

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Metabolismo e Nutrição

Dissertação de Mestrado

Relação entre a dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial medida
através da ultrassonografia com Doppler e risco cardiovascular em pacientes
com Diabetes tipo 2.

Cristine Kasmirski

Orientadora: Prof. Dra. Themis Zelmanovitz

Porto Alegre, 2015

Relação entre a dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial medida através da ultrassonografia com Doppler e risco cardiovascular em pacientes com Diabetes tipo 2.

Aluna: Cristine Kasmirski

Orientadora: Prof. Dra. Themis Zelmanovitz

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Endocrinologia à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia.

Porto Alegre, 2015.

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela vida e por ter colocado nela pessoas especiais que me apoiaram e fizeram parte desta trajetória.

Aos meus pais, que me protegeram, me dando colo, carinho e conforto, mas que ao mesmo tempo me ensinaram a enfrentar os obstáculos da vida.

Ao meu marido Otávio, pelo incentivo, tranquilidade, compreensão e palavras de carinho.

A minha orientadora Dr^a Themis Zelmanovitz, pelos conhecimentos transmitidos e por colaborar para o meu crescimento na pesquisa.

Aos meus queridos colegas de mestrado, Filipe, Felipe, Roberta, Vânia e Fabiane, que dividiram comigo inúmeros momentos.

As colegas do grupo de pesquisa, Gabriela, Camila, Ana Luiza, Alice, Cristina e Pâmela, que das mais diferentes formas, contribuíram para a minha pesquisa.

Aos alunos de iniciação científica, Lorenzo e Maira e em especial ao Sandro, meu muito obrigada!

À minha querida amiga Flávia, que há muitos anos vem dividindo comigo uma amizade pura e verdadeira, sendo a irmã que não tive, a pessoa que sempre me incentivou e ajudou muito nesta pesquisa. Flá, obrigada, do fundo do meu coração.

E por último, a razão da minha vida... Helena... Obrigada pelo olhar e pelo sorriso, não sabes a força que isso me dá!

Sumário

| | |
|------------------------------------|----|
| Formato da Dissertação de Mestrado | 5 |
| Lista de Abreviaturas..... | 6 |
| Lista de Tabelas | 9 |
| Lista de Figuras..... | 10 |

Capítulo I

Artigo de Revisão

Disfunção endotelial como marcador da doença cardiovascular: métodos de avaliação e suas aplicações.

| | |
|---|----|
| Resumo..... | 12 |
| Introdução | 13 |
| Fisiopatologia da disfunção endotelial..... | 14 |
| Métodos de avaliação da função endotelial | 16 |
| Relação entre a Disfunção Endotelial e Desfechos Cardiovasculares | 21 |
| Avaliação da função endotelial na prática clínica | 24 |
| Conclusão | 25 |
| Referências | 26 |

Capítulo II

Artigo Original

Relação entre a dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial medida através da ultrassonografia com Doppler e risco cardiovascular em pacientes com Diabetes tipo 2.

| | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| Resumo..... | 34 |
| Introdução | 36 |
| Material e métodos..... | Erro! Indicador não definido. |
| Resultados | Erro! Indicador não definido. |
| Discussões | 45 |
| Conclusão | 49 |
| Referências bibliográficas | 50 |
| Considerações finais | 68 |

Formato da Dissertação de Mestrado

Esta dissertação de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição da Faculdade de Medicina da UFRGS, sendo apresentada na forma de 2 artigos científicos. Um artigo de revisão e um artigo original em português a ser submetido para publicação em periódicos Qualis A Internacional na Classificação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- (CAPES).

