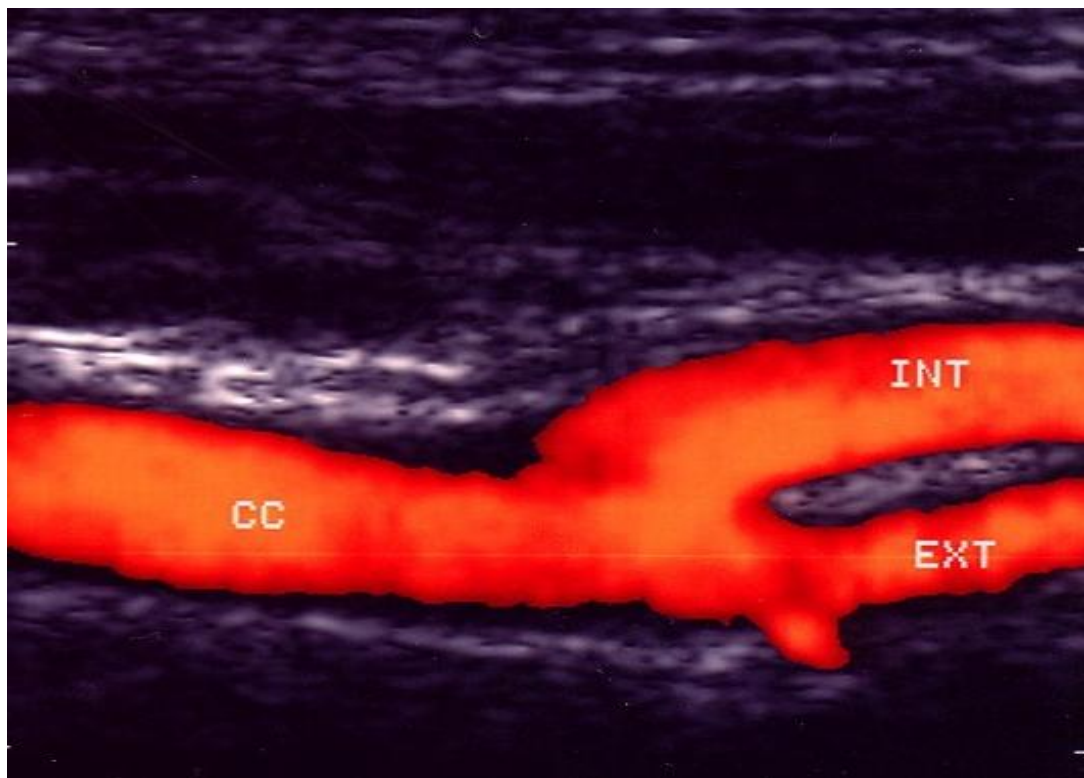


MARCO ANTONIO AGUIAR CARNEIRO DE ALBUQUERQUE



ESPESSAMENTO DO
COMPLEXO MÉDIO-INTIMAL
DAS CARÓTIDAS EM PACIENTES PORTADORES DE
DIABETES MELLITUS TIPO 2
E SUA RELAÇÃO COM PARÂMETROS METABÓLICOS,
INFLAMATÓRIOS E
COMPLICAÇÕES VASCULARES

RECIFE
2005

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ESPESSAMENTO DO COMPLEXO MÉDIO-INTIMAL DAS
CARÓTIDAS EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES
MELLITUS DO TIPO 2 E SUA RELAÇÃO COM
PARÂMETROS METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS E
COMPLICAÇÕES VASCULARES**

Autor:

Marco Antonio Aguiar Carneiro de Albuquerque

Dissertação que apresenta ao Programa de Pós-graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde da UFPE para obtenção do título de Mestre em Patologia, área de concentração em Morfologia Aplicada.

Orientador:

Prof. Jennecy Sales Cavalcanti

Co-Orientador:

Prof. Francisco Alfredo Bandeira e Farias

**Recife – PE
2005**

Albuquerque, Marco Antonio Aguiar Carneiro de

Espessamento do complexo médio-intimal das carótidas em pacientes portadores de diabetes mellitus do tipo 2 e sua relação com parâmetros metabólicos, inflamatórios e complicações vasculares/Marco Antonio Aguiar Carneiro de Albuquerque. – Recife : O Autor, 2005.

70 folhas : il., tab., graf., fig.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Patologia.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Cardiologia – Carótidas. 2. Complexo médio-intimal – Espessamento – Pacientes portadores de Diabetes. 3. Complicações vasculares – Parâmetros inflamatórios – Proteína C reativa - Microalbuminúria.

I. Título.

616.133

CDU (2.ed.)

UFPE

616.136

CDD (22.ed.)

BC2005-626

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM PATOLOGIA

A comissão Julgadora dos Trabalhos de Defesa da **Dissertação de Tese de Mestrado**, em sessão pública realizada em **27/01/2006**, considerou o

Mestrando:

MARCO ANTONIO AGUIAR CARNEIRO DE ALBUQUERQUE

Dissertação:

**“ESPESSAMENTO DO COMPLEXO MÉDIO-INTIMAL DAS CARÓTIDAS EM
PACIENTES PORTADORES DE DIABETES TIPO 2 E SUA RELAÇÃO COM
PARÂMETROS METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS E COMPLICAÇÕES
VASCULARES”.**

Orientador:

Professor Doutor Jenney Sales Cavalcanti

Co-Orientador:

Professor Doutor Francisco Alfredo Bandeira e Farias

(X) APROVADO

EXAMINADOR

Assinatura:

Nome : Professor Doutor Diógenes Luís da Mota

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

EXAMINADOR

Assinatura:

Nome : Professor Doutor Alexandre Motta Bittencourt

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

EXAMINADOR

Assinatura:

Nome : Professor Doutor Francisco Alfredo Bandeira e Farias

Instituição: Universidade de Pernambuco (UPE)

PRESIDENTE

Assinatura:

Nome : Professor Doutor Diógenes Mota

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

DEDICATÓRIAS

Ao meu pai, Antonio Carneiro de Albuquerque, que sempre foi, e continua sendo, o meu maior referencial em todos os momentos e circunstâncias da minha vida e que, mesmo após a sua partida, nunca deixou de estar tão próximo e tão presente. Quisera que ele ainda pudesse estar conosco para podermos contemplar a sua imensa alegria neste momento.

À minha mãe, Lygia, não apenas por ser tão maravilhosa mãe, mas por ter sempre perseverado incansavelmente na minha formação como homem e como profissional. Não fosse ela, este momento jamais existiria. A ela dedico este trabalho, por ser a verdadeira merecedora.

Aos meus filhos Antonio, Daniela, Letícia e Laura, razão da minha vida e a quem dedico todos os meus dias e o meu trabalho, na intenção de, imitando meu pai, prepará-los para serem pessoas dignas e fazê-los entender que a melhor herança e a maior riqueza são uma boa formação, e que na vida nada se consegue com facilidade, mas com muita dedicação, preparo e honestidade.

Aos meus irmãos Ricardo, Paulo e Silvio, por todos esses anos de união e felicidade que compartilhamos e principalmente porque, mais do que grandes irmãos, são meus melhores amigos.

À minha amada esposa Germana, que transformou completamente a minha vida desde o primeiro dia em que a vi, e que me fez perceber que o verdadeiro amor existe e que a paixão não acaba nunca. Pelo contrário, tem aumentado a cada dia.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Jennecy Salles e Francisco Bandeira, meus orientadores, pela paciência, competência, amizade, incentivo e, principalmente, pelo tempo que dedicaram desde o início até a conclusão deste trabalho.

Ao Hospital Jayme da Fonte e aos colegas e funcionários do Cecordis e da Ultracor, que muito contribuíram na disponibilização dos equipamentos, estrutura e encaminhamento de pacientes.

Ao Laboratório CERPE, pela presteza e acurácia dos resultados.

Ao Serviço de Endocrinologia do Hospital Agamenom Magalhães, principalmente ao Professor Francisco Bandeira, que disponibilizou todo o serviço e pessoal médico e paramédico, facilitando a coleta de dados e encaminhamento de pacientes para a realização dos exames necessários ao desenvolvimento deste trabalho.

Às estudantes de Medicina Zélia Dalla Nora Macedo, Ana Paula de Medeiros Melo e Ana Cristina Bezerra Caribé, minhas alunas na Faculdade de Ciências Médicas da UPE, que realizaram toda a coleta de dados e seleção de pacientes com dedicação e esmero, facilitando bastante a realização deste trabalho.

À diretoria da Faculdade de Ciências Médicas da UPE e à coordenação de pós-graduação pelo apoio e incentivo.

Ao Professor Eliézer Rushansky, Professor Regente da Disciplina de Terapêutica Geral da Faculdade de Ciências Médicas da UPE, pela sua amizade e compreensão nos momentos em que tive de me ausentar das minhas atividades na disciplina.

A Luiz Rodrigues Kehrle, Professor do Departamento de Economia da UFRPE, **e avô de Laura**, pelo incentivo, pelo tempo dispensado e pela valiosa ajuda na interpretação dos resultados.

Ao amigo Wagner Barbosa, Professor de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da UPE, pelo estímulo, apoio e incentivo.

Ao Professor Edmilson Mazza do Departamento de Estatística da UFPE, pela colaboração na análise estatística dos dados.

A todos os professores do Departamento de Morfologia da UFPE, pela dedicação, incentivo e apoio sempre constante e em todas as horas.

Aos meus colegas de Mestrado e do Curso de Especialização em Morfologia/99 da UFPE, pela amizade, senso de união e pelo companheirismo.

Enfim a todos que contribuíram direta ou indiretamente para esta realização.

RESUMO

O acometimento vascular no diabetes está fortemente associado a lesões ateroscleróticas, que tem como base fisiopatogênica a disfunção endotelial. Esta, por sua vez, é consequência de um processo inicial de inflamação vascular que pode ser representado, do ponto de vista anátomo-patológico, por um espessamento do complexo médio-intimal (ECMI). Este estudo avalia, através da ecografia de carótidas, a ocorrência do ECMI em pacientes diabéticos do tipo 2 e sua correlação com os níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as), com a microalbuminúria, e com outras complicações do tipo microvascular (retinopatia, úlcera de pé e neuropatia periférica) e macrovascular (doença ateromatosa de carótidas). Foram recrutados para o estudo 118 indivíduos, que foram submetidos a Ecografia de carótidas, sendo 64 pacientes portadores de Diabetes mellitus do tipo 2 (grupo A) e 54 indivíduos saudáveis que constituíram o grupo-controle (grupo B). Os resultados mostram a ocorrência do ECMI nos pacientes diabéticos do tipo 2 ($p < 0,001$), todavia sem correlação estatisticamente significativa com os níveis de PCR-as ($p = 0,8$) e de microalbuminúria ($p = 0,45$). Também não se verificou correlação com a presença de complicações microvasculares, exceto em relação à neuropatia periférica do tipo sensorial. Por outro lado, a presença de lesões ateromatosas de carótidas foi observada em maior proporção nos pacientes do grupo A do que nos do grupo B, correlacionando-se com uma maior expressão do ECMI que também aumentou com a idade e com o tempo de duração da doença ($p < 0,05$). Tais resultados confirmam a importância da inflamação vascular como um processo inicial da lesão aterosclerótica que ocorre no paciente diabético e indicam a importância do ECMI na avaliação do risco cardiovascular desses pacientes.

Palavras-chaves: diabetes, espessamento da íntima, eco-doppler das carótidas.

ABSTRACT

The vascular involvement in diabetes disease is strongly associated to atherosclerosis, that has its pathophysiological support due to endothelial dysfunction, that is a consequence of an initial process of vascular inflammation and can be represented, under the anatomopathological point of view, by the intimal-medial thickness (IMT). This study evaluates the occurrence of IMT in carotids of patients affected by type 2 diabetes, evaluated by echo-Doppler, and its correlation with levels of high sensitive C-reactive protein (PCR-hs), with microalbuminuria, and other complications like microvascular type (retinopathy, foot ulcer and peripheral neuropathy) and atherosclerotic lesions of carotid artery). For this study, there were a total of 118 subjects which were separated into two groups: 64 subjects type 2 diabetic patients (group A) and 54 healthy control (group B). The results show the occurrence of IMT in type 2 diabetic patients ($p < 0,001$), though with no statistical significance for PCR-hs levels ($p=0,8$) and microalbuminuria values ($p=0,45$). Correlation was not also verified with the presence of microvascular complications (exception for sensory neuropathy). There were correlation with duration of Diabetes and age. On the other hand, atherosclerotic lesions of carotids was observed in a larger proportion into the patients of group A than those of group B ($p < 0,05$), with IMT correlation either. These results confirm the importance of the vascular inflammation as an initial process of atherosclerosis disease of the diabetic patients and suggest that IMT represent an important indicator for cardiovascular risk evaluation in this group of patient.

Keywords: diabetes, intimal-medial thickness, echo-Doppler scan of carotid.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desenho esquemático da parede arterial.....	16
Figura 2 – Corte histológico da parede arterial identificando as 3 túnicas.....	16
Figura 3 – Camada média e lâminas elásticas (corte histológico).....	17
Figura 4 – Ecografia da carótida identificando as 3 túnicas	35
Figura 5 – Espessura normal do complexo médio-intimal da carótida	45
Figura 6 – Espessura aumentada do complexo médio-intimal da carótida.....	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição da população estudada conforme os grupos.....	40
Gráfico 2 – Médias do EMCI segundo os grupos	44
Gráfico 3 – Médias do EMCI por grupo, segundo a faixa etária	44
Gráfico 4 – Dispersão das medidas da idade versus EMCI no grupo de diabéticos	46
Gráfico 5 – Dispersão das medidas da idade versus EMCI no grupo de não-diabéticos	46
Gráfico 6 – Frequência e percentual do grau de estenose.....	48
Gráfico 7 – Frequência e percentual de placas em nível de bifurcação.....	48
Gráfico 8 – Frequência e percentual de placas em nível de carótida interna.....	48
Gráfico 9 – ECMI x Graus de estenose em ambos os grupos.....	49
Gráfico 10 – Médias do EMCI segundo o tempo de diabetes.....	54
Gráfico 11 –EMCI x Ocorrência de alterações da sensibilidade no grupo de diabéticos.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características basais da população estudada (sexo, idade, IMC e tabagismo).....	41
Tabela 2 – Características basais: idade, IMC e ECMI	43
Tabela 3 – Características basais x ECMI segundo os grupos.....	43
Tabela 4 – Correlação de Pearson entre o ECMI e a idade segundo os grupos.....	43
Tabela 5 – Prevalência de doença aterosclerótica de carótidas e grau de estenose das placas....	47
Tabela 6 – Estatísticas da ECMI segundo o grau da estenose	49
Tabela 7 – PCR-as, microalbuminúria e tempo de duração da diabetes.....	50
Tabela 8 – Características basais do grupo de pacientes diabéticos	50
Tabela 9 – PCR, microalbuminúria e tempo de diabetes x ECMI	51
Tabela 10 – Incidência de complicações microvasculares no grupo de diabéticos.....	52
Tabela 11 – ECMI x complicações microvasculares e co-morbidades	53

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Definição	11
1.2 Etiopatogenia Formas Clínicas de Apresentação.....	11
1.3 Epidemiologia do Diabetes.....	13
1.4 Acometimento Vascular no Diabetes.....	14
1.5 Complicações Cardiovasculares do Diabetes	17
1.6 Aterosclerose, Inflamação e Diabetes	18
1.7 Proteína C-Reativa, Diabetes e Aterosclerose	21
1.8 Microalbuminúria, Diabetes e Doença Cardiovascular	23
1.9 ECMI, Diabetes e Aterosclerose.....	24
1.10 Custos Financeiros da Doença Diabética	25
1.11 Mortalidade Atribuída à Doença Diabética	26
2 JUSTIFICATIVA	28
3 OBJETIVOS	29
3.1 Objetivo Específico	29
3.2 Objetivos Gerais.....	29
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	30
4.1 Desenho do Estudo.....	30
4.2 População Estudada	30
4.3 Definição das Variáveis.....	31
4.3.1 Idade	31
4.3.2 Sexo	32
4.3.3 Índice de Massa Corporal (IMC)	32
4.3.4 Condição Socioeconômica.....	32
4.3.5 Tempo de Doença Diabética.....	32
4.3.6 Tabagismo.....	33
4.3.7 Presença de Doenças Associadas	33
4.3.7.1 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	33
4.3.7.2 Doença Aterosclerótica Coronariana	33
4.3.7.3 Doença Ateromatosa de Carótidas	34

4.3.7.4 Complicações Microvasculares do Diabetes.....	34
4.4 Medida da Espessura do Complexo Médio-Intimal.....	35
4.5 Dosagem da Proteína C-Reativa de Alta Sensibilidade (PCR-as).....	35
4.6 Dosagem da Microalbuminúria	36
4.7 Aprovação da Pesquisa em Comitê de Ética em Pesquisa	36
4.8 Seleção de Pacientes e Coleta de Dados	36
4.9 Equipamentos Utilizados e Padronização de Técnicas	37
4.9.1 Ecografia das Carótidas	37
4.9.2 Proteína C-Reativa de Alta Sensibilidade (PCR-as)	38
4.9.3 Microalbuminúria.....	38
4.10 Análise Estatística	39
5. RESULTADOS	40
5.1 Estudo das Variáveis Entre Indivíduos dos Dois Grupos	40
5.1.1 Características Basais (Sexo, Idade, IMC e Tabagismo).....	40
5.1.2 Avaliação do ECMI.....	42
5.1.3 Doença Ateromatosa de Carótidas	46
5.2 Estudo de Variáveis do Grupo de diabéticos.....	49
5.2.1 Tempo de Duração da Diabetes, PCR-as e Microalbuminúria	49
5.2.2 Complicações Microvasculares.....	51
5.2.3 Co-Morbididades.....	54
6 DISCUSSÃO	55
7 CONCLUSÕES.....	58
REFERÊNCIAS.....	59
ANEXOS.....	67

