



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO**

**YURI BARBOSA ARAÚJO**

**USO DE ÍNDICES ATEROGÊNICOS COMO MÉTODOS DE AVALIAÇÃO  
DAS DOENÇAS ATHEROSCLERÓTICAS CLÍNICAS**

**LAGARTO – SE**

**2023**

**YURI BARBOSA ARAÚJO**

**USO DE ÍNDICES ATEROGÊNICOS COMO MÉTODOS DE AVALIAÇÃO  
DAS DOENÇAS ATEROSCLERÓTICAS CLÍNICAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
ao Departamento de Medicina do Campus  
Prof. Antônio Garcia Filho da Universidade  
Federal de Sergipe como requisito parcial  
para obtenção do Bacharelado em Medicina.

**Orientador:** Dr. Rafael Alexandre Meneguz  
Moreno

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador:

---

1º Examinador

:

---

2º Examinador:

**PARECER**

---

---

## **AGRADECIMENTOS**

- Aos pacientes, portadores de aterosclerose ou de outras enfermidades. Afinal, todos somos ou seremos pacientes, num futuro breve ou distante. É para vocês (nós) que a ciência deve sempre questionar, buscar, contradizer e prosseguir.
- Aos meus pais, pela presença de vocês na minha história. Obrigado pela existência de vocês e pelo amor familiar.
- Às minhas tias, Vera e Tânia, por todo o incentivo e carinho que recebi de ambas.
- Aos meus amigos, os de longa data e os novos que a graduação me presenteou, por todo o apoio e suporte, fazendo com que esta fosse uma das melhores fases da minha vida.
- Ao meu orientador, Prof. Dr. Rafael Alexandre Meneguz Moreno, pela excelência técnica, compreensão e disposição em me acompanhar e ensinar.

## RESUMO

**FUNDAMENTO:** A busca por métodos de avaliação clinicamente úteis, com boa acurácia, de baixo custo, não-invasividade e de fácil manejo, há anos vem sendo estimulada. Dessa forma, os índices aterogênicos avaliados nesse estudo podem se encaixar nesta demanda crescente.

**OBJETIVOS:** Avaliar o potencial dos índices aterogênicos como métodos de avaliação de pacientes portadores de aterosclerose clínica.

**MÉTODOS:** Estudo transversal de centro único, através do qual foram avaliados o índice de Castelli I, índice de Castelli II, índice aterogênico plasmático (IAP), índice de combinação de lipoproteínas e a variação do índice de perfusão periférica entre 90 e 120 segundos após um estímulo vasodilatador endotélio-dependente na predição de aterosclerose ( $\Delta\text{IPP}_{90-120}$ ).

**RESULTADOS:** A amostra foi composta por 298 indivíduos com idade média de  $63,0 \pm 16,1$  anos, dos quais 57,4% eram mulheres. Comparações pareadas da análise curva ROC (*receiver operator characteristic*) dos índices que alcançaram área sob a curva (ASC)  $> 0,6$  mostram que  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$  e IAP foram superiores aos demais índices, e sem diferenças entre si observadas (diferença entre ASC = 0,056; IC95% -0,003-0,115). Ademais, tanto a  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$  [OR (*odds ratio*) 9,58; IC (intervalo de confiança) 95% 4,71-19,46] quanto o IAP (OR 5,35; IC 95% 2,30-12,45) foram preditores independentes de aterosclerose clínica.

**CONCLUSÕES:** O IAP e  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$  apresentaram melhor acurácia para discriminar indivíduos com aterosclerose clínica frente aos demais índices avaliados na amostra avaliada. Além disso, os mesmos foram preditores independentes para aterosclerose clínica, com elevados valores preditivos negativos e razoáveis razões de verossimilhança negativa, evidenciando uma possibilidade promissora na exclusão do diagnóstico de doenças ateroscleróticas clínicas, tornando-os adequados para estudos multicêntricos do ponto de vista de custo e praticidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aterosclerose; Placa Aterosclerótica; Lipoproteínas; Índice de perfusão; Índice Aterogênico Plasmático

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The search for clinically useful assessment methods, with good accuracy, low cost, non-invasiveness and easy handling, has been stimulated for years. Thus, the atherogenic indices evaluated in this study may fit this growing demand. **OBJECTIVES:** To assess the potential of atherogenic indices as methods for evaluating patients with clinical atherosclerosis. **METHODS:** Single center cross-sectional study, through which the Castelli I and II indices, the atherogenic index of plasma (AIP), the lipoprotein combine index and the variation in the peripheral perfusion index between 90 and 120 seconds after an endothelium-dependent vasodilator stimulus ( $\Delta\text{PI}_{90-120}$ ) were evaluated in the prediction of atherosclerosis. **RESULTS:** The sample consisted of 298 individuals with a mean age of  $63.0 \pm 16.1$  years, of which 57.4% were women. Paired comparisons of the ROC (receiver operator character) curve analysis of the indices that reached area under the curve (AUC)  $> 0.6$  show that  $\Delta\text{PI}_{90-120}$  and AIP were superior to the other indices, and with no difference between them observed (difference between AUC = 0.056; 95%CI -0.003-0.115). Furthermore, both  $\Delta\text{PI}_{90-120}$  [OR (odds ratio) 9.58; CI (95% confidence interval 4.71-19.46) and AIP (OR 5.35; 95% CI 2.30-12.45) were independent predictors of clinical atherosclerosis. **CONCLUSIONS:** The AIP and  $\Delta\text{PI}_{90-120}$  showed better accuracy to discriminate individuals with clinical atherosclerosis compared to the other indices evaluated in the sample evaluation. In addition, they were independent predictors for clinical atherosclerosis, with high negative predictive values and negative likelihood ratio considerations, showing a promising possibility in excluding the diagnosis of clinical atherosclerotic diseases, making them suitable for multicentric studies from the cost point of view and practicality.

**KEYWORDS:** Atherosclerosis; Atherosclerotic plaque; Lipoproteins; Perfusion Index; Atherogenic Index of Plasma

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                                |                                                                   |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Apo                            | Apolipoproteína                                                   |
| CETP                           | Proteína de Transferência de Éster de Colesterol                  |
| CT                             | Colesterol Total                                                  |
| DAC                            | Doença arterial coronariana                                       |
| DCV                            | Doenças Cardiovasculares                                          |
| HbA1c                          | Hemoglobina A1c                                                   |
| HDL                            | Lipoproteína de Alta Densidade                                    |
| IAP                            | Índice Aterogênico Plasmático                                     |
| ICAM-1                         | Molécula de Adesão Intercelular-1                                 |
| ICL                            | Índice de Combinação de Lipoproteínas                             |
| IC-I                           | Índice de Castelli I                                              |
| IC-II                          | Índice de Castelli II                                             |
| IDL                            | Lipoproteína de Intermediária Densidade                           |
| IPP                            | Índice de Perfusão Periférica                                     |
| LCAT                           | Lecitina Colesterol Aciltransferase                               |
| LDL                            | Lipoproteína de Baixa Densidade                                   |
| LPL                            | Lipoproteína Lipase                                               |
| MCP-1                          | Proteína Quimiotática de Monócitos-1                              |
| nHDL                           | Colesterol não HDL                                                |
| NO                             | Óxido Nítrico                                                     |
| sdLDL                          | LDL pequeno e denso                                               |
| TG                             | Triglicerídeos                                                    |
| TNF-alfa                       | Fator de Necrose Tumoral Alfa                                     |
| VCAM-1                         | Molécula de Adesão Vascular-1                                     |
| VLDL                           | Lipoproteína de Muito Baixa Densidade                             |
| $\Delta$ IPP <sub>90-120</sub> | Variação do Índice de Perfusão Periférica entre 90 e 120 segundos |

