes assintomáticos por período de 32 ± 7 meses, relataram ocorrência de 19 eventos de DAC e 8 mortes, sendo que destes eventos 70% ocorreram em pacientes com CAC no último quartil (> 400 agatston). A ausência de CAC estava associada a uma taxa de eventos de 0,11% por ano quando comparada com 4,8% por ano com um escore > 400 . Mais uma vez com a taxa de eventos para pacientes no último quartil 22 vezes maior que a do primeiro quartil.

A avaliação da CAC, pode modificar o risco em dez anos, estimado pelo escore de risco de Framingham (GRUNDY, 2001). GREENLAND et al, 2004, avaliaram 1.461 indivíduos com fatores de risco para DAC, por período de até 8,5 anos, observando que a CAC foi preditora de eventos em indivíduos com risco intermediário ($>10\%$ a 20%) com $p < 0,001$, porém não foi significativa naqueles com menos de 10% de risco. GREENLAND et al, 2004, compararam o poder preditivo de escores de CAC > 300 , com a ausência da mesma observaram quatro vezes mais eventos de DAC, bem como uma taxa anual de eventos de 2,8, ou 28 % de risco em 10 anos. Isto significa que em pacientes com risco intermediário de DAC, calculado pelo escore de risco de Framingham que não apresentam CAC, o risco real deveria ser diminuído em 2 vezes, e naqueles com CAC presente aumentado de 2 vezes.

O projeto '*Prospective Army Coronary Calcium*' (PACC), avaliou 2.000 participantes com seguimento de $3,0 \pm 1,4$ anos e média de idade de 43 anos, observaram 22% de CAC em homens e 7,9% de CAC em mulheres. A presença da CAC associou-se a um aumento de 11,8 vezes no risco de DAC. Observaram que, DAC precoce na família, foi também preditiva de eventos (TAYLOR et al, 2005) contudo a CAC foi superior em seu poder preditivo.

Figura 2: Laudo de CAC utilizado no Serviço de Tomografia e Ressonância Cardiovascular do InCor - HCFMUSP.



Legenda: RCA = Right coronary artery (coronária direita), LAD = Left coronary artery (coronária esquerda). Observado escore de Agatston e Volume e percentil da CAC para idade e sexo feminino.

SANTOS et al, 2006, em estudo com 17.563 indivíduos, idade média de 52 anos, avaliaram a CAC em diferentes populações, encontrando maior prevalência e gravidade da CAC respectivamente nas populações dos EUA, Brasil e Portugal sendo que houve correlação da prevalência da CAC com as taxas de óbito por causa cardiovascular.

Foi demonstrado previamente que a CAC apresenta maior prevalência e gravidade em portadores de HF (DESCAMPS et al, 2003) este fato também foi encontrado em nossa população de mulheres brasileiras com HF (SANTOS et al, 2004). A CAC foi cerca de 3 vezes mais freqüente na HF sendo que CAC grave ocorreu cerca de 2,5 vezes mais do que no grupo controle.

1.3. ATEROSCLEROSE CAROTÍDEA.

A medida do espessamento da camada íntima média (IMT) carotídea é um marcador de carga de aterosclerose e pode ser estudada na fase subclínica das doenças. Além disso, demonstra grande sensibilidade em detecção precoce de aterosclerose, mesmo quando comparada à angiografia coronária. A IMT carotídea é recomendada pela *AHA* para avaliação do risco cardiovascular (SMITH et al, 2000) e também pela recente diretriz Brasileira de prevenção de aterosclerose (SPÓSITO et al, 2007). Seu valor preditivo de DAC está bem estabelecido em vários estudos prospectivos. Foi demonstrado que a IMT carotídea é uma preditora independente da doença coronária (BOTS et al, 2002).

A técnica ideal de imagens para uso como ‘screening’ ou avaliação da progressão da aterosclerose, deve ser realizada por exame não invasivo, um

procedimento quantitativo, com alta correlação com eventos clínicos, boa reprodutibilidade ‘inter’ aparelho e observador. A IMT demonstra boa reprodutibilidade inter-observador e intra-observador, tornando o método capaz de avaliar o progresso ou a piora da doença.

Os primeiros trabalhos que utilizaram o ultra-som modo-bidimensional com a medida da IMT da parede arterial, foram realizadas com cortes anátomo patológicos de aorta e utilizados para quantificar a aterosclerose em 1986 (PIGNOLI et al, 1986). Estes estudos mostraram alta relação do ultra-som com a microscopia, pela facilidade de localização e estudo. Logo, a análise da IMT carotídea tornou-se a escolhida como medida indicativa da aterosclerose, associada à doença cardiovascular e arterial coronariana (BOTS et al, 1997; CHAMBLESS et al, 1997; KASTELEIN et al, 2003).

Desde então, técnicas de imagem não invasivas como a IMT carotídea, têm sido utilizadas para identificar e monitorizar aterosclerose carotídea subclínica.

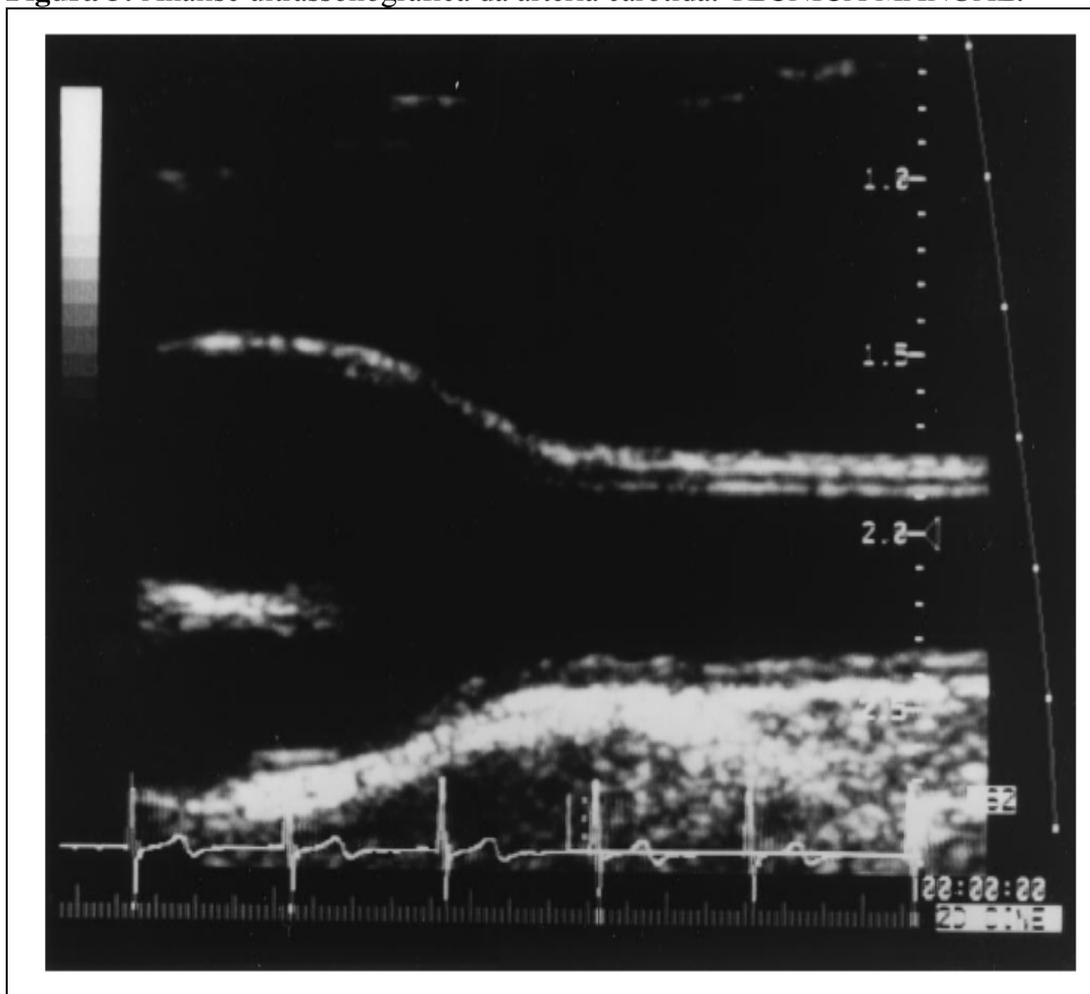
O consenso de Mannheim (TOUBOUL et al, 2007), recomenda as seguintes definições para a caracterização ultrassonográfica de IMT e placa: a IMT é um padrão de dupla linha, visualizada por ultrassonografia, em imagem longitudinal. É formada por duas linhas paralelas, que consistem do limite anatômico da interface íntima-média e da média-adventícia. Placa é definida como uma estrutura focal que invade o lúmen arterial em pelo menos 0,5 mm ou 50 % dos valores da IMT ao redor, ou demonstram um espessamento da IMT >1,5 mm.

A determinação da IMT pode ser realizada primordialmente por dois métodos:

A) Análise MANUAL

Análise manual da IMT é realizada com a ultrassonografia, na qual é avaliada a carótida extracraniana esquerda e direita, em seus segmentos anterior e posterior da artéria carótida comum (ACC), artéria carótida interna (ACI) e da região da bifurcação ou bulbo. Com a gravação da imagem digital, a análise das interfaces da IMT é realizada, preferencialmente, após o término do exame, de forma manual ou semi-automatizada, com medidas segundo os critérios das médias dos resultados obtidos, ou a média dos valores máximos de cada localização, sendo utilizados nos 12 segmentos citados acima (HOWARD et al, 1993) (Figura 3).

Figura 3: Análise ultrassonográfica da artéria carótida: TÉCNICA MANUAL.



Legenda: ACC = Artéria carótida comum, B = Bifurcação ou bulbo, ACE e ACI = Artéria carótida externa e interna respectivamente. (WILLEKES 1999)

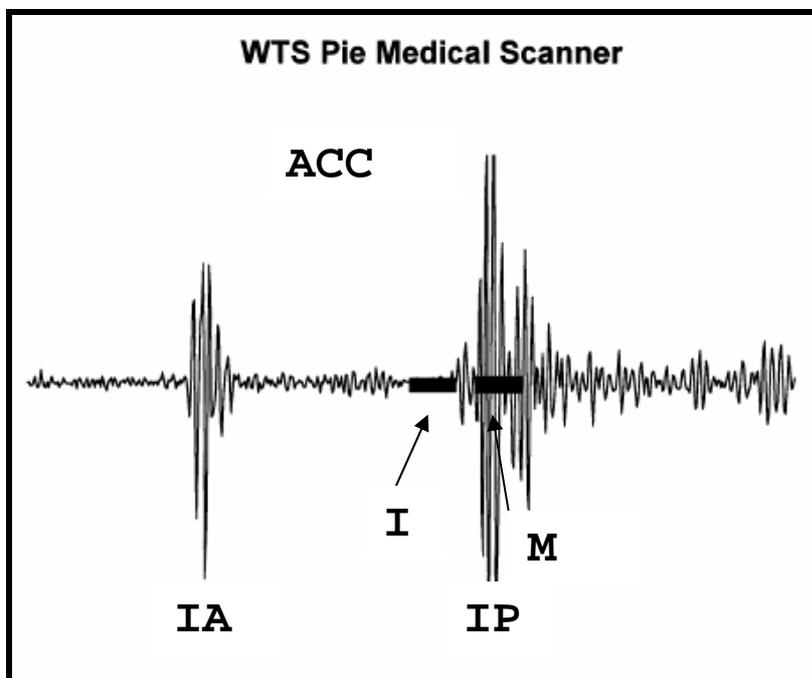
B) Análise computadorizada ou AUTOMÁTICA.

Na análise pela detecção computadorizada automática, a medida é restrita ao seguimento posterior e a 2 cm da bifurcação na ACC, longitudinalmente, o qual oferece a melhor geometria e condição técnica para medida mais acurada e com maior reprodutibilidade. Avalia-se inicialmente a carótida, por ultrassonografia, juntamente com eletrocardiograma sincronizado em telediástole para evitar efeitos de confusão pela deformação na pulsação.

Posteriormente, a imagem é analisada por aparelho computadorizado automático em gráfico de ondas de pulso, gerando em média sete medidas. O procedimento é repetido e armazenado, com alta precisão, reprodutibilidade e somente 3% de diferença relativa entre as medidas (GRAF et al, 1999; SIMON et al, 2002) (Figura 4 e5).