Lista de Abreviaturas

Capítulo I – Disfunção endotelial como marcador da doença cardiovascular: métodos de avaliação e suas aplicações

DAB – diâmetro da artéria braquial

DCV - doença cardiovascular

DE – Disfunção endotelial

DM - Diabetes Melito ou Diabetes *Mellitus*

ECG – eletrocardiograma

EDRF- fator de relaxamento dependente do endotélio

eNOS - óxido nítrico sintase endotelial

EROs- espécies reativas de oxigênio

ET -1 – Endotelina – 1

FMD – dilatação mediada por fluxo

HAS – hipertensão arterial sistêmica

ICAM-1- molécula de adesão intercelular 1

IL-1- Interleucina- 1

IL-6 – Interleucina – 6

MRI – ressonância magnética por imagem

NO – óxido nítrico

PAT - tonometria arterial periférica

PCR – proteína C reativa

PET - tomografia por emissão de prótons

PGI-2 - Prostaciclina-2

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

VCAM-1- molécula de adesão vascular 1

Capítulo II - Relação entre a dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial medida através da ultrassonografia com doppler e risco cardiovascular em pacientes com Diabetes tipo 2.

A1c – A1c teste

ASCVD - *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*

AUC – área sob a curva

CI - cardiopatia isquêmica

DCV - doença cardiovascular

DM - Diabetes Mellito ou Diabetes Mellitus

EUA – excreção urinária de albuminúria

FMD - dilatação mediada por fluxo

HbA1C - hemoglobina glicada

HDL - *High-density lipoproteins*

HOMA – IR = *Homeostatic model assessment*

IAM- infarto agudo do miocárdio

IMC- índice de massa corporal

LDL - *Low- density Lipoproteins*

NICE - *National Institute for health and Clinical Excellence*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PA – pressão arterial

PCR- US - Proteína C – ultra sensível

ROC- *Receiver Operating Characteristic*

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UKPDS - *U.K. Prospective Diabetes Study*

Lista de Tabelas

Capítulo I – Disfunção endotelial como marcador da doença cardiovascular: métodos de avaliação e suas aplicações

Tabela 1. Vantagens e desvantagens dos métodos de avaliação da disfunção endotelial.....32

Capítulo II – Relação entre a dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial medida através da ultrassonografia com Doppler e risco cardiovascular em pacientes com Diabetes tipo 2.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com DM tipo 2 de acordo com a presença ou não de DCV.....56

Tabela 2. Características laboratoriais dos pacientes com DM tipo 2 de acordo com a presença ou não de DCV.....57

Tabela 3. Parâmetros vasculares dos pacientes de acordo com a presença de DCV.....58

Tabela 4. Desempenho do diâmetro basal da artéria braquial e da Dilatação mediada pelo fluxo para estimar risco de evento cardiovascular em pacientes com DM tipo 2 sem DCV.....59

Tabela 5. Características clínicas dos pacientes divididos de acordo com o sexo.....60

Tabela 6. Características laboratoriais dos pacientes divididos de acordo com o sexo.....61

Lista de Figuras

Capítulo II – Relação entre a dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial medida através da ultrassonografia com Doppler e risco cardiovascular em pacientes com Diabetes tipo 2.

Figura 1.A: Valores da dilatação mediada pelo fluxo (DMF) dos pacientes com e sem Doença cardiovascular (DCV). B:Valores do diâmetro basal da artéria braquial dos pacientes com e sem DCV.....62

Figura 2.A: Valores da dilatação mediada pelo fluxo (DMF) dos pacientes com e sem Cardiopatia Isquêmica (CI). B:Valores do diâmetro basal da artéria braquial dos pacientes com e sem CI.63

Figura 3.Curvas ROC para avaliar o desempenho da dilatação mediada por fluxo (DMF) (A e B)e do diâmetro basal(C e D) para predizer risco de evento CV, utilizando os escores calculados a partir do UKPDS*risk engine*como critérios de referência.....64

Figura 4. Curvas ROC para avaliar o desempenho da dilatação mediada por fluxo (DMF) (A)e do diâmetro basal(B) para predizer risco de evento CV, utilizando o escore calculado a partir do ASCVDcomo critério de referência.....65