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição

O diabetes mellitus é uma doença crônica definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma desordem metabólica de múltiplas etiologias e caracterizada por um estado de hiperglicemia crônica, resultante de uma inadequada secreção de insulina ou da ação periférica da mesma ou, ainda, de ambas, sendo associada a distúrbios dos carboidratos, gorduras e do metabolismo protéico e, a longo prazo, pode causar disfunção ou danos em vários órgãos.¹ Quando não levam à morte, essas disfunções são, muitas vezes, irreversíveis e incapacitantes, sendo por isso considerado um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, onde os maiores índices de incidência e prevalência têm sido observados.^{2,3}

1.2 Etiopatogenia Formas Clínicas de Apresentação

A etiopatogenia do Diabetes mellitus ainda não se encontra totalmente estabelecida, embora seja uma doença conhecida desde os tempos mais remotos, havendo relatos da doença desde a antiguidade.⁴ São duas as principais formas clínicas de apresentação: tipo 1 ou Diabetes mellitus insulino-dependente (DMID) e tipo 2 ou Diabetes mellitus não insulino-dependente (DMNID). Ambas as formas apresentam em comum a incapacidade de manter níveis glicêmicos em valores adequados, bem como conseqüências e complicações crônicas semelhantes, porém com etiopatogenia e quadros clínicos completamente distintos.^{4,5}

O diabetes tipo 1 ocorre mais comumente em indivíduos jovens, iniciando-se principalmente nas duas primeiras décadas de vida e, por isso, foi denominado anteriormente de “Diabete Juvenil”⁴. Do ponto de vista fisiopatológico, caracteriza-se por uma incapacidade do pâncreas em produzir a insulina, e o seu estudo histopatológico evidencia uma destruição das células B das ilhotas pancreáticas, sendo observado, inicialmente, um infiltrado linfoplasmocitário local, que demonstra um provável processo de auto-agressão imunológica com posterior disfunção celular. Em reforço à hipótese auto-imune, nessa forma de apresentação da doença, destaca-se a constatação da presença de anticorpos circulantes anti-insulina e anti-células B, cujo mecanismo fisiopatológico não é ainda totalmente conhecido. Uma predisposição genética, principalmente nos indivíduos portadores de histocompatibilidade de classe II DR3 e DR4, associada a uma possível exposição a fatores ambientais como vírus e agentes químicos podem ser a explicação para as alterações imunológicas acima descritas.⁵⁻⁷

O diabetes tipo 2 é a forma clínica de apresentação mais freqüente.⁷ Ocorre geralmente a partir da quarta década de vida e, também por isso, já foi denominado “Diabete do Adulto”⁴. O mecanismo fisiopatológico baseia-se em um quadro de resistência à insulina, devido a uma menor sensibilidade das células-alvo à mesma e/ou por um defeito da sua secreção pelo pâncreas.⁴ Enquanto que no tipo 1 os indivíduos geralmente são magros e apresentam quadros clínicos mais graves e com descompensações metabólicas mais freqüentes, no tipo 2 os indivíduos tendem a ser obesos e com forma clínica de apresentação variável, que vai desde a simples intolerância à glicose, controlada apenas com dieta, até quadros insulinopênicos severos, exigindo o uso terapêutico de insulina, tal como no diabetes tipo 1. Nesses indivíduos, o estudo histopatológico do pâncreas não evidencia destruição de células B das ilhotas pancreáticas, mas apenas um depósito celular de substância amilóide, que é um achado inespecífico e que pode ser encontrado em outras condições como, por

exemplo, em pacientes idosos e não portadores de diabetes. Também, distintamente ao diabetes tipo 1, não apresenta anticorpos circulantes relacionados ao sistema de histocompatibilidade HLA.^{4,6,7} Embora haja evidências genéticas, posto que atinge pessoas da mesma família e também de mesmos grupos étnicos, existem também influências ambientais (obesidade, sedentarismo e hábitos alimentares). Outros fatores como gestação, infecção, cirurgia e uso de drogas podem ser responsáveis apenas pelo desenvolvimento mais rápido da doença.^{4,6}

Embora com etiopatogenia e fisiopatologia diferentes, ambas as formas clínicas, entretanto, estão sujeitas às mesmas complicações crônicas,⁸ sendo o aparecimento e a intensidade das mesmas dependentes de diversos fatores, como níveis glicêmicos fora de controle, idade e susceptibilidade genética.⁴

Conforme critérios desenvolvidos e publicados pelo *International Expert Commitee on the Diagnosis and Classification of Diabetes*,^{9,10} recomenda-se também o uso das terminologias DM-1, para o Diabetes mellitus tipo 1 e DM-2, para o Diabetes mellitus tipo 2.

1.3 Epidemiologia do Diabetes

Em ambas as formas de apresentação, a distribuição mundial do diabetes varia bastante, de acordo com a região demográfica e com as diferentes etnias.

O DM-1 tem incidência de 10% a 20%, mas sua prevalência na população varia nas diferentes regiões do mundo, podendo ir de 0,8 no Japão e 3,7 na França, até 14,7 nos Estados Unidos e, ainda, 28,6 na Finlândia, para cada 100.000 habitantes com menos de 20 anos de idade.³ O DM-2 é a forma clínica de maior incidência, ocorrendo em 80% a 90% dos casos de diabetes e a sua prevalência também varia de acordo com a região, podendo ir de 1% nos índios Mapuche no Chile, até 40% nos índios Pima do estado do Novo México, nos Estados Unidos.⁴

No Brasil, a presença do diabetes foi verificada em torno de 7,6% da população urbana correspondente à faixa etária de 30 a 69 anos. Igualmente distribuídos para o sexo, essa prevalência variou pouco de acordo com a região. No Recife e área metropolitana, a incidência foi de 6,7%, também igualmente distribuída quanto ao sexo.¹¹

Nos Estados Unidos, a prevalência é em torno de 7% da população, o que representa uma população de diabéticos em torno de 20 milhões.¹²

Em relação à prevalência mundial da doença, a tendência é crescente. Uma estimativa para o ano 2000, indicara que a quantidade de indivíduos afetados situava-se em torno de 171 milhões, com projeções de aumento para 200 milhões em 2010 e 366 milhões em 2030.^{13,14}

Em relação ao Brasil a tendência de crescimento estimada foi de 5 milhões no ano de 2000, para 11 milhões de indivíduos possivelmente afetados em 2030.¹³

1.4 Acometimento Vascular no Diabetes

O acometimento vascular nos pacientes portadores de diabetes mellitus é fato bem conhecido e estabelecido em diversos estudos, sendo inclusive uma das principais causas de morbidade e mortalidade devido ao acometimento das artérias coronarianas, cerebrais e artérias renais. As alterações vasculares nos pacientes diabéticos ocorrem de duas maneiras: específicas (microangiopatia e alterações endoteliais proliferativas), que levam a complicações do tipo microvascular (retinopatia, neuropatia, microalbuminúria, etc) e inespecíficas (aterosclerose e arteriosclerose), que provocam as complicações macrovasculares. Em relação ao acometimento aterosclerótico no diabetes, é sabido que sua maior prevalência é em artérias de grande e médio calibre, principalmente as dos membros inferiores, coronárias e artérias cerebrais.¹⁵⁻¹⁷

As artérias carótidas também são acometidas pelo diabetes e diversos estudos têm comprovado a incidência da doença ateromatosa de carótidas e o aumento na espessura da camada médio-intimal desses vasos, através da avaliação pelo estudo ecográfico em pacientes portadores dessa patologia.¹⁸⁻²¹

A parede da artéria carótida é composta por 3 camadas (ou túnicas) principais: a íntima, a média e a adventícia (**figura 1**), sendo que a íntima e a média formam uma estrutura morfofuncional, que pode ser denominada de “**complexo médio-intimal**”. A túnica íntima é a camada mais interna da parede do vaso, sendo constituída por uma camada de células endoteliais apoiadas em uma lâmina basal, seguindo-se a esta uma camada de tecido conjuntivo subendotelial, que revestem a superfície interna da lâmina elástica interna, a qual separa as túnicas íntima e média. A íntima tem importante papel na patogênese de muitas doenças vasculares, devido às importantes funções endócrinas e metabólicas das células endoteliais. A túnica média, por sua vez, é formada de células musculares lisas e por fibras elásticas e colágenas, responsáveis pela diminuição no impacto e perda de energia mecânica provocada pelas alterações pressóricas entre a sístole e a diástole. A nutrição dessa camada é feita pelo sistema *vasa vasorum*, um conjunto de vasos provenientes da camada mais externa, a adventícia. Ainda na camada média, encontramos fibras nervosas autônomas que interferem com a contratilidade vascular. A terceira camada, denominada adventícia, é a mais externa e constituída principalmente de tecido conjuntivo frouxo. Desempenha papel pouco significativo na patogênese das doenças vasculares, sendo separada da túnica média por uma estrutura bem definida e constituída por um aglomerado de células elásticas, denominada lâmina elástica externa.^{22, 23} As **figuras 2 e 3** representam cortes histológicos de uma artéria muscular, onde podem ser visualizadas as 3 camadas da parede arterial e as lâminas interna e externa.

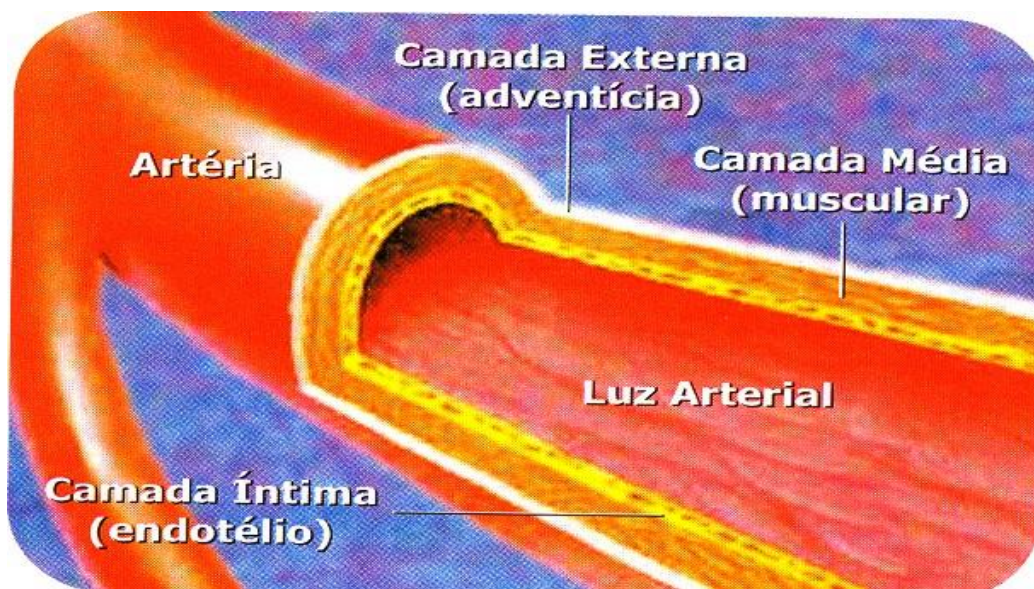


Figura 1 – Desenho esquemático da parede arterial

Fonte: Curso de Atualização em Aterotrombose - www.webschool.com.br

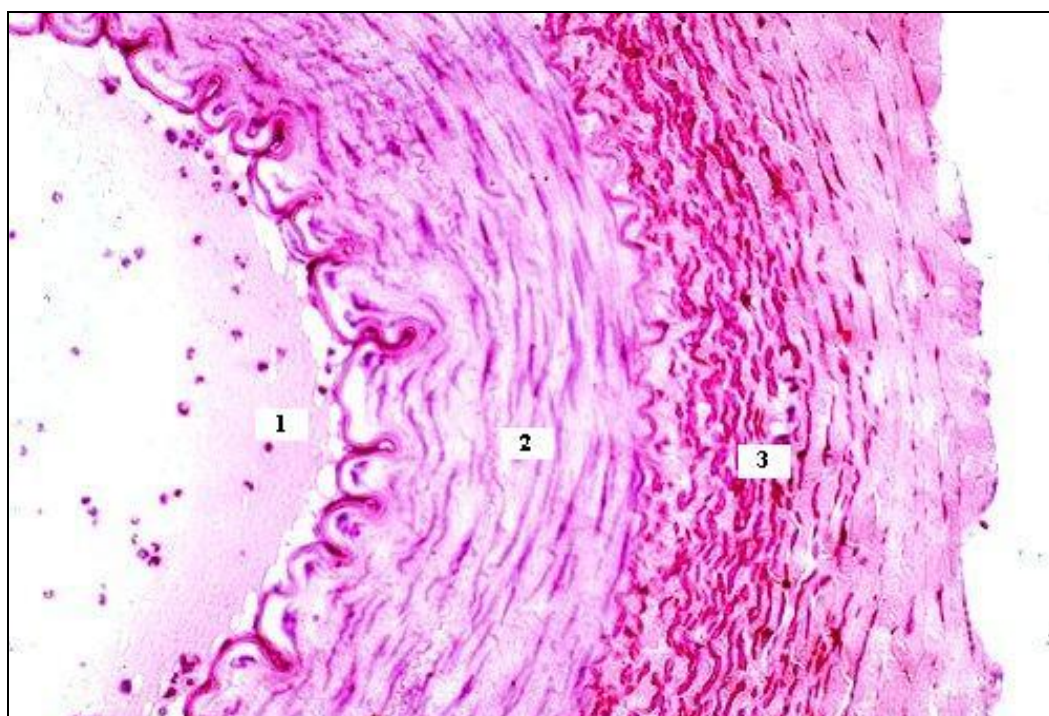


Figura 2 – Corte histológico da parede arterial identificando as 3 túnicas.

Nota: 1= íntima; 2= camada muscular ou média; 3= adventícia (gentilmente cedida pelo Professor Diógenes Mota do departamento de histologia da UFPE).

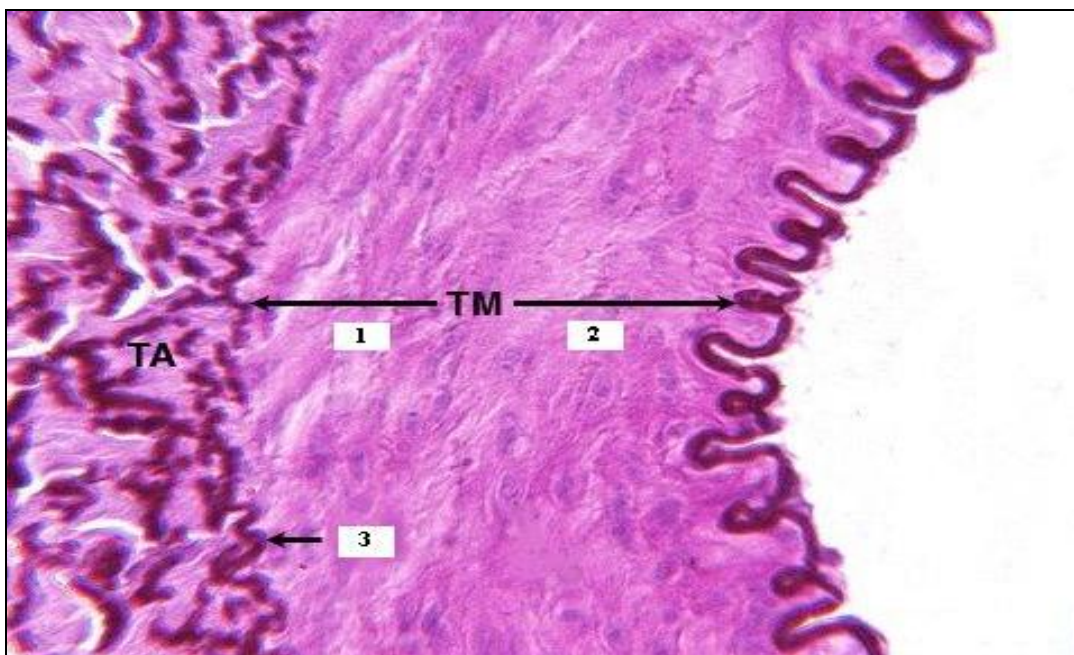


Figura 3 – Camada média e lâminas elásticas (corte histológico).