## SUMÁRIO

|                                                       |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>            | <b>5</b>  |
| <b>1 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>                   | <b>7</b>  |
| 1.1 Introdução.....                                   | 7         |
| 1.2 Os Índices Aterogênicos.....                      | 10        |
| <b>2 HIPÓTESES.....</b>                               | <b>12</b> |
| <b>3 OBJETIVOS .....</b>                              | <b>12</b> |
| 3.1 Objetivo geral .....                              | 12        |
| 3.2 Objetivos específicos.....                        | 13        |
| <b>4 MÉTODOS.....</b>                                 | <b>13</b> |
| 4.1 Local do estudo e cálculo amostral.....           | 13        |
| 4.2 Aspectos éticos .....                             | 13        |
| 4.3 Delineamento do estudo .....                      | 14        |
| 4.4 Critérios de inclusão e exclusão .....            | 14        |
| 4.5 Definição de doença aterosclerótica clínica ..... | 14        |
| 4.6 Alocação dos grupos.....                          | 15        |
| 4.7 Coleta de dados.....                              | 15        |
| 4.8 Análise estatística .....                         | 16        |
| <b>5 RESULTADOS .....</b>                             | <b>18</b> |
| <b>6 DISCUSSÃO .....</b>                              | <b>22</b> |
| <b>7 CONCLUSÃO.....</b>                               | <b>26</b> |
| <b>8 REFERÊNCIAS.....</b>                             | <b>27</b> |
| <b>ANEXO A .....</b>                                  | <b>36</b> |
| <b>ANEXO B .....</b>                                  | <b>42</b> |
| <b>APÊNDICE A.....</b>                                | <b>55</b> |
| <b>APÊNDICE B.....</b>                                | <b>57</b> |

## 1 REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte, hospitalizações e atendimentos ambulatoriais em todo o mundo, inclusive em países em desenvolvimento como o Brasil (NAGHAVI *et al.*, 2017). As DCV também acarretam elevado impacto econômico, resultando na perda da produtividade do trabalho e da renda familiar, acarretando um déficit de 4,18 bilhões de dólares entre 2006 e 2015 (MALACHIAS *et al.*, 2016).

A aterosclerose é o pilar central da fisiopatologia de diversas doenças cardiovasculares, e está relacionado especialmente em razão do aumento das concentrações séricas dos triglicerídeos (TG) e das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (WU *et al.*, 2017).

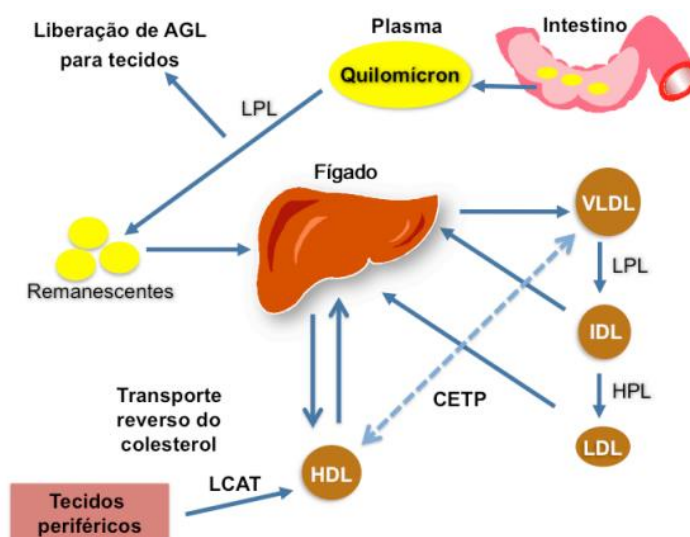
No organismo humano, o metabolismo lipídico ocorre por via exógena, ou intestinal, e endógena, ou hepática. A primeira começa com a ingestão de gorduras, compostas essencialmente por TG. Após ingestão, as lipases pancreáticas hidrolizam estes TG, que são emulsificados pelos sais biliares, com formação de micelas, a fim de facilitar sua movimentação através das células intestinais (FALUDI *et al.*, 2017).

Após serem absorvidas por estas células, ocorre a síntese do quilomícron pela mucosa intestinal, compostos essencialmente por TG e apolipoproteínas (Apo). Os quilomícrons são, em seguida, secretados pelas células intestinais para o interior do sistema linfático e transportados para a circulação através do ducto torácico (FALUDI *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2017).

Ao longo da circulação, os quilomícrons sofrem hidrólise pela lipase lipoproteica (LPL), uma enzima localizada na superfície endotelial de capilares do tecido adiposo e músculos (FALUDI *et al.*, 2017). Esta etapa é dependente da ação das lipoproteínas de alta densidade (HDL), as quais realizam a transferência das proteínas Apo C-II aos quilomícrons (WOLSKA *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2017). Trata-se de um processo essencial para que os ácidos graxos possam ser capturados por estes tecidos, com finalidade de reservatório energético.

Remanescentes de quilomícrons e ácidos graxos também são capturados pelo fígado, onde são utilizados na formação de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). A montagem destas partículas é dependente da presença da Apo E e da proteína de transferência de TG microsomal, responsável pela transferência dos TG para a Apo B-100 (FALUDI *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2017).

A partir da síntese do VLDL é classificado o início da via hepática (endógena). Estas moléculas são ricas em triglicerídeos e contêm a Apo B-100 como sua principal apolipoproteína, apesar de também conter em menores proporções as Apos C-II e E (WU *et al.*, 2017). Já na circulação, os TG das VLDL são hidrolisados em ácidos graxos pela LPL, tal qual nos quilomícrons, produzindo remanescentes ainda menores, nomeados Lipoproteínas de Intermediária Densidade (IDL). Algumas IDL são depuradas da circulação por ação hepática, enquanto outras têm seus TAG novamente hidrolisados, resultando no LDL (FALK, 2006; WU *et al.*, 2017). A figura 1 ilustra esse ciclo.



**Figura 1:** Ciclos de transporte de lípides no plasma. LCAT: lecitina-colesterol aciltransferase; LPL: lipase lipoproteica; CETP: Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol; HPL: lipase hepática (Adaptado de FALUDI *et al.*, 2017).

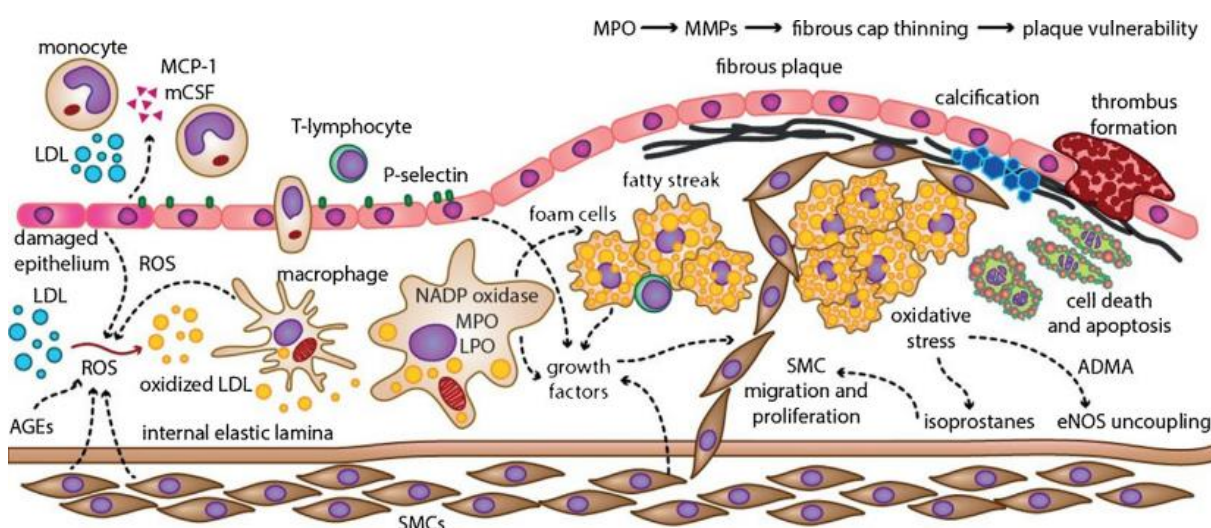
A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular por diversos fatores de risco, como dislipidemia, hipertensão arterial ou tabagismo. A resposta inflamatória na aterogênese é mediada através de mudanças funcionais em células endoteliais, e essa disfunção endotelial leva a uma maior permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a retenção e oxidação destas no espaço subendotelial, em especial ao LDL (FALUDI *et al.*, 2017; LIBBY, 2002; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2017).