Figura 5. Curvas ROC para avaliar o desempenho da dilatação mediada por fluxo (DMF) para predizer risco de evento CV, utilizando os escores calculados a partir do UKPDS *risk engine* (A) e do ASCVD (B) como critérios de referência, apenas nas mulheres.....66

Figura 6. Curvas ROC para avaliar o desempenho da dilatação mediada por fluxo (DMF) para predizer risco de evento CV, utilizando os escores calculados a partir do UKPDS *risk engine* (A) e do ASCVD (B) como critérios de referência, apenas nos homens.....67

Capítulo I

Artigo de Revisão

Disfunção endotelial como marcador da doença cardiovascular: métodos de avaliação e suas aplicações

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL COMO MARCADOR DA DOENÇA CARDIOVASCULAR: MÉTODOS DE AVALIAÇÃO E SUAS APLICAÇÕES

Cristine Kasmirski^a

Themis Zelmanovitz^b

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre, Brasil

^bDepartamento de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre, Brasil

Autor correspondente: Themis Zelmanovitz, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350/ Prédio 12 - 4º andar CEP 90035-003 - Porto Alegre - RS, Brazil.

Phone/Fax: (55-51) 3359.8127 / 3331.3312

E-mail: themis.voy@terra.com.br

Resumo

A disfunção endotelial refere-se à alteração da vasodilatação dependente do endotélio e à má regulação da interação endotélio - células sanguíneas, o que gera uma inflamação localizada e, posteriormente, lesões vasculares graves e trombose. Geralmente ocorre antes das manifestações estruturais e a sua avaliação clínica pode servir como preditor de eventos cardiovasculares futuros, sendo um marcador precoce da atividade da doença aterosclerótica. O objetivo do presente manuscrito foi revisar aspectos relacionados à fisiopatologia da disfunção endotelial, os métodos empregados na sua avaliação e a relação com os desfechos cardiovasculares. Trata-se de uma revisão bibliográfica, para a qual foram selecionados artigos publicados em inglês e português na base de dados Pubmed utilizando termos de indexação relacionados ao tema de interesse: disfunção endotelial. A partir desta busca a revisão foi estruturada em quatro partes: 1. Fisiopatologia da disfunção endotelial; 2. Métodos de avaliação da função endotelial; 3. Relação entre Disfunção Endotelial e Desfechos Cardiovasculares; 4. Avaliação da função endotelial na prática clínica. Com este estudo, conclui-se que a aplicabilidade da avaliação da função endotelial na prática clínica carece da padronização de um método que seja prático, de baixo custo e que apresente boa reprodutibilidade, além do estabelecimento de pontos de corte específicos para as diferentes populações. As evidências científicas sugerem que a alteração na função endotelial ocorre bem antes das manifestações clínicas e das alterações vasculares e sua avaliação clínica pode servir como preditor de eventos cardiovasculares.

Palavras- chave: Endotélio. Disfunção endotelial. Risco cardiovascular.

Referências

1. Teixeira, B.C. et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J Vasc Bras.* 2014 Abr.-Jun.; 13(2):108-115
2. Caramori, P. & Zago, A. Disfunção Endotelial e doença arterial coronariana. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 75, 163-172 (2000).
3. Anderson, T. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in Humans. *Journal of the American College of Cardiology* 34, 631-638 (1999).
4. Aguiar, L., Villela, N. & Bouskela, E. A microcirculação no Diabetes: Implicações nas complicações crônicas e tratamento da doença. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 51, 204-211 (2007).
5. Keogh, J.B., Grieger, J.A., Noakes, M. & Clifton, P.M. Flow-mediated dilatation is impaired by a high-saturated fat diet but not by a high-carbohydrate diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25, 1274-9 (2005).
6. Bahia L, Bottino DA, Aguiar LGK, Villela, NR, Bouskela E: O Endotélio na Síndrome Metabólica. In: Matos AFG, editor. Síndrome Metabólica. Atheneu, 2005: 131-141.
7. Bahia, L., Aguiar, L., Villela, N., Bottino, D. & Bouskela, E. Endotélio e Aterosclerose. *Revista da SOCERJ* 17, 26-32 (2004).
8. American Diabetes Association. Standards Of Medical Care In Diabetes–2015. *Diabetes Care* 2015, 33 (Suppl 1), Jan. 2015
9. Furchgott RF, ZAWadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle acetylcholine, *Nature* 1980;288:373-6 apud
10. Aguiar, L., Villela, N. & Bouskela, E. A microcirculação no Diabetes: Implicações nas complicações crônicas e tratamento da doença. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 51, 204-211 (2007)

11. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Dislipidemia e aterosclerose. Disponível em <<http://www.endocrino.org.br/dislipidemia-e-aterosclerose/>> Acesso em: jul 2015
12. Anderson, T. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in Humans. *Journal of the American College of Cardiology* 34, 631-638 (1999).
13. Brown, A.A. & Hu, F.B. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 73, 673-86 (2001).
14. Teixeira, B.C. et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J Vasc Bras.* 2014 Abr.-Jun.; 13(2):108-115
15. Caramori, P. & Zago, A. Disfunção Endotelial e doença arterial coronariana. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 75, 163-172 (2000).
16. Ghisi, G. L. M. et al. Physical Exercise and Endothelial Dysfunction. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(5): e130-e137
17. Veerasamy, M. et al. Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease. *Cardiology in Review.* Volume 23, Number 3, May/June 2015
18. Laroia ST, Ganti AK, Larois AT, Tendulkar KK. Endothelium and The Lipid metabolism: The current understanding. *International Journal of Cardiology* 88:1-9, 2003.
19. Hays, Allison G., et al. Noninvasive Visualization of Coronary Artery Endothelial Function in Healthy Subjects and in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* Vol. 56, No. 20, 2010
20. Corretti M et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-dependent Flow mediated Vasodilatation of the Brachial Artery. *J Am Coll Cardiol* 39:257-65, 2002.

21. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD. Close Relation of Endothelial Dysfunction in The Human Coronary and Peripheral Circulations. *J Am Coll Cardiol* 26: 1235-1241, 1995
22. Dick H. J. et al- Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline
23. American Heart Association. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart Lung, and Blood Institute/ American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004; 109:433-438.
24. Vongsavan N. Matthews B. Some aspects of the use of laser doppler flow meters for recording tissue blood flow. *Experimental Physiology* (1993), 78, 1-14.
25. Schindler, Thomas H. et al. Cardiac PET Imaging for the Detection and Monitoring of Coronary Artery Disease and Microvascular Health. *JACC: Cardiovascular imaging*, VOL. 3, NO. 6, 2010 JUNE 2010:623– 40
26. Casey DP, Beck DT, Braith RW. Systemic plasma levels of nitrite/nitrate (NOx) reflect brachial flow-mediated dilation responses in young men and women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:1291–1293
27. Wang J, Brown MA, Tam SH, Chan MC, Whitworth JA. Effects of diet on measurement of nitric oxide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997 Jun;24(6):418-20.
28. Mochizuki S, Toyota E, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Takemoto M, Tanaka Y, Kawahara K, Kajiya F. Effect of dietary control on plasma nitrate level and estimation of basal systemic nitric oxide production rate in humans. *Heart Vessels*. 2000;15(6):274-9.
29. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007 Mar 13;115(10):1285-95.