Notas: As setas 1 e 3 mostram a lâmina elástica externa, a seta 2 mostra a lâmina elástica interna. TA= túnica adventícia e TM= túnica muscular (gentilmente cedida pelo Professor Diógenes Mota do departamento de histologia da UFPE)

1.5 Complicações cardiovasculares do Diabetes

As doenças cardiovasculares ocorrem em cerca de 80% dos pacientes portadores de DM-2 e representam uma importante causa de morbidade e mortalidade.²⁴ A presença do diabetes representa, isoladamente, importante fator de risco para o desenvolvimento da doença cardiovascular, e o estudo “Multiple Risk Factor Intervention Trial” (MRFIT) demonstrou um aumento de até três vezes na mortalidade por doença cardiovascular naquele grupo, enquanto que, quando associado a outros fatores de risco como hipertensão, tabagismo e dislipidemia, a mortalidade aumentou em até cinco vezes.^{4, 25}

Os pacientes portadores de diabetes também são mais propensos a desenvolverem arritmias, insuficiência cardíaca e infarto silencioso, que por sua vez apresentam, frequentemente, complicações mais graves (como edema agudo de pulmão e choque cardiogênico). O prognóstico cirúrgico desses pacientes, quando indicados para cirurgia de

revascularização miocárdica, também é pior, posto que apresentam uma maior incidência de re-estenose dos enxertos coronarianos e maior mortalidade pós-operatória do que em outros grupos de pacientes.⁴ Todavia, com o controle adequado da hiperglicemia e da hemoglobina glicosilada, a incidência de complicações crônicas e da doença coronariana parece diminuir em pacientes DM-2,^{26,27} assim como parece também diminuir a ocorrência de neuropatia, retinopatia e nefropatia, tanto em pacientes portadores de DM-1²⁸ como em portadores de DM-2.²⁷

1.6 Aterosclerose, Inflamação e Diabetes

Atualmente tem sido bem estabelecida que a inflamação é um fenômeno intimamente relacionado ao desenvolvimento da doença aterosclerótica¹⁷ e que a dosagem de marcadores inflamatórios, particularmente a proteína C reativa e a microalbuminúria, são úteis na avaliação e rastreamento clínico dessa condição.^{29,30}

A aterosclerose é uma condição patológica de evolução dinâmica e de origem multifatorial, e desenvolve-se a partir de um processo de reparação tecidual como consequência de um dano endotelial. A inflamação da parede vascular, que por sua vez provoca um quadro de disfunção endotelial, tem sido considerada como a etapa inicial e fundamental no processo de desenvolvimento da aterosclerose.³¹ Tal processo parece estar relacionado ao aumento de adipocinas circulantes, proteínas de baixo peso molecular biologicamente ativas e produzidas principalmente pelas células do tecido adiposo, constituindo fator de risco independente para a doença vascular cerebral e coronariana.³² Devido à correlação entre DM-2 e aumento da massa adiposa, a produção aumentada de adipocinas, que é um indutor pró-inflamatório, proporciona um vínculo potencial com a resistência à insulina e o desencadeamento da disfunção endotelial.^{33, 34}

O endotélio está contido na parede vascular e, hoje em dia, é considerado um verdadeiro órgão, com múltiplas funções endócrinas e metabólicas, exercendo relevantes e variados papéis na ocorrência de eventos fisiológicos e fisiopatológicos. Em relação aos eventos fisiológicos, o endotélio tem importância fundamental no controle do tônus vascular, no combate à inflamação, no controle da expressão de moléculas de adesão, do crescimento da parede vascular, da permeabilidade e da agregação plaquetária.³⁵ A manutenção dessa homeostase se deve a importantes mediadores produzidos e liberados pelas células endoteliais, como o **óxido nítrico (NO)**, que além de importante papel no controle do tônus vascular atua na regulação do espessamento da parede vascular, a **endotelina-1** que é considerada o mais potente vasoconstrictor endógeno (tanto em vasos de maior calibre como também nos de menor calibre) e a **angiotensina II** que ao estimular os receptores AT₁ promove vasoconstrição e estimula a mitogênese e conseqüente proliferação das células musculares lisas dos vasos.³⁶⁻³⁸

Quanto aos eventos fisiopatológicos, a disfunção endotelial acarreta um desequilíbrio na relação entre a produção e a liberação de fatores vasodilatadores e vasoconstrictores, aumenta a permeabilidade na parede vascular (provocando edema subendotelial), intensifica os processos que levam a uma maior aderência dos leucócitos na parede dos vasos e promove uma maior proliferação e migração de células musculares lisas. Quando ativado por doenças inflamatórias, agudas ou crônicas, ocorre migração dos leucócitos circulantes (e conseqüente maior aderência à parede vascular) e uma maior expressão das moléculas de adesão (selectinas e imunoglobulinas) na superfície celular da camada íntima da parede vascular. Do mesmo modo, a homeostase endotelial pode ser comprometida por mediadores inflamatórios, como as citocinas e agentes oxidantes, que aumentam a permeabilidade endotelial às macromoléculas, contribuindo para a proliferação do músculo liso e formação da matriz extracelular.³⁵ Existem evidências de que em pacientes portadores de diabetes ocorre uma

diminuição na síntese de NO ou um aumento da inativação do mesmo, bem como um aumento na sua degradação por radicais livres derivados do oxigênio e de produtos finais da glicosilação avançada.³⁹

1.7 Proteína C-Reativa, Diabetes e Aterosclerose

A proteína C-reativa (PCR) tem sido tradicionalmente utilizada como um marcador de fase aguda em processos inflamatórios e infecciosos, sendo que, através de métodos rotineiros de análise laboratorial, os seus limites mínimos para detecção no sangue situam-se entre 4 e 5 mg/L. Quando dosada através de técnicas avançadas como imunoturbidimetria, nefelometria e ELISA de alta sensibilidade, é possível detectar níveis de até 0,007 mg/L.⁴⁰

Em 1985, conforme pesquisa publicada por Vlaicu et al,⁴¹ a PCR foi extraída e isolada de uma placa de ateroma da aorta. Posteriormente, outros estudos confirmaram esse achado, sendo então sugerido que a PCR teria importante papel na imobilização e deposição do colesterol de baixa densidade (LDL-c) e na formação de células espumosas.⁴² Apesar de estar bem demonstrada, a presença de PCR nas lesões ateroscleróticas, ainda permanece duvidoso se a PCR encontrada nessas lesões tem origem sérica, e se difunde na parede do vaso, ou se é produzida localmente por diferentes células inflamatórias.⁴³

A presença de níveis séricos elevados de PCR é um marcador clínico importante de inflamação em geral,⁴⁴ enquanto que a dosagem elevada de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) constitui um marcador importante e independente de inflamação vascular que, por sua vez, representa a chave futura para o desenvolvimento da doença aterosclerótica.³¹

Diversos estudos prospectivos demonstraram resultados positivos entre os níveis de PCR-as e risco aumentado para eventos cardiovasculares futuros.⁴⁵⁻⁴⁹ Tais evidências permitiram que a PCR-as fosse adicionada aos, já tradicionais, fatores de risco estabelecidos pelo escore de Framingham.⁴⁵

Com base em diversos estudos, principalmente o publicado pelo CDC/AHA (**The Center for Disease Controls and Prevention/American Heart Association**), em janeiro de

2003, estabeleceu-se que níveis de PCR-as menor que 1 mg/L, entre 1 e 3 mg/L e maior que 3 mg/L correspondem, respectivamente, a um baixo, moderado e elevado risco para eventos cardiovasculares.⁴⁵ A Sociedade Brasileira de Cardiologia, em sua publicação da *Diretriz de Prevenção da Aterosclerose*, também incluiu a dosagem de PCR-as na estratificação de risco para eventos coronarianos.⁴⁶ A hipótese de que valores muito baixos de PCR-as (abaixo de 0,5 mg/L) podem representar um fator de proteção contra eventos coronarianos agudos, enquanto que valores muito altos (acima de 10 mg/L) podem interferir nos processos de desenvolvimento da aterosclerose e de trombose aguda levou alguns autores a estratificar ainda mais os pacientes, conforme os níveis de PCR-as, em 5 categorias: 1) < 0,5 mg/L; 2) 0,5 a < 1 mg/L; 3) 1 a 3 mg/L; 4) 3 a < 10 mg/L e 5) > 10 mg/L.²⁹

Também tem sido muito discutido a correlação entre PCR-as elevada e o ECMI. Hak et al⁵⁰ demonstraram haver essa associação em um estudo realizado em mulheres de meia-idade, saudáveis, e que nunca tinham fumado. Outros estudos, como o de Tracy et al⁵¹, não conseguiram demonstrar, no entanto, a associação entre elevação da PCR-as e o ECMI ou a ocorrência de placas ateromatosas de carótidas. Contrariamente, Blackburn et al⁵² demonstraram haver correlação entre níveis elevados de PCR-as e a presença de placas ateromatosas, bem como com o grau de estenose dessas placas, em uma vasta população de pacientes portadores de dislipidemia. Sitzer et al,⁴³ apesar de terem encontrado forte associação entre níveis elevados de PCR-as e ECMI, observaram que, após ajuste para outros fatores tradicionais de risco, principalmente o índice de massa corporal (IMC) e a dosagem de fibrinogênio, tal correlação tornava-se não significativa.

Em relação à correlação com doença aterosclerótica coronariana (DAC), Tataru et al⁵³ também não obtiveram resultado positivo em demonstrar a maior ocorrência de placas ateromatosas ou ECMI em pacientes portadores de DAC e com níveis elevados de PCR-as. Em 2004, por ocasião do 58º Congresso Brasileiro de Cardiologia, foi apresentado o resultado

de uma pesquisa envolvendo 138 pacientes portadores de angina estável e submetidos à cineangiocoronariografia, a qual concluiu não haver correlação entre os níveis de PCR-as e a gravidade das lesões arteriais coronarianas encontradas nesses pacientes.⁵⁴

1.8 Microalbuminúria, Diabetes e Doença Cardiovascular

O estado crônico de hiperglicemia pode levar a um quadro de hiperfiltração renal que parece ser um fator responsável pelo surgimento de proteinúria.⁵⁵⁻⁵⁸ Os testes convencionais (amostra urinária) possuem baixa sensibilidade e habitualmente só conseguem detectar perdas de albumina acima de 200mg/L de urina.⁵⁹ Após o desenvolvimento de técnicas de maior sensibilidade, a detecção de valores mais baixos foi conseguida, sendo então introduzido o termo *microalbuminúria*, definido como uma excreção urinária anormal de albumina em torno de 20 a 200 µg/min,⁶⁰ o que corresponde aproximadamente a valores entre 20 e 200 mg/L. Desse modo, considera-se *normoalbuminúria* quando a excreção urinária de albumina encontra-se em valores abaixo de 20 mg/L e *macroalbuminúria* quando esses valores estão acima de 200 mg/L.

A microalbuminúria decorre de uma alteração na permeabilidade vascular como consequência de um dano microvascular generalizado. Aparenta ser um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença vascular de etiologia aterosclerótica³⁰ e um indicador de risco cardiovascular,⁶¹ sendo o seu valor preditivo demonstrado não apenas em pacientes DM-2, mas também em DM-1 e, ainda, em pacientes não-diabéticos.⁶²⁻⁶⁴

Diversos estudos têm apresentado correlação positiva entre a presença de microalbuminúria, e os níveis elevados de diversos marcadores de inflamação,⁶⁵⁻⁶⁷ entre eles a PCR-as, o que permite formular a hipótese de que a presença de microalbuminúria indica um

dano vascular não apenas renal, mas também um dano vascular generalizado.⁶⁸ Apesar das evidências acima citadas, ainda é desconhecido o mecanismo de ação que explica como a microalbuminúria pode causar disfunção endotelial e conseqüente dano vascular.³⁰

1.9 ECMI, Diabetes e Aterosclerose

A disfunção endotelial, o estresse oxidativo e a inflamação vascular desempenham importante papel no desenvolvimento da aterosclerose e aumento do risco cardiovascular no diabetes, conforme já comentado anteriormente.

O ECMI tem sido amplamente utilizado como um marcador sub-clínico da presença ou progressão da doença aterosclerótica tanto em diabéticos como em indivíduos não-diabéticos, sendo sugerida a sua utilização para identificar indivíduos em alto risco de desenvolvimento da doença cardiovascular.⁶⁹

O diabetes, por si mesmo, induz ao ECMI⁷⁰ e diversos estudos demonstraram esse achado, independente de serem pacientes com ou sem complicações cardiovasculares diagnosticadas⁷¹⁻⁷⁴. O ECMI, por sua vez, ocorre de forma não preponderante tanto em pacientes diabéticos com complicações microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia periférica) como naqueles com complicações macrovasculares (aterosclerose coronariana, cérebro-vascular e vascular periférica).^{75,76} O tempo da doença diabética,⁷⁰ a progressão com a idade⁷⁷ e a associação com as co-morbidades^{78,79} também influenciam na maior expressão do ECMI.

Já o sítio de obtenção dessa medida tem sido amplamente discutido e alguns autores têm demonstrado uma maior correlação quando obtida na carótida interna, outros na carótida comum e alguns na artéria femural. No entanto, Espeland et al⁸⁰ não encontraram, diferença

quanto ao local de obtenção dessa medida, concluindo que o ECMI é um processo difuso, ocorrendo em todos os sítios da carótida.

Embora a sensibilidade do ECMI, como fator isolado para avaliar o risco cardiovascular, seja baixa (14%), a especificidade alcança níveis de 96%, visto que a incidência de falso-positivos tem sido baixa, situando-se em torno de 4%.⁶⁹

1.10 Custos Financeiros da Doença Diabética

Os custos financeiros são elevados na doença diabética principalmente por causa das complicações cardiovasculares, que são muito freqüentes nesses pacientes. Afora essas ocorrências, a nefropatia diabética, que pode levar aos estágios de hemodiálise e transplante renal, a doença vascular arterial periférica, que, não raras vezes, requer amputações ou outros procedimentos cirúrgicos como by-passes e angioplastias e, finalmente, as complicações agudas, são responsáveis por um grande número de internações, procedimentos especiais e assistência médica complexa que oneram sobremaneira os sistemas de saúde no Brasil e no Mundo. A incapacidade temporária ou mesmo definitiva provocada pelas complicações anteriormente citadas, resulta em grandes encargos econômicos e sociais para o indivíduo e para a sociedade.⁸¹

Nos Estados Unidos, estudos recentes publicados pela Associação Americana de Diabetes estimam que os gastos anuais diretos e indiretos com o diabetes situam-se em torno de 98 bilhões de dólares, para um gasto com custos diretos em torno de 60 bilhões.⁸² Compreendem-se como custos diretos os gastos relacionados a medicamentos, hospitalizações, consultas e manuseios com as complicações agudas e crônicas. Os custos

indiretos incluem os gastos com indenizações por incapacidades temporárias ou definitivas e por mortes prematuras.

No Brasil, estima-se que o gasto anual total, incluindo as indenizações por incapacidades, chega a 20 bilhões de dólares, enquanto que os custos diretos situam-se em torno de 4 bilhões.⁸¹

1.11 Mortalidade Atribuída à Doença Diabética

Em 1990, um estudo multicêntrico realizado sobre a prevalência da doença no Brasil, constatou que a menção de diabetes mellitus como uma das causas de morte em atestados de óbitos de pessoas acima de 40 anos teve alta incidência no estado de São Paulo, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares. Quando considerado apenas o sexo masculino, ocupou o terceiro lugar, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares e morte violenta.⁸³ Ainda assim, deve ser levada em conta uma subestimação ou a omissão dessa entidade como causa de óbito em pacientes diabéticos falecidos por outras doenças, principalmente acidentes coronarianos agudos e insuficiência renal crônica. Em 2000, foi publicado um novo levantamento nacional realizado pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA),⁸⁴ demonstrando que o diabetes ocupava os dez primeiros lugares de mortalidade geral em quase todas as capitais e também em quase todas as regiões brasileiras. Na Região Nordeste, na faixa etária dos 55 aos 64 anos, quando é maior a incidência da doença, o diabetes ocupou o terceiro lugar no ranking das principais causas de morte.

As complicações macrovasculares são responsáveis por cerca de 65% das mortes em pacientes portadores de DM-2, além de serem responsáveis por severas co-morbidades, principalmente as que afetam o sistema cardiovascular e cerebrovascular.⁸⁵ Recente

publicação do “*European Guidelines on CVD prevention in clinical practice*” considera os pacientes portadores de DM-2 como indivíduos sob elevado risco cardiovascular.⁸⁶

2 JUSTIFICATIVA

O Diabetes mellitus é uma doença de alta prevalência na população mundial, não sendo diferente no Brasil. Além de apresentar várias complicações, inclusive as incapacitantes, que levam o indivíduo à perda de qualidade de vida e relevantes repercussões socioeconômicas para ele e para a sociedade em geral, é também uma doença de alta mortalidade.

Entre as suas principais complicações, as cardiovasculares são as que causam maior morbidade e mortalidade. Neste estudo, avalia-se o espessamento do complexo médio-intimal como um indicador do início do processo de desenvolvimento da lesão vascular aterosclerótica, principalmente no diabético do tipo 2, e admite-se que sua correlação com outros marcadores inflamatórios pode apoiar a importância de sua detecção precoce como um fator de risco cardiovascular nesse grupo de pacientes.

A detecção precoce, e conseqüente intervenção também precoce, podem prevenir ou retardar o desenvolvimento da doença aterosclerótica no diabético e ajudar a diminuir o risco cardiovascular.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Específico

Determinar o aumento da espessura do complexo médio-intimal nas artérias carótidas em pacientes diabéticos do tipo 2 e sua relação com os níveis séricos da Proteína C reativa de alta sensibilidade e com a microalbuminúria.

3.2 Objetivos Gerais

3.2.1 Determinar a existência de diferença significativa entre os dois grupos de pacientes avaliados em relação a cada uma das variáveis: sexo, faixa etária, IMC e tabagismo. Para cada um dos grupos, verificar se existe ou não diferenças significativas entre as categorias de cada uma das variáveis em relação à média da variável ECMI.

3.2.2 Determinar a presença de co-morbidades (hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana aterosclerótica e doença cérebro-vascular) e correlacionar com a média do ECMI.

3.2.3 Determinar a presença de complicações microvasculares (do tipo neuropatia periférica, retinopatia e úlcera de pé) e correlacionar com a média do ECMI.

3.2.4 Determinar a presença de doença ateromatosa de carótidas, e o grau de estenose das placas, correlacionando com a média do ECMI.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal com amostra de demanda realizada no período de 01 de outubro de 2004 a 30 de abril de 2005, no sentido de determinar a prevalência e o aumento na espessura do complexo médio-intimal das carótidas em pacientes portadores de diabetes mellitus do tipo 2 e sua relação com parâmetros metabólicos e inflamatórios e com as complicações vasculares, sendo um estudo comparativo de casos-controle.

4.2 População Estudada

Foram submetidos ao estudo 118 indivíduos de ambos os sexos, divididos em 2 grupos: o grupo A, composto por 64 indivíduos portadores de diabetes do tipo 2 e o grupo B, composto por 54 indivíduos não-portadores de diabetes (denominado grupo-controle).