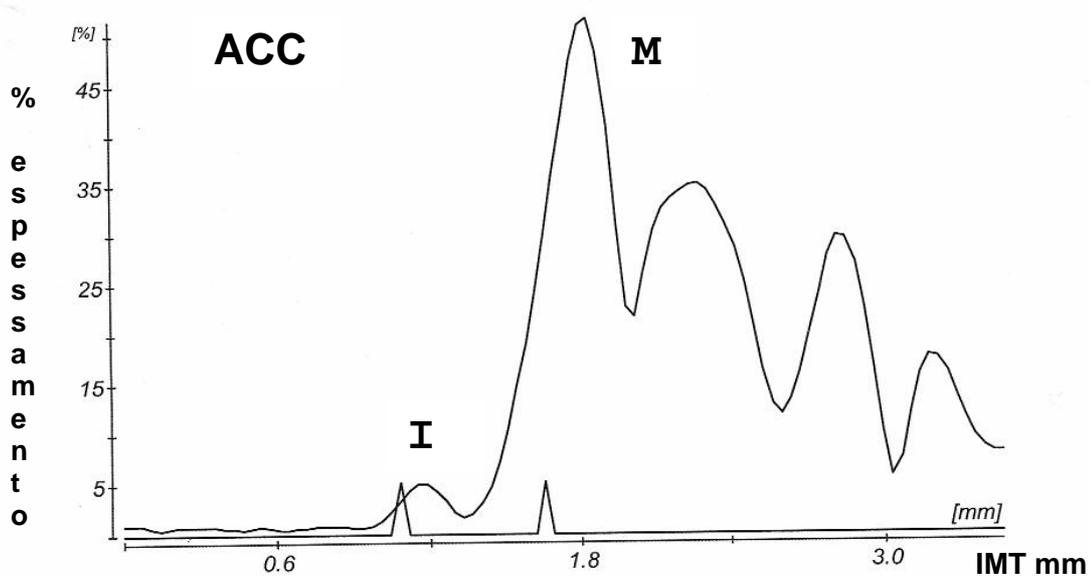
Uma das vantagens do método automatizado é não só sua realização ser mais facilitada, como consome menos tempo na análise, sendo menos dependente do observador. Não foi observada variação significativa entre os métodos manual e computadorizado, com coeficiente de correlação $r = 0,86$ e $p = 0,0001$ (WILLEKES et al, 1999).

Figura 4: Representação gráfica da artéria carótida comum: método computadorizado. (WILLEKES et al, 1999).



Legenda: ACC = Artéria carótida comum, IA = Interface anterior, IP = Interface posterior, I = Camada íntima, M = Camada Média.

Figura 5: Análise da espessura íntima média carotídea. Com eletrocardiograma trigado, da representação gráfica, observada na figura 4.



Legenda: ACC = Artéria carótida comum, I = Camada íntima, M = Camada Média.

Uma questão ainda não definida é sobre se existe uma diferença significativa da IMT entre a carótida esquerda e direita, alguns autores não demonstram esta diferença embora outros como FOERCH et al, 2003 demonstram a superioridade da IMT esquerda.

Um primeiro argumento para utilizar somente a ACC é a maior reprodutibilidade da medida nesta localização, visto que os outros segmentos e, principalmente, os mais distais, apresentam maior perda de medida por não permitirem adequada visualização (BOTS et al, 2002). Vários estudos avaliando a visualização dos segmentos carotídeos demonstraram uma média de 86% de reprodutibilidade, do método manual (TANGE et al, 2000; del SOL et al, 2002), enquanto no método automatizado é de 98 %. (WILLEKES et al, 1999)

Um terceiro argumento seria que a ACC demonstrou ser tão boa marcadora de eventos cardiovasculares, quanto a avaliação da média das IMT máximas de 12 segmentos: da ACC, da ACI e bifurcação, nas carótidas esquerda e direita. (O'LEARY et al, 2002)

Um quarto argumento, bem definido, é que a aterosclerose tende a desenvolver-se de maneira assimétrica, portanto a análise da IMT pela média dos doze segmentos carotídeos, somada a dificuldade técnica de visualização de alguns destes segmentos, principalmente da artéria carótida interna, pode superestimar a IMT e a magnitude da associação (BOTS et al, 2002).

Em nosso estudo optamos por utilizar a análise automática da IMT, pela confiabilidade, boa correlação com método manual mais difundido e devido à mínima interferência do observador na realização do método.

A IMT carotídea é uma variável contínua, e o recente *guideline* europeu para hipertensão de 2007, refere uma IMT de 900 μm ou presença de placa carotídea como preditores de eventos cardiovasculares (MANCIA et al, 2007).

O incremento da IMT carotídea ocorre em uma taxa de 10 a 30 μm por ano, os aparelhos convencionais de ultrassonografia com uma definição de 20 a 30 μm , como os aparelhos de análise manual, acabam perdendo sensibilidade para aparelhos de resolução de 300 μm , ou seja, de análise computadorizada ou automática, como por um sistema ultrassonográfico pulsátil tipo 'echotracking' denominado *Wall-Track System2*. Conseqüentemente, estudos com seguimento de um período curto, têm sua análise prejudicada devido à pequena evolução da IMT carotídea, fato que realça ainda mais a importância da sensibilidade do aparelho.

Vários estudos epidemiológicos prospectivos comprovaram que aumentos da IMT carotídea estão associados com risco aumentado de infarto do miocárdio em adultos sem história de doença cardiovascular. Os dois maiores estudos populacionais, realizados nos Estados Unidos, que avaliaram o papel preditor da IMT foram o *Atherosclerotic Risk in Communities* (ARIC) (CHAMBLESS et al, 1997) e *Cardiovascular Health Study* (CHS) (O'LEARY et al 1999).

O estudo *ARIC* foi realizado entre 1987 e 1989 com 15.248 participantes de 45 a 64 anos, com seguimento de 4 a 7 anos e um aumento médio anual da IMT de 19 μm (OR 1,36 em homens e OR 1,69 em mulheres). Avaliou-se a CCA, a ACI e a bifurcação, demonstrando que comparando uma IMT $>1000\mu\text{m}$ vs $<1000\mu\text{m}$, apresentava um risco relativo de DAC em mulheres de 5,07 e homens de 1,85. Quanto ao risco de tromboembolismo ao comparar uma IMT $>1000 \mu\text{m}$ vs < 600

μm , obtiveram um risco relativo em mulheres de 8,5 e de 3,6 em homens (CHAMBLESS et al, 1997).

O estudo *CHS* em 1988 com 4.476 participantes ≥ 65 anos sem doença clínica cardiovascular, estudaram a associação da IMT com DAC e tromboembolismo, com seguimento de 7 anos e um aumento médio anual da IMT de 20 μm (OR 1,46). Avaliou-se a ACC e ACI, nos segmentos proximal e distal e mostrou um aumento de 5% do risco cardiovascular em 7 anos para o primeiro quintil de IMT carotídea e 25 % de risco para o ultimo quintil, e risco relativo de 3,87 (O'LEARY et al 1999).

O estudo *ROTTERDAM* com 7.985 participantes ≥ 55 anos, com seguimento médio de 2,7 anos, e aumento médio anual da IMT de 60 μm (OR 1,44), avaliou só a ACC em pacientes com eventos coronarianos ou embólicos e em 1.496 controles, pelo elevado valor preditivo de doença coronariana (BOTS et al, 1997), e observou-se que a cada aumento de 16 μm um OR de 1,14 de tromboembolismo cerebral e 1,43 de DAC.

Porém, observam-se artigos (O'LEARY et al, 2002; LORENZ et al, 2007), citando a necessidade de padronização da IMT, visto que após quinze anos dos primeiros trabalhos, somente em 2001 notou-se as primeiras tentativas para a realização de um consenso, demonstrando a importância de padronização da localização e qual método medir a IMT, visto que, alguns realizam a medida da IMT na ACC, na ACI e na bifurcação com leituras manuais ou semi-manuais e, outros, somente da ACC e pelo método computadorizado.

Em revisão sistemática e meta análise, LORENZ et al, 2007, concluem ser a IMT uma potente marcadora de eventos vasculares futuros, porém relatam a elevada heterogenidade dos protocolos utilizados. O consenso de Mannheim, referindo-se a

existência de várias abordagens técnicas para medida da IMT, sugere como forma de padronização que a medida da IMT seja realizada na ACC direita, em sua parede posterior (TOUBOUL et al, 2006).

Foi demonstrado previamente que a IMT encontra-se aumentada na HF em comparação a indivíduos normolipidêmicos (JUNYENT et al, 2006), sendo que a mesma guarda correlação com a gravidade da dislipidemia e com a idade do indivíduo.

1.4. RIGIDEZ ARTERIAL.

As propriedades elásticas das grandes artérias são importante determinantes da fisiologia da circulação (LONDON et al, 2002). Estas propriedades podem ser acessadas, não invasivamente, por técnicas de ultra-sonografia realizadas com a análise da velocidade da onda de pulso (VOP). A medida da VOP tem sido considerada um índice de distensibilidade e rigidez arterial (RA).

A RA dos grandes vasos tem sido considerada preditora de mortalidade geral e cardiovascular em indivíduos com doença renal em estágio terminal (Blacher et al, 2002). A relevância clínica apresentada, deve-se à sua fundamental utilidade na hemodinâmica. A RA é medida em grandes artérias, com importância fisiológica, como aorta, braquial e femural. A maioria, dos métodos de medida, é baseada no princípio da VOP. Parâmetro este determinado por: módulo elástico da parede arterial, geometria arterial (raio e espessura) e densidade do sangue (ρ). Não há um método padrão ouro para avaliação local ou regional da medida de rigidez arterial “in vivo”.

Descrita inicialmente no final do século XIX, por *MOENS e KORTEWEG* (PANNIER et al, 2002) relacionaram a rigidez arterial com a velocidade de condução do pulso, porém em 1992, *BRAUMAN e HILL* (1922) modificaram a fórmula de avaliação inicial e, desde então, a mesma tem sido aceita como medida não invasiva da distensibilidade. Descrita como ‘ $VOP = \sqrt{1/d}$ ’ (Sendo d = distensibilidade).

A RA determina progressivo aumento da pós carga e da demanda de oxigênio. A hipertensão aumenta a rigidez e a VOP, por aumentar o *estresse* sobre a parede arterial, acelerando o processo aterosclerótico. A artéria fica mais rígida pelo aumento de distensão, portanto a VOP tem correlação positiva com o aumento da pressão sistólica (PANNIER et al, 2002).

Praticamente, quanto maior a distensão, maior a rigidez arterial, mais rápida é a passagem do fluxo do sangue, que medida pela VOP, demonstra valores absolutos maiores.

Duas técnicas são descritas para a medida da RA pela VOP, a primeira costuma ser mais usada medindo a VOP entre as artérias carótida e femoral (cf) (que por sua vez inclui todo o comprimento da aorta) também chamada de VOP aórtico. Um segundo método, entre a artéria braquial e a artéria do tornozelo; sua validação é discutível em portadores de doença periférica (O’ROURKE et al, 2007). O índice de massa corpórea (IMC) pode influenciar a determinação da VOP cf, em razão da distância entre a carótida e a femoral ser medida sobre a superfície corpórea. Portanto, em pacientes com um maior IMC pode-se superestimar a VOP cf (van POPELE et al, 2001).

Em nosso estudo optamos por utilizar a VOP carótida-femural ao invés da braquial-tornozelo, pois além de mais utilizada na literatura, a VOP cf, é reconhecida como VOP aórtico.

Estudos têm mostrado a rigidez arterial aumentada em indivíduos com doença cardiovascular (DCV) se comparados com aqueles sem DCV (KINGWELL et al, 2002). A associação entre RA e DCV deve ser explicada por um aumento na pressão de pulso e RA ou por sua associação com a aterosclerose (SAFAR et al, 2003).

Estudos avaliando a RA pela VOP demonstram ser a VOP um importante preditor de eventos cardiovasculares em várias doenças como: nos pacientes com doença renal em estágio terminal (BLACHER et al, 2002), com hipertensão arterial (LONDON et al, 2002), com diabetes (LONDON et al, 2002) e com DAC (KINGWELL et al, 2002).

Estudos examinando a associação da RA com a aterosclerose subclínica carotídea, reportaram resultados conflitantes. Alguns encontraram relação e outros não a observaram.

O estudo *ROTTERDAM* (van POPELE et al, 2001), avaliou a RA pela VOPcf, o coeficiente de distensibilidade da carótida comum, e como índice de aterosclerose subclínica a IMT carotídea em 3.000 indivíduos idosos (60 a 101 anos). Pacientes com doença arterial periférica, apresentaram maior VOP e associação positiva com IMT, porém menor coeficiente de distensibilidade associou-se com maior IMT ($p=0,001$).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado relação entre mortalidade por DCV com hipertensão arterial, com pressão arterial diastólica (PAD) (artérias pequenas) e com pressão arterial sistólica (PAS) (grandes artérias), além de recentemente, com

pressão de pulso (PP) definida como PAD subtraída da PAS. Dos fatores hemodinâmicos que influenciam a PP, citamos o aumento da rigidez arterial, mensurado pela VOP cf (LONDON et al, 2002; WILLIAMS et al, 2006).

Foi demonstrado previamente na literatura que a VOP encontra-se aumentada na HF em comparação aos controles normolipidêmicos (CHENG et al, 2007), porém em estudo com pequena casuística e sendo utilizada a VOP braquial-tornozelo.

2. JUSTIFICATIVA.

2. JUSTIFICATIVA.

Apesar de a CAC, bem como a IMT carotídea e a VOP terem sido avaliadas isoladamente em portadores de HF (SANTOS et al, 2004; JUNYENT et al, 2006; CHENG et al, 2007), até o momento, não foram avaliadas as correlações entre estes marcadores de aterosclerose subclínica de forma concomitante.

Desta forma, sua relação e seus determinantes ainda não são totalmente conhecidos. A presença ou ausência de correlação destes marcadores pode ter implicação fisiopatológica, prognóstica e econômica.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRIMÁRIO.