30. Erdbruegger U, Dhaygude A, Haubitz M, Woywodt A. Circulating endothelial cells: markers and mediators of vascular damage. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2010 Dec;5(4):294-302.
31. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, et al. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3676–3679.
32. Erdbruegger U, Haubitz M, Woywodt A. Circulating endothelial cells: a novel marker of endothelial damage. *Clin Chim Acta*. 2006 Nov;373(1-2):17-26. Epub 2006 May 16.
33. Lee KW, Blann AD, Lip GY. Inter-relationships of indices of endothelial damage/dysfunction [circulating endothelial cells, von Willebrand factor and flow-mediated dilatation] to tissue factor and interleukin-6 in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2006;111:302–308
34. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003 Feb 13;348(7):593-600
35. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106:653–658.
36. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899–1906.
37. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
38. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena M G. Prognostic Role of Flow-Mediated Dilation and Cardiac Risk Factors in Post-menopausal Women. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol 51, N.10. 2008

39. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, et al. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;115:2390–2397
40. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120:502–509
41. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, et al. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation*. 2011;123:163–169
42. Holewijn S, den Heijer M, Swinkels DW, Stalenhoef AF, de Graaf J. Brachial artery diameter is related to cardiovascular risk factors and intima-media thickness. *Eur J Clin Invest*, 2009; 39(7):554-60).
43. Frick, Matthias; Schwarzacher, Severin P.; Alber Hannes F; Rinner, Alexander; Ulmer, Hanno; Pachinger, Otmar; Weidinger, Franz. Morphologic Rather Than Functional or Mechanical Sonographic Parameters of the Brachial Artery Are Related to Angiographically Evident Coronary Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002; 40 (10):1825-30
44. Herrington DM, Fan L, Drum M, Riley WA, Pusser BE, Crouse JR, et al. Brachial flow-mediated vasodilator responses in population-based research: methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. *J Cardiovasc Risk*. 2001;8(5):319-28.
45. Malik J, Wichterle D, Haas T, Melenovsky V, Simek J, Stulc T. Repeatability of noninvasive surrogates of endothelial function. *Am J Cardiol*. 2004; 94 (5):693 6.
46. Nunes AH, Zelmanovitz T. Tese de doutorado. Artigo: Variability of flowmediated dilation of brachial artery and association with clinical parameters in type 2 diabetic patients. Jan 2013
47. West SG, Wagner P, Schoemer SL, Hecker KD, Hurston KL, Likos Krick A, et al. Biological correlates of day-to-day variation in flow-mediated dilation in individuals

with Type 2 diabetes: a study of test-retest reliability. *Diabetologia*. 2004;47 (9): 1625-31.

48. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109 [suppl III]:III-27–III-32.

49. Cortés B, Núñez I, Cofán M, Gilabert R, Pérez-Heras A, Casals E, et al. Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1666-71.

50. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation*. 2004;109(13):1609-14.

51. Jensen-Urstad K, Johansson J. Gender difference in age-related changes in vascular function. *J Intern Med*. 2001;250(1):29-36.

52. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):584-92.

53. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 300: H2–H12, 2011. First published October 15, 2010;

54. Shimbo D, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis* 192 (2007) 197-203

Tabela 1. Vantagens e desvantagens dos métodos de avaliação da disfunção endotelial