Esse fenômeno leva a um microambiente pró-inflamatório que, através da expressão de citocinas como a MCP-1 (Proteína Quimiotática de Monócitos-1) e proteínas de adesão, atrairá células inflamatórias para o local, em especial a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-

1) e a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) (BERGHEANU; BODDE; JUKEMA, 2017; TALEB, 2016).

Contudo, os macrófagos atraídos não são capazes de realizar a digestão das partículas oxidadas de LDL, o que confere a eles um aspecto espumoso, que intensifica o processo inflamatório local, acarretando a atração contínua de novas células de defesa (TALEB, 2016). A partir de então, com a adição de neutrófilos, ocorre a intensificação deste processo ao ambiente inflamatório. Já com a integração dos linfócitos, há liberação de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), que estimula a proliferação miocítica da camada média arterial. O papel destas células é essencial para a estabilização do núcleo lipídico da placa, por conferir um capuz fibroso ao redor deste núcleo (DESSÌ *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2017). Fibroblastos também são recrutados para a placa, possivelmente da adventícia ou de precursores circulantes. Essas células secretam grandes quantidades de colágeno, levando à fibrose. À medida que a placa amadurece, o núcleo lipídico necrótico combinado e a matriz cicatricial circundante formam o fibroateroma característico (SEIDMAN; MITCHELL; STONE, 2014).

Este processo leva ao estreitamento luminal, provocando sua obstrução e prejuízo da perfusão tecidual adjacente. A consequente inflamação contínua intensifica a degradação do colágeno ou diminui sua síntese, promovendo a desestabilização da placa (SEIDMAN; MITCHELL; STONE, 2014). Quando rompida ou erodida, a placa expõe seu núcleo lipídico, levando à agregação plaquetária e trombogênese (DESSÌ *et al.*, 2013; SCHULZ; MASSBERG, 2012; WIŚNIEWSKA *et al.*, 2017).



**Figura 2:** Desenvolvimento de uma lesão aterosclerótica (TIBAUT *et al.*, 2019).

Apesar disto, também há um ciclo reverso do colesterol, que é dependente das partículas de HDL. Elas são produzidas no intestino, no fígado e na circulação e são capazes de esterificar o colesterol pela ação da Lecitina Colesterol Aciltransferase (LCAT), cujo cofator é a Apo-AI, principal componente proteico do HDL. O processo de esterificação do colesterol é essencial para estabilizar estas partículas, tornando viável seu transporte plasmático. Ao retirar do colesterol das células, a HDL exerce um papel antiaterogênico e protetor do leito vascular, promovendo a remoção de lipídeos oxidados, inibindo a fixação de monócitos às moléculas de adesão e estimulando a liberação de óxido nítrico (FALUDI *et al.*, 2017).

## 1.2 Os Índices Aterogênicos

Dentre os parâmetros amplamente disponíveis para análise clínica, o colesterol total (CT) é um marcador importante no rastreamento de risco cardiovascular e, juntamente com os TG e o colesterol HDL, são usados para calcular um dos principais marcadores da aterosclerose, o colesterol LDL (FALUDI *et al.*, 2017). O colesterol não-HDL (nHDL) é um outro parâmetro bastante utilizado em diretrizes para traçar metas terapêuticas aos pacientes (GRUNDY *et al.*, 2019; PRÉCOMA *et al.*, 2019). Ele é obtido através da subtração (CT - HDL) e sua importância reside na possibilidade de estimar a quantidade das partículas aterogênicas no plasma (FALUDI *et al.*, 2017). É considerado o segundo alvo da terapia após o LDL conforme diversas diretrizes de dislipidemias, especialmente em indivíduos com hipertrigliceridemia, e estudos mostraram que o nHDL é semelhante à apolipoproteína B100 na avaliação da carga de lipoproteínas e na aterogênese (FALUDI *et al.*, 2017; GRUNDY *et al.*, 2019; HERMANS *et al.*, 2011).

Contudo, apesar do uso difundido destes parâmetros clássicos, outros parâmetros vêm sendo discutidos atualmente, propondo associações destas variáveis lipídicas com o intuito de avaliar as relações entre elas e a correlação com desfechos clínicos, especialmente doença coronariana (FERNÁNDEZ-MACÍAS *et al.*, 2019; SI *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2015). Em 1983, Castelli sugeriu a razão CT/HDL ou Índice de Castelli I (IC-I) e LDL/HDL ou Índice de Castelli II (IC-II), como reflexo da depuração do CT e do LDL, ambas mediadas pelos níveis de HDL (CASTELLI; ABBOTT; MCNAMARA, 1983).

Recentemente, o índice aterogênico plasmático (IAP) tem ganhado notoriedade científica. Seu valor é uma transformação logarítmica da razão entre as concentrações molares dos TG e do HDL [ $\log_{10}(\text{TG}/\text{HDL})$ ] (DOBIÁŠOVÁ, 2017; MAZIDI *et al.*, 2019). Especula-se que o grande potencial preditivo do IAP para as doenças ateroscleróticas, em especial da doença

arterial coronariana, também deriva da capacidade deste índice em indicar que a relação entre os TG e o HDL pode predeterminar a direção preferencial do transporte intravascular de colesterol em direção a HDLs benéficos ou LDLs aterogênicos (CAI *et al.*, 2019; DOBIÁŠOVÁ; FROHLICH, 2001). Nos últimos 4 anos, representado pela relação entre as concentrações molares do CT, LDL e TG com o HDL, o índice de combinação de lipoproteínas (ICL) foi proposto como um possível preditor independente de doença coronariana em mulheres menopausadas, apesar de ter alcançado um menor grau de associação quando comparado ao IAP (WU *et al.*, 2018).

Nos mais diversos contextos etários e clínicos, diversos estudos são constantemente publicados comprovando a relação da disfunção endotelial com a predição do risco cardiovascular. Especificamente em pacientes com doença aterosclerótica já estabelecida, a disfunção endotelial tem se relacionado a um pior prognóstico (XU *et al.*, 2021). Mesmo em pacientes sem aterosclerose estabelecida, porém com fatores de risco cardiovasculares, também foi demonstrado a relevância da disfunção endotelial na predição deste risco, ressaltando seu papel prognóstico inclusive em fases iniciais das doenças ateroscleróticas (MARTIN; ANDERSON, 2009).

Independente da técnica de avaliação da função endotelial, existe um racional comum: as artérias saudáveis, independente do leito arterial, respondem a um processo de vasodilatação fluxo-mediada através do estresse de cisalhamento (MENEZES; SANTOS; DA CUNHA, 2014). Visivelmente, esta vasodilatação pode ser observada periféricamente, por exemplo, através da hiperemia reativa (KELM, 2002; MENEZES; SANTOS; DA CUNHA, 2014). Contudo, a fase de resposta hiperêmica é também relevante: respostas precoces do fluxo tendem a ser derivadas de mecanismos mecanossensoriais, ao passo que fatores metabólicos e o estresse de cisalhamento estão mais relacionados às respostas mais tardias (KOLLER; BAGI, 2002; MENEZES *et al.*, 2018).

Para avaliação de função vascular, o índice de perfusão periférica (IPP) é um parâmetro fisiológico que se relaciona diretamente ao fluxo sanguíneo local, cuja regulação envolve artérias de resistência sistêmica (BERNE *et al.*, 2008). Portanto, é uma forma não invasiva de avaliar indiretamente a atividade vascular destas artérias (MENEZES; SANTOS; DA CUNHA, 2014). O IPP é derivado do sinal pletismográfico fotoelétrico da oximetria de pulso, o qual é obtido a partir do cálculo da taxa de absorção luminosa entre componente pulsátil (sangue arterial pulsátil) e o componente não-pulsátil (sangue venoso, capilar, outros tecidos e ossos). Alterações na perfusão periférica se acompanham de variações no componente pulsátil e não

no componente não-pulsátil, desta maneira variando o IPP (LIMA; BAKKER, 2005).