O objetivo deste trabalho consiste em avaliar se existe correlação entre os marcadores de aterosclerose subclínica carotídea, coronária e a rigidez aórtica, em portadores de HF.

Estes parâmetros serão analisados respectivamente, pela IMT carotídea por meio da ultra-sonografia, pelo score de cálcio coronário obtido pela TCMD e a rigidez aórtica por meio da velocidade de onda de pulso carotídea – femoral (VOP).

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.

Comparar os achados da CAC, IMT carotídea e VOP em pacientes portadores de HF com indivíduos controle, normolipidêmicos.

Avaliar a relação entre parâmetros clínicos e laboratoriais, com a aterosclerose subclínica carotídea, coronária e rigidez aórtica nos indivíduos portadores de HF.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.

4.1. CASUÍSTICA.

Foram incluídos no estudo 120 indivíduos, sendo 89 pacientes consecutivos com diagnóstico de HF (38,2 % homens, idade média 39 ± 14 anos), pacientes atendidos no ambulatório da *Unidade Clínica de Lipídes do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)* de janeiro 2004 a outubro 2006. Incluímos também um grupo controle (CTRL) com 31 indivíduos normolipidêmicos pareados por idade e sexo (51,6% homens, idade média 40 ± 12 anos).

Os pacientes com HF, não haviam apresentado manifestação clínica de aterosclerose e apresentavam teste ergométrico ou prova isquêmica negativa.

Foram excluídos do estudo pacientes com doença cérebro-vascular e periférica estabelecida, doenças da tireóide, insuficiência cardíaca congestiva em grau avançado, classe funcional grau III e IV (*New York Heart Association*), gravidez, mulheres em idade fértil sem uso de anticoncepcional, neoplasia torácica, doenças renais (creatinina $> 1,5$ mg / dL), distúrbios do cálcio e uso de hipolipemiantes nas últimas seis semanas.

4.2. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR.

O diagnóstico da HF foi realizado segundo os critérios diagnósticos do U.S. MED PED (WILLIAMS et al, 1993) (tabela 1).

Tabela 1: Critérios do US MEDPED Program para diagnóstico de HF.

<i>Idade (anos)</i>	<i>Degraus de relação com parente HF</i>			<i>População geral</i>	<i>“100%” probabilidade</i>
	<i>Primeiro</i>	<i>Segundo</i>	<i>Terceiro</i>		
<20	220(155)	230(165)	240(170)	270(200)	240
20-29	240(170)	250(180)	260(185)	290(220)	260
30-39	270(190)	280(200)	290(210)	340(240)	280
≥40	290(205)	300(215)	310(225)	360(260)	300

Legenda:: pontos de corte de CT e LDL-C (em parênteses) em mg/dL (WILLIAMS et al, 1993).

4.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS.

Avaliamos os seguintes parâmetros demográficos:

ETNIA (“Raça”): Os dados referentes à raça dos participantes do estudo foram coletados, conforme referido pelos próprios pacientes. Foram analisados separadamente como branco, negra e parda, depois agrupados em indivíduos brancos e não brancos.

PARÂMETROS CLÍNICOS: peso corpóreo medido em kg e sem sapatos, estatura medida com estadiômetro (precisão de 0,5 cm) em cm. O índice de massa corpórea (IMC), definido como relação peso corpóreo, dividida por estatura ao quadrado. Foram medidas, com uso de fita métrica inelástica, a circunferência abdominal na altura do ponto médio da distância entre a crista ilíaca ântero-superior e o rebordo inferior do arco costal (referida como cintura), e a circunferência do quadril, na crista ilíaca ântero-superior (referida como quadril), com o indivíduo em posição ereta e o abdômen relaxado. A relação cintura / quadril foi calculada com a divisão dos índices acima citados.

A PAS e a PAD braquial foram medidas com um esfigmomanômetro de mercúrio, após 15 minutos de descanso, na posição sentada, consideradas fases I e V de sons de *Korotkoff* como PAS e PAD em mmHg respectivamente, e usada média de duas medidas com até cinco minutos de intervalo. A Pressão de Pulso (PP) foi calculada pela fórmula: (PAS – PAD).

4.3.1. DIABETES MELLITUS (DM).

Foram considerados diabéticos aqueles que faziam uso prévio de hipoglicemiante oral e ou insulina, ou com duas dosagens de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (Consenso Brasileiro sobre Diabetes – 2000). Em nossa casuística, apenas um caso é portador de DM, controlado com uso de hipoglicemiante oral.

4.3.2. HISTÓRICO FAMILIAR PARA DAC.

Considerou-se como positiva a presença de histórico familiar precoce de DAC (parentes em primeiro grau para homens <55 anos e para mulheres <65 anos). Foram consideradas DAC familiar precoce em irmãos e pais. Considerados ainda DAC precoce em outros familiares (avôs e tios).

4.3.3. TABAGISMO.

Foram considerados fumantes aqueles que fizeram uso regular de tabaco no último mês (fumaram pelo menos 1 cigarro), considerados como ex-fumantes aqueles que já fumaram e pararam há mais de um mês.

4.3.4. SÍNDROME METABÓLICA.

O diagnóstico de Síndrome Metabólica foi baseado nas recomendações do ATP III modificado (GRUNDY et al, 2004), no qual dentre cinco critérios estabelecidos, é necessária a presença de três dos critérios citados na tabela 2.

Tabela 2: Critérios diagnósticos da Síndrome Metabólica segundo a modificação do ATP III.

<i>Fatores de Risco</i>	<i>Valores utilizados</i>
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dL
Triglicérides	≥ 150 mg/dL
HDL-c	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Cintura Abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm

Legenda: HDL-c = lipoproteína de alta densidade (GRUNDY et al, 2004).

4.3.5. XANTOMAS, XANTELASMAS E HALO CORNEANO.

Avaliamos a presença de depósitos de colesterol. Sob a forma de xantelasmas, quando notados na região palpebral, halo corneano como presença de pigmentação ao redor da córnea (em indivíduos com menos de < 45 anos) e espessamento do tendão de Aquiles ou xantomatose em região de pregas de cotovelos.

4.3.6. ANÁLISE LABORATORIAL.

Todos os pacientes HF e controles foram submetidos à exames laboratoriais, após jejum de doze horas. Foi realizado um período de ‘wash out’ de seis semanas nos pacientes com HF que previamente faziam uso de estatinas.

Foram avaliados os seguintes parâmetros: colesterol total (CT) determinado pelo método cinético automatizado (*Roche, Mannheim, Germany*). O HDL-c e as triglicérides (TG) foram determinados por método enzimático (*Roche, Mannheim, Germany*). O LDL-c foi calculado utilizando-se a Fórmula de *Friedewald*: $LDL = CT - HDL - TG/5$ para pacientes com $TG < 400\text{mg/dl}$ (não tivemos nenhum paciente com $TG > 400\text{mg/dL}$).

A glicemia foi determinada usando o método enzimático colorimétrico automatizado (*Roche, Mannheim, Germany*). A Lp(a), Apo B e apolipoproteína A-I (APO A-I) foram medidas pela turbidimetria (*Dade Behring, Newark, Delaware*) e a proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) realizada pela nefelometria (*Dade Behring, Newark, Delaware*). A contagem de leucócitos foi determinada de forma automatizada utilizando o aparelho Sysmex (XT2000i). Foram calculadas as razões colesterol total dividida por HDL-c (Razão CT/HDL-c) e razão triglicérides dividida por HDL-c (Razão TG / HDL-c).

Todas as dosagens foram realizadas no Laboratório Central do HCFMUSP. Calculamos ainda ‘LDL years score’ (LYS) uma estimativa da exposição durante a vida à hipercolesterolemia, multiplicando-se o valor do LDL-c (mg/dL) pela idade.

4.3.7. AVALIAÇÃO DO RISCO DE DAC.

O risco de DAC foi calculado por dois critérios:

- O risco de DAC total (infarto do miocárdio, morte e angina do peito) em dez anos pelo escore de risco de *Framingham* (E.R.F.) (WILSON et al, 1998).
- O escore de *Civiera* (CIVIERA, 2004), escore específico para portadores de

HF, no qual são considerados fatores de risco para portadores de HF, conforme os dados da tabela 3. A presença ou não destes fatores, serve para estratificar a HF heterozigótica em três categorias de risco:

- Baixo risco: ausência destes fatores de risco.
- Moderado: com um fator de risco.
- Alto risco: \geq dois fatores de risco.

Foram considerados na análise estatística pacientes com alto risco segundo este critério de *Civiera*.

Tabela 3: Fatores de risco para aterosclerose em portadores de HF, segundo Civiera.

1	Idade:	Homens: ≥ 30 anos Mulheres: ≥ 45 anos ou pós menopausa
2	Tabagismo:	
3	História familiar precoce de DAC (parente de primeiro grau: homem <55 anos ou mulher <65 anos)	
4	LDL-c: > 330 mg/dL	
5	HDL-c: < 40 mg/dL	
6	Hipertensão arterial (> 140/90 mmHg)	
7	Diabetes mellitus	
8	Lp(a): > 60 mg/dL	

Legenda: DAC = Doença arterial coronária, LDL-c = LDL-colesterol, HDL-c = HDL-colesterol, Lp(a) = Lipoproteína(a), (CIVIERA, 2004).

4.4. AVALIAÇÃO E ANÁLISE DA CAC.

As imagens para a avaliação do Escore de Cálcio, foram adquiridas com TCMD de 16 – 64 cortes (*Aquilion 16-64, Toshiba Medical Corporation, Otawara- Japão*) com os seguintes parâmetros: colimação de 0,5 X 6,4. Adquiridos cortes axiais do tórax, cobrindo toda a área cardíaca, com espessura de 3 mm. Foi utilizada seqüência sincronizada prospectivamente (*'gate' ou 'trigger' prospectivo*) ao eletrocardiograma, obtendo-se imagens diastólicas (60 a 80% do ciclo cardíaco, dependendo da frequência cardíaca) durante pausa respiratória em inspiração de aproximadamente 10 a 15 segundos. Os parâmetros utilizados nessa aquisição foram:

KV =135, mA=150, campo de visão (FOV = 'field of view') de 320 mm e resolução temporal de 200 ms por imagem.

As imagens foram analisadas em estação de trabalho da VITREA 2 (*Vital Images, Minnetonka, EUA*) A análise dos dados foi realizada seguindo um protocolo cujo limiar de densidade para a definição do cálcio foi de 130 unidades *Hounsfield* (HU) e determinadas através de Software semi-automático no qual a quantificação de CAC foi avaliada pelo escore de *Agatston* e o escore Volumétrico. As imagens foram analisadas por dois médicos, tecnicamente treinados e experientes para a aquisição e avaliação da CAC.

A gravidade das calcificações foi quantificada de acordo com os critérios usados pelo *Serviço de Tomografia e Ressonância Magnética Cardiovascular do InCor-HCFMUSP*, e baseados em dados da literatura (CARR et al, 2000; RUMBERGER et al, 1999).

A aterosclerose subclínica foi considerada grave se os pacientes apresentassem valores do escore de *Agatston* \geq percentil 75 para idade e sexo (GREENLAND et al, 2007).

4.5. AVALIAÇÃO E ANÁLISE DA IMT CAROTÍDEA.

Os exames de ultra-som da carótida, foram realizados pelo método automático, ou computadorizado, com aparelhos *Philips SD 800*, equipados com um transdutor de 7,5 MHz. As propriedades funcionais e anatômicas da carótida direita foram avaliadas por um sistema ultrassonográfico pulsátil, tipo "echotracking" denominado *Wall-Track System2 (PIE MEDICAL, Maastricht, Holanda)* (WILLEKES et al,

1999), desenvolvido para medir os movimentos das paredes de grandes artérias superficiais a partir da localização pelo modo B da ecografia vascular convencional.

Foi analisada a porção distal da artéria carótida comum (ACC) direita a 2 cm da bifurcação da carótida, medida a IMT carotídea em μm , o coeficiente de distensibilidade arterial carotídeo em porcentagem batimento a batimento, o diâmetro da carótida. Foram realizadas duas avaliações consecutivas, e em cada uma observados de cinco a oito batimentos, e calculada então a média dos valores das IMT. As imagens foram realizadas e analisadas pelo mesmo médico, tecnicamente treinado e experiente para a aquisição da IMT Carotídea.

4.6. DETERMINAÇÃO DA RIGIDEZ AÓRTICA MEDIDA PELA VOP.

A medida da VOP foi realizada a partir da base da onda de pressão obtida por *mecanotransmissores* simultâneos, captadores externos ou ‘cuffs’ (TY 306, Fukuda, Tóquio, Japão), colocados sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial, e calculada como a distância entre os dois pontos de medida, dividida pelo tempo percorrido entre estes dois pontos.

A medida automática foi realizada pelo aparelho *Complior®* (Colson, Garges les Gonesses, França), já validado e utilizado em diversos estudos (ASMAR et al, 1995). A VOP foi avaliada no trajeto carotídeo-femoral. Cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador, e o aparelho determina, pela tangente à fase ascendente inicial da onda de pressão, o início da onda nos dois locais, e, deduz em função da distância medida, a velocidade de onda de pulso. Para obter o valor da

velocidade de onda de pulso, foram selecionadas dez curvas para análise e calculada a média. As imagens foram realizadas e analisadas por um médico, tecnicamente treinado e experiente para a aquisição da VOP.