Todos os 64 indivíduos do grupo A eram pacientes do Serviço de Endocrinologia do Hospital Agamenon Magalhães, em Recife (PE), de onde foram selecionados em ambulatório e encaminhados ao Serviço de Ecocardiografia e Doppler Vascular do Hospital Jayme da Fonte (CECORDIS), também em Recife (PE), para obtenção da medida da espessura do complexo médio-intimal através da ecografia das carótidas e para coleta de sangue e urina no Laboratório CERPE, também localizado no Hospital Jayme da Fonte, com a finalidade de dosar a PCR-as e a microalbuminúria, respectivamente. Os pacientes, em sua maioria,

oriundos da região metropolitana de Recife, tinham o diagnóstico confirmado de Diabetes mellitus (CID E10.2) e classificados com portadores de DM-2, conforme os critérios estabelecidos pelo The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.^{10,11}

Os pacientes do grupo B (grupo-controle) não tinham diabetes ou outra doença cardiovascular diagnosticada (principalmente hipertensão e DAC) que sabidamente pudesse induzir ao ECMI. Todos os indivíduos desse grupo eram também oriundos da região metropolitana de Recife e faziam parte da clientela do CECORDIS (Serviço de Cardiologia do Hospital Jayme da Fonte) e da ULTRACOR (Clínica de Diagnóstico Cardiovascular) e, de maneira voluntária, foram submetidos ao exame de ecografia das carótidas com o mesmo examinador e com o mesmo equipamento.

4.3 Definição das Variáveis

4.3.1 Idade

A idade variou de 34 a 78 anos, com o valor de referência em anos completados, sendo essa informação expressa pelo paciente e confirmada em documento de identidade.

4.3.2 Sexo

O sexo foi classificado em masculino e feminino, sendo informado pelo paciente e confirmado em documento de identidade.

4.3.3 Índice de Massa Corporal (IMC)

Obtido pelo resultado da razão entre o peso do indivíduo (em Kg) e a sua altura elevada ao quadrado (em metro).

4.3.4 Condição Socioeconômica

A avaliação dessa condição baseou-se na renda mensal familiar em salários mínimos (SM) e classificada em 5 categorias: I (até 1 SM), II (acima de 1 e até 2 SM), III (acima de 2 e até 3 SM), IV (acima de 3 e até 4 SM) e V (acima de 5 SM), sendo o valor do salário mínimo na época equivalente a R\$ 260,00 (duzentos e sessenta reais).

4.3.5 Tempo de Doença Diabética

O tempo de ocorrência da doença foi estabelecido a partir do diagnóstico e estava informado no prontuário do paciente no Serviço de Endocrinologia do Hospital Agamenon Magalhães. Essa informação, nem sempre corresponde ao tempo verdadeiro da doença, visto que existe, sabidamente, um período pré-clínico entre o início da doença e o aparecimento dos sinais e sintomas que levam o indivíduo a procurar atendimento médico especializado. Esse hiato, entre o início da doença e diagnóstico, varia de quatro a sete anos, conforme estudos

epidemiológicos que demonstraram haver, na população de diabéticos, cerca de 30% de indivíduos ainda sem diagnóstico.^{87,88}

4.3.6 Tabagismo

O indivíduo foi categorizado, conforme a sua informação, em não-fumante, fumante ativo e ex-fumante, sendo considerado não-fumante o indivíduo que nunca fumou ou fumou menos de 100 cigarros em toda a sua vida e ex-fumante o indivíduo que suspendeu o hábito de fumar há mais de 06 (seis) meses e manteve-se sob controle até o momento da entrevista.

4.3.7 Presença de Doenças Associadas

4.3.7.1 Hipertensão Arterial Sistêmica

O diagnóstico de hipertensão foi definido pela informação do paciente e pela confirmação do diagnóstico em seu prontuário, conforme os critérios adotados pelo VI Joint National Committee⁸⁹ e IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁹⁰. Os indivíduos foram categorizados em hipertensos e não-hipertensos, sendo que os primeiros poderiam ser normotensos controlados por medicamentos ou hipertensos não-controlados.

4.3.7.2 Doença Aterosclerótica Coronariana

A presença de DAC foi considerada quando constatado em prontuário, ou relatado pelo indivíduo, a realização no passado de cineangiocoronariografia com a confirmação de

lesão coronariana, passado de angioplastia coronariana, revascularização miocárdica e/ou história e uso de medicações específicas para o tratamento de angina do peito.

4.3.7.3 Doença Ateromatosa de Carótidas

Essa doença foi diagnosticada, quando presente, durante a realização da ecografia em qualquer segmento carotídeo avaliado (comum, bifurcação, ramo interno) e classificada em graus (0, 1, 2 e 3), conforme o percentual de estenose estimado pela superposição dos seguintes métodos: planimetria (eco-bidimensional); critérios de Strandness (doppler pulsado) e pelo método ECST⁹¹ (mapeamento de fluxos a cores com power-doppler).

Conforme a presença ou não de placas ateromatosas, a estenose foi classificada como grau 0 (zero), na ausência de doença ateromatosa; grau 1, quando o percentual de estenose era de 1% a 16%; grau 2, quando a estenose era acima de 16% e até 49%; grau 3, quando acima de 49%.

4.3.7.4 Complicações Microvasculares

Foram consideradas a presença de retinopatia, neuropatia periférica (alterações na sensibilidade, dos reflexos e a pesquisa do monofilamento) e úlcera de pé. Para a pesquisa de alteração na sensibilidade, foi considerado positivo quando detectado distúrbios na sensibilidade tátil, térmico-dolorosa e sensibilidade vibratória, isoladamente ou não.

4.4 Medida da Espessura do Complexo Médio-Intimal

A medida da espessura do complexo médio-intimal, obtida através da ecografia das carótidas, correspondeu à distância compreendida entre a superfície luminal da túnica íntima e a face interna da túnica adventícia,^{92, 93} conforme ilustração na **figura 4**.

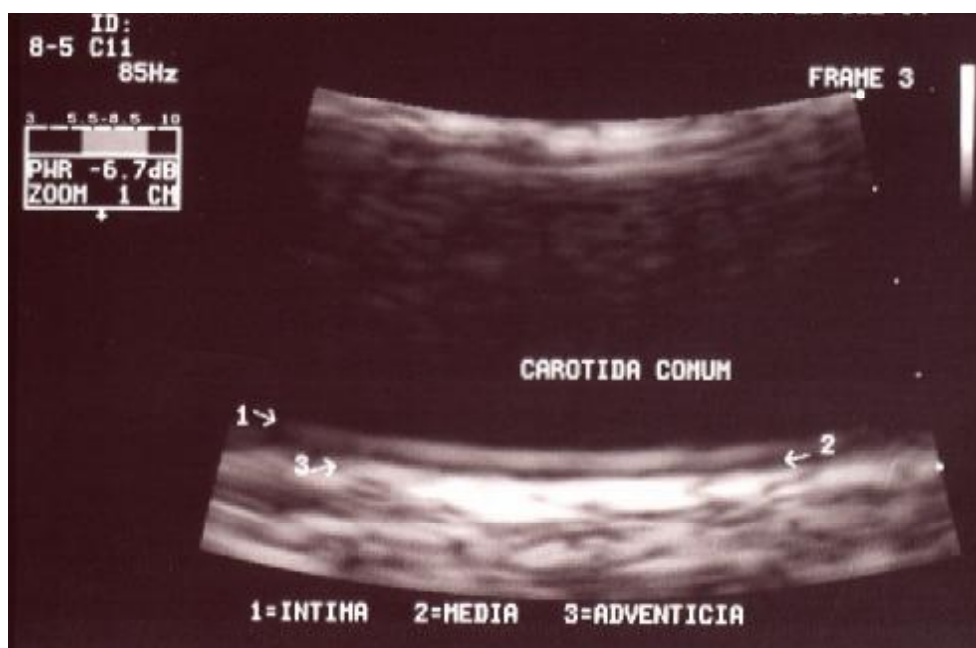


Figura 4 – Ecografia da carótida identificando as 3 túnicas (imagem cedida pela Ultracor, Recife - PE).

4.5 Dosagem da Proteína C-Reativa de Alta Sensibilidade (PCR-as)

Todos os pacientes pertencentes ao grupo A foram submetidos à coleta de amostras de sangue para dosagem da PCR-as através do método de nefelometria. Não foi dosada a PCR-as nos pacientes do grupo B (grupo-controle). Para melhor análise e correlação com o ECMI, os pacientes foram divididos em três categorias: 1) <1mg/L (baixo risco cardiovascular); 2) 1 a 3mg/L (moderado risco cardiovascular) e 3) >3mg/L (elevado risco cardiovascular).^{29, 46}

4.6 Dosagem da Microalbuminúria

Em todos os pacientes do grupo A, foram obtidas amostras da primeira urina da manhã e dosada a microalbuminúria através de imunoturbidimetria, considerando-se normal até 20 mg em 24 horas, o que corresponde a níveis abaixo de 20 mg/L. Em relação a esta variável, não houve grupo-controle.

4.7 Aprovação da Pesquisa em Comitê de Ética em Pesquisa

O projeto desta pesquisa foi apresentado ao Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães da Secretária de Saúde do Estado de Pernambuco – Governo de Pernambuco, tendo sido aprovado na reunião do referido Comitê em 22 de Abril de 2004, conforme normas para pesquisa envolvendo seres humanos, resolução 196/96 (ANEXO 1).

4.8 Seleção de Pacientes e Coleta de Dados

Os pacientes selecionados foram avaliados no período compreendido entre 01 de outubro de 2004 a 30 de abril de 2005, entre os que compareceram para consulta eletiva no ambulatório do Serviço de Endocrinologia do Hospital Agamenon Magalhães, em Recife (PE), e entrevistados e selecionados para a pesquisa por três estudantes de Medicina do nono e décimo período do curso médico, todos da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco, que preencheram os dados da ficha de protocolo (**ANEXO 2**) e encaminharam os pacientes para os serviços que realizaram os exames específicos desta pesquisa, onde assinaram Termo

de Consentimento Livre e Esclarecido (**ANEXO 3**), conforme apresentado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães.

4.9 Equipamentos Utilizados e Padronização de Técnicas

4.9.1 Ecografia das Carótidas

Para realização dos exames de ultra-sonografia das carótidas, foi utilizado equipamento de ultra-som de marca ATL – Apogee 800 plus, pertencente ao Serviço de Ecodopplercardiografia e Ultra-sonografia Vascular do Hospital Jayme da Fonte (Cecordis), sendo utilizado um transdutor linear de frequência multivariável de 4 a 7 MHz (Phillips Medical Systems, Bothell, WA), com capacidade para cálculos e obtenção de medidas de até 0,03 milímetros (0,03mm). Todos os exames (pacientes e grupo-controle) foram realizados pelo mesmo examinador, que não conhecia os resultados das dosagens de PCR-as e microalbuminúria. O paciente foi colocado em decúbito dorsal, com a cabeça estendida e o pescoço voltado levemente para o lado oposto à carótida examinada.⁹² Foram utilizadas as técnicas bi-dimensional, Doppler pulsado e mapeamento de fluxos a cores. Obteve-se a medida da espessura do complexo médio-intimal através de um corte longitudinal da carótida comum, bilateralmente, cerca de 1 a 3 cm antes da bifurcação e em sua parede mais profunda em relação ao transdutor, sendo considerado ECMI o valor máximo de até 1,9 mm, enquanto que uma imagem projetada para o interior do vaso, com espessura maior que 1,9 mm foi considerada como placa aterosclerótica.⁹⁴ Foi medida a distância entre a face interna da camada íntima e a face interna da adventícia na região de maior espessamento e que não

caracterizasse placa, tanto na carótida comum direita como na carótida comum esquerda, considerando-se como resultado final a média entre essas duas medidas obtidas.

4.9.2 Proteína C-Reativa de Alta Sensibilidade (PCR-as)

Realizada no Laboratório Cerpe, localizado no Hospital Jayme da Fonte, sendo coletadas amostras de sangue para análise por técnicos do laboratório, sempre no período matinal, sem necessidade de instituição de jejum e com o paciente sentado, sendo retirada uma quantidade de 4 ml de sangue, analisada por nefelometria em equipamento BM2 Dade Behring-Germany, utilizando-se reagente CardioPhase* hsCRP. O limite mínimo para detecção da PCR-as por esse método foi 0,08 mg/L.

4.9.3 Microalbuminúria

Amostras de urina coletadas no Laboratório Cerpe, localizado no Hospital Jayme da Fonte, analisadas por imunoturbidimetria em equipamento Advia 1650-Bayer-Germany. Foi coletada uma única amostra de urina no período matinal (pós-noturna), orientando-se os pacientes a não urinar após o despertar e até a hora da coleta. O limite mínimo para detecção da microalbuminúria por esse método foi 0,01 mg/L.

4.10 Análise Estatística

Para análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas e percentuais uni e bivariadas, e medidas estatísticas como valor mínimo, valor máximo, média e desvio (técnicas de estatística descritiva). Foram utilizados também técnicas de estatística inferencial: Teste t-Student, para variâncias de iguais ou desiguais, Teste F (ANOVA), Teste Qui-quadrado de igualdade de proporções ou o Teste Exato de Fisher, quando as condições para utilização do Teste Qui-quadrado não foram verificadas.

Destaca-se que a verificação da hipótese de igualdade de variâncias entre os grupos ou categorias de uma variável foi realizada através do Teste F de Levene (técnicas de estatística inferencial).

Os dados foram digitados e processados no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5,0%.

5. RESULTADOS

O grupo A (pacientes diabéticos) era composto por 64 indivíduos (54,2%) e o grupo B (controle), por 54 indivíduos (45,8%) saudáveis, sem diabetes ou doenças associadas como HAS e DAC ou outras que pudessem interferir no ECMI, conforme se ilustra no **gráfico 1**.

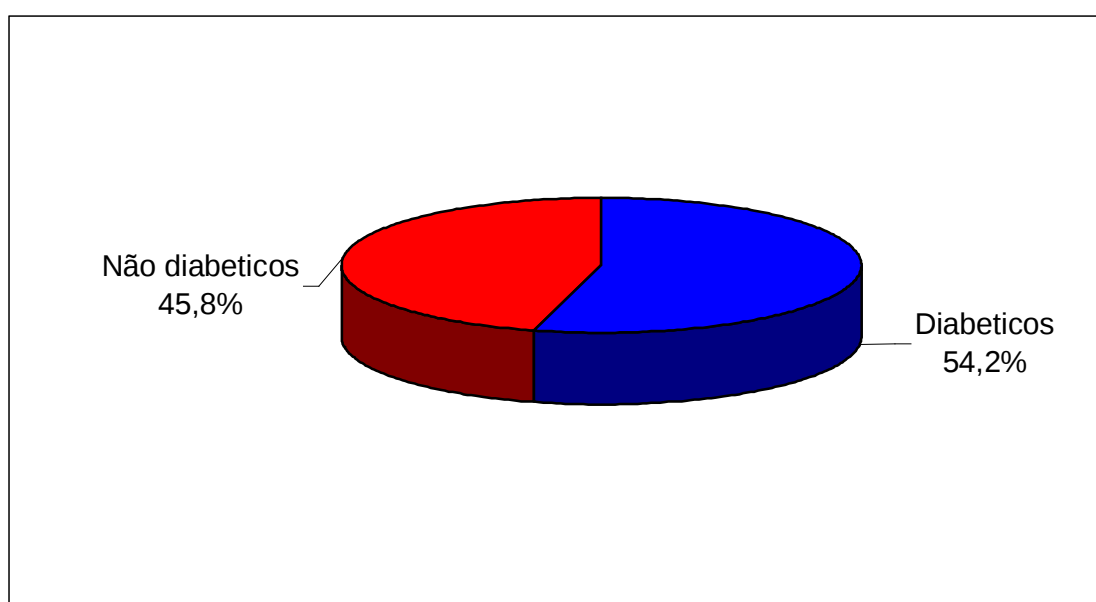


Gráfico 1 - Distribuição da população estudada conforme os grupos.

5.1 Estudo das Variáveis Entre Indivíduos dos Dois Grupos

5.1.1 Características Basais (Sexo, Idade, IMC e Tabagismo)

A maioria dos participantes da pesquisa era do sexo feminino (62,7%). A idade variou de 34 anos a 78 anos com média de 54,11 no grupo A e 57,98 no grupo B, sendo que aproximadamente metade (51,7%) dos participantes tinha até 59 anos e o restante 60 anos ou

mais; verifica-se que a média da idade foi um pouco mais elevada entre os indivíduos não diabéticos do que entre os diabéticos, sem diferença significativa entre os dois grupos ($p > 0,05$). O IMC foi considerado alto para a maioria dos participantes (67,8%), observando-se médias mais elevadas entre os pacientes do grupo de diabéticos do que entre os não-diabéticos, porém sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,075$). Em relação ao tabagismo, aproximadamente 75,4% dos participantes nunca tinham fumado. Apenas 8,5% eram fumantes na data da pesquisa, sendo que 16,1% eram ex-fumantes (**tabelas 1 e 2**).