Recentemente, um estudo mostrou resultados animadores do uso do IPP na avaliação da função endotelial na presença de aterosclerose, apesar de não ter sido comparado com o padrão-ouro deste tipo de avaliação, a arteriografia (MENEZES; SANTOS; DA CUNHA, 2014). Este mesmo estudo relatou que o intervalo da variação do IPP entre 90 e 120 segundos ( $\Delta \text{IPP}_{90-120}$ ) após a hiperemia reativa parece possuir a maior correlação entre fatores de risco cardiovascular e disfunção endotelial (MENEZES; SANTOS; DA CUNHA, 2014). Portanto, é plausível utilizar a  $\Delta \text{IPP}_{90-120}$  após hiperemia reativa como um possível e promissor índice aterogênico.

Portanto, dada a importância da disfunção endotelial e do perfil lipídico para o desenvolvimento e progressão das doenças ateroscleróticas, a busca por métodos de avaliação clinicamente úteis, com boa acurácia, de baixo custo, não-invasividade e de fácil manejo há anos vem sendo estimulada. Tendo em vista a já descrita associação destes índices com diversos desfechos clínicos cardiovasculares (BHARDWAJ *et al.*, 2013; CAI *et al.*, 2017, 2019; CURE *et al.*, 2018; FERNÁNDEZ-MACÍAS *et al.*, 2019; GARG *et al.*, 2020; GUO *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2021; NAM *et al.*, 2020; SI *et al.*, 2020; WON *et al.*, 2020; YAVUZ *et al.*, 2020; YILDIZ *et al.*, 2013), estes índices podem se encaixar na demanda crescente de custo-efetividade e os tornam atraentes para futuros ensaios e possível melhoria na detecção, prevenção e tratamento de tais doenças.

## 2 HIPÓTESES

Hipótese nula ( $H_0$ ): os índices aterogênicos não são preditores das doenças ateroscleróticas clínicas ( $\text{ASC} = 0,5$ ).

Hipótese alternativa ( $H_1$ ): os índices aterogênicos são preditores de doenças ateroscleróticas clínicas ( $\text{ASC} > 0,6$ ).

## 3 OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo geral

Avaliar o potencial dos índices aterogênicos como métodos de avaliação de pacientes portadores de doença aterosclerótica clínica.

### 3.2 Objetivos específicos

De forma mais específica, busca-se:

1. Estimar a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, razões de verossimilhança positiva e negativa dos índices aterogênicos em pacientes com doença aterosclerótica clínica.
2. Estimar o risco independente dos índices aterogênicos para a ocorrência do desfecho.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Local do estudo e cálculo amostral

O presente estudo foi realizado no Centro de Simulações e Práticas (CENSIP) da Universidade Federal de Sergipe, Campus Lagarto, localizado na zona urbana de Lagarto/SE. O CENSIP tem seu funcionamento regido por meio de uma parceria entre UFS, Secretaria Estadual de Saúde e Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), vinculado ao Hospital Universitário de Lagarto, o qual dispõe de ambulatórios de diversas especialidades médicas e é considerado referência para atendimento de enfermidades na região Centro-Sul do Estado.

Foi realizado um cálculo retrospectivo do tamanho da amostra para o desfecho primário com uma proporção para ocorrência do desfecho de 1:2, baseado em estudo piloto previamente realizado. Com um poder de 0,8, um  $\alpha$  de 0,05 e uma ASC de 0,6 conforme nossa hipótese a-priori (hipótese nula:  $ASC = 0,5$ ), é necessário uma amostra de 294 participantes. Para compensar possíveis perdas, foi acrescentado 10% para ajuste da amostra, totalizando 323 participantes.

### 4.2 Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob parecer nº 5.106.513, CAAE 51639221.0.0000.5546 (ANEXO A), conforme diretrizes e normas estabelecidas na resolução nº 466/2012 do CNS, a qual versa sobre pesquisas com seres humanos. Todos os participantes foram esclarecidos sobre o objetivo do estudo, seguindo o que versa no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), e garantindo que a assistência não seria afetada mesmo se houvesse recusa à participação.

#### 4.3 Delineamento do estudo

Este é um estudo observacional, do tipo transversal, através do qual foram avaliados os valores do índice de Castelli I, índice de Castelli II, índice aterogênico plasmático, índice de combinação de lipoproteínas e a variação do índice de perfusão periférica após um estímulo vasodilatador endotélio-dependente. Foram avaliados pacientes com aterosclerose clínica em diversos sítios vasculares, baseados na comum concomitância de sítios envolvidos e na sua característica sistêmica (BONETTI; LERMAN; LERMAN, 2003).

#### 4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Os participantes foram selecionados aleatoriamente desde que tivessem pelo menos 18 anos e um resultado de lipidograma coletado até 03 meses antes da inserção na pesquisa. Em razão a alterações particulares dos parâmetros lipídicos, os pacientes com hipercolesterolemia familiar e usuários de inibidores da protease, anticoncepcionais orais combinados, ou isotretinoína foram excluídos do estudo. Ademais, uma vez que inúmeros fatores podem afetar a reatividade vascular, pacientes renais dialíticos, gestantes e pacientes que tenham se exercitado há 1 hora da entrevista, ou que tenham ingerido substâncias energéticas, ou que tenham fumado ao menos 4 a 6 horas antes do início da coleta também foram excluídos do estudo.

#### 4.5 Definição de doença aterosclerótica clínica

Os pacientes tiveram suas doenças confirmadas pelo prontuário eletrônico elaborado por médicos especialistas e exames complementares, entre os quais: laudos de cineangiocoronariografia e angiotomografia de coronárias com placas ateroscleróticas com estenose  $\geq 50\%$ , ecocardiograma com estresse físico ou farmacológico, ressonância magnética cardíaca com estresse farmacológico, arteriografia ou eco-doppler arterial de membros inferiores e eco-doppler de carótidas evidenciando placas ateroscleróticas com estenose  $\geq 50\%$ , além de tomografia e angiotomografia de crânio com sinais de isquemia e excluídas etiologias cardioembólicas. As provas não-invasivas foram consideradas positivas quando fosse evidenciado isquemia.

#### 4.6 Alocação dos grupos

Neste estudo o grupo aterosclerose clínica foi composto por: doença arterial coronariana, doença aterosclerótica carotídea ou periférica e doença cerebrovascular isquêmica aterotrombótica. Desta forma, o grupo controle foi composto por aqueles que não tinham doença aterosclerótica clínica diagnosticada, isto é, indivíduos com aterosclerose subclínica ou sem processo de aterosclerose.

#### 4.7 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no período de janeiro de 2022 a dezembro de 2022, mediante um questionário elaborado pelos autores (APÊNDICE B), por meio de entrevista e exame físico em salas individualizadas dos ambulatórios de cardiologia, geriatria e endocrinologia do CENSIP-UFS, com portas fechadas, respeitando a privacidade do participante e a lei geral de proteção de dados. Os entrevistados foram aleatoriamente selecionados por busca ativa em dias aleatórios, previamente ao atendimento ambulatorial.

Foram coletadas variáveis relacionadas ao risco cardiovascular: sexo, idade, etnia, prática regular de atividade física, etilismo, tabagismo, diabetes mellitus tipo 2 (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Aqueles que não praticassem de forma regular ao menos 150 minutos de atividade física moderada foram classificados como prática inadequada de atividade física (PRÉCOMA *et al.*, 2019). Parâmetros antropométricos indicativos de obesidade foram determinados por meio da relação entre altura (m) e peso corporal (kg), através do índice de massa corporal (IMC), calculado pela fórmula  $IMC = [\text{peso corporal} / \text{altura}^2]$ .