4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, esta análise foi feita por meio da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, dos desvios-padrão e medianas. Para as variáveis qualitativas calcularam-se as frequências absolutas e relativas.

Para se testar a hipótese de igualdade de médias de dois grupos foi utilizada o ‘teste t de Student’; quando a suposição de normalidade foi rejeitada, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov (ROSNER, 1986), utilizou-se o teste não-paramétrico de *Mann-Whitney* (ROSNER, 1986).

Para se avaliar a correlação entre duas variáveis foi utilizado o Coeficiente de Correlação de *Pearson*; quando a suposição de normalidade foi rejeitada utilizou-se o coeficiente de correlação de *Spearman* (ROSNER, 1986).

Para se testar a homogeneidade entre proporções foi utilizada o teste Qui-quadrado ou o teste exato de *Fisher* (ROSNER, 1986).

Para o estudo multivariado dos dados foram utilizados os modelos de regressão linear e o modelo de regressão logística (HOSMER, 1989). O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%. Posteriormente, foram determinadas as curvas ROC (receiver operator curve) para avaliar se as variáveis encontradas com significância estatística na análise multivariada logística, são boas preditoras da

presença de CAC. Neste estudo foram considerados bons preditores, valores acima de 0,75, para especificidade e sensibilidade.

Os determinantes da detecção da calcificação foram avaliados por duas estratégias:

- CAC como variável contínua, após a transformação do escore de cálcio pelo critério de Agatston com a seguinte fórmula: $\text{Log}(\text{CAC}+1)$, para tentar diminuir a dispersão dos dados da calcificação, sendo realizada a sua regressão linear.
- CAC como variável dicotomizada na presença ou não da calcificação (escore de cálcio > 0) e sendo realizada a sua regressão logística.

Como critério de alto risco, a calcificação quando presente foi ainda analisada segundo percentil 75 para sexo e idade, em grupo menor ou igual a percentil 75 e grupo maior ou igual a percentil 75 pelo critério de *Agatston*.

4.8. ASPECTOS ÉTICOS.

Tanto os indivíduos do grupo controle como os pacientes com HF, foram informados de maneira clara sobre os objetivos e a importância da pesquisa desenvolvida neste trabalho. Todos assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, conforme determina a resolução número 196, de 13 de outubro de 1996, do *Conselho Nacional de Saúde*.

A *Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração* aprovou o Protocolo de Pesquisa SDC – 2403/04/023, na sessão número 444/04/02 de 19/02/2004. Também a *Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da*

Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 24/05/2004, aprovou o protocolo de pesquisa sob o número 191/04.

Aprovado no *Conselho Nacional de Saúde (CNS)* e Conselho Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

A dose de irradiação da tomografia é de 1 a 2,3 msv (REILLY et al, 2004; RAGGI et al. 2001), sendo que a dose máxima anual aceita é de 50 msv por ano.

5. RESULTADOS.

5. RESULTADOS.

5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Analizamos ao todo 120 indivíduos, sendo 89 pacientes com HF (74,1%) e 31 CTRL (25,9%). As características clínicas dos pacientes com HF e CTRL encontram-se na tabela 4; não houve diferença significativa em relação ao sexo, idade, etnia, IMC, tabagismo e hipertensão arterial.

Por outro lado, os pacientes com HF apresentavam menor relação cintura – quadril e maior porcentagem de risco de DAC em 10 anos pelo E.R.F. Como esperado os pacientes com HF apresentavam mais estigmas cutâneos de depósitos de colesterol, maior prevalência de DAC precoce familiar, sendo que os mais afetados pela DAC foram os pais. Havia uma maior prevalência de uso de estatinas nos HF do que nos CTRL respectivamente 31,4% vs. 0% ($p < 0,001$).

Tabela 4: Características clínicas dos grupos HF e CTRL.

		<i>HF n=89</i>	<i>CTRL n=31</i>	P
Idade (anos)		39 ± 14	40 ± 12	0,85
Sexo Masculino		34(38,2%)	16(51,6%)	0,19
Raça/etnia	Branca	68(76,4%)	24(80%)	-
	Negra	11(12,4%)	3(10%)	-
	Parda	10(11,2%)	3(10%)	1,00
Peso (kg)		71 ± 16	70±14	0,75
Altura (m)		1,66 ± 0,1	1,68±0,1	0,24
I.M.C. (kg/m ²)		25,9 ± 4,9	24,7 ± 3,5	0,14
Cintura abdominal (cm)		88 ± 12	87 ± 12	0,80
Quadril (cm)		95 ± 10	91 ± 12	0,10
Razão Cintura/Quadril		0,92 ± 0,10	0,95 ± 0,1	0,024
Tabagismo	SIM	13 (14,6%)	3 (10,3%)	-
	NÃO	63 (70,8 %)	25 (86,2%)	-
	EX	13(14,6%)	1 (3,5%)	0,22
H.A.S.		12 (13,5%)	1 (3,2%)	0,18
P.A.S. (mmHg)		121 ± 14	118 ± 9	0,14
P.A.D. (mmHg)		77 ± 9	76 ± 6	0,54
Pressão de Pulso		44 ± 10	42 ± 6	0,12
Frequência Cardíaca (bpm)		74 ± 8	70 ± 7	0,037
E.R.F. (% em 10 anos)		7 ± 6	3 ± 3	0,002
Síndrome metabólica		12 (13,6%)	1 (3,3%)	0,18
Xantomas e Halo corneano		35(42,2%)	0 (0%)	0,001
Só Xantomas		26 (31,3%)	0 (0%)	0,001
D.A.C. Precoce - família		80 (89,9%)	0 (0%)	0,001
	Irmãos	25 (28%)	0 (0%)	-
	Pais	46 (51,7%)	1 (3,2%)	-
	Outros Parentes	9 (10,1%)	2 (6,5%)	0,001

I.M.C. = índice de massa corpórea, H.A.S = hipertensão arterial sistólica, P.A.S. e P.A.D. = pressão arterial sistólica e diastólica, E.R.F. = % risco de DAC em 10 anos pelo Escore de risco de Framingham, D.A.C. = Doença Arterial Coronariana. Resultados em média ± desvio padrão, ou número (porcentagem).

5.2. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS.

A tabela 5 mostra as características laboratoriais dos pacientes com HF e CTRL. Os HF apresentam concentrações médias de CT, de LDL-c, da Apo B, do colesterol não HDL, do produto LDL-c x Idade, da razão LDL-c / HDL-c e da razão TG / HDL-c., significativamente maiores do que os CTRL ($p < 0,001$). Foi encontrada também elevação das concentrações de TG ($p < 0,001$) e Lp(a) ($p < 0,001$) nos HF. As concentrações médias de HDL-c e de glicemia não diferiram entre os grupos. Apesar do HDL-c não diferir, nos CTRL observam-se maiores níveis de Apo A-I ($p = 0,008$).

Em relação aos marcadores de inflamação, não houve diferença da PCR-as, contudo a contagem de leucócitos foi maior nos HF ($p = 0,046$). O escore de risco de *Civiera* elevado (alto risco) foi encontrado em 78,7% dos HF. Apenas um paciente HF (1,1%) tinha risco de DAC > 20 % segundo o E.R.F.

Tabela 5: Características laboratoriais dos grupos HF e CTRL.

	<i>HF (n=89)</i>	<i>CTRL (n=31)</i>	<i>P</i>
CT (mg/dL)	359 ± 97	174 ± 27	< 0,001
HDL-c (mg/dL)	50 ± 13	55 ± 12	0,08
LDL-c (mg/dL)	279 ± 97	102 ± 26	< 0,001
TG (mg/dL)	133 ± 58	83 ± 36	< 0,001
Não HDL-c (mg/dL)	309 ± 99	119 ± 29	< 0,001
Glicemia (mg/dL)	94 ± 29	88 ± 11	0,14
Lp(a) (mg/dL)	39 (1-282)	11 (1-127)	< 0,001
Apolipoproteína A-I (g/L)	1,33 ± 0,30	1,48 ± 0,2	0,008
Apolipoproteína B (g/L)	1,61 ± 0,50	0,77 ± 0,20	< 0,001
Razão LDL-c / HDL-c	6,0 ± 2,8	2,0 ± 0,8	< 0,001
Razão TG / HDL-c	2,9 ± 1,7	1,6 ± 1,0	< 0,001
Razão Apo B / Apo A-I	1,28 ± 0,50	0,54 ± 0,20	< 0,001
PCR-as (mg/L)	1,7(0,2-34)	1,3(0,2-8)	0,39
Leucócitos (mm ³)	7.198 ± 2.083	6.452 ± 1.546	0,046
Produto LDL-c x Idade	10.736 ± 4.809	4.089 ± 1.673	0,001

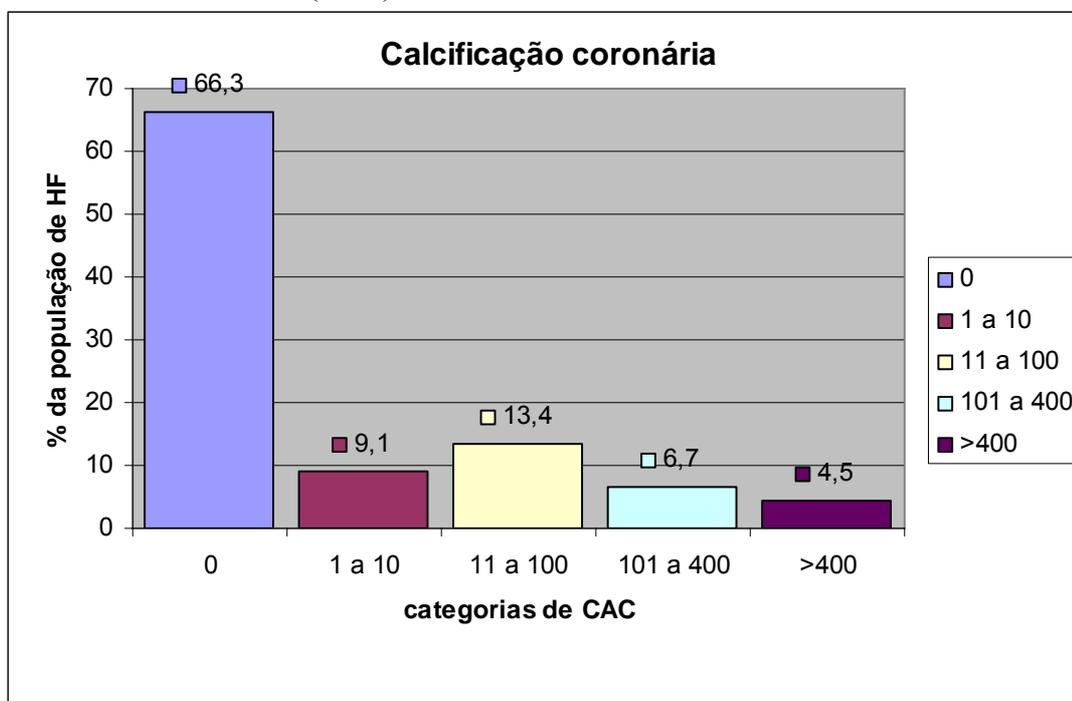
Legenda: CT = Colesterol, HDL-c = HDL colesterol, LDL-c = LDL colesterol, Lp(a) = lipoproteína(a), PCR-as = proteína C reativa altamente sensível. Resultados em média ± desvio padrão, ou mediana (mínimo – máximo).

5.3. ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA.

Na tabela 6 encontram-se os resultados da análise da aterosclerose subclínica. Os pacientes com HF apresentam valores da IMT carotídea ($p=0,027$), da VOP ($p=0,007$) e da CAC ($p=0,026$) significativamente maiores do que os CTRL.

Na figura 6, podemos observar a distribuição da gravidade da CAC nos portadores de HF de acordo com a classificação de RUMBERGER et al (1999): ausente em 59 pacientes, de 1 a 10 unidades agatston em 8 pacientes, de 11 a 100 unidades agatston em 12 pacientes, de 101 a 400 unidades agatston em 6 pacientes e maior ou igual a 400 unidades agatston em 4 pacientes.

Figura 6: Distribuição da gravidade da CAC nos HF: de acordo com a classificação de RUMBERGER et al (1999) .



Legenda: CAC= calcificação da artéria coronária

Tabela 6: Avaliação da aterosclerose subclínica, CAC, VOP, IMT nos HF e CTRL.