Tabela 1 – Características basais da população estudada (sexo, idade, IMC e tabagismo)

Variável	Grupo A		Grupo B		Total		Valor de p	OR (IC de 95,0%)
	Diabéticos		Não diabéticos		(A + B)			
	N	%	N	%	N	%		
· Sexo								
Feminino	39	60,9	35	64,8	74	62,7	p ⁽¹⁾ = 0,664	**
Masculino	25	39,1	19	35,2	44	37,3		
TOTAL	64	100,0	54	100,0	118	100,0		
· Faixa etária (anos)								
Até 59	32	50,0	29	53,7	61	51,7	p ⁽¹⁾ = 0,688	**
60 ou mais	32	50,0	25	46,3	57	48,3		
TOTAL	64	100,0	54	100,0	118	100,0		
· IMC (kg/m ²)								
Alto (>25)	47	73,4	33	61,1	80	67,8	p ⁽¹⁾ = 0,153	1,76 (0,80 a 3,83)
Normal (até 25)	17	26,6	21	38,9	38	32,2		
TOTAL	64	100,0	54	100,0	118	100,0		
· Habito tabagismo								
Nunca fumou	47	73,4	42	77,8	89	75,4	p ⁽¹⁾ = 0,686	1,11 (0,30 a 4,14)
Ex- fumante	12	18,8	7	13,0	19	16,1		
Fumante	5	7,8	5	9,3	10	8,5		
TOTAL	64	100,0	54	100,0	118	100,0		1,00 (0,36 a 8,08)

Notas: (*) – Diferença significativa ao nível de 5,0%; (**) – Não foi determinado porque o sexo e a faixa etária não foram escolhas aleatórias; (1) – Através do teste Qui-quadrado.

5.1.2 Avaliação do ECMI

Em relação à variável ECMI, as médias foram mais elevadas entre os pacientes do grupo de diabéticos do que não diabéticos ($p < 0,001$), conforme mostradas na **tabela 2** e exemplificado nas **figuras 5 e 6**. Enquanto no grupo A a média do ECMI situou-se em torno de 0,96 mm, no grupo B a média foi menor, em torno de 0,74 mm (**gráfico 2**).

As médias do ECMI segundo cada uma das variáveis (faixa etária, sexo e IMC), incluindo resultados comparativos entre cada um dos grupos, estão representados na **tabela 3**. Verifica-se que em relação à idade, e classificando os indivíduos por faixa etária, em ambos os grupos o valor do ECMI foi mais elevado entre os pacientes com mais de 60 anos do que entre os que tinham até 59 anos ($p < 0,05$), conforme ilustrado no **gráfico 3**. Quanto ao sexo e ao IMC não houve diferença significativa quanto às médias referentes ao ECMI nos dois grupos ($p > 0,05$) sendo, porém, correspondentemente mais elevado entre os pesquisados do grupo A do que entre os do grupo B, para ambas as variáveis.

A **tabela 4** apresenta os valores da correlação de Pearson entre o ECMI e a idade em ambos os grupos que mostra significância estatística ($p < 0,05$), embora não muito elevada. Através de uma regressão linear (equações 1 e 2), onde ECMI é a variável dependente e a idade a variável independente, verifica-se, com os dados dessa amostra, que a progressão anual do ECMI nos indivíduos do grupo A foi em média 0,0067 mm/ano, enquanto nos indivíduos do grupo B o aumento foi menor, em média 0,0052 mm/ano. Os **gráficos 4 e 5** apresentam as medidas de dispersão do ECMI para a idade, em ambos os grupos.

Quadro 1 – Equações de regressão linear para ECMI/Idade

$$\text{ECMI}_{\text{estimado}} (\text{Grupo A}) = 0,572 + 0,0067 \cdot \text{Idade} \quad (1)$$

$$\text{ECMI}_{\text{estimado}} (\text{Grupo B}) = 0,443 + 0,0052 \cdot \text{Idade} \quad (2)$$

Tabela 2 – Características basais: idade, IMC e ECMI

Variáveis	Grupo		Valor de p
	Diabéticos (grupo A) Media ± D.P	Não diabéticos (grupo B) Media ± D.P	
· Idade (anos)	54,11 ± 9,20 (34,00 – 74,00)	57,98 ± 12,31 (37,00 – 78,00)	p ⁽¹⁾ = 0,669
· IMC (Kg/m ²)	27,61 ± 4,78 (18,25 – 44,86)	26,10 ± 4,23 (17,47 – 42,06)	p ⁽²⁾ = 0,075
· ECMI (mm)	0,96 ± 0,18 (0,62 – 1,51)	0,74 ± 0,12 (0,56 – 1,08)	p ⁽¹⁾ < 0,001*

Notas: (*) – Diferença significativa ao nível de 5,0%; (1) – Através do teste t-Student com variâncias desiguais; (2) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Tabela 3 – Características basais x ECMI segundo os grupos

Variável	Diabéticos (grupo A) Media ± D.P	Não diabéticos (grupo B) Media ± D.P
· Faixa etária (em anos)		
Até 59	0,90 ± 0,18 (0,63 – 1,51)	0,68 ± 0,08 (0,56 – 0,90)
60 ou mais	1,01 ± 0,16 (0,62 – 1,31)	0,81 ± 0,13 (0,61 – 1,08)
Valor de p	p ⁽¹⁾ 0,010*	p ⁽²⁾ < 0,001*
· Sexo		
Feminino	0,96 ± 0,15 (0,62 – 1,21)	0,74 ± 0,13 (0,56 – 1,06)
Masculino	0,96 ± 0,21 (0,63 – 1,51)	0,75 ± 0,11 (0,61 – 1,08)
Valor de p	p ⁽²⁾ = 0,976	p ⁽²⁾ = 0,713
· IMC		
Alto (>25)	0,93 ± 0,16 (0,62 – 1,31)	0,75 ± 0,11 (0,59 – 1,06)
Normal (até 25)	1,02 ± 0,21 (0,68 – 1,51)	0,74 ± 0,15 (0,56 – 1,08)
Valor de p	p ⁽²⁾ = 0,066	p ⁽²⁾ = 0,882

Notas: (*) – Diferença significativa ao nível de 5,0%; (1) – Através do teste t-Student com variâncias desiguais; (2) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Tabela 4 – Correlação de Pearson entre o ECMI e a idade segundo os grupos

Valores	Grupo A Diabéticos	Grupo B Não diabéticos
Valor de r	r = 0,394	r = 0,520
Valor de p	p = 0,005	p < 0,001

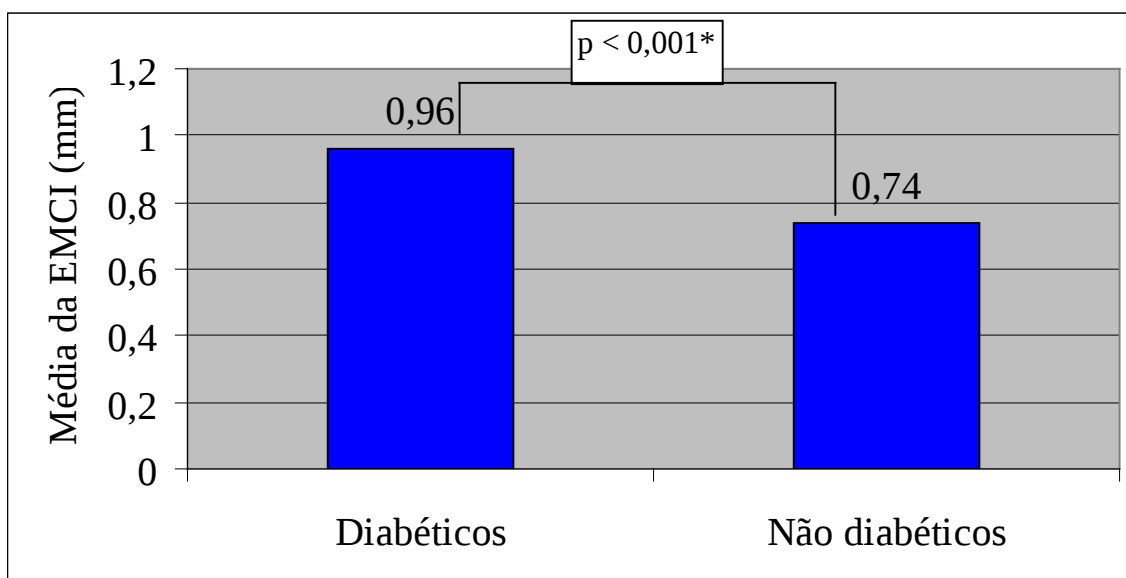


Gráfico 2 – Médias do EMCI segundo os grupos

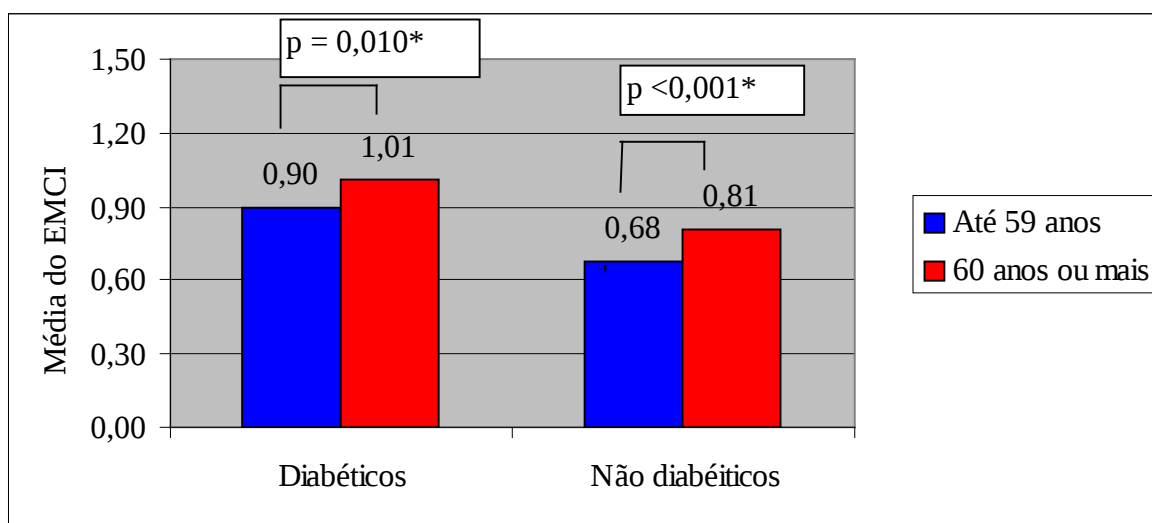


Gráfico 3 – Médias do EMCI por grupo, segundo a faixa etária

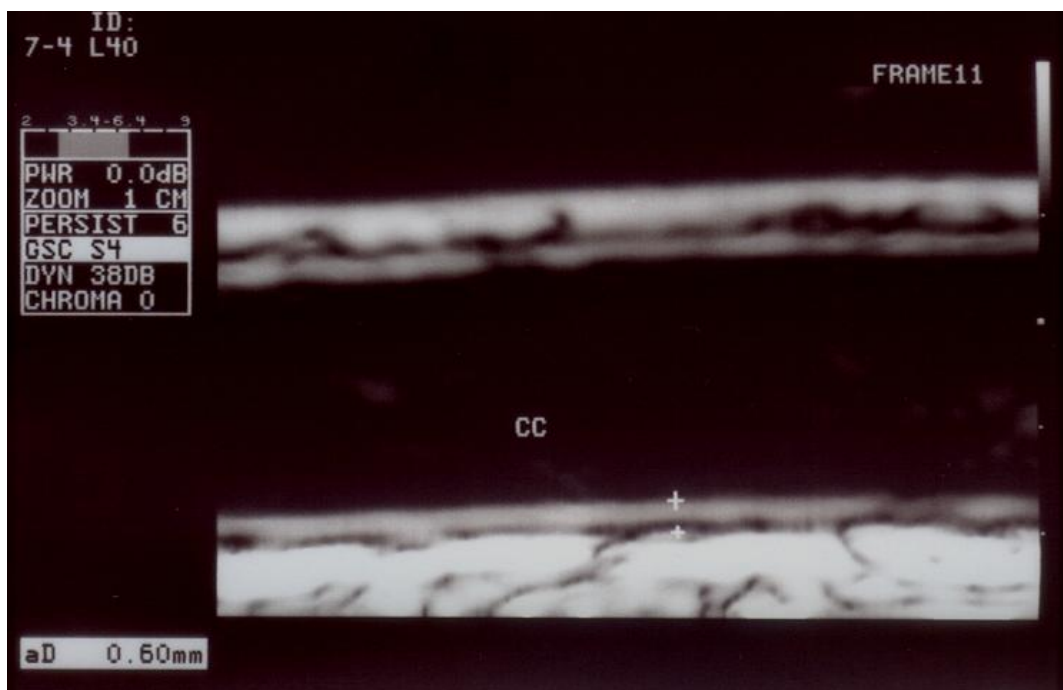


Figura 5 – Espessura normal do complexo médio-intimal da carótida, compreendido entre as duas marcas de sinal (+).

Nota: imagem da carótida comum (CC) de um paciente do grupo-controle.

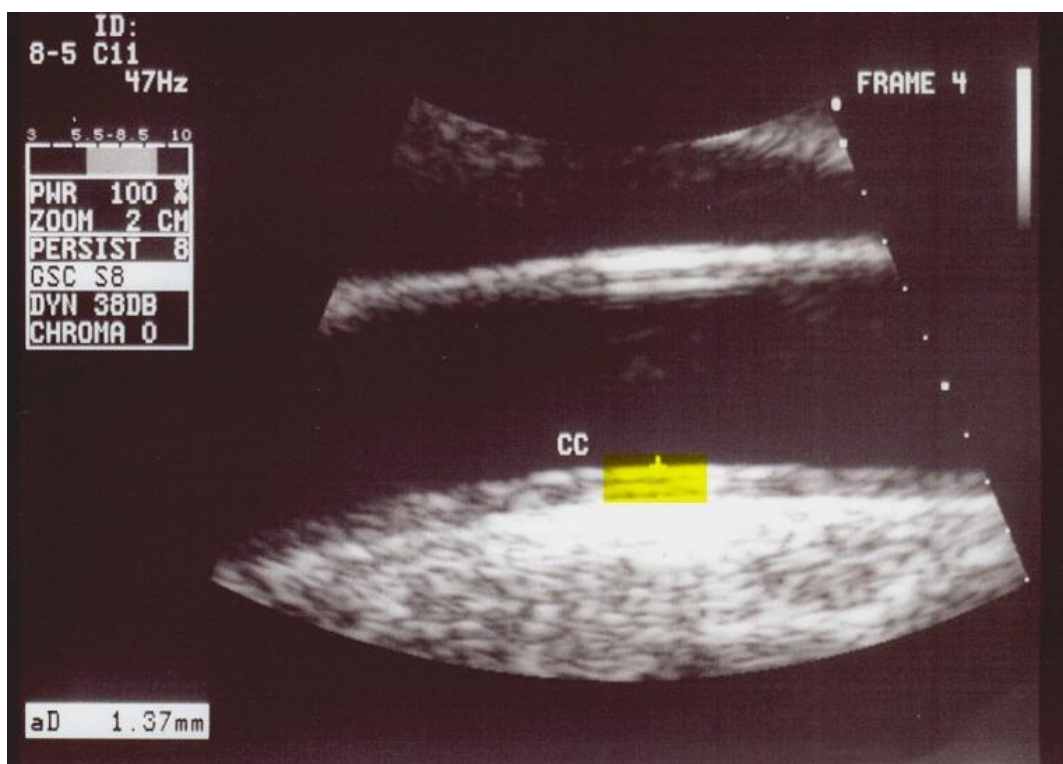


Figura 6 – Espessura aumentada do complexo médio-intimal da carótida.

Nota: imagem da carótida comum (CC) de um paciente do grupo A (diabéticos). O destaque em amarelo (e entre o sinal +) delimita os limites do complexo médio intimal.

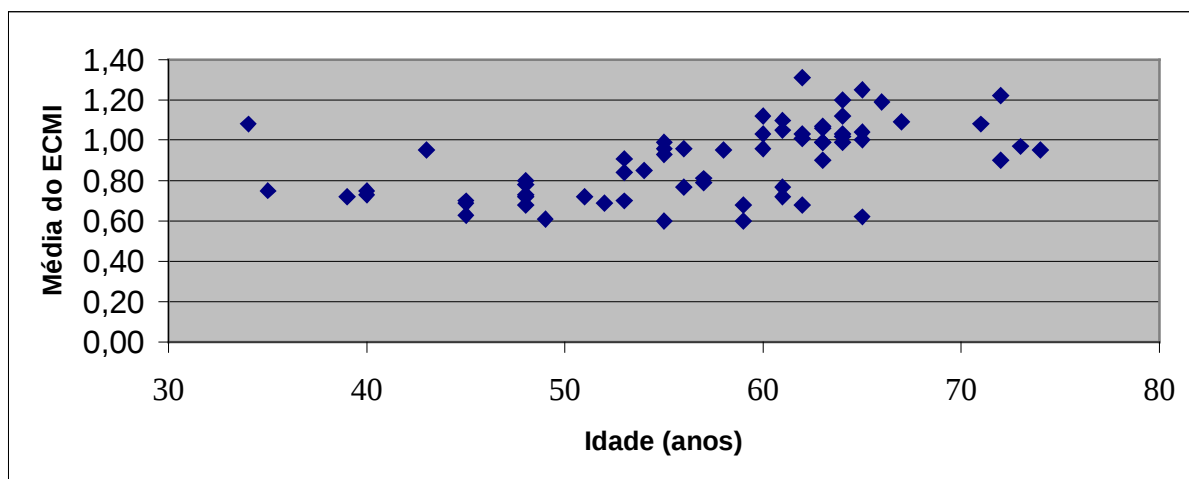


Gráfico 4 – Dispersão das medidas da idade versus EMCI no grupo de diabéticos

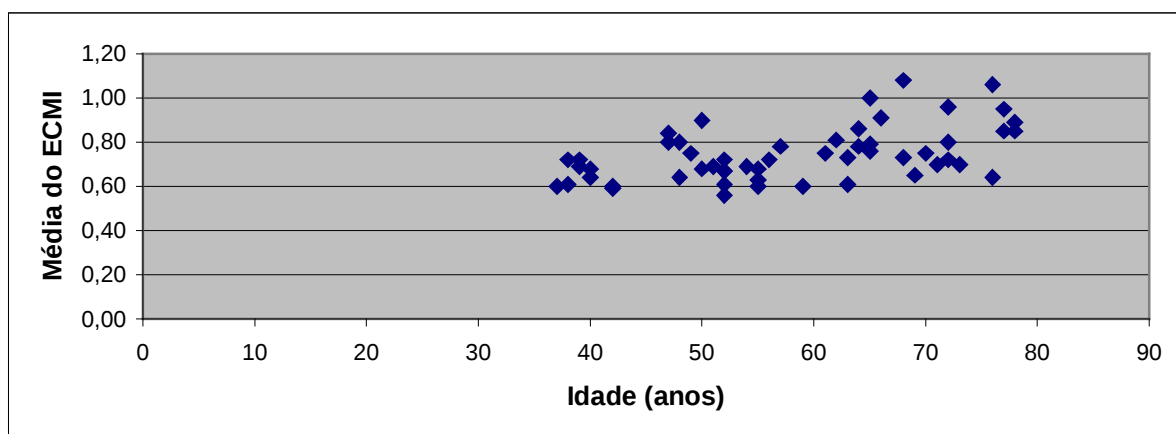


Gráfico 5 – Dispersão das medidas da idade versus EMCI no grupo de não-diabéticos

5.1.3 Doença Ateromatosa de Carótidas

A presença de doença ateromatosa de carótidas, conforme podemos observar na **tabela 5**, ocorreu em 43,8% dos pacientes do grupo A e em 20,4% dos pacientes do grupo B. No **gráfico 6** podemos observar que o grau de estenose também foi mais elevado entre os diabéticos do que entre os não-diabéticos (visto que o percentual de pacientes com grau 0 foi mais elevado entre os não-diabéticos do que entre os diabéticos). O contrário ocorreu com os graus de estenose 1, 2 e 3, que apresentaram maior incidência entre os diabéticos do que

entre os não-diabéticos, diferenças essas que se revelam significante entre os grupos ao nível de 5,0% conforme indica o valor de p ($p < 0,005$) e os valores dos OR (embora apenas um dos intervalos para o OR exclua o valor 1,00). Ainda na **tabela 5** podemos constatar que presença de placas ateromatosas foi mais elevada entre os diabéticos do que entre os não diabéticos (7,8% *versus* 0,0% em carótida comum, $p > 0,05$; 37,5% *versus* 18,5% em nível de bifurcação, $p < 0,05$ e 17,3% *versus* 3,7% em carótida interna, $p < 0,05$), também ilustrado nos **gráficos 7 e 8**. Ainda em relação à presença de placas, o ECMI aumentou com o grau da estenose em ambos os grupos ($p < 0,001$ para o grupo A e $p = 0,039$ para o grupo B). Através dos testes de comparações pareadas de Tukey, comprova-se diferença significante do grau 0 com cada uma das outras duas categorias (**tabela 6 e gráfico 9**).