Também foram inseridos na análise os resultados de colesterol total (CT), colesterol HDL (HDL) e triglicérides (TG) por meio do prontuário dos participantes. Caso não estivesse presente o colesterol LDL (LDL), este foi calculado através da fórmula de Friedewald [ $LDL = CT - HDL - (TG/5)$ ], desde que os TG estivessem abaixo de 400 mg/dL (FALUDI *et al.*, 2017). Ademais, foi calculado o colesterol não HDL (nHDL) ( $CT - HDL$ ).

Foram calculados os seguintes índices aterogênicos: índices de Castelli I (CI-I) ( $CT / HDL$ ) e Castelli II (CI-II) ( $LDL/HDL$ ), o índice de combinação de lipoproteínas (ICL) ( $CT \times TG \times LDL / HDL$ ), o índice aterogênico plasmático (IAP), calculado como  $\log_{10}(TG / HDL)$ , e a variação do Índice de Perfusão Periférica no intervalo 90-120 segundos ( $\Delta IPP_{90-120}$ ) após a desinsuflação do manguito (CUI *et al.*, 2001; DOBIÁŠOVÁ; FROHLICH, 2001; JIAO *et al.*, 2020; MENEZES; SANTOS; DA CUNHA, 2014; WU *et al.*, 2018). Para os cálculos do

IAP e do ICL, os parâmetros lipídicos (CT, LDL, HDL e TG) foram expressos em mmol/L.

Para análise do IPP, foi utilizado um oxímetro de pulso portátil (modelo HC261, Multilaser, Brasil). Nesta avaliação, realizada por um investigador único, os pacientes foram acomodados, sentados, por aproximadamente 5 minutos numa sala silenciosa com temperatura controlada a 20-22 °C. O oxímetro de pulso foi colocado no índice de cada mão, posicionada à altura do coração, e o IPP basal foi mensurado através da média dos tempos 20 segundos, 40 segundos e 60 segundos (IPP<sub>20</sub>, IPP<sub>40</sub>, IPP<sub>60</sub>) após a estabilização do sinal. Foi avaliado em sequência o membro que possuiu o menor IPP basal. Posteriormente, o manguito de um esfigmomanômetro foi insuflado ao redor do braço homolateral, de até 50 mmHg acima da pressão sistólica de forma a ocluir o fluxo arterial, por um período de 5 minutos (CORRETTI *et al.*, 2002; LEESON *et al.*, 1997; MENEZES; SANTOS; DA CUNHA, 2014).

A partir da desinsuflação do manguito, com a hiperemia reativa, o estímulo hemodinâmico para a avaliação endotelial, o valor do IPP foi avaliado e registrado 90 e 120 segundos após esta desinsuflação para avaliação da variação do IPP neste período ( $\Delta$  IPP<sub>90-120</sub>) através da seguinte fórmula:

$$\Delta \text{ IPP: (IPP tempo} - \text{IPP basal) / IPP basal (x 100)}$$

#### 4.8 Análise estatística

Variáveis com distribuição normal foram descritas como média  $\pm$  desvio padrão e variáveis sem distribuição normal foram descritas como mediana e intervalo interquartil. As variáveis contínuas foram avaliadas pelo método analítico de Kolmogorov-Smirnov para determinar a normalidade da distribuição. Foi realizado o teste t de Student não pareado para variáveis com distribuição normal e o teste U de Mann-Whitney para aquelas sem distribuição normal. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson. Os pontos de corte para os índices aterogênicos foram obtidos pela curvas *receiver operating characteristic* (ROC), escolhidos através do índice de Youden. As áreas sob a curva (ASC) foram calculadas e comparadas pelo método DeLong. Ademais, foram registrados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VP+) e negativo (VP-) e as razões de verossimilhança positiva (RV+) e negativa (RV-) para ocorrência do desfecho.

A análise de correlação de Pearson foi realizada para investigar a correlação dos índices com maior ASC com outras variáveis contínuas. Para avaliar o grau de associação das variáveis ao desfecho, foram calculadas as *odds ratios* (OR) e seus intervalos de confiança de 95%

(IC<sub>95%</sub>) para presença de doença aterosclerótica através da regressão logística univariada. Aquelas que alcançaram  $p < 0,10$ , ou que fossem consideradas clinicamente relevantes, foram incluídas no modelo multivariado. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram analisados utilizando os *softwares* SPSS, versão 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e MedCalc®, versão 19.5 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

## 5 RESULTADOS

No período de janeiro de 2022 a dezembro de 2022 foram analisados dados de 323 voluntários, dos quais 13 foram excluídos por uso de anticoncepcionais e 4 por uso de inibidores da protease, 5 por serem pacientes dialíticos, 2 por diagnóstico de hipercolesterolemia familiar e 1 por ser gestante. Sendo assim, a amostra final foi composta por 298 participantes (idade média  $63 \pm 16,1$  anos), dos quais 102 compuseram o grupo aterosclerose clínica, enquanto 196 participantes sem aterosclerose ou com aterosclerose subclínica compuseram o grupo controle. Entre os pacientes do grupo aterosclerose, os leitos arteriais mais acometidos por aterosclerose clínica foram, respectivamente, o coronariano (76), seguido pelo encefálico (26), carotídeo (9) e periférico (4); 12 pacientes foram diagnosticados com mais de uma doença aterosclerótica.

As características clínicas basais dos grupos estudados estão resumidas na Tabela 1. A média de idade, bem como o número de pacientes com histórico de HAS, DM, DLP, tabagismo, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), diuréticos, betabloqueadores, estatinas e antiagregantes plaquetários se mostrou significativamente maior no grupo aterosclerose. Por outro lado, foi encontrado neste grupo uma menor proporção de mulheres, de prática regular de atividade física e de médias da frequência cardíaca e da pressão arterial diastólica.

**TABELA 1** – Comparação das características clínicas da população estudada.

|                                        | População geral<br>(n = 298) | Grupo                 |                            | p              |
|----------------------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------|
|                                        |                              | Controle<br>(n = 196) | Aterosclerose<br>(n = 102) |                |
| <b>Idade, (anos)</b>                   | 63,0 $\pm$ 16,1              | 59,4 $\pm$ 17,0       | 70,0 $\pm$ 11,4            | < <b>0,001</b> |
| <b>Sexo feminino, n (%)</b>            | 171 (57,4)                   | 123 (62,8)            | 48 (47,1)                  | <b>0,009</b>   |
| <b>Não brancos, n (%)</b>              | 265 (88,9)                   | 172 (87,8)            | 93 (91,2)                  | 0,372          |
| <b>IMC, (kg/m<sup>2</sup>)</b>         | 28,4 $\pm$ 5,8               | 28,3 $\pm$ 6,4        | 28,6 $\pm$ 4,6             | 0,342          |
| <b>PAS, (mmHg)</b>                     | 132,6 $\pm$ 19,3             | 132,1 $\pm$ 18,1      | 133,5 $\pm$ 21,5           | 0,947          |
| <b>PAD, (mmHg)</b>                     | 80,1 $\pm$ 12,6              | 81,8 $\pm$ 12,0       | 77,0 $\pm$ 13,2            | <b>0,002</b>   |
| <b>Frequência cardíaca, (bpm)</b>      | 75,5 $\pm$ 13,3              | 76,7 $\pm$ 12,8       | 73,3 $\pm$ 14,0            | <b>0,015</b>   |
| <b>Diabetes mellitus tipo 2, n (%)</b> | 128 (43,0)                   | 70 (35,7)             | 58 (56,9)                  | < <b>0,001</b> |
| <b>Dislipidemias, n (%)</b>            | 196 (65,8)                   | 106 (54,1)            | 90 (88,2)                  | < <b>0,001</b> |
| <b>Hipertensão Arterial, n (%)</b>     | 239 (80,2)                   | 144 (73,5)            | 95 (93,1)                  | <b>0,002</b>   |
| <b>Tabagismo, n (%)</b>                | 131 (44,0)                   | 70 (35,7)             | 61 (59,8)                  | < <b>0,001</b> |
| <b>Etilismo, n (%)</b>                 | 106 (35,7)                   | 64 (32,7)             | 42 (41,6)                  | 0,128          |
| <b>Atividade física regular, n (%)</b> | 60 (20,1)                    | 51 (26,0)             | 9 (8,8)                    | < <b>0,001</b> |
| <b>BRA/Inibidores da ECA, n (%)</b>    | 212 (71,1)                   | 131 (66,8)            | 81 (79,4)                  | <b>0,023</b>   |
| <b>Diuréticos, n (%)</b>               | 154 (51,7)                   | 93 (47,4)             | 61 (59,8)                  | <b>0,043</b>   |
| <b>Betabloqueadores, n (%)</b>         | 117 (39,3)                   | 50 (25,5)             | 67 (65,7)                  | < <b>0,001</b> |
| <b>BCC, n (%)</b>                      | 83 (27,9)                    | 50 (25,5)             | 33 (32,4)                  | 0,211          |
| <b>Estatinas, n (%)</b>                | 187 (62,8)                   | 92 (46,9)             | 95 (93,1)                  | < <b>0,001</b> |
| <b>Antiagregantes, n (%)</b>           | 104 (34,9)                   | 19 (9,7)              | 85 (83,3)                  | < <b>0,001</b> |