	<i>HF</i> (<i>n</i> =89)	<i>CTRL</i> (<i>n</i> =31)	<i>P</i>
Presença de Calcificação, n (%)	30 (34%)	3 (12%)	0,024
Escore de cálcio coronário (unidades Agatston)	46 ± 140	4,5 ± 13	0,026
Escore volumétrico	46 ± 123	4 ± 12	0,019
Log (CAC+1)	0,57 ± 0,9	0,18 ± 0,52	0,026
CAC ≥ Percentil 75, n (%)	10 (23%)	1 (4%)	0,041
VOP (m/s)	9,17 ± 1,51	8,48 ± 0,99	0,007
IMT (µm)	653 ± 160	593 ± 111	0,027
Diâmetro da carótida(µm)	6.596 ± 772	6.623 ± 796	0,87
% distensibilidade carotídea(%)	7,1 ± 3,1	7,1 ± 3,0	0,78

Legenda: Log = logaritmo, CAC = calcificação da artéria coronária, VOP = velocidade de onda de pulso carotídea – femural, IMT = espessura íntima média carotídea, n(%) = número (porcentagem), dp = desvio padrão. Resultados em média ± desvio padrão, ou mediana (mínimo – máximo).

5.3.1. IMT CAROTÍDEA.

A IMT carotídea encontra-se significativamente maior nos HF ($p=0,027$). Por outro lado, os valores do diâmetro carotídeo e seu percentual de distensibilidade, não diferiram em relação aos CTRL.

5.3.2. VOP – RIGIDEZ ARTERIAL.

A distensibilidade aórtica analisada pela VOP carotídea – femural, encontra-se aumentada nos pacientes com HF em relação aos CTRL (p=0,007).

5.3.3. CAC – CALCIFICAÇÃO DA ARTÉRIA CORONÁRIA.

Houve maior prevalência de calcificação nos HF, sendo cerca de três vezes mais prevalente do que nos CTRL (p=0,024).

Os pacientes com HF apresentavam respectivamente maior escore de *Agatston* 0(0-798) vs 0(0-54), p=0,024), escore de volume 0(0-646) vs 0(0-46), p=0,019) e *log* (CAC+1) (0-2,9 vs 0-1,74, p=0,026). Avaliando-se a gravidade da calcificação, encontramos maior prevalência de indivíduos com CAC \geq percentil 75 para idade e sexo (p=0,041).

A seguir encontram-se descritos os modelos estatísticos que avaliaram as correlações entre os diversos parâmetros clínicos e laboratoriais e a aterosclerose subclínica, representados pela IMT, VOP e CAC, nos pacientes com HF.

5.4. DETERMINANTES DA IMT NOS PORTADORES DE HF.

Na tabela 7, podemos ver a correlação da IMT carotídea na análise univariada, com os seguintes parâmetros: idade, PAS e PAD, pressão de pulso, estimativa de risco de DAC em 10 anos do E.R.F., produto do LDL-c x Idade, TG, relação TG / HDL-c, glicemia, PCR-as e apolipoproteína B. Encontramos correlação da IMT com o escore de risco de Cíviera (alto risco). Além disso, ainda na análise univariada encontramos correlação da IMT com VOP e CAC.

Após a análise multivariada encontramos, excluindo-se os fatores de confusão, correlação significativa e independente da IMT, com risco de DAC em 10 anos pelo E.R.F. ($r^2=0,36$ e $p=0,0001$), com a Apo B ($r^2=0,032$ e $p=0,02$) e com a PAS ($r^2=0,26$ e $p=0,0045$).

Com estas três variáveis é possível explicar 33 % da variabilidade da IMT nesta população com HF ($r^2 =0,33$ e $p=0,001$)

Embora na análise multivariada encontramos correlação com o diâmetro carotídeo, optamos por excluir do modelo de análise o diâmetro já que o mesmo engloba a IMT.

Tabela 7: Modelo de análise da IMT nos HF: regressão linear, r e p significativos na análise univariada e r^2 e p na análise multivariada.

<i>IMT</i>	<i>HF</i>	r	p - univariada	r^2	p – multivariada
Idade (anos)		0,33	0,002	-	-
P.A.S. (mmHg)		0,39	0,0003	0,36	0,0448
P.A.D. (mmHg)		0,28	0,009	-	-
P.P. (mmHg)		0,31	0,005	-	-
E.R.F. (% em 10 anos)		0,40	0,0001	0,26	0,0001
Nº. fatores da S.M.		0,23	0,03	-	-
Escore de Cíviera (alto risco)		0,29	0,006	-	-
Produto LDL-c x Idade		0,32	0,003	-	-
TG (mg/dL)		0,23	0,03	-	-
Razão TG / HDL-c		0,24	0,03	-	-
Glicemia (mg/dL)		0,26	0,02	-	-
PCR-as (mg/L)		0,28	0,01	-	-
Apolipoproteína B (g/L)		0,22	0,05	0,32	0,02
Log (CAC+1)		0,26	0,02	-	-
Diâmetro carotídeo (μ m)		0,55	0,0001	-	-

P.A.S. e P.A.D. = pressão arterial sistólica e diastólica, P.P. = pressão de pulso, E.R.F. = % risco de eventos DAC em 10 anos pelo Escore de risco de Framingham, S.M. = síndrome metabólica, D.A.C. = Doença Arterial Coronariana. PCR-as = proteína C reativa altamente sensível. Log(CAC+1) = transformação logarítmica da calcificação da artéria coronária (Agatston).

5.5. DETERMINANTES DA VOP NOS PORTADORES DE HF.

Na tabela 8 temos a avaliação da VOP carotídea – femural sendo significantes na análise univariada, os seguintes parâmetros: idade, PAS e PAD, estimativa de risco de DAC em 10 anos pelo E.R.F., escore de risco de Cíviera (alto risco), produto LDL-c x Idade, TG, Glicemia, Lp(a) e Apo A-I. Ainda na análise univariada observamos correlação da VOP, com IMT, diâmetro carotídeo e Log (CAC+1). Após a análise multivariada encontramos, excluindo-se os fatores de confusão, correlação significativa e independente da VOP apenas com idade ($r^2 = 0,37$ e $p = 0,0001$). Portanto a idade explica 37 % da variabilidade da VOP .

Tabela 8: Modelo de análise da VOP nos HF: regressão linear, r e p significativos na análise univariada e r^2 e p na análise multivariada.

	r	p	r^2	$p - multivariada$
Idade (anos)	0,62	0,0001	0,37	0,0001
P.A.S. (mmHg)	0,26	0,02	-	-
P.A.D. (mmHg)	0,27	0,01	-	-
E.R.F. (% em 10 anos)	0,44	0,0001	-	-
Escore de Cíviera (alto risco)	0,39	0,0002	-	-
Produto LDL-c x Idade.	0,52	0,0001	-	-
TG (mg/dL)	0,24	0,03	-	-
Glicemia (mg/dL)	0,26	0,01	-	-
Lp(a) (mg/dL)	0,26	0,02	-	-
Apolipoproteína A-I (g/L)	0,23	0,04	-	-
IMT (μm)	0,35	0,0008	-	-
Log (CAC+1)	0,32	0,003	-	-

Legenda: P.A.S. e P.A.D. = pressão arterial sistólica e diastólica, E.R.F. = % risco de eventos DAC em 10 anos pelo Escore de risco de Framingham, Lp(a) = lipoproteína a, Log (CAC+1)= transformação logarítmica da calcificação da artéria coronária (Agatston).

No modelo de análise da CAC, realizamos regressão logística na presença ou ausência de calcificação e análise de regressão linear da $\text{Log}(\text{CAC}+1)$ para intensidade da CAC.

5.6. DETERMINANTES DA PRESENÇA DA CAC NOS PORTADORES DE HF, COMO VARIÁVEL CATEGÓRICA.

Na tabela 9, temos a avaliação da presença de CAC, sendo significantes na análise univariada, os seguintes parâmetros: idade, sexo masculino, presença de síndrome metabólica, presença de estigmas cutâneos de depósito de colesterol (xantoma e halo corneano), estimativa de risco de DAC em 10 anos pelo E.R.F. , escore de *Civiera* (alto risco), LDL-c, TG, razão TG / HDL-c, Lp(a), produto LDL-c x Idade. Ainda na análise univariada, observamos correlação da presença de calcificação com a VOP, o diâmetro carotídeo e o percentual de distensibilidade carotídea, porém não com a IMT.

Além disso, os valores da IMT nos HF com e sem CAC, foram respectivamente 700 ± 168 e 631 ± 153 μm , com $p = \text{NS}$.

Após a análise multivariada encontramos, excluindo-se os fatores de confusão, correlação significativa e independente da presença de CAC com estimativa de risco de DAC em 10 anos do E.R.F. ($P=0,0027$) e com o produto LDL-c x Idade ($p=0,0228$).

Tabela 9 : Diferença de parâmetros clínicos laboratoriais dos HF com e sem CAC: p significativos na análise univariada em regressão logística.

	<i>CAC ausente</i> <i>n=69</i>	<i>CAC presente</i> <i>n=30</i>	P
Idade (anos)	35 ± 12	47 ± 14	< 0,001
Sexo Masculino (n=34), n(%)	19(33,3%)	15(50%)	< 0,001
Síndrome Metabólica, n(%)	4(7,1%)	7(23,3%)	0,04
Xantoma e halo corneano, n(%)	18 (34%)	16(57%)	0,04
E.R.F. (% em 10 anos)	4,4 ± 3,8	10,8 ± 6,2	< 0,001
Escore de Cíviera (alto risco)	2 ± 1	3 ± 1	< 0,001
LDL-c (mg/dL)	264 ± 84	308 ± 117	0,0443
Triglicérides (mg/dL)	124 ± 55	150 ± 62	0,0203
Razão TG / HDL-c	2,7 ± 1,8	3,2 ± 1,6	0,0243
Lp(a) (mg/dL)	50 ± 50	84 ± 63	0,0036
LYS (LDL-c x Idade)	9.027 ± 4.017	13.840 ± 4790	< 0,001
VOP (m/s)	8,8 ± 1,2	9,8 ± 1,9	0,0137
Diâmetro carotídeo (µm)	6.421 ± 803	6.943 ± 595	0,0012
Distensão carotídea (%)	7,7 ± 3,1	6,2 ± 3,0	0,0128

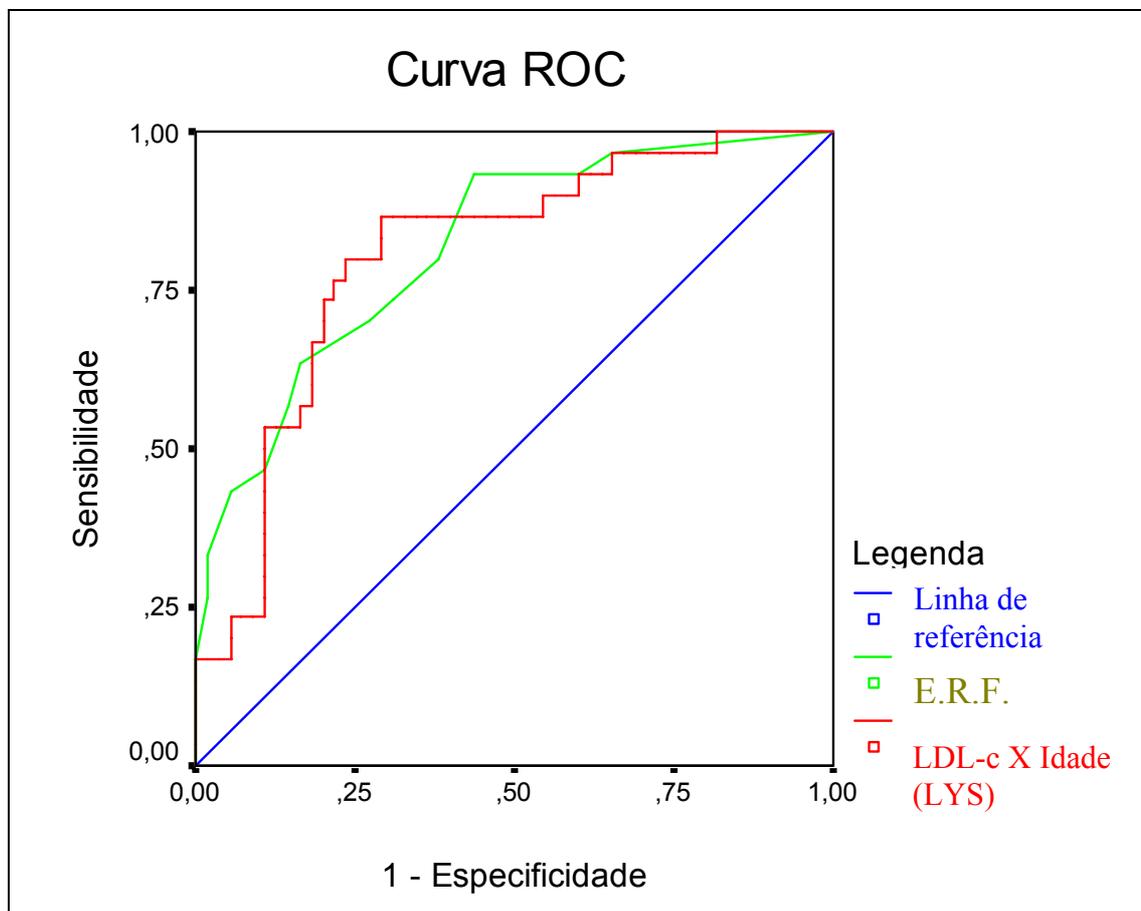
E.R.F. = % risco de eventos DAC em 10 anos pelo Escore de risco de Framingham, Lp(a) = lipoproteína(a), VOP = velocidade da onda de pulso carotídea-femural. Variáveis: média ± desvio padrão.