Tabela 5 – Prevalência de doença ateromatosa de carótidas e grau de estenose das placas

Variáveis de estudo	Grupo A Diabéticos		Grupo B Não diabéticos		(A + B) Grupo total		Valor de p	OR (IC de 95.0%)
	n	%	N	%	N	%		
· Grau de estenose								
0	36	56,2	43	79,6	79	66,9	p ⁽¹⁾ = 0,026*	1,00
1	14	21,9	6	11,1	20	16,9		2,79
2 e 3	14	21,9	5	9,3	19	16,1		(0,97 a 8,00)
TOTAL	64	100,0	54	100,0	118	100,0		3,34 (1,10 a 10,18)
· Placas – carótidas comum								
Sim	5	7,8	-	-	5	4,2	p ⁽²⁾ = 0,062	**
Não	59	92,2	54	100,0	113	95,8		
TOTAL	64	100,0	54	100,0	118	100,0		
· Placas - bifurcação								
Sim	24	37,5	10	18,5	34	28,8	p ⁽¹⁾ = 0,023*	2,64
Não	40	62,5	44	81,5	84	71,2		(1,12 a 6,19)
TOTAL	64	100,0	54	100,0	118	100,0		1,00
· Placas - carótida interna								
Sim	11	17,2	2	3,7	13	11,0	p ⁽¹⁾ = 0,020*	5,40
Não	53	82,8	52	96,3	105	89,0		(1,14 a 25,54)
TOTAL	64	100,0	54	100,0	118	100,0		1,00

Notas: (*) – Diferença significante ao nível de 5,0%; (**) – Não foi determinado devido à ocorrência de frequência nula; (1) – Através do teste Qui-quadrado de Pearson; (2) – Através do teste Exato de Fisher.

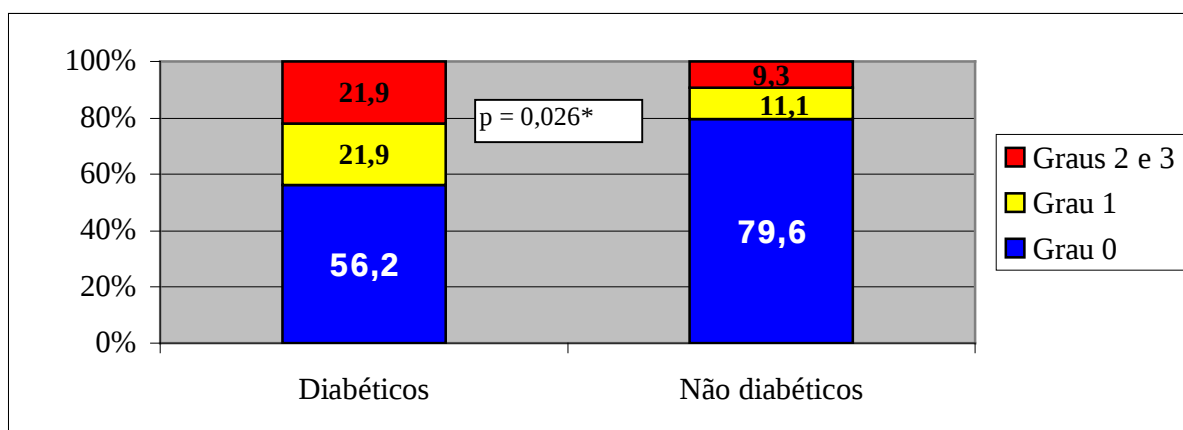


Gráfico 6 – Frequência e percentual do grau da estenose.

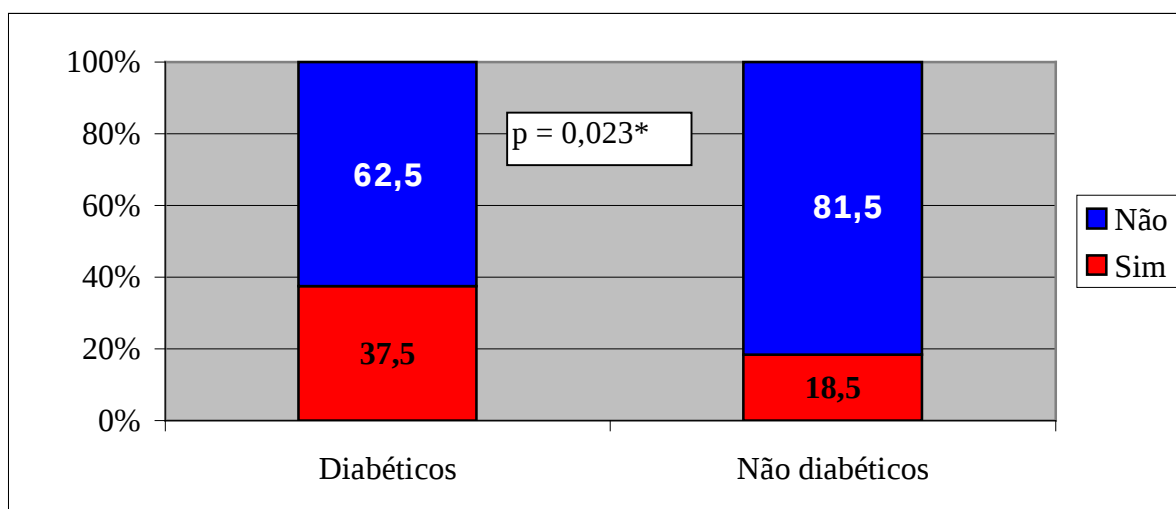


Gráfico 7 – Frequência e percentual de placas em nível de bifurcação.

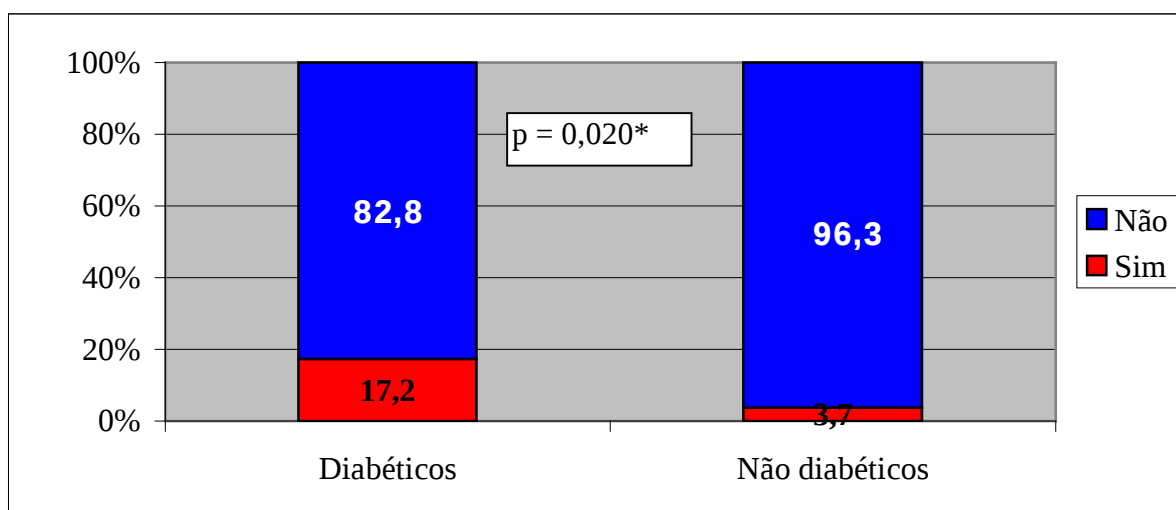


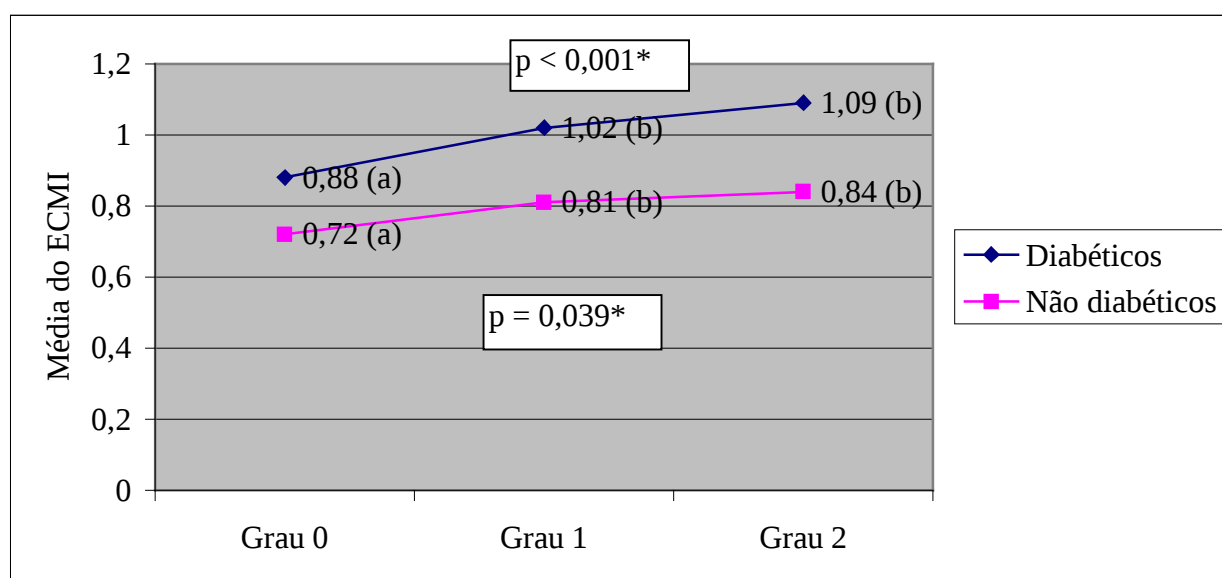
Gráfico 8 – Frequência e percentual de placas em nível de carótida interna.

Tabela 6 – Médias do ECMI segundo o grau de estenose

Grau da estenose	Grupo - A Diabéticos	Grupo B - Não diabéticos
	Media $\pm$ D.P	Media $\pm$ D.P
0	0,88 ^(a) $\pm$ 0,14 (0,63 – 1,19)	0,72 ^(a) $\pm$ 0,10 (0,56 – 1,06)
1	1,02 ^(b) $\pm$ 0,10 (0,84 – 1,20)	0,81 ^(b) $\pm$ 0,18 (0,60 – 1,00)
2 e 3	1,09 ^(b) $\pm$ 0,21 (0,62 – 1,51)	0,84 ^(b) $\pm$ 0,17 (0,65 – 1,08)
Valor de p	p ⁽¹⁾ < 0,001*	

Notas: (*) – Diferença significativa ao nível de 5,0%; (1) – Através do teste F (ANOVA).

Obs: Letras distintas entre parênteses indica diferença significativa entre as categorias correspondentes.

**Gráfico 9 – ECMI x Graus de estenose, em ambos os grupos**

Obs: As letras entre parênteses indicam diferenças significantes ao nível de 5,0% entre os graus de estenose em relação à média do ECMI por grupo

5.2 Estudo de Variáveis do Grupo de diabéticos

5.2.1 Tempo de Duração do Diabetes, PCR-as e Microalbuminúria

A **tabela 7** apresenta as características basais dos pacientes diabéticos, em relação a PCR-as, microalbuminúria e tempo de diabetes. Através do desvio padrão, verifica-se uma variabilidade bastante elevada para PCR-as e microalbuminúria, desde que as referidas medidas foram superiores aos valores da média. Apenas 14,1% dos pacientes tinham PCR-as

menor que 1 mg/L (risco cardiovascular leve), enquanto que a maioria tinha PCR-as igual ou maior que 1 mg/L, sendo 45,3% entre 1 e 3 mg/L e 40,6% acima de 3 mg/L, portanto considerados como moderado e alto risco cardiovascular, respectivamente. Já em relação à microalbuminúria, a maioria dos pacientes (62,5%) apresentava valores dentro da normalidade; aproximadamente metade (51,6%) dos pacientes tinha menos de 10 anos de diabetes e 48,4% tinha 10 ou mais anos de diagnóstico da doença (**tabela 8**).

Tabela 7 – PCR-as, microalbuminúria e tempo de duração da diabetes

Variável	Média ± D.P
• PCR (mg/l)	4,67 ± 6,69 (0,80 – 36,90)
• Microalbuminúria (mg/l)	111,80 ± 352,37 (0,00 – 2102,80)
• Tempo de diabetes (anos)	9,88 ± 6,18 (1,00 – 30,00)

Tabela 8 – Características basais do grupo de pacientes diabéticos

Variável	N	%
• PCR (mg/L)		
< 1	9	14,1
1 a 3	29	45,3
> 3	26	40,6
TOTAL	64	100,0
• Microalbuminúria		
Elevado (≥ 20 mg/L)	24	37,5
Normal (< 20 mg/L)	40	62,5
TOTAL	64	100,0
• Tempo de diabetes (em anos)		
< 10	33	51,6
10 a 30	31	48,4
TOTAL	64	100,0
• HAS		
Sim	32	50,0
Não	32	50,0
TOTAL	64	100,0
• DAC (Doença Aterosclerótica Coronariana)		
Sim	5	7,8
Não	59	92,2
TOTAL	64	100,0

A média do ECMI (**tabela 9**) variou de 0,92 a 0,97 mm entre as categorias de risco cardiovascular da variável PCR-as, porém sem diferença significativa ($p > 0,05$). Entre os pacientes com microalbuminúria elevada, a média da variável ECMI foi 0,04 milímetros mais elevada do que entre os que tinham a microalbuminúria normal, mas também sem diferença significativa ($p > 0,05$). Quanto ao tempo de duração da doença, a média da variável ECMI foi mais elevada entre os pacientes com 10 ou mais anos de diabetes do que entre os que tinham menos de 10 anos ($p < 0,05$), conforme ilustrado no **gráfico 10**.

Tabela 9 – PCR, microalbuminúria e tempo de diabetes x ECMI

Variáveis do estudo	· ECMI
· PCR (mg/L)	Média ± DP (mm)
< 1	0,92 ± 0,14 (0,73 – 1,10)
1 a 3	0,96 ± 0,22 (0,62 – 1,51)
> 3	0,97 ± 0,68 (0,68 – 1,20)
Valor de p	$p^{(1)} = 0,809$
· Microalbuminúria	
Elevado (≥ 20 mg/L)	0,98 ± 0,20 (0,68 – 1,51)
Normal (< 20 mg/L)	0,94 ± 0,16 (0,62 – 1,31)
Valor de p	$p^{(2)} = 0,459$
· Tempo de diabetes	
< 10 anos	0,92 ± 0,18 (0,62 – 1,22)
10 ou mais	1,00 ± 0,17 (0,73 – 1,51)
Valor de p	$p^{(1)} = 0,047^*$

Notas: (1) – Através do teste F (ANOVA); (2) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

5.2.2 Complicações Microvasculares

Entre os pacientes do grupo de diabéticos (grupo A), a retinopatia ocorreu em 35,9%, enquanto que a ocorrência de neuropatia periférica foi observada em 71,9% (alterações de sensibilidade em 57,8%, as alterações nos reflexos em 37,5% e teste do monofilamento positivo em 37,5%) e a presença de úlcera no pé foi constatada em 18,7% (**tabela 10**).