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; ECA: enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio. n: número de pacientes.

Os parâmetros laboratoriais e os índices aterogênicos são apresentados na Tabela 2. Entre os parâmetros lipídicos, foi observada diferença apenas entre os níveis de triglicérides e HDL. No grupo aterosclerose, os níveis de triglicérides observamos maiores do que no grupo controle, e o inverso ocorreu em relação aos níveis de HDL. Evidenciou-se uma pior função renal entre os pacientes com aterosclerose clínica, bem como maiores medianas glicêmicas e da HbA1c. Os índices aterogênicos IC-I, IC-II, IAP, ICL mostraram-se significativamente maiores no grupo aterosclerose, ao passo que foi observada menor mediana da  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$  ( $p=0,011$  para o IC-II e  $p<0,001$  para os demais).

**TABELA 2** – Comparação dos parâmetros laboratoriais dos grupos de estudo.

|                                                    | População geral<br>(n = 298) | Grupo                 |                            | p                 |
|----------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------|
|                                                    |                              | Controle<br>(n = 196) | Aterosclerose<br>(n = 102) |                   |
| <b>Colesterol total, (mg/dL)</b>                   | 175 (143 – 215)              | 178 (150 – 214)       | 162 (136 – 220)            | 0,250             |
| <b>Triglicérides, (mg/dL)</b>                      | 118 (85 – 158)               | 104 (77 – 138)        | 147 (114 – 188)            | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Colesterol HDL, (mg/dL)</b>                     | 47 (39 – 56)                 | 51 (42 – 59)          | 40 (34 – 47)               | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Colesterol LDL, (mg/dL)</b>                     | 101 (72 – 132)               | 103 (74 – 134)        | 95 (69 – 132)              | 0,361             |
| <b>Colesterol não HDL, (mg/dL)</b>                 | 127 (95 – 162)               | 128 (93 – 160)        | 127 (99 – 168)             | 0,446             |
| <b>Hemoglobina, (g/dL)</b>                         | 13,2 ± 1,7                   | 13,1 ± 1,7            | 13,2 ± 1,7                 | 0,984             |
| <b>Hematócrito, (%)</b>                            | 39,9 ± 5,1                   | 39,5 ± 5,0            | 40,6 ± 5,3                 | 0,176             |
| <b>Plaquetas, (10<sup>3</sup>/mL)</b>              | 238 ± 72                     | 236 ± 69              | 243 ± 75                   | 0,902             |
| <b>Leucócitos, (10<sup>3</sup>/mL)</b>             | 6,35 (5,20 – 7,80)           | 6,30 (4,98 – 7,70)    | 6,49 (5,50 – 7,85)         | 0,102             |
| <b>Ureia, (mg/dL)</b>                              | 34 (27 – 44)                 | 32 (26 – 40)          | 38 (29 – 50)               | <b>0,002</b>      |
| <b>TFGe, (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>            | 77 ± 23                      | 81 ± 23               | 70 ± 22                    | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>HbA1c, (%)</b>                                  | 6,0 (5,5 – 6,8)              | 5,8 (5,4 – 6,4)       | 6,4 (5,9 – 7,7)            | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Glicemia de jejum, (mg/dL)</b>                  | 97 (86 – 118)                | 93 (85 – 110)         | 105 (91 – 134)             | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Índice de Castelli I</b>                        | 3,6 (3,0 – 4,7)              | 3,4 (2,8 – 4,3)       | 4,0 (3,4 – 5,4)            | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>Índice de Castelli II</b>                       | 2,1 (1,5 – 2,9)              | 2,0 (1,4 – 2,8)       | 2,3 (1,8 – 3,3)            | <b>0,011</b>      |
| <b>Índice Aterogênico Plasmático</b>               | 0,03 (-0,12 – 0,20)          | -0,06 (-0,20 – 0,11)  | 0,17 (0,08 – 0,36)         | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>ICL</b>                                         | 11,6 (6,7 – 24,2)            | 10,5 (5,6 – 20,3)     | 15,6 (8,4 – 35,7)          | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>IPP basal, (%)</b>                              | 5,3 (3,1 – 8,0)              | 4,0 (2,7 – 6,1)       | 7,8 (5,5 – 9,8)            | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b><math>\Delta\text{IPP}_{90-120}</math>, (%)</b> | 75,8 (45,3 – 130,3)          | 99,3 (69,4 – 157,8)   | 40,3 (8,1 – 65,0)          | <b>&lt; 0,001</b> |

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula CKD-EPI; ICL: índice de combinação de lipoproteínas; IPP: índice de perfusão periférica;  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$ : a variação do índice de perfusão periférica no intervalo 90-120 segundos após a desinsuflação do manguito.

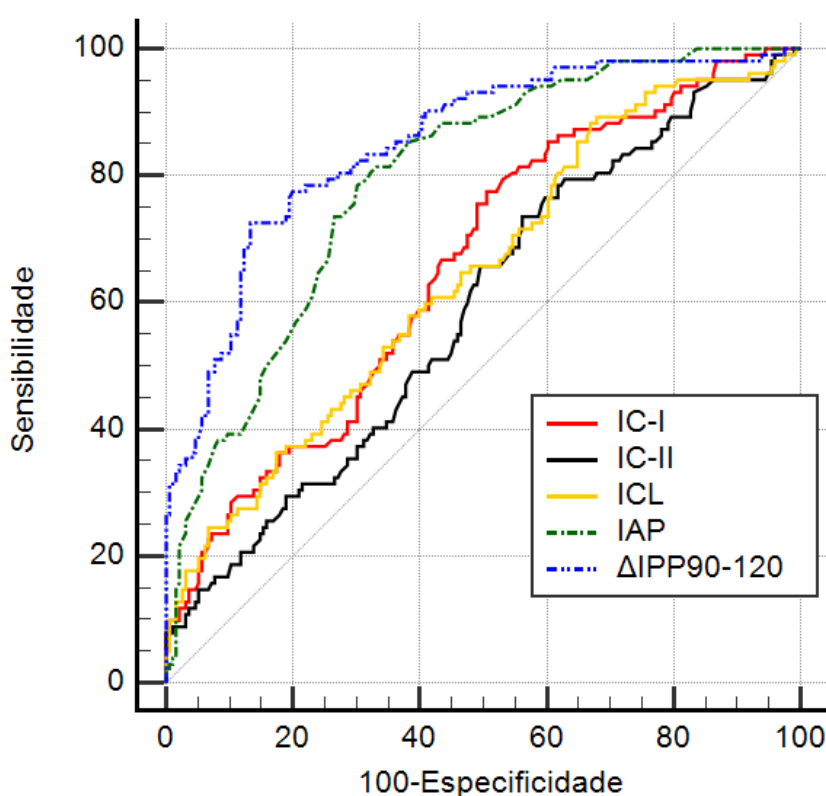
A Tabela 3 apresenta os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos e razões de verossimilhança dos índices analisados nesse estudo. Nota-se que apenas o Índice de Castelli II não alcançou uma ASC > 0,6 (ASC = 0,589). As curvas ROC destes índices podem ser observadas na Figura 1.