Em relação ao produto LDL-c x Idade, valores maiores ou iguais a 10.797 fornecem uma sensibilidade de 76,7% e uma especificidade de 76,4% (se referirmos a um LDL-c médio de 280 mg/dl, sendo que 10.797 corresponde a uma idade média de 38,5 anos). Para o produto LDL-c x idade de 10.797 obtivemos um *odds ratio* de 9,86 (IC 95%: 3,48; 27,89), portanto pacientes com HF e LYS >10.797, têm cerca de 10 vezes mais chance de apresentar calcificação coronária.

Em relação ao risco de DAC em 10 anos mensurado pelo E.R.F., valores maiores ou iguais a 5,5 fornecem uma sensibilidade de 73,3% e uma especificidade de 69,1%. Para um risco de DAC de 5,5% em 10 anos obtivemos um ‘odds ratio’ de 6,15 (IC95%: 2,28 - 16,56), portanto pacientes com E.R.F.>5,5 % tem cerca de seis vezes mais chance de apresentar calcificação coronária.

Posteriormente, foram determinadas as curvas ROC, mostram que tanto o ERF como o LYS, são bons preditores da presença de CAC na população com HF. Foram observadas as áreas de 0,80 para LYS e área de 0,82 para estimativa de risco em 10 anos pelo E.R.F., visualizadas na figura 7.

Figura 7: Curva ROC para determinantes da presença de CAC nos portadores de HF; significativos na análise de regressão logística.



Legenda: ROC = receiver operator curve, E.R.F. = % risco de eventos DAC em 10 anos pelo Escore de risco de Framingham, áreas de 0,805 para LYS e área de 0,818 para estimativa de risco em 10 anos pelo E.R.F.

5.7. DETERMINANTES DA CAC NOS PORTADORES DE HF, COMO VARIÁVEL CONTÍNUA.

A tabela 10 mostra os determinantes da CAC como variável contínua. Observamos como significantes na análise univariada, os seguintes parâmetros: idade, sexo masculino, estimativa de risco de DAC em 10 anos pelo E.R.F., escore de *Civiera* (alto risco), produto LDL-c x Idade, CT, LDL-c, razão LDL-c / HDL-c,

TG, razão TG / HDL-c, Não HDL-c, Lp(a). Ainda na análise univariada observamos correlação da Log (CAC + 1) com a IMT, o diâmetro carotídeo e a VOP.

Após a análise multivariada encontramos, excluindo-se os fatores de confusão, correlação independente do Log (CAC+1) com o sexo masculino ($r^2 = 0,29$ e $p=0,0001$) e o produto LDL-c X Idade ($r^2 = 0,36$ e $p=0,0027$). Com estas duas variáveis é possível explicar 31,9 % da variabilidade da CAC como análise contínua nesta população com HF ($r^2= 0,31$).

Tabela 10 : Modelo de análise da CAC de forma contínua pelo LOG (CAC+1) nos HF: regressão linear, r e p significativos na univariada e r^2 e p na multivariada.

	r	p	r^2	$p - multivariada$
Idade (anos)	0,43	0,0001	-	-
Sexo masculino (%)	-	0,0802	0,36	0,0027
E.R.F. (% em 10 anos)	0,54	0,0001	-	-
Escore de Civiala (alto risco)	0,48	0,0001	-	-
Produto LDL-c x Idade	0,51	0,0001	0,29	0,0001
Colesterol total (mg/dL)	0,25	0,02	-	-
LDL-c (mg/dL)	0,25	0,02	-	-
Razão LDL-c / HDL-c	0,22	0,04	-	-
Triglicérides (TG)(mg/dL)	0,27	0,01	-	-
Razão TG / HDL-c	0,25	0,02	-	-
Não HDL-c (mg/dL)	0,25	0,02	-	-
Lp(a) (mg/dL)	0,28	0,008	-	-
IMT (μ m)	0,26	0,02	-	-
Diâmetro carotídeo (μ m)	0,33	0,002	-	-
VOP (m/s)	0,29	0,007	-	-

Legenda: Log (CAC+1)= transformação logarítmica da calcificação da artéria coronária (Agatston). E.R.F. = % risco de eventos DAC em 10 anos pelo Escore de risco de Framingham, Lp(a) = lipoproteína(a), IMT = espessura íntima média carotídea, VOP = velocidade da onda de pulso carotídea-femural.

6. DISCUSSÃO.

6. DISCUSSÃO.

6.1. DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Segundo nosso conhecimento, este estudo foi o primeiro que avaliou de forma concomitante a aterosclerose subclínica carotídea, coronária e a rigidez aórtica em portadores de hipercolesterolemia familiar.

A escolha de uma população com HF é justificada pela alta taxa de aterosclerose precoce em portadores desta doença, como exemplificado em nossa população, onde nove em cada dez pacientes avaliados apresentam parentes de primeiro grau com doença coronária precoce.

Este estudo avaliou pacientes portadores de HF, como modelo de estudo, com uma faixa etária jovem e com baixa prevalência de outros fatores de risco para DAC, que não o colesterol alto, como tabagismo e hipertensão arterial.

É importante enfatizar que a nossa amostra tinha cerca de 90 pacientes com HF, os quais foram obtidos em clínica especializada e analisados no período de três anos. Deve-se lembrar que esta doença é rara e afeta cerca de 1 em 500 pessoas, fato que mostra a dificuldade em recrutar pacientes para este tipo de estudo.

O objetivo principal deste estudo foi a análise da aterosclerose subclínica nos HF e o grupo controle foi utilizado apenas para ilustrar a gravidade da aterosclerose subclínica, fato claramente comprovado em nossa amostra. Este estudo não teve

como objetivo, portanto estudar os determinantes da aterosclerose subclínica em pacientes normais, sendo que para isto certamente seria necessário maior número de pacientes.

6.2. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS.

Embora a hipercolesterolemia familiar, classicamente seja caracterizada por elevação de níveis de colesterol total e de LDL-c, como no caso de nosso estudo de três vezes o valor dos controles, também foram encontradas outras anormalidades do perfil lipídico. Os portadores de HF apresentam concentrações mais elevadas de TG e Lp(a), tendência a concentrações menores de HDL-c e valores significativamente menores de Apo A-I, quando comparados com os CTRL. Previamente na literatura, foi descrito que apesar da HF ser uma doença com predomínio de LDL-c elevado, muitos pacientes podem apresentar concentrações de TG mais elevadas por aumento da produção de VLDL-c (JANSEN et al, 2002; HACHEM et al, 2006), sendo em alguns casos, necessário ser feito o diagnóstico diferencial com a Hiperlipidemia Familiar Combinada (HFC) (GARG et al, 2007). Contudo, na HFC encontramos diferentes perfis lipídicos em membros da família, e alta prevalência de características clínicas e laboratoriais de resistência insulínica, fatos não encontrados em nossa casuística.

Encontramos tendência de concentrações menores de HDL-c e valores significativamente menores de Apo A-I nos portadores de HF, quando comparados

aos CTRL, fato já encontrado em estudos prévios na literatura (JANSEN et al, 2002; van AALST-COHEN et al, 2005). Isto seria explicado por maior atividade da CETP (proteína de transferência do éster de colesterol) e também por maior enriquecimento das partículas de HDL em triglicérides e apolipoproteína E (van AALST-COHEN et al, 2005). Estes fatos levariam a maior remoção plasmática das partículas de HDL, nos portadores de HF, quando comparados a indivíduos normolipidêmicos. Há evidências do tamanho menor das partículas de HDL na HF (HOGUEA et al, 2007), partículas menores de HDL associam-se também a maior remoção do plasma destas lipoproteínas.

Em estudos prévios, relatou-se aumento das concentrações plasmáticas de Lp(a) em portadores de HF, fato também encontrado em nosso trabalho. Alguns destes estudos correlacionaram concentrações elevadas de Lp(a) com aterosclerose precoce na HF (JANSEN et al, 2002 e 2004).

É importante enfatizar que, isoladamente, nenhum destes parâmetros foi determinante da aterosclerose subclínica na nossa população, como discutiremos a seguir.

6.3. ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA E RIGIDEZ AÓRTICA, COMPARAÇÃO DOS HF COM OS CTRL.

Demonstramos que os pacientes com HF apresentam maior presença e intensidade de marcadores de aterosclerose subclínica, como a CAC, a IMT e maior rigidez aórtica (VOP), em relação aos controles normais. Esses achados têm sido descritos de forma isolada na literatura (WEIGMAN et al, 2004; SANTOS et al, 2004; JUNYENT et al, 2006; CHENG et al, 2007). Em nosso estudo, pela primeira vez na literatura, houve a avaliação destes parâmetros de forma concomitante. Este fato mostra que a aterosclerose subclínica ocorre precocemente e afeta vários territórios vasculares de forma mais grave nessa população.

Outros autores (TONSTAD et al, 1998; TAIRA et al, 2002; WEIGMAN et al, 2004) previamente descreveram o aumento da IMT em portadores de HF, quando comparados a indivíduos normais e demonstraram maior IMT mensurado na ACC nos portadores de HF do que nos controles. Além de maior idade e concentrações elevadas de LDL-c, observaram histórico de DAC precoce na família como determinante de IMT. Em nosso estudo, também, demonstramos maiores valores de IMT na HF, além da maior VOP e CAC.

Previamente já foi demonstrada maior prevalência e gravidade de CAC em portadores de HF (SANTOS et al, 2004; BRORHOLT-PETERSEN et al, 2002). *DESCAMPS et al*, 2003, avaliaram 235 pacientes, sendo 95 portadores de HF, observaram maior prevalência de CAC, independente da idade e do sexo. Na unidade clínica de Lípidos do InCor, previamente, usando a EBT, *SANTOS et al*, 2004, avaliaram 27 mulheres portadoras de HF (10 a 74 anos) e demonstraram a CAC com prevalência de 51,8%, correspondendo a risco relativo de 3,07 (95%IC, 1,63 – 5,77),

quando comparado a 74 mulheres normais. No nosso estudo reportamos 89 pacientes jovens e com menor prevalência de CAC, de 33%.

Em relação à prevalência de CAC, foi observada em cerca de um terço da nossa amostra (30 pacientes). Mesmo se avaliarmos pelo critério de gravidade da CAC, encontraremos maior percentual de pacientes no percentil 75 para idade e sexo sendo 21 pacientes ou 70% daqueles HF com calcificação ($p=0,024$).

KOBAYASHI et al, 2004, avaliaram 135 pacientes não portadores de HF; observaram correlação da VOP com a IMT. Em população com HF, *CHENG et al*, 2007, avaliaram 35 portadores de HF e 17 controles normais, encontraram, além da associação, elevação destes marcadores de aterosclerose subclínica nos portadores de HF.

6.4. DETERMINANTES DA IMT, VOP E CAC NOS HF.

O estudo da IMT nos pacientes com HF apresentou como principais determinantes, após a análise multivariada a PAS, E.R.F. e Apo B. Isto sugere que além da avaliação do colesterol e idade estes dados têm papel importante na estratificação de risco.

Em nossa população, os portadores de HF apresentaram valores de risco de DAC em dez anos pelo E.R.F. significativamente maiores que os dos CTRL, contudo apenas um paciente HF tinha risco acima de 20% em 10 anos. Embora o E.R.F. não tenha sido proposto como indicador para a população com HF, fato visto pelo baixo

risco médio calculado por esse escore e por apenas um paciente ter sido considerado como de alto risco, ele mostrou-se como determinante independente da presença da aterosclerose neste estudo. Neste modelo, o risco de DAC em 10 anos pelo E.R.F. explica 26 % da espessura da carótida. É importante salientar que embora o escore de Cíviera, tenha sido proposto como alternativa para E.R.F., na população com HF, este não se mostrou como indicativo de aterosclerose subclínica em nossa população.

Em nosso estudo, o E.R.F indicando um risco de DAC de cerca de 6 % em dez anos, mostrou sensibilidade de 73% e especificidade de 69%, para a presença da CAC. Embora este valor não seja considerado de alto risco, conforme as diretrizes de aterosclerose é importante enfatizarmos ser população de faixa etária baixa, onde sabemos que o Framingham não é bom marcador de longo prazo. Contudo um E.R.F. maior que 6 % pode indicar a presença da aterosclerose subclínica, por si só um marcador independente de risco cardiovascular (GREENLAND et al, 2005; ARAD et al, 2005).

Em nosso estudo não observamos influência da etnia, em relação à IMT e à CAC, possivelmente pelo fato da nossa população ser pequena para esta análise. Diferentemente do estudo MESA, onde foram avaliados 6.814 participantes, não portadores de HF, os autores observaram maior IMT em mulheres negras e menor associação com CAC nestas. Naquele estudo foi observada maior IMT em participantes com CAC em relação aos sem CAC independente da etnia ($p < 0,001$). Maior prevalência de CAC nos brancos (18,5%) do que nos hispânicos (6,1%), com $p < 0,001$. Observaram, também, aumento da IMT e da CAC com a idade, mas não diferindo segundo a etnia (MANOLIO et al, 2007). É importante salientar que no MESA, esta correlação da IMT e CAC, foi de fraca intensidade. ($r = 0,25$, $p = 0,01$).