Tabela 10 – Incidência de complicações microvasculares no grupo de diabéticos

Variável	N	%
• Retinopatia		
Sim	23	35,9
Não	41	64,1
TOTAL	64	100,0
• Neuropatia periférica (conjunto de alterações)		
Sim	46	71,9
Não	18	28,1
TOTAL	64	100,0
• Neuropatia periférica (alterações de sensibilidade)		
Sim	37	57,8
Não	27	42,2
TOTAL	64	100,0
• Neuropatia periférica (alterações dos reflexos)		
Sim	24	37,5
Não	40	62,5
TOTAL	64	100,0
• Neuropatia periférica (teste do monofilamento)		
Positivo	24	37,5
Negativo	40	62,5
TOTAL	64	100,0
• Úlcera no pé		
Sim	12	18,7
Não	52	81,3
TOTAL	64	100,0

As médias da variável ECMI, segundo a presença ou ausência de cada uma das complicações microvasculares, podem ser observadas na **tabela 11**, onde se constata não ter havido diferença significativa entre os pacientes que apresentavam retinopatia e os que não apresentavam esta complicação ($p=0,758$), bem como em relação à presença ou não da úlcera de pé ($p=0,38$). Quanto à ocorrência de neuropatia periférica, apenas naqueles que apresentavam alterações da sensibilidade houve diferença significativa em relação às médias do ECMI ($p=0,035$), quando comparados aos que não tinham essas alterações (**gráfico 11**), sendo considerado para esta variável a presença de quaisquer das alterações de sensibilidade pesquisadas (táctil, vibratória ou térmico e dolorosa).

Tabela 11 – ECMI x complicações microvasculares e co-morbidades

Variável	ECMI
· Hipertensão (HAS)	
Sim	0,95 ± 0,16 (0,62 – 1,25)
Não	0,96 ± 0,20 (0,63 – 1,51)
Valor de p	P ⁽¹⁾ = 0,735
· Doença coronariana	
Sim	1,03 ± 0,07 (0,95 – 1,12)
Não	0,95 ± 0,18 (0,62 – 1,51)
Valor de p	P ⁽¹⁾ = 0,363
· Retinopatia	
Sim	0,97 ± 0,15 (0,72 – 1,22)
Não	0,95 ± 0,20 (0,62 – 1,51)
Valor de p	P ⁽¹⁾ = 0,758
· Neuropatia periférica	
Sim	0,98 ± 0,18 (0,63 – 1,51)
Não	0,91 ± 0,16 (0,62 – 1,12)
Valor de p	P ⁽¹⁾ = 0,162
· Alterações da sensibilidade	
Sim	1,00 ± 0,19 (0,63 – 1,51)
Não	0,90 ± 0,15 (0,62 – 1,12)
Valor de p	P ⁽¹⁾ = 0,035*
· Alteração dos reflexos	
Sim	1,00 ± 0,18 (0,69 – 1,51)
Não	0,93 ± 0,17 (0,62 – 1,31)
Valor de p	P ⁽¹⁾ = 0,102
· Teste do monofilamento	
Positivo	0,99 ± 0,19 (0,72 – 1,51)
Negativo	0,94 ± 0,17 (0,62 – 1,22)
Valor de p	P ⁽¹⁾ = 0,247
· Úlcera no pé	
Sim	0,92 ± 0,15 (0,72 – 1,20)
Não	0,97 ± 0,18 (0,62 – 1,51)
Valor de p	P ⁽¹⁾ = 0,386

Notas: (*) – Diferença significativa ao nível de 5,0%; (1) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

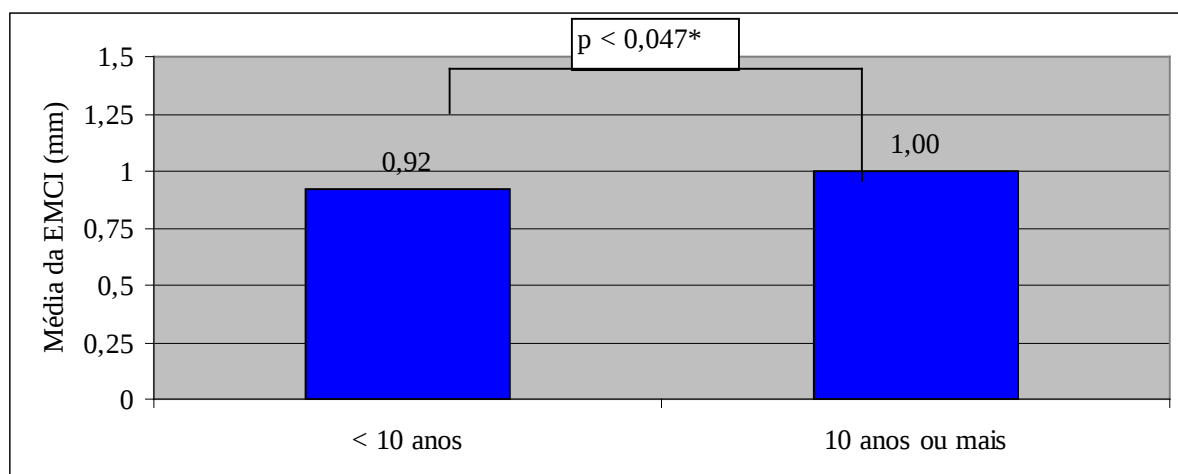


Gráfico 10 – Médias do EMCI segundo o tempo de diabetes

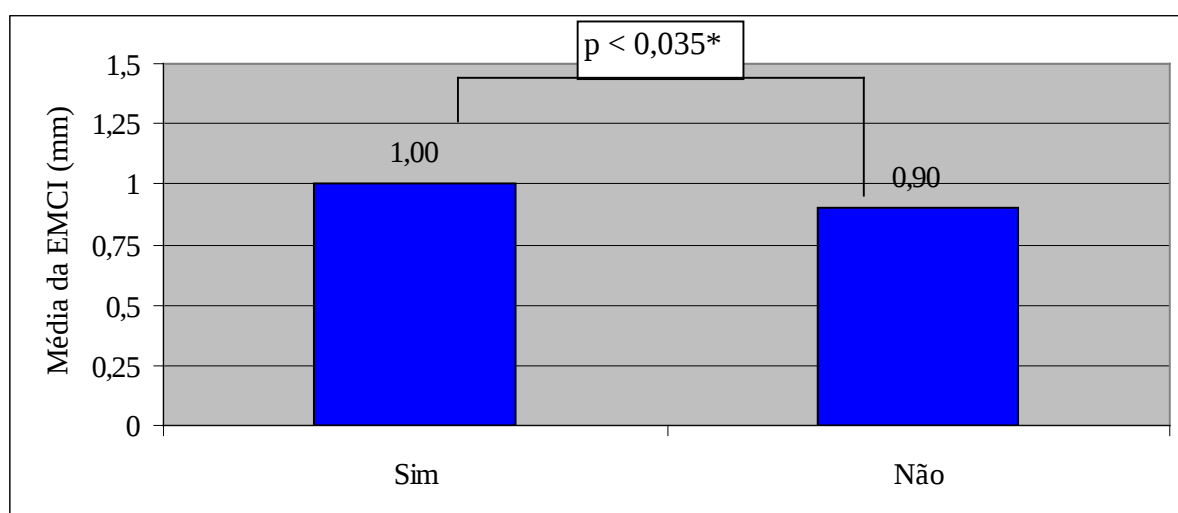


Gráfico 11 –EMCI x Alterações da sensibilidade no grupo de diabéticos.

5.2.3 Co-Morbidades

Exatamente metade dos pacientes eram hipertensos, enquanto que a ocorrência de doença coronariana foi constatada em apenas 7,8% dos pacientes do grupo de diabéticos (**tabela 8**). O ECMI foi praticamente igual entre os pacientes com e sem HAS enquanto que entre os portadores de DAC as médias foram mais elevadas, porém sem diferença significativa ($p > 0,05$), conforme mostra os dados da **tabela 11**.

6 DISCUSSÃO

A ocorrência do ECMI em pacientes portadores de diabetes tipo 2 tem sido amplamente demonstrada em diversos estudos.^{71-74, 97} A presença de níveis aumentados de PCR-as^{50,99} e a presença da microalbuminúria^{58,59} também são bem estabelecidas nos pacientes diabéticos. Todavia, a correlação entre uma maior expressão do ECMI com o aumento da PCR-as e com os níveis da microalbuminúria tem demonstrado resultados conflitantes, principalmente quando corrigidos para os fatores de risco adicional como tabagismo, sexo, idade, IMC e outros marcadores inflamatórios.⁴³

Este estudo demonstrou a ocorrência do ECMI em pacientes portadores de Diabetes mellitus do tipo 2 quando comparados a um grupo-controle de pacientes aparentemente saudáveis. O ECMI representa um marcador de risco cardiovascular, visto que decorre de um processo de disfunção endotelial, base fisiopatológica do processo inicial da aterosclerose⁹⁵ e devido à estreita correlação entre as lesões ateroscleróticas das carótidas e a DAC⁹⁶.

Apesar de termos verificado médias do ECMI proporcionalmente aumentadas entre as categorias de risco cardiovascular estabelecidas para a PCR-as (leve, moderado e alto), não obtivemos uma correlação significativa entre um maior grau de ECMI e os valores da PCR-as. O mesmo resultado foi encontrado por Leinonen⁷⁰ e Sigurdardottir⁹⁸, enquanto que, ao contrário, Hayaishi-Okano et al⁹⁹ encontraram forte correlação entre o aumento na concentração sérica de PCR-as e uma maior expressão do ECMI.

A *microalbuminúria* é considerada um *forte preditor de subsequente doença vascular aterosclerótica*,⁵⁹ enquanto que a constatação do ECMI, através da ecografia de carótidas, tem sido descrita como uma observação que reflete a *lesão histopatológica inicial da aterosclerose*.¹⁰⁰ Neste estudo, a maioria dos indivíduos diabéticos apresentou valores de microalbuminúria menor que 20 mg/L, enquanto que aqueles que apresentaram níveis

elevados tiveram uma variabilidade muito grande, o que consideramos ser este resultado, e também o pequeno número de indivíduos nesta condição, os fatores prováveis que nos levaram a não encontrar uma correlação significativa com o ECMI, apesar de termos observado uma média do ECMI discretamente maior entre os que apresentaram essa anormalidade. Outros autores, como Jadhav e Kadam⁶⁰ e Yokoyama et al³⁰, encontraram uma forte correlação entre valores da microalbuminúria e uma maior expressão do ECMI, porém o universo de pacientes observado foi bem maior em ambos os estudos ($n=301$ e $n=306$, respectivamente). Por outro lado, Mykkanen et al¹⁰¹ realizando um estudo populacional com um grande número de indivíduos ($n= 991$ em uma população de diabéticos e $n= 450$ para os não-diabéticos), todos apresentando microalbuminúria, encontraram uma significativa correlação entre o ECMI e a microalbuminúria nos pacientes não-diabéticos, mas não encontraram correlação significativa nos diabéticos.

A correlação entre o ECMI e a presença de complicações microvasculares foi observada por Visoná et al.⁷⁵ Apesar de termos observado uma maior expressão do ECMI em pacientes complicados por retinopatia e neuropatia periférica, apenas naqueles com alterações da sensibilidade é que constatamos significância estatística ($p < 0,05$). Curiosamente, ao contrário dos demais, os pacientes portadores de úlcera de pé apresentaram menor expressão do ECMI do que aqueles sem essa complicação, embora também sem significância estatística.

No grupo de diabéticos, a correlação entre o ECMI e as co-morbidades (como HAS e DAC) não foi significativa, embora as médias estivessem elevadas, quando comparadas aos pacientes não-diabéticos, o que parece indicar que o Diabetes é o fator de indução do ECMI de maior relevância. Outros autores demonstraram correlação positiva tanto entre ECMI e HAS^{43,90,102} quanto entre ECMI e DAC,^{78,79} ressaltando-se porém, que em nenhum desses estudos a base da população estudada era de pacientes diabéticos. Ademais, em relação aos portadores de DAC associada, o ECMI foi observado em 100% dos indivíduos, porém o

pequeno universo de pacientes nessa condição ($n=5$) seja, talvez, a explicação para a ausência de forte correlação. Acreditamos também que, por ser o diabetes um forte fator de indução do ECMI, diferenças estatísticas possam ser atenuadas quando essas patologias estão associadas.

Chama atenção, também, a maior incidência de doença ateromatosa de carótidas no grupo A, bem como uma maior expressão do ECMI proporcionalmente ao grau de estenose verificada em ambos os grupos, o que reforça a hipótese de ser o ECMI um achado inicial e um fator pré-clínico de desenvolvimento de aterosclerose vascular e formação de placas.

Quanto ao sexo, Sitzler et al⁴³ encontraram associação significativa do ECMI com o sexo masculino, enquanto que Homma et al⁷⁷, semelhante ao que nós encontramos, demonstraram não haver diferença significativa entre os sexos. O IMC foi outro dado que não se correlacionou com o ECMI em nosso estudo, o que contraria a maioria dos achados de literatura.⁴³ Entretanto, esse resultado pode ser explicado pela média mais baixa do IMC encontrada em nossa população de diabéticos, em relação a outros estudos, com valores próximos à média do grupo-controle. Também não encontramos correlação entre o ECMI e o hábito de fumar em nenhum dos dois grupos, embora o reduzido universo de fumantes possa ter influenciado esse resultado, visto que outros estudos correlacionam positivamente o ECMI com o tabagismo.^{43,103}

O tempo de duração da doença (no grupo A) e a idade (em ambos os grupos), foram as variáveis que apresentaram maior expressão do ECMI, resultado que também foi observado em outros estudos.^{21,30,43,60,77} Entretanto, observa-se neste estudo que a influência da idade sobre o ECMI é mais forte entre os não-diabéticos ($p < 0,001$) do que entre os portadores de diabetes ($p = 0,01$), apesar das médias mais elevadas deste último grupo. Quando se constata a presença do diabetes, o fator idade tornou-se menos importante, reforçando a hipótese na qual o diabetes representa o maior fator de indução do ECMI e que este, diante dessa condição, já se apresenta com médias elevadas a partir de uma menor faixa etária.

7 CONCLUSÕES

Concluimos que os pacientes portadores de diabetes do tipo 2 apresentam ECMI, elevação dos níveis de PCR-as e microalbuminúria elevada, embora, quando comparados entre si, não apresentam correlação significativa. Também em relação ao ECMI, não há diferença significativa entre o sexo, tabagismo e o IMC, assim como em relação à presença de co-morbidades, como HAS e DAC. Entre as complicações microvasculares do diabetes, a correlação foi significativa apenas para a neuropatia periférica do tipo sensitiva.

A idade e o tempo de duração da doença foram as variáveis que apresentaram uma forte correlação com uma maior expressão do ECMI no presente estudo, bem como a presença de doença ateromatosa de carótidas e o grau de estenose das placas, reforçando a hipótese de ser o espessamento médio-intimal difuso dos vasos um fator pré-clínico e de risco subsequente para o desenvolvimento da doença vascular aterosclerótica.

O diabetes, em uma última análise, parece apresentar-se como o forte fator de indução do ECMI, atenuando as diferenças estatísticas em relação a outros agentes também indutores, sejam eles metabólicos, inflamatórios ou decorrentes de outras doenças associadas e de complicações inerentes à própria doença diabética.

REFERÊNCIAS *

1. WHO. **Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications**, World Health Organization – WHO/NCD/NCS/99.2, 1999, p. 59. Disponível em: <<http://www.who.int/diabets/currentpublications>>. Acesso em 13 nov. 2005, 19:45:30.
2. KING, H.; REWERS, M.M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group Global Estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. **Diabetes Care**, v. 16, p. 157-77, 1993.
3. HUMPHREY, A.R.G.; ZIMMET, P.Z.; HAMMAN, R.F. The epidemiology of diabetes mellitus. **The diabetes annual**, v. 9, p. 1-31, 1995.
4. LERARIO, A.C. Diabete melito: aspectos epidemiológicos. **Rev Soc Cardiol de São Paulo**, v. 8, n. 5, set/out, p. 885-891, 1998.
5. THAI, A. EISENBARTH, S. The natural history of IDDM. **Diabetes Rev**, v. 1, n. 1, p. 1-14, 1993.
6. MUIR, A.; SCHATZ, D.A.; MACLAREN, N.K. The Pathogenesis prediction and prevention of insulin dependent diabetes mellitus. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 21, p. 199-220, 1992.
7. DE FRONZO, R.A; BONNADONA, R.C.; FERRANINI E. Pathogenesis of NIDDM- a balance overview. **Diabetes Care**, v. 15, n. 3, p. 318-68, 1992.
8. WARRAN, H. et al. Epidemiology of non-insulin ependent diabetes mellitus and its macrovascular complications. **Endocrinol Metabol Clin North Am**, v. 26, n. 1, p. 165-88, 1997.
9. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 20, p. 1183-1197, 1997.
10. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 11, n. 26, p. 3116-67, 2003.
11. MALERBI, D.A.; FRANCO, L.J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilien Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care**, v. 15, n. 11, p. 1509-16, 1992.
12. NIDDK: Total prevalence of diabetes in the United States, all ages, 2005. Disponível em: <<http://www.niddk.nih.gov/health/diabetes/pubs/statistic.htm>>. Acesso em: 15 nov. 2005, 17:46:25.