**TABELA 3** – Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo dos índices aterogênicos para doenças ateroscleróticas.

| Índices                     | Ponto de corte | ASC   | SEN  | ESP  | VPP  | VPN  | RVP  | RVN  |
|-----------------------------|----------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| IC-I                        | > 3,35         | 0,658 | 77,5 | 49,5 | 44,4 | 80,8 | 1,53 | 0,46 |
| IC-II                       | > 1,86         | 0,589 | 73,5 | 43,9 | 40,5 | 76,1 | 1,31 | 0,60 |
| ICL                         | > 6,90         | 0,642 | 88,2 | 33,2 | 40,7 | 84,4 | 1,32 | 0,35 |
| IAP                         | > 0,06         | 0,795 | 81,4 | 66,4 | 56,1 | 87,3 | 2,45 | 0,28 |
| $\Delta\text{IPP}_{90-120}$ | $\leq 56,6$    | 0,851 | 72,5 | 86,7 | 74,0 | 85,9 | 5,47 | 0,32 |

ASC: área sob a curva; SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RVP: razão de verossimilhança positiva; RVN: razão de verossimilhança negativa; IC-I: índice de Castelli I; IC-II: índice de Castelli II; IAP: índice aterogênico plasmático; ICL: índice de combinação de lipoproteínas;  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$ : a variação do índice de perfusão periférica no intervalo 90-120 segundos após a desinsuflação do manguito.

**FIGURA 1** – Curvas ROC dos índices aterogênicos para doenças ateroscleróticas.



IC-I: índice de Castelli I; IC-II: índice de Castelli II; ICL: índice de combinação de lipoproteínas; IAP: índice aterogênico plasmático;  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$ : a variação do índice de perfusão periférica no intervalo 90-120 segundos após a desinsuflação do manguito.

Comparações pareadas da análise ROC dos índices que alcançaram  $\text{ASC} > 0,6$  mostram que, embora não houvesse diferença significativa entre a  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$  e o IAP, ambos mostraram-se superiores ao IC-I e ICL, entre os quais também não foi observada diferença na ASC (Tabela 4).

**TABELA 4** – Diferença entre as ASC em comparação pareada das curvas ROC.

| Índices aterogênicos           | IC-I                              | ICL                               | IAP                               | $\Delta$ IPP <sub>90-120</sub>    |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| IC-I                           | -                                 | 0,016<br>(-0,015 – 0,046)         | <b>0,137 *</b><br>(0,081 – 0,193) | <b>0,193 *</b><br>(0,122 – 0,263) |
| ICL                            | 0,016<br>(-0,015 – 0,046)         | -                                 | <b>0,153 *</b><br>(0,097 – 0,207) | <b>0,208 *</b><br>(0,137 – 0,280) |
| IAP                            | <b>0,137 *</b><br>(0,081 – 0,193) | <b>0,153 *</b><br>(0,097 – 0,207) | -                                 | 0,056<br>(-0,003 – 0,115)         |
| $\Delta$ IPP <sub>90-120</sub> | <b>0,193 *</b><br>(0,122 – 0,263) | <b>0,208 *</b><br>(0,137 – 0,280) | 0,056<br>(-0,003 – 0,115)         | -                                 |

IC-I: índice de Castelli I; ICL: índice de combinação de lipoproteínas; IAP: índice aterogênico plasmático;  $\Delta$ IPP<sub>90-120</sub>: a variação do índice de perfusão periférica no intervalo 90-120 segundos após a desinsuflação do manguito.

\* p < 0,001.

Após observar a maior acurácia do IAP e  $\Delta$ IPP<sub>90-120</sub>, foi realizada análise de correlação de Pearson para investigar suas correlações com outras variáveis contínuas. Conforme resumido na Tabela 5, o IAP foi positivamente correlacionado com a idade (r=0,173, p=0,003), IMC (r=0,116, p=0,046), CT (r=0,138, p=0,017), TG (r=0,830, p<0,001), e foi negativamente correlacionado com o HDL (r=-0,599, p<0,001) e  $\Delta$ IPP<sub>90-120</sub> (r=-0,237, p<0,001). Por sua vez, a  $\Delta$ IPP<sub>90-120</sub> foi positivamente correlacionada com a PAD (r=0,154, p=0,012), HDL (r=0,321, p<0,001) e negativamente correlacionada com a idade (r=-0,258, p<0,001) e TG (r=-0,120, p<0,040).

**TABELA 5** – Correlação entre o IAP e  $\Delta$ IPP<sub>90-120</sub> a com outras variáveis.

| Variável                                       | IAP    |                  | $\Delta$ IPP <sub>90-120</sub> |                  |
|------------------------------------------------|--------|------------------|--------------------------------|------------------|
|                                                | R      | p                | R                              | p                |
| <b>Idade</b>                                   | 0,173  | <b>0,003</b>     | -0,258                         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>IMC</b>                                     | 0,116  | <b>0,046</b>     | -0,023                         | 0,690            |
| <b>PAS</b>                                     | 0,112  | 0,054            | -0,052                         | 0,372            |
| <b>PAD</b>                                     | -0,112 | 0,052            | 0,154                          | <b>0,012</b>     |
| <b>FC</b>                                      | -0,086 | 0,138            | 0,082                          | 0,159            |
| <b>CT</b>                                      | 0,138  | <b>0,017</b>     | 0,053                          | 0,360            |
| <b>TG</b>                                      | 0,830  | <b>&lt;0,001</b> | -0,120                         | <b>0,040</b>     |
| <b>HDL</b>                                     | -0,599 | <b>&lt;0,001</b> | 0,321                          | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>LDL</b>                                     | 0,098  | 0,092            | 0,051                          | 0,382            |
| <b>IAP</b>                                     | 1,000  | -                | -0,237                         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b><math>\Delta</math>IPP<sub>90-120</sub></b> | -0,237 | <b>&lt;0,001</b> | 1,000                          | -                |

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; IAP: índice aterogênico plasmático;  $\Delta$ IPP<sub>90-120</sub>: a variação do índice de perfusão periférica no intervalo 90-120 segundos após a desinsuflação do manguito.

Para determinar o grau de associação independente dos índices aterogênicos, realizou-se análise logística multivariada, ajustada para possíveis fatores confundidores (Tabela 6). Observou-se que os índices aterogênicos  $\Delta$ IPP<sub>90-120</sub> (OR 9,58; IC95% 4,71-19,46) e o IAP (OR 5,35; IC95% 2,30-12,45) foram preditores independentes de aterosclerose clínica.

**TABELA 6** – Índices aterogênicos associados às doenças ateroscleróticas, conforme pontos de corte estabelecidos, segundo modelos de regressão logística.

| Índices aterogênicos                                    | Modelo 1             |         | Modelo 2             |         | Modelo 3            |         |
|---------------------------------------------------------|----------------------|---------|----------------------|---------|---------------------|---------|
|                                                         | OR (IC95%)           | p       | OR (IC95%)           | p       | OR (IC95%)          | p       |
| <b>IC-I &gt; 3,35</b>                                   | 3,30 (1,92 - 5,67)   | < 0,001 | 1,85 (0,69 - 4,99)   | 0,224   | -                   | -       |
| <b>ICL &gt; 6,90</b>                                    | 3,72 (1,90 - 7,28)   | < 0,001 | 1,05 (0,30 - 3,68)   | 0,933   | -                   | -       |
| <b>IAP &gt; 0,06</b>                                    | 8,80 (4,93 - 15,73)  | < 0,001 | 4,06 (1,88 - 8,75)   | < 0,001 | 5,35 (2,30 - 12,45) | < 0,001 |
| <b><math>\Delta\text{IPP}_{90-120} \leq 56,6</math></b> | 17,28 (9,49 - 31,47) | < 0,001 | 11,03 (5,58 - 21,80) | < 0,001 | 9,58 (4,71 - 19,46) | < 0,001 |

Modelo 1: sem ajuste;

Modelo 2: ajustado por sexo, idade, história de tabagismo, IMC, prática regular de atividade física e presença de diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemias;

Modelo 3: ajustado pelo modelo 2 + uso de estatina, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca.