Em nosso estudo, não observamos diferença quanto à etnia. Embora a idade tenha sido marcadora na análise univariada, isto não ocorreu após ajuste para outros fatores, o que decorre do fato de a idade fazer parte do E.R.F.

JUNYENT et al, 2006, avaliaram 196 portadores de HF assintomáticos, maiores de 25 anos, sendo que 56% não faziam uso de estatina ou ainda 44% estavam submedicados, sendo então realizado ‘washout’ de quatro semanas de uso desses medicamentos. Observou-se correlação positiva com a razão CT/HDL maior que cinco e concentrações elevadas de LDL-c e correlação negativa de baixas concentrações de HDL-c, como bons preditores da IMT. Em nosso estudo, acreditamos que estas variáveis não apresentaram significância, devido ao fato de estarem englobadas ao E.R.F. , da mesma maneira que a idade.

KASTELEIN et al, 2003, reportaram dados obtidos pelo *Centro Médico Acadêmico de Amsterdam*, avaliaram 322 Portadores de HF e 111 controles, no qual indivíduos controle atingem IMT de 800 μm ao redor dos 75 anos de idade. Porém, nos portadores de HF atinge-se o IMT de 800 μm por volta dos 42 anos de idade, diferença significativa com $p < 0,001$. Em trabalho do mesmo grupo, *GROOT et al, 2004*, referiram-se à necessidade de padronização da medida da IMT, reafirmando o ponto de corte de 800 μm para definir estratégias preventivas medicamentosas. Embora este autor, considere na HF uma IMT acima de 800, como valor de gravidade, é importante salientar que o Guideline para HF de *Civiera et al, 2004* considere uma IMT acima de 1000 μm .

Na nossa casuística, encontramos uma IMT média de 653 μm , maior significativamente que os CTRL e, sendo que 14 pacientes (16%) apresentavam IMT > 800 μm .

WEIGMAN et al, 2004, avaliaram 201 crianças de 8 a 18 anos portadoras de HF e 80 controles parentes não afetados pela HF. Reportaram maior IMT na HF comparada aos controles e maiores nos meninos com HF ($P=0,002$). Até os doze anos tanto nos HF como nos controles observaram aumento médio da IMT de 5 $\mu\text{m}/\text{ano}$, a partir de doze anos encontraram um aumento de progressão da IMT maior nos HF em relação aos controles. *TONSTAD et al*, 1998, avaliaram 79 portadores de HF e 79 controles, de 26 a 46 anos, similarmente a Weigman observaram maior IMT em portadores de HF comparados aos controles, encontraram na análise multivariada como determinantes o sexo masculino, concentração de LDL-c e produto CT vs idade (CYS).

Atualmente, discute-se qual o melhor local para se avaliar a IMT carotídea, como preditora de eventos cardiovasculares, Em nosso estudo, mesma maneira do que o recomendado pelo do consenso de Mannheim em 2007 optamos por avaliar a IMT da ACC direita. Alguns autores sugerem que a carótida deva ser medida em vários locais e seja realizado um escore global médio para se avaliar a progressão ou regressão da aterosclerose (*CROUSE et al*, 2007; *KASTELEIN et al*, 2007) por outro lado, acredita-se que para a avaliação de risco de eventos cardiovasculares, a IMT possa ser medida na ACC (*SIMON et al*, 2002; *BOTS et al*, 2002).

Na população portadora de HF, *WITTEKOEK et al*, 1999, avaliaram 248 pacientes sendo 106 com DAC e 142 sem DAC. Descrevem uma dificuldade técnica de avaliação da ACI em 10 a 15% dos exames. Os HF com DAC apresentaram maior IMT mensurada na ACC e na bifurcação da carótida ($p=0,01$), mas não encontraram diferença significativa quando mensurada na ACI ($p=ns$). Avaliaram, também, a IMT

femural, além do carotídea. Os autores, deste estudo, concluem que a análise da IMT, para avaliação de risco cardiovascular, pode ser realizada apenas na ACC.

Quanto à VOP, em nosso estudo, o único marcador independente foi a idade, esta explica 37% da variabilidade da VOP nos HF. Em nossa população mostramos que a rigidez arterial dos grandes vasos encontra-se aumentada, independentemente dos níveis de LDL-c.

O único estudo por nós conhecido, que avaliou de forma concomitante a IMT e a VOP em portadores de HF, foi o de CHENG et al (2007), os autores avaliaram apenas 35 portadores de HF e 17 controles (37 ± 18 anos vs. 33 ± 15 anos respectivamente) e encontraram maior VOP e IMT nos HF com PCR-as maior que 1 mg/L. Como preditores independentes a VOP e a IMT se correlacionaram com CYS e PCR-as. Este estudo não encontrou no grupo controle correlação entre VOP e PCR-as. Diferentemente de nosso trabalho, encontraram a PCR-as maior que 1,0 mg/L como sendo preditora de maior IMT e VOP. Convém relatar que este estudo, além da pequena casuística, foi realizado com a VOP braquial-tornozelo.

Estudos prévios, em população sem HF, demonstraram a importância da CAC como marcadora da aterosclerose subclínica e como preditora independente de eventos cardiovasculares (GREENLAND et al, 2004; TAYLOR et al, 2005, ARAD et al, 2005). Em nosso estudo os principais determinantes da presença da CAC foram a estimativa de risco de DAC em 10 anos pelo E.R.F. e o produto LDL-c x Idade. Ao analisarmos a CAC como variável contínua, encontramos o sexo masculino e o produto LDL-c x Idade. Contudo, com estas duas variáveis é possível explicar apenas 31,9 % da variabilidade da CAC como variável contínua nesta população com HF.

BRORHOLT-PETERSON et al, 2002, avaliaram 62 pacientes portadores de HF e DAC precoce divididos segundo a mutação do LDLR em portadores de mutação que leva a não expressão ou diminuição da expressão daquele receptor. Ao estudarem a CAC e a IMT, encontraram correlação da idade com a CAC, porém sem diferença entre os dois grupos de mutação. A IMT foi influenciada pela Lp(a), idade, triglicérides, sexo masculino e tabagismo. Apesar deste trabalho ser o único de conhecimento do grupo, que utilizou a CAC e a IMT em portadores de HF, a CAC foi detectada com metodologia inadequada, em tomógrafo de um detector e parâmetros técnicos como protocolo de densidade > 90 HU, atualmente considerados inadequados para análise da calcificação coronária, pela baixa resolução e possibilidade de artefatos.

É importante enfatizar que, apesar de termos encontrado a presença de alguns parâmetros clínicos e laboratoriais associados com os marcadores de aterosclerose subclínica, nenhum destes explicou mais que 40 % da mesma, ou seja, os parâmetros clínicos e laboratoriais podem ser úteis, contudo a maior parte da carga da aterosclerose não pode ser explicada por estas variáveis. Este fato, já foi descrito com a CAC e a IMT em não portadores de HF (*MANOLIO et al, 2007; KRONMAL et al, 2007*), sendo que não é possível prever de forma acurada, a presença da aterosclerose subclínica baseado nestes parâmetros usuais. Isto sugere ser necessária a utilização de exames de imagem para se ter uma idéia real da carga de aterosclerose que estes indivíduos carregam. É importante salientar que, tanto a IMT como a CAC, em população sem HF, são marcadores independentes de risco cardiovascular para aterosclerose (*TOUBOUL et al, 2007; GREENLAND et al, 2004*).

Contudo até o momento, não existem estudos prospectivos do papel preditor da aterosclerose subclínica para eventos cardiovasculares em portadores de HF.

6.5.ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS.

Não encontramos, em relação a marcadores inflamatórios, diferença significativa da concentração da PCR-as entre os HF em relação aos CTRL. Contudo, a contagem dos glóbulos brancos que, segundo alguns estudos é um marcador de inflamação independente do risco de eventos cardiovasculares (LIBBY et al, 2007), encontrava-se significativamente aumentada em relação aos CTRL. Entretanto, os marcadores inflamatórios não se correlacionaram de forma independente com a presença da aterosclerose subclínica.

Diferentemente, CHENG et al, 2007, avaliaram 35 portadores de HF e 17 controles (37 ± 18 anos vs 33 ± 15 anos respectivamente), encontraram maior VOP tornozelo-braquial e IMT nos HF que apresentavam concentrações de PCR-as > 1 mg/L, diferindo do nosso trabalho.

Os resultados do estudo *MESA*, realizado em pacientes não portadores de HF, demonstram fraca correlação da PCR-as e aterosclerose subclínica carotídea, como também coronária (MANOLIO et al, 2007).

A ausência de correlação ou a baixa correlação entre os marcadores da aterosclerose subclínica e os marcadores inflamatórios, sugere que estes marcadores possam ser complementares na avaliação do risco de eventos cardiovasculares.

PARK et al, 2002, avaliaram 1.461 indivíduos sendo 967 não diabéticos, seguidos por 6 anos e demonstraram que a PCR-as e a CAC se complementaram na predição de risco da DAC. O maior risco de eventos ocorreu nos indivíduos que apresentavam maiores escores de cálcio e maiores valores da PCR-as.

Contudo, mais estudos prospectivos, tanto na população com HF como na população geral são necessários.

6.6. AUSÊNCIA DE CORRELAÇÃO DOS MARCADORES DE ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA E RIGIDEZ DA AORTA NA HF.

Nossos dados mostram a não correlação da IMT, VOP e da CAC, nos portadores de HF após análise multivariada. Isto sugere que a aterosclerose ou se desenvolva de forma diferente nos diversos leitos arteriais ou que os métodos utilizados apresentam sensibilidades diferentes para detecção da doença. Do ponto de vista da estratificação de risco, a avaliação destes marcadores pode ser complementar, já que há evidências do papel prognóstico independente desses marcadores.

KULLO et al, 2006, avaliaram 401 pacientes sem DAC, com média de 59 anos; encontraram correlação da VOP com Log (CAC+1) ($r=0,41$, $p<0,0001$) e com pressão de pulso ($r=0,47$, $p<0,0001$), independente de outros fatores de risco, em população sem HF e, em uso de estatina, citando, ainda, terem os tabagistas maior prevalência de CAC. Em nosso estudo, a correlação da CAC e VOP não foi observada, nos portadores de HF.

DAVIS et al, 1999, no estudo *Muscatine*, avaliaram 318 participantes jovens não portadores de HF, com média de 33 anos, tendo encontrado correlação de maior IMT em pacientes com maior CAC. Em nosso estudo, apesar da IMT ser maior na população com CAC, esta superioridade não foi estatisticamente significativa.

Em portadores de HF, como proposto por *CIVIERA et al*, 2004, em seu guideline, os autores recomendam a avaliação da aterosclerose subclínica na estratificação de risco para eventos nos portadores de HF. Neste documento, coloca-se como marcador de risco IMT maior que 1000 μm . Apesar dos autores citarem a detecção da CAC como possível ferramenta na estratificação do risco os mesmos não recomendam um valor de escore de cálcio a partir do qual o paciente portador de HF poderia ser considerado como de alto risco. Certamente isso decorre da falta de estudos prospectivos do papel da detecção da CAC na predição de eventos nessa população. Da mesma forma, este documento não cita a possibilidade de utilização da VOP como marcadora de risco na HF. Estudos prospectivos demonstram que este método pode ser preditor de eventos em população sem HF (*LONDON et al*, 2002; *van POPELE et al*, 2001) contudo da mesma forma que com a CAC estudos prospectivos são necessários.

Acreditamos que o grande valor de nosso estudo foi correlacionar pela primeira vez na literatura os marcadores de aterosclerose subclínica, rigidez da aorta e inflamação nessa população. Contudo estudos prospectivos são necessários, para se avaliar a evolução desses marcadores no tempo para saber se existe correlação da progressão dos mesmos. Além disso, é necessário saber se o tratamento hipolipemiante teria influência benéfica sobre esses marcadores. Finalmente são

necessários estudos para avaliar o papel dos marcadores da aterosclerose subclínica e de inflamação na predição do risco de eventos cardiovasculares em portadores de HF. Esse fato tem importância pois indivíduos de maior risco detectados precocemente poderiam se beneficiar de terapias mais agressivas para redução do LDL com associação de 3 ou 4 medicamentos hipolipemiantes ou LDL-aférese.

7. LIMITAÇÕES.

7. LIMITAÇÕES.

Não foram avaliadas informações decorrentes dos fatores no estilo de vida, como hábito alimentar e atividade física. Portanto, como resultado a interação destes fatores não pode ser analisada. Por outro lado, as escalas de risco utilizadas no Escore de risco de *Framingham* (WILSON et al,1998), *Procarm* (ASSMAN et al, 2002) e escore Europeu (CONROY et al, 2003), além do escore de *Civiera*, não utilizam estas variáveis pela subjetividade das mesmas.

Nosso estudo incluiu pacientes, que procuravam um ambulatório de lípidos, assintomáticos para doença cardiovascular, provavelmente excluindo elevados índices de CAC, IMT e VOP, que seriam mais frequentes em indivíduos com DAC estabelecida, ou até por óbito devido a DAC.

Cerca de 30% dos portadores de HF fazia uso prévio de estatina fato que poderia alterar o LYS. Contudo não houve diferença significativa no numero de pacientes HF com sem CAC em relação ao uso de estatinas.