13. WILD, S. et al. Global Prevalence of Diabetes – Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 1047-53, 2004.
14. KING, H.; AUBERT, R.E.; HERMAN, W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. **Diabetes Care**, v. 21, p. 1414-1431, 1998.
15. MASSARO, A.R. Acidente vascular cerebral no cardiopata diabético. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v. 5, p. 1006-12, 1998.
16. STEPHENSON, J.M. et al. Proteinuria and mortality in diabetes: The Who Multinational study of vascular disease in Diabetes. **Diabetic Med**, v. 12, p. 149-155, 1999.
17. STEINBERG, D. Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. **Nature Med**, v. 8, p. 1211-7, 2002.
18. KAWAMORI, R. et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 15, p. 1290-4, 1992.
19. ESPELAND, M.A. et al. Realibility of longitudinal ultrasonographic measurements of carotidal intimal-medial thicknesses. **Stroke**, v. 27, p. 480-5, 1996.
20. LEHMAN, E.D.; RILEY, W.A.; CLAKSON, P. et al. Non-invasive assesment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. **Lancet**, sup. 1, n. 350, p. 14-19, 1997.
21. WAGENKNECHT, L.E. et al. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Stroke**, v. 28, p. 999-1005, 1997.
22. SCHOEN, F.J. Vasos sanguíneos apud Robins & Cotran. **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, p. 537-582.
23. JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p. 208-222.
24. TURNER, R.C. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus? **United Kingdom prospective diabetes study**, *BMJ*, v. 23, n. 316, p. 823-828, 1998.
25. EBERLY, L.E. et al. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. **Diabetes care**, v. 26, p. 848-54, 2003.
26. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. **UKPDS 38. Br Med J**, n. 317, p. 703-13, 1998.
27. STRATTON, I.M. et al. Association with glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; (321):405-412.

28. THE DIABETES COMPLICATIONS CONTROL TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med**, 1995; 329:977.
29. RIDKER, P.M.; WILSON, P.W.F.; GRUNDY, S.M. Should C-Reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? **Circulation**, n. 109, p. 2818-25, 2004.
30. YOKOYAMA, H. et al. Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetic patients with microalbuminuria evaluated by intima-media thickness and pulse wave velocity. **Kidney International**, v. 66, p. 448-454, 2004.
31. ROSS, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. **N Engl J Med**, v. 34, p. 115-126, 1999.
32. ALDAHAHI, W.; HAMDY, O. Adipocinas, inflamação e o endotélio no diabetes. **Current Diabetes Reports-Latin America**, v. 3, p. 21-26, 2004.
33. BERGMAN, R.N.; MITTELMAN, S. D. Central role of the adipocyte in insulin resistance. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**, v. 9, p. 205-221, 1998.
34. MORENO, P.R.; FUSTER, V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. **J American Coll Cardiol**, v. 44, n. 12, p. 2293-2300, 2004.
35. CARVALHO, M.H.C.; NIGRO, D.; LEMOS, V.S. et al. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, p. 76-88, 2001.
36. RAPOPORT, R.M.; MURAD, F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP. **Circ Res**, v. 52, p. 352-7, 1983.
37. RIZVI, M.A.; MYERS, P.R. Nitric oxide modulates basal and endothelin-1-induced coronary artery vascular smooth muscle cell proliferation and collagen levels. **J Mol Cell Cardiol**, v. 29, n. 7, p. 1779-89, 1997.
38. POLLMAN, M. J. et al. Vasoactive substances regulate vascular smooth muscle cell apoptosis. Countervailing influences of nitric oxide and angiotensin II. **Circ Res**, v. 79, n. 4, p. 748-56, 1996.
39. BUCALA, R.; TRACEY, K.J.; CERAMI, A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. **J Clin Invest**, v. 87, p. 432-38, 1991.
40. RIDKER, P.M. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N Engl J Med**, v. 342, p. 836-843, 2000.
41. VLAICU, R. et al. Immunoglobulins and complement components in human aortic atherosclerotic intima. **Atherosclerosis**, v. 55, p. 35-50, 1985.
42. PEPYS, M.B.; ROWE, I.F.; BALTZ, M.L. C-reactive protein: binding to lipids and lipoprotein. **Int Rev Exp Pathol**, v. 27, p. 83-111, 1985.

43. SITZER, M. et al. C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population. **J Cardiovasc Risk**, v. 9, p. 97-103, 2002.
44. DEODHAR, S.; C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. **Cleve Clin J Med**, v. 56, p. 126-130, 1989.
45. PEARSON, T.A. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart association. **Circulation**, v. 107, p. 499-511, 2003.
46. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, v. 77, p. 1- 44, 2001. (suplemento III).
47. RIDKER, P.M. et al. Inflammation, aspirin and then risk of cardiovascular disease in apparently health men. **N Engl J Med**, v. 336, p. 373-979, 1997.
48. BALLANTYNE, C.M. et al. Lipoprotein associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Circulation**, v. 109, p. 837-842, 2004.
49. KOENIG, W. et al. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment. **Circulation**, v. 109, p. 1349-1353, 2004.
50. HAK, A.E. et al. Association of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in health middle-aged women. **Artheroscler Thromb Vasc Biol**. v. 19, p. 1986-1991, 1999.
51. TRACY, R.P. et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. **Artheroscler Thromb Vasc Biol**, v. 17, p. 2167-2176, 1997.
52. BLACKBURN, R. et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. **Artheroscler Thromb Vasc Biol**, v. 21, p. 1962-1968, 2001.
53. TATARU, M.C. et al. C-reactive protein and severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. **Eur Heart J.**, v. 21, p. 1000-1008, 2000.
54. ROMAN, M. et al. Gravidade angiográfica de doença arterial coronariana e níveis de proteína C-reativa. In: LVIII CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA, 2004. **Arq Bras Cardiol**, v. 22, n.. 82, sup. VII, 2004.
55. HASSLACHER, C. et al. Effect of metabolic factors and blood pressure on kidney function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. **Diabetologia**, v. 36, p. 1051-1056, 1993.
56. YOKOYAMA, H. et al. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients. Risk analysis. **Diabetes Care**, v. 21, p. 1080-1085, 1998.

57. TORFFVIT, O.; AGARDH, C.D. The impact of metabolic and blood pressure control on incidence and progression of nephropathy. A 10-year study of 385 type 2 diabetic patients. **J Diabetes Complications**, v. 15, p. 307-313, 2001.
58. NOSADINI, R.; FIORETTO, P. Renal involvement in type 2 diabetes mellitus: prognostic role of proteinuria and morphological lesions. **J Nephrol**, v. 12, p. 329-346, 1999.
59. DINNEEN, S.F.; GERSTEIN, H.C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Asch Intern Med**, v. 157, p. 1413-18, 1997.
60. JADHAV, U.M.; KADAM, N.N. Association of microalbuminuria with carotid intima-media thickness and coronary artery disease – a cross-sectional study in Western India. **J Assoc Physicians India**, v. 50, p. 1124-1129, 2002.
61. DIERCKS, G.F. et al. The importance of microalbuminúria as a cardiovascular risk indicator: a review. **Can J Cardiol**, v. 18, p. 525-535, 2002.
62. MATTOCK, M.B. et al Prospective study of microalbuminuria and mortality as predictor of mortality in NIDDM. **Diabetes**, v. 41, p. 736-741, 1992.
63. DECKERT, T. et al: Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. **Br Med J**, v. 312, p. 871-874, 1996.
64. JUDKIN, J.S.; FORREST, R.D.; JACKSON, C.A. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non diabetic subjects. **Lancet**, v. 2, p. 560-583, 1988.
65. STEHOUWER, C.D.A. et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes. Progressive, interrelated and independently associated with risk of death. **Diabetes**, v. 51, p. 1157-1165, 2003.
66. YOKOYAMA, H. et al. Raised serum sialic acid concentration precedes onset of microalbuminuria in IDDM. **Diabetes care**, v. 19, p. 135-440, 1996.
67. JENSEN, T.; BJERRE-KNUDSEN, J.; FELDT-RASMUSSEN, B. Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. **Lancet**, v. 1, p. 461-463, 1989.
68. DECKERT, T. et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage: The Steno hypothesis. **Diabetologia**, v. 32, p. 219-226, 1989.
69. DEL SOL, A.I. et al. Is Carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. **Stroke**, v. 32, p. 1532-38, 2001.
70. LEINONEN, E.S. et al. Low-grade inflammation, endotelial activation and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. **J Inernt Med**, v. 256, p. 119-127, 2004.
71. TEMELKOVA-KURKTSCHIEV, T. et al. Increased intimal-medial thickness in newly detected type 2 diabetes: risk factors. **Diabetes care**, v. 22, p. 333-8, 1999.

72. HAFFNER, S.M. et al. Carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). **Am J Cardiol**, v. 85, p. 1395-400, 2000.
73. GOFF, D.C. et al. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study investigators. Lipoprotein concentrations and carotid atherosclerosis by diabetes status. Results from The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Diabetes care**, v. 23, p. 1006-11, 2000.
74. LEINONEN, E.S. et al. Reduced IGFBP-1 is associated with thickening of the carotid wall in type 2 diabetics. **Diabetes Care**, v. 43, p. 598-603, 2002.
75. VISONÁ, A. et al. Wall thickening of common carotid arteries in patients affected by noninsulin-dependent diabetes mellitus: relationship to microvascular complications. **J Vasc Diseases**, v. 46, p. 793-99, 1995.
76. WAGENKNECHT, L.E. et al. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, n. 6, p. 1035-41, jun. 2003.
77. HOMMA, S. et al. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from Young adults to centenarians. **Stroke**, v. 32, p. 830-5, 2001.
78. ROSA, E.M.; KRAMER, C.; CASTRO, I. Association between coronary artery atherosclerosis and the media thickness of the common carotid artery measured on ultrasonography. **Arq Bras Cardiol.**, v. 80, n. 6, p. 589-92, jun. 2003.
79. SONODA, M. et al. Common carotid intima-media thickness is correlated with myocardial flow reserve in patients with coronary artery disease: a useful non-invasive indicator of coronary atherosclerosis. **Int J Cardiol**, v. 93, n. 2-3, p. 131-6, 2004.
80. ESPELAND, M.A. et al. Site-specific progression of carotid artery intimal-medial thickness. **Atherosclerosis**, v. 171, n. 1, p. 137-43, 2003.
81. BARCELÓ, A. et al. The costs of diabetes in Latin America and the Caribbean. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 81, n. 1, p. 19-27, 2003.
82. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. **Diabetes Care**, v. 21, p. 296-309, 1998.
83. BRASIL. Ministério da Saúde. **Estudo multicêntrico sobre a prevalência do Diabetes mellitus no Brasil**. Brasília, DF, 1990.
84. BRASIL. Ministério da Saúde/Funasa. **Estudos Epidemiológicos**. Brasília, DF, 2000, Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/svs/pub/pdfs/estudos_epidemiologicos.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2005, 19:35.
85. GODERIS, G.; BOLAND, G. Cardiovascular prevention in type 2 diabetic patients: review of efficacious treatments. **Acta Clinica Belgica**, v. 56, n. 6 p. 329-339, 2004.

86. DE BACKER, G. et al. European Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and others societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 10, n. 4, 2003. (S1-S10).
87. HARRIS, M.I. Health care and health status and outcomes for patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 23, p. 754-758, 2000.
88. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **National Diabetes Fact Sheet**. National Estimates on Diabetes. 2002. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates.htm>>. Acesso em: 19 nov. 2005, 18:35.
89. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. **Arch Intern Med**, v. 157, p. 2413-46, 1997.
90. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 82, p. 1-22, 2004. (suppl. IV).
91. EUROPEAN CAROTID TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. MRC European Carotid Surgery Trial: Interim Results for Symptomatic Patients with Severe (70%-99%) or with mild (0%-29%) Carotid Stenosis. **Lancet**, v. 337, p. 1235-1243, 1991.
92. PIMENTEL, P. Estudo eco-color-doppler normal. In: PIMENTEL, P; RISTOW, A.V.; ARAÚJO, W.B. **Eco-doppler das artérias carótidas e vertebrais**. Avaliação diagnóstica e correlação angiográfica e cirúrgica. Rio de Janeiro: Revinter, 1993.
93. PIGNOLI, P. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. **Circulation**, v. 74, p. 1399-1406, 1986.
94. FREITAS, E.V. et al. Estudo do espessamento médio-intimal em idosos saudáveis e portadores de hipertensão sistólica isolada.. In: LIV CONGRESSO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA, 2003. **Anais...** Salvador, 2003.
95. WIERZBICKI, A.S. et al. Cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction. **Clinical Science**, v. 107, p. 609-615, 2004.
96. SALONEN, J.T.; SALONEN, R: Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. **Arterioscler Thromb**, v. 11, p. 1245-1249, 1991.
97. TEMELKOVA-KURKTSCHIEV, T. et al. Leukocyte count and fibrinogen are associated with carotid and femoral intima-media thickness in a risk population for diabetes. **Cardiovascular research**, v. 56, p. 277-283, 2002.
98. SIGURDARDOTTIR, V. FAGERBERG, B, HULTHE, J. Preclinical atherosclerosis and inflammation in 61-year-old men with newly diagnosed diabetes and established diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, p. 880-4, 2004.
99. HAYAISHI-OKANO, R. et al. Elevated C-Reactive Protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, p. 1432-38, 2002.

100. WONG, M. et al. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: Verification of intima media thickness. **Arterioscler Thromb**, v.13¹, p. 482-486, 1993.
101. MYKKANEN, L. et al. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in non-diabetic and NIDDM subjects. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). **Stroke**, v. 28, p.1710-16, 1997.
102. TAKIUCHI, S. et al. Carotid intima-media thickness is correlated with impairment of coronary flow reserve hypertensive in patients without coronary artery disease. **Hypertens Res**, v. 26, n. 12, p. 945-51, 2003.
103. SHIGEMASA, T. et al. Aberrant antibody responses to oxidized LDL and increased intimal thickening in apoE-/- mice exposed to cigarette smoke. **Atherosclerosis**, v. 175, p. 7-14, 2004.

¹ De acordo com NBR 6023 e NBR 10520 da ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas, 2002. Abreviaturas de periódicos segundo o **Index Medicus** (List of Journal Indexed in Index Medicus).

ANEXOS

ANEXO 1



SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO

HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Recife, 23 de abril de 2004.

Prezado Investigador
Marco Antonio Aguiar C. de Albuquerque

Informamos a V. S^a que foi aprovado na reunião do dia 22/04/2004, pelo Comitê de Ética em Pesquisa, deste Hospital, o projeto de pesquisa: **“Espessamento do Complexo Médio-Intimal das Artérias Carótidas em Pacientes Diabéticos Avaliados Pela Ultrassonografia Com Mapeamento de Fluxos a Cores. Correlação com os Níveis de Proteína C Reativa”**, conforme normas para pesquisa envolvendo seres humanos resolução 196/96.

Atenciosamente,

Dr. Francisco Bandeira
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
- HAM -

ANEXO 2**ESPESSAMENTO DO COMPLEXO MÉDIO-INTIMAL DAS CARÓTIDAS EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 E SUA RELAÇÃO COM PARÂMETROS METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS E COMPLICAÇÕES VASCULARES**

Protocolo

IDENTIFICAÇÃO:

NOME: _____ REGISTRO: _____ SEXO: _____
 DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ IDADE: _____ NATURALIDADE: _____
 FONE P/ CONTATO: _____ RENDA FAMILIAR: _____ COR: _____

INÍCIO DA DIABETES: _____

DOENÇAS ASSOCIADAS E TEMPO DE DIAGNÓSTICO:

1. HAS: _____; tempo: _____ 2. CORONARIOPATIA: _____; tempo: _____ TABAGISMO: _____
 3. OUTRAS: _____; tempo: _____

DADOS LABORATORIAIS:

GLICEMIA JEJUM: _____ GLICEMIA POS-PRANDIAL: _____
 HEMOGLOBINA GLICADA: _____ URÉIA: _____ CREATININA: _____
 MICROALBUMINÚRIA _____ PROTEÍNA C REATIVA: _____
 COLESTEROL TOTAL: _____ HDL: _____ LDL: _____ TRIGLIC: _____

FUNDO DE OLHO: _____

AValiação da Neuropatia:

SENSIBILIDADE TÁCTIL/VIBRATÓRIA/DOLOROSA: _____
 REFLEXOS PROFUNDOS _____
 MONOFILAMENTO _____

ULCERA DE PÉ: _____

MEDICAÇÃO: _____

ULTRA-SONOGRAFIA: DATA: ____/____/____

	CC DIREITA	CC ESQUERDA	MÉDIA	COMUM	BIFURCAÇÃO	RAMO INTERNO
ESPESSURA DA INTIMA EM mm				X	X	X
PLACAS EM CAROT.DIREITA	X	X	X			
PLACAS EM CARÓT.ESQUERDA	X	X	X			

CLASSIFICAÇÃO DA ESTENOSE: GRAU 0, 1, 2, 3

(0=s/placas; 1=1% a 16%; 2 >16% até 49%; 3 > 49%)

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____ RG _____, residente na
Rua/Av _____ nº _____ Apto _____, Bairro
_____ Cidade _____ Estado _____ CEP _____,
autorizo, em duas vias, o Professor / Orientador **Francisco Bandeira** e o Professor/ Pesquisador **Marco Antonio Aguiar Carneiro de Albuquerque** a me avaliarem através da realização de **ultra-sonografia das artérias carótidas e dosagem sanguínea de Proteína C reativa e microalbuminúria** para avaliação das alterações dos mesmos em pacientes diabéticos.

Os resultados obtidos poderão ser aproveitados para fins de ensino e pesquisa científica, desde que minha identidade não seja revelada.

Reservo-me o direito de interromper a minha participação no estudo, se julgar conveniente, a qualquer momento e sem nenhuma penalização.

Fica assegurado que receberei todos os cuidados e orientações necessárias para a realização dos referidos exames e que tudo correrá sem ônus financeiro para minha participação. Caso necessário poderei contactar o serviço de endocrinologia do Hospital Agamenom Magalhães ou o Professor / pesquisador através do telefone 3267 16000.

Recife, _____ de _____ de 2005.

Voluntário (paciente)

Responsável da Pesquisa

Testemunha

Testemunha