| Método de avaliação | Técnica | Método | Vantagens | Desvantagens |
|-----------------------------------|--|---------------|---|--|
| Angiografia | Medição do calibre do vaso e fluxo sanguíneo após a infusão de acetilcolina. | Invasivo | Padrão-ouro para avaliação coronária, excelente resolução espacial e temporal e permite medidas de intervenção, aliando o diagnóstico à terapêutica | Invasivo, demorado e oneroso |
| Ressonância magnética | Uso de imagens computadorizadas para avaliar o corte transversal da artéria coronária | Não invasivo | Técnica não invasiva. | Imagem limitada (resolução limita o segmento da artéria coronária). Emissão de raios. |
| Pletismografia | Medida do fluxo sanguíneo no período basal e durante a infusão intra-arterial de acetilcolina e nitroprussiato de sódio, através de um sensor. | Invasivo | Barato e versátil. | Necessidade de cateterização arterial |
| Ultrassonografia com Doppler | Medida do diâmetro da artéria braquial e da sua vasodilatação mediada pelo fluxo. | Não invasivo | Custo relativamente baixo, técnica não invasiva e equipamentos portáteis. | Identificar os limites vasculares, para fazer a medição correta do endotélio. |
| Fluxometria por Laser Doppler | a partir do efeito Doppler de um feixe de raios refletidos por células sanguíneas é mensurado o fluxo sanguíneo | Não invasivo | Especialmente útil em pacientes com Diabetes | Dificuldade de realizar técnica corretamente. |
| Tonometria arterial periférica | Através do dedo indicador, é medido o pulso e o sinal de amplitude. | Não invasivo | Não invasivo, rápido, seguro e de fácil execução. | A neuropatia periférica pode interferir no exame. |
| Tomografia por emissão de prótons | Através de imagens é possível analisar a estrutura vascular. | Não invasivo | Técnica não invasiva. | Quantidade de raios emitidos. |

Fonte: Adaptado de Anderson, 1999 (3), Verasamy, 2015 (17), Laroia, 2003 (18).

Capítulo II

Artigo Original

Relação entre a dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial medida através da ultrassonografia com doppler e risco cardiovascular em pacientes com Diabetes tipo 2.

RELAÇÃO ENTRE A DILATAÇÃO MEDIADA PELO FLUXO DA ARTÉRIA BRAQUIAL MEDIDA ATRAVÉS DA ULTRASSONOGRAFIA COM DOPPLER E RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2.

Cristine Kasmirski

Sandro Antunes

Tanara Weiss

Maira Zoldan

Lorenzo Catucci Boza

Alice Hoefel Nunes

Luiz Eduardo Rohde

Themis Zelmanovitz

Address for correspondence and reprint requests: Themis Zelmanovitz, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350/ Prédio 12 - 4º andar CEP 90035-003 - Porto Alegre - RS, Brazil. Phone/Fax: (55-51) 3359.8127 / 3331.3312

E-mail: themis.voy@terra.com.br

Resumo

Introdução: Tem sido sugerido que a dilatação mediada pelo fluxo (DMF) da artéria braquial avaliada por ultrassonografia com Doppler, como uma medida da função endotelial, pode ser utilizada como um fator preditivo de eventos cardiovasculares em indivíduos sem doença cardiovascular estabelecida e sem Diabetes. Não se tem conhecimento sobre esta associação em pacientes com Diabetes. **Objetivos:** Determinar um ponto-de-corte da DMF que possa predizer o diagnóstico já estabelecido de doença coronariana em pacientes com DM tipo 2; e avaliar o desempenho do diâmetro basal e da DMF da artéria braquial, medidos através do Doppler, para predizer risco de evento cardiovascular, utilizando como critérios de referência escores de risco validados. **Métodos:** Neste estudo de teste diagnóstico, os pacientes com Diabetes tipo 2 foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial. A função endotelial foi avaliada com Doppler da artéria braquial, medindo o diâmetro basal e a DMF após a isquemia no antebraço. Foram construídas curvas ROC para avaliar a acurácia destas medidas como fatores preditivos de ter um evento cardiovascular em 10 anos, utilizando como critérios de referência os escores: *UKPDS Risk Engine* (<10% = baixo risco e ≥ 10% = alto risco) e o *ASCVD* (<7,5% = baixo risco e ≥ 7,5% = alto risco). Os pontos de corte do diâmetro basal e da DMF foram determinados baseando-se no ponto de equilíbrio entre a sensibilidade (S) e a especificidade (E). **Resultados:** O estudo incluiu 240 pacientes com diabetes tipo 2. Quando o escore *UKPDS risk engine* foi utilizado como critério de referência, a área sob a curva (AUC) foi de 0,609±0,063 (IC = 0,515-0,698; P = 0,083) para a DMF, com uma S = 47,2% e uma E = 75% para o ponto de corte ≤ 5,23%. Para o diâmetro basal, a AUC foi 0,648 ± 0,056 (IC = 0,554-0,734; P = 0,019), com S = 76,4% e E = 50% para o ponto de corte > 0.306. Quando o escore *ASCVD* foi utilizado como critério de referência, a AUC foi 0,628 ± 0,064 (IC = 0,538-0,712; P = 0,045) para a DMF, com uma S = 77,2% e E = 57,7% para o ponto de corte ≤ 8,17 %. Para o diâmetro basal, a AUC foi de 0,7 ± 0,052 (IC = 0,613-0,778; P = 0,002), com S = 86,1% e E = 50% para o ponto de corte > 0.302. **Conclusão:** Tanto a DMF como o diâmetro basal da artéria braquial avaliada por ultrassonografia Doppler apresentaram uma baixa a moderada acurácia para prever o risco de evento cardiovasculares pacientes com Diabetes tipo 2. Estudos