Finalmente este estudo não avaliou a relação entre os marcadores de forma longitudinal fato que daria informações úteis sobre o comportamento da aterosclerose subclínica e rigidez aórtica no tempo.

8. CONCLUSÕES

8. CONCLUSÕES.

Os resultados do presente estudo mostram, que os pacientes portadores de HF apresentam IMT, VOP, CAC e contagem de células brancas significativamente maiores que os controles.

Em portadores de hipercolesterolemia familiar, não foi observada correlação entre os marcadores de aterosclerose subclínica carotídea, coronária e da rigidez aórtica avaliados pela IMT, CAC e VOP respectivamente.

Em portadores de HF, encontramos, independente de outros fatores de confusão, as seguintes correlações significativas:

- 1) da IMT com a estimativa de risco de DAC em dez anos, avaliada pelo escore de risco de *Framingham*, com a apolipoproteína B, e com pressão arterial sistólica.
- 2) da VOP com a idade.
- 3) da CAC, avaliada pela presença ou ausência, com a estimativa de risco de DAC em dez anos avaliada pelo escore de risco de *Framingham* e com o produto LDL-c x Idade.
- 4) da CAC como variável contínua com o sexo masculino e, também, com o produto LDL-c x Idade.

9. BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA.

Arad Y, Sparado LA, Goodman K et al. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1253-1260.

Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-490.

Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105(3):310-5

Austin MA. Genetic Causes of Monogenic Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A HuGE Prevalence Review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407–420.

Baumgart D, Schmermund A, George G et al. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:57-64.

Blacher J, Safar ME, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, London GM. Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(6):629-34.

Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens.* 2002;20(12):2317-25.

Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid artery intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432–1437.

Bots ML. Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalized atherosclerosis. *Cardiovascular Drugs and therapy* 2002;16:341-351.

Brorholt-Petersen JU, Jensen HK, Jensen JM, Refsgaard J, Christiansen T, Hansen LB, Gregersen N, Faergeman O. LDL receptor mutation genotype and vascular disease phenotype in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Genet* 2002;61(6):408-15.

Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(16):1761-91.

Bujo H, Takahashi K, Saito Y et col. Clinical features of Familial Hypercholesterolemia in Japan in Database from 1996-1998 by the Research Committee of the Ministry of health, Labor and Welfare of Japan. *J Atheroscler Tromb* 2004;11:146-151.

Carr JJ, Crouse JR, Goff DC, D'Agostino RB, Peterson NP, Burke GL. Evaluation of subsecond gated helical CT for quantification of coronary artery calcium and comparison with electron beam CT. *Am J Roentgenol* 2000;174(4):915-21.

Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146:483-494.

Cheng HM, Ye ZX, Chiou KR, Lin SJ, Charng MJ. Vascular stiffness in familial hypercholesterolaemia is associated with C-reactive protein and cholesterol burden. *Eur J Clin Invest* 2007;37(3):197-206.

Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 173:55-68.

Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. SCORE project group. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.

Crouse III JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis The METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297:1344-1353.

Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. *Circulation* 1999;100(8):838-42.

del Sol AI, Bots ML, Grobbee DE et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *European Heart Journal* 2002;23:934-940.

Descamps O, Leysen X, Van Leuven F, et al. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001;157:514–8.

Descamps OS, Gilbeau JP, Luwaert R, Heller FR. Impact of genetic defects on coronary atherosclerosis in patients suspected of having familial hypercholesterolaemia. *European Journal of Clinical Investigation* 2003; 33: 1–9.

Foerch C, Buehler A, von Kegler S, Sitzer M. Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. *Hypertension* 2003;42(6):e17.

Garg A, Simha V. Update. Update on Dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 1581–1589.

Goldstein JL, Brown MS, Scriver CR, et al. Familial hypercholesterolaemia. The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw Hill 1995:1215 -/45.

Goldstein, J., Hobbs, H., and Brown M, et al. Familial hypercholesterolemia. In *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill. New York, New York, USA 2001. 2863–2913.

Graf S, Gariépy J, Massonneau M, Armentano RL, Mansour S, Barra JG, Simon A, Levenson J. Experimental and clinical validation of arterial diameter waveform and intimal media thickness obtained from B-mode ultrasound image processing. *Ultrasound in Méd* 1999;25:1353-63.

Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force

(ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(3):378-402.

Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-215.

Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(Suppl III):III33-III38.

Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109:551-6.

Grundy SM. Coronary Calcium as a Risk Factor: Role in Global Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1512-15.

Hachem SB, Mooradian AD. Familial dyslipidaemias: an overview of genetics, pathophysiology and management. *Drugs* 2006;66(15):1949-69.

Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D, Tremblay AJ, Després JP, Bergeron J, Gagné C, Couture P. Association of heterozygous familial hypercholesterolemia with smaller HDL particle size. *Atherosclerosis* 2007;190:429–435.

Hopkins PH. Familial Hypercholesterolemia improving treatment and meeting guidelines. *Intern j card* 2003;89:13-23.

Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001;87(5):547-53.

Hopkins PN, Wu LL, Schumacher MC, Emi M, Hegele RM, Hunt SC, Lalouel JM, Williams RR. Type III dyslipoproteinemia in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia and apolipoprotein E2. Evidence for a gene-gene interaction. *Arterioscler Thromb* 1991;11(5):1137-46.

Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. John Wiley e Sons, 1989, 307pp.

Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993; 24(9):1297-304.

Jansen ACM , Van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD , Lansberg PJ, Liem AH, Van Lennep RHW, Sijbrands EJG, Kastelein JJP. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 482–490.

Jansen ACM, Sanne SW, Defesche JC, Kastelein JJP. Phenotypic variability in familial hypercholesterolaemia: an update. *Current Opinion in Lipidology* 2002;13(2):165-171.

Jansen ACM, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, Van Lennep HW, Sijbrands EJ, Kastelein JJP. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 482–490.

Junyent M, Cofán M, Núñez I, Gilabert R, Zambón D, Ros E. Influence of HDL cholesterol on preclinical carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(5):1107-13.

Kastelein JJP, Wiegman A, Groot E. Surrogate markers of atherosclerosis: impact of statins. *Atherosclerosis* 2003; Supp 4: 31-36.

Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, Revkin JH, Grobbee DE, Riley WA, Shear CL, Duggan WT, Bots ML. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. RADIANCE Investigators. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1620-30.

Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(4):773-9.

Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004;173(1):13-8.

Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DE, Burke GL. Risk Factors for the Progression of Coronary Artery Calcification in Asymptomatic Subjects: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115;2722-2730. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674143.

Kullo IJ, Bielak LF, Turner ST, Sheedy PF, Peyser PA. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community-based study. *Hypertension* 2006;47(2):174-9.

Libby P, Shi GP. Mast Cells as Mediators and Modulators of Atherogenesis. *Circulation* 2007;115;2471-2473.

Lieber A, Jorgens J. Cinefluorosgraphy of coronary artery calcification. *AJR* 1961; 86:1063-1072.

London GM, Cohn JN. Prognostic application of arterial stiffness: task forces. *American Journal of Hypertension* 2002;15(8):754-8.

Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-67.

Macedo A. Avaliação de parâmetros clínicos e nutricionais em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigóticos. (Dissertação S.P. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo 2006: pág. 1-163).

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536.

Manolio TA, Arnold AM, Post W, Bertoni AG, Schreiner PJ, Sacco RL, Saad MF, Detrano RL, Szkloet M. Ethnic differences in the relationship of carotid atherosclerosis to coronary calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* (2007), doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.02.030.

Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003;168: 1-14.

Martin MJ, Browner WS, Hulley SB, Kuller LH and Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361 662 men. *Lancet* 1986;328:933-936.

Michael F O' Rourke and John G. O'Rourke. Biomarkers: Anatomical and Physiological Editorial *AJH* 2007; 20:467-468.

Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1993; 104:1-18.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults Cardiovascular Health Study. *N Engl J Méd* 1999;340:14-22.

O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl):18L-21L.

Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002;15(8):743-53.

Park R, Detrano R, Xiang M, Fu P, Ibrahim Y, LaBree L, Azen S. Combined Use of Computed Tomography Coronary Calcium Scores and C-Reactive Protein Levels in Predicting Cardiovascular Events in Nondiabetic Individuals. *Circulation* 2002;106:2073-2077.

Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399–1406.

Pitsavos C, Choumerianou DM, Skoumas J, Maumus S, Stefanadis C, Dedoussis GV, Visvikis-Siest S. Apolipoprotein E polymorphism is not associated with lipid levels and coronary artery disease in Greek patients with familial hypercholesterolaemia. *Clin Exp Méd* 2005;5:196-2001.

Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *Clin Invest* 2003;111:1795–1803.

Raggi P, Cooil B, Calister TQ, et al. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J* 2001,141:375-382.

Raggi P. Coronary Calcium on Electron Beam Tomography Imaging as a Surrogate Marker of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2001;87(suppl):27A–34A.

Reilly MP, Wolfe ML, Localio R, Rader DJ. Coronary artery calcification and cardiovascular risk factors: impact of the analytic approach. *Atherosclerosis* 2004;173:69-78.

Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. Boston, PWS Publishers, Second edition, 1986, 584pp.

Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: A review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999;74:243-252.

Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS. Coronary calcium, as determined by electron beam computed tomography, and coronary disease on arteriogram. Effect of patient's sex on diagnosis. *Circulation*. 1995;91(5):1363-7.

Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995 15; 92:2157-62.

Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.

Santos RD, Meneghelo RS, Chacra APM, Martinez TLR, Ramires JA, Carvalho JAM. Detection of subclinical atherosclerosis by electron beam tomography in females with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2004;90:92–94.

Santos RD, Miname MH, Martinez LR, Rochitte CE, Chacra AP, Nakandakare ER, Chen D, Schaefer EJ. Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. *Atherosclerosis* 2007 Sep 18. No prelo.

Santos RD, Nasir K, Rumberger JA, Budoff MJ, Braunstein JB, Meneghelo R, Barreiros M, Pereirinha A, Carvalho JAM, Blumenthal RS, Raggi P. Difference in atherosclerosis burden in different nations and continents assessed by coronary artery calcium. *Atherosclerosis* 2006; 187: 378-84.

Schmermund A , Baumgart D, Admazik M et al. Comparison of electron beam computed tomography and intracoronary ultrasound in detecting calcified and noncalcified plaques in patients with acute coronary syndromes and no or minimal to moderate angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;81:141-46.

Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR. Noninvasive Detection and Evaluation of Atherosclerotic Coronary Plaques With Multislice Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1430-35.

Simon A, Gariépy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *Journal of hypertension* 2002;20(2):159-169.

Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol* 1992, 20:1118-26.

Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.

Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM. Prevention conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. *Circulation* 2000;101:111–116.

Smith SC Jr, Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O, Wood DA, Alderman M, Horgan J, Home P, Hunn M, Grundy SM. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. *Circulation* 2004;109(25):3112-21.

Spósito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(4):2-19.

Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM, McManus B, Roberts WC, Brewer HB Jr. Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients. *Am J Cardiol* 1984;54(1):20-30.

Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990;11(suppl E):3-19.

Taira K, Bujo H, Kobayashi J, Takahashi K, Miyazaki A, Saito Y. Positive family history for coronary heart disease and 'midband lipoproteins' are potential risk factors of carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;160(2):391-7.

Tang R, Hennig M, Thomasson B, Scherz R, Ravinetto R, Catalini R, Rubba P, Zanchetti A, Bond MG. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypert* 2000; 18(2):197-201.

Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(5):807-14.

Tonstad S, Jakimsen O, Bugge ES, Bonna KH, Lemen TP. Carotid intima-media thickness and plaque in patients with familial hypercholesterolaemia mutations and control subjects. *Eur J Clin Invest* 1998;28(12):971-979.

Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80.

van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Tanck MW, Defesche JC, Trip MD, Lansberg PJ, Stalenhoef AF, Kastelein JJ. Diagnosing familial hypercholesterolaemia: the relevance of genetic testing. *Eur Heart J* 2006;27(18):2150-1.

van Aalst-Cohen ES, Jansen ACM, Boekholdt SM, Tanck MWT, Fontecha MR, Cheng S, Li J, Defesche1 JC, Kuivenhoven JA, Kastelein JJP. Genetic determinants of plasma HDL-cholesterol levels in familial hypercholesterolemia. *European Journal of Human Genetics* 2005;13:1137–1142.

van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks AP, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32(2):454-60.

Weigman A, Groot E, Hutten B, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJG, Kastelein JJP. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2004; 363:369-70.

Willekes C, Hoeks APG, Bots ML, Brands PJ, Willigers JM, Reneman RS. Evaluation of off-line automated intima-media thickness detection, of the common carotid artery based on m-line signal processing. *Ultrasound in Medicine and Biology* 1999, 25(1):57-64.

Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113(9):1162-3.

Williams RR, Hunt SC, Schumacher C, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics (US MEDPED). *Am J Cardiol* 1993;72:171-6.

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.

Wittekoek ME, de Groot E, Prins MH, Trip MD, Büller HR, Kastelein JJ. Differences in intima-media thickness in the carotid and femoral arteries in familial hypercholesterolemic heterozygotes with and without clinical manifestations of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1999;146(2):271-9.