longitudinais avaliando desfechos cardiovasculares a longo-prazo nesta população de pacientes poderão confirmar estes achados.

Palavras chaves: Disfunção endotelial. Doença cardiovascular. Dilatação mediada por fluxo.

Referências bibliográficas

1. American Diabetes Association. Standards Of Medical Care In Diabetes–2015. *Diabetes Care* 2015, 33 (Suppl 1), Jan. 2015
2. Brasil. Ministério da Saúde. Caderno de atenção Básica: diabetes mellitus. 1.ed. Brasília: Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2006.
3. Secretaria Municipal De Saúde; Dados Epidemiológicos no Rio Grande do Sul. 2003, Porto Alegre (RS).
4. Solomon CG: Reducing cardiovascular risk in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 457-59, 2003.
5. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all cause and cardiovascular mortality, The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21(7):1167-72.
6. Gaziano JM, Wilson PW. Cardiovascular risk assessment in the 21st century. *JAMA*. 2012;308:816–817.////Hlatky MA. Framework for evaluating novel risk markers. *Ann Intern Med*. 2012;156:468–469.
7. Inava Y, Chen JA, Bergamann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* (2010) 26:631–640 DOI 10.1007/s10554-010-9616-1
8. Veerasamy, M. et al. Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease. *Cardiology in Review*. Volume 23, Number 3, May/June 2015
9. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*.1995;26:1235–1241.
10. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, et al. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation*. 2011;123:163–169
11. Shimbo D, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis* 192 (2007) 197-203

12. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena M G. Prognostic Role of Flow-Mediated Dilation and Cardiac Risk Factors in Post-menopausal Women. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol 51, N.10. 2008
13. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, et al. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;115:2390–2397
14. Yeboah J, et al. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate-Risk Individuals. 2012 American Medical Association. *JAMA*, August 22/29, 2012—Vol 308, No. 8
15. West SG, Wagner P, Schoemer SL, Hecker KD, Hurston KL, Likos Krick A, et al. Biological correlates of day-to-day variation in flow-mediated dilation in individuals with Type 2 diabetes: a study of test-retest reliability. *Diabetologia*. 2004;47(9):1625-31.
16. Nunes AH, Zelmanovitz T. Tese de doutorado. Artigo: Variability of flowmediated dilation of brachial artery and association with clinical parameters in type 2 diabetic patients. Jan 2013
17. Holewijn S, den Heijer M, Swinkels DW, Stalenhoef AF, de Graaf J. Brachial artery diameter is related to cardiovascular risk factors and intima-media thickness. *Eur J Clin Invest*, 2009; 39(7):554-60).
18. Frick, Matthias; Schwarzacher, Severin P.; Alber Hannes F; Rinner, Alexander; Ulmer, Hanno; Pachinger, Otmar; Weidinger, Franz. Morphologic Rather Than Functional or Mechanical Sonographic Parameters of the Brachial Artery Are Related to Angiographically Evident Coronary Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002; 40 (10):1825-30
19. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Siabetes – 2014-2015. Disponível em <http://www.diabetes.org.br/images/2015/area-restrita/diretrizes-sbd-2015.pdf> Acesso: mar 2015
20. James, PA. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the

- Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427.
21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9): 604-12.
 22. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods, in WHO Monograph Series No. 56, 2nd ed. WHO, England, pp. 123-65, 1982
 23. American Heart Association. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart Lung, and Blood Institute/ American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004; 109:433-438.
 24. Trindler P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a noncarcinogenic chromogen. *J Clin Path* 22:158-61, 1969.
 25. Camargo JL, Zelmanovitz T, Paggi A, Friedman R & Gross JL: Accuracy of conversion formulae for estimation of glycohaemoglobin. *Scand J Clin Lab Invest* 58:521-8, 1998.
 26. Allain E, Poon LS, Cliau CSG, Richmond W, Fu PC: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 20:470-475, 1974.
 27. McGowan MN, Artiss JD, Strandbergh DR, Zak B: A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 29:538-542, 1983.
 28. Friedewald WT, Levy RL, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of Low-density Lipoprotein Cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 18:499-502, 1972.
 29. Fabiny DL, Ertingshausen G: Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the centrifichem. *Clin Chem* 17:696-704, 1971.
 30. Talk H, Shubert GE: Enzymatische harnstoffbestimmung in blut und serum in optischen test nach warburg. *klin wschr* 43:174-5, 1965.
 31. Zelmanovitz T, Oliveira JR, Lulier F, Gross JL, Azevedo MJ: Avaliação do método imunoturbidimétrico para medida da excreção urinária de albumina

- em pacientes com diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metab* 38:207-11, 1995.
32. Usda Sr 17 Research Quality Nutrient Data. The Agricultural Research Service: Composition Of Foods, Agricultural Handbook N° 8. Washington, Dc, Us Department Of Agriculture, 2007
33. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. Holman RR. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001,101:671–679.
34. Goff DV, et al. ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. American Heart Association 2013. Disponível em <https://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/Prevention-Guidelines_UCM_457698_SubHomePage.jsp>
35. Stone NJ, et al. Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults - A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013
36. Fischer JE, Bachman LM, Jaeschke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1043–51.
37. Fan, Jerome; Upadhye, Suneel; Worster, Andrew. Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves. *Can J Emerg Med* 2006;8(1):19-20
38. Aguiar, L., Villela, N. & Bouskela, E. A microcirculação no Diabetes: Implicações nas complicações crônicas e tratamento da doença. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 51, 204-211 (2007).
39. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120:502–509
40. Gori T, Muxel S, Damaske A, et al. Endothelial function assessment: flow-mediated dilation and constriction provide different and complementary

- information on the presence of coronary artery disease. *Eur Heart J*.2012;33:363–371
- 41.Herrington DM, Fan L, Drum M, Riley WA, Pusser BE, Crouse JR, et al. Brachial flow-mediated vasodilator responses in population-based research: methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. *J Cardiovasc Risk*. 2001;8(5):319-28.
 - 42.Malik J, Wichterle D, Haas T, Melenovsky V, Simek J, Stulc T. Repeatability of noninvasive surrogates of endothelial function. *Am J Cardiol*. 2004;94(5):693-6
 - 43.Davingon J. Ganz P.Role of Endotelhial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109 [suppl III]:III-27–III-32.
 - 44.Cortés B, Núñez I, Cofán M, Gilabert R, Pérez-Heras A, Casals E, et al. Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1666-71.
 - 45.Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation*. 2004;109(13):1609-14.
 - 46.Jensen-Urstad K, Johansson J. Gender difference in age-related changes in vascular function. *J Intern Med*. 2001;250(1):29-36.
 47. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):584-92.
 - 48.Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 300: H2–H12, 2011. First published October 15, 2010.