## 6 DISCUSSÃO

Nosso estudo é o primeiro comparando novos índices aterogênicos em uma população brasileira. Os resultados presentes evidenciam uma importante associação independente entre a  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$  e o IAP com aterosclerose clínica. Consequentemente, o principal achado desse estudo diz respeito à possibilidade de utilização clínica de um derivado da oximetria de pulso e de relações derivadas da avaliação habitual de lípidos.

Enquanto alguns estudos encontraram correlação inversa entre o IAP e a idade (CAI *et al.*, 2017; HARTOPO; ARSO; SETIANTO, 2016), um estudo em população africana concluiu que o IAP não estava associada à idade (NANSSEU *et al.*, 2016). Esta discrepância pode ser parcialmente o resultado das diferentes populações étnicas selecionadas. Em nosso estudo, de uma população brasileira majoritariamente de indivíduos não brancos (88,9%), foi encontrada correlação positiva com a idade e o IAP ( $r=0,173$ ;  $p=0,003$ ), o que pode ser explicado pela clássica associação entre a idade e o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas.

Também foi evidenciada no presente estudo uma correlação discreta entre o IAP e o IMC, corroborado por Shen *et al.*, que mostrou importante relação entre a redução do peso corporal com a redução do IAP e do risco cardiovascular, especialmente quando associado a exercício físico aeróbico (SHEN *et al.*, 2017). A obesidade é caracterizada por resistência à insulina, de modo que a esterificação aumentada de ácidos graxos é observada devido a níveis elevados de insulina e aumentos de TG séricos, associado a diminuição dos níveis de HDL por seu catabolismo aumentado, o que pode explicar sua correlação com o IAP (ZHANG *et al.*, 2016).

Foi sugerido que valores de IAP de -0,3 a 0,1 estão associados a um baixo risco cardiovascular, 0,1 a 0,24 a médio risco e acima de 0,24 a alto risco (DOBIÁŠOVÁ, 2006).

Condizente com os pontos de corte sugeridos, observamos IAP de 0,17 no grupo aterosclerose e -0,06 nos controles. Convém esclarecer que o uso elevado de estatinas no grupo aterosclerose (46,9% vs. 93,1%;  $p < 0,001$ ) pode justificar diferenças observadas no IAP. Dobiášová também descreveu que, além do uso de estatinas e niacina, o tratamento de dislipidemias com ciprofibrato também diminui drasticamente os níveis do IAP (DOBIÁŠOVÁ, 2006). Todavia, a despeito do maior uso de estatinas, o IAP foi significativamente maior no grupo aterosclerose.

Em concordância com nosso estudo, Bhardwaj *et al.* também encontrou níveis elevados de TG e baixos de HDL em pacientes indianos com DAC. Além disso, o IAP foi o melhor preditor de infarto entre os índices aterogênicos avaliados (BHARDWAJ *et al.*, 2013). Outros estudos têm mostrado uma relação inversa entre TG e HDL e que o IAP é um forte preditor independente de coronariopatia crônica e aguda (CAI *et al.*, 2017, 2019; GUO *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2021), estenose do enxerto de veia safena (YAVUZ *et al.*, 2020), aterosclerose carotídea sintomática (GARG *et al.*, 2020), AVE isquêmico (WANG *et al.*, 2020) e até mesmo de aterosclerose subclínica coronariana e carotídea (CURE *et al.*, 2018; FERNÁNDEZ-MACÍAS *et al.*, 2019; NAM *et al.*, 2020; WON *et al.*, 2020; YILDIZ *et al.*, 2013). Foi encontrada correlação positiva inclusive com outros escores prognósticos como o SYNTAX (WANG *et al.*, 2021), o escore de cálcio coronário (NAM *et al.*, 2020), o de Gensini e o GRACE (LIU *et al.*, 2021).

Ressalta-se que, mesmo em situações em que TG e HDL sugerem normalidade, o IAP serviu como alternativa diagnóstica (NWAGHA *et al.*, 2010). Ao avaliar a relação deste índice em jovens adultos, outro estudo encontrou relação independente com DAC e com a extensão das lesões isquêmicas, porém sendo significativo apenas no sexo masculino (CAI *et al.*, 2019). No entanto, apenas 7,1% dos participantes incluídos no estudo eram do sexo feminino, o que pode ter influenciado o efeito estatístico.

Um estudo transversal com 27.824 homens chineses de meia-idade foi desenhado para determinar a associação entre comportamentos e fatores de saúde cardiovascular ideais e o IAP. Os resultados apontaram que um aumento de 1 ponto no escore de saúde cardiovascular levou a uma redução de 0,046 no IAP, que resultou em uma redução de 22,3% do risco de desenvolver aterosclerose após ajuste para idade (SHEN *et al.*, 2016).

Verificou-se que o IAP estava negativamente associado ao diâmetro da partícula de LDL (DOBIÁŠOVÁ, 2006). Por consequência, um aumento no IAP indica uma redução no diâmetro da partícula de LDL e um aumento na proporção de partículas de LDL pequenas e densas (sdLDL) (DOBIÁŠOVÁ, 2006). Em situações de hipertrigliceridemia, há um estímulo

à atividade da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), um fator chave no sistema de transporte reverso do colesterol. A CETP está implicada na formação intravascular de sdLDL principalmente por meio de um mecanismo indireto envolvendo uma elevada taxa de transferência de ésteres de colesterol do HDL para partículas de VLDL1, seus principais precursores (GUÉRIN *et al.*, 2001).

Estas partículas são consideradas mais aterogênicas do que LDL maiores, os quais predominam em concentrações mais baixas de TG (CROMWELL; OTVOS, 2006; KATHIRESAN *et al.*, 2006). Devido ao pequeno tamanho da partícula e também à ligação aumentada a proteoglicanos endoteliais, o sdLDL tem maior probabilidade de invadir e se depositar na parede arterial e de ser oxidado. Isso intensifica sua maior captação por macrófagos e posterior conversão em células espumosas, o que leva a ainda mais aterosclerose (CURE *et al.*, 2013; HOOGEVEEN *et al.*, 2014; NISHIKURA *et al.*, 2014). No entanto, devido às técnicas complexas e pouco custo-efetivas para a quantificação da fração sdLDL, sua aplicação na prática clínica costuma ser limitada.

Desta forma, existem vantagens importantes em usar o IAP em aplicações clínicas. Primeiro, o IAP pode servir indiretamente como um substituto do tamanho de partícula de LDL, bem como parece refletir mais de perto as complexas interações do metabolismo das lipoproteínas. Consequentemente, pode prever melhor a aterogenicidade plasmática do que os parâmetros lipídicos rotineiramente avaliados. Em segundo lugar, o valor do IAP pode ser obtido por cálculo direto e não requer nenhum custo extra.

Particularmente em situações de hipertrigliceridemia, um estudo indiano elencou o IC-I como melhor preditor de DAC do que o IAP, mesmo na ausência de diferença no CT e LDL entre os grupos (BHARDWAJ *et al.*, 2013). Ressalta-se, contudo, que em nosso estudo o IC-I não alcançou significância no modelo ajustado para fatores clássicos de risco cardiovascular.

Há anos evidências sugerem que a disfunção endotelial ocorre antes mesmo do processo de formação da placa aterosclerótica, contribuindo para sua formação, progressão e possíveis complicações (ROSS, 1999), além de mostrar valor prognóstico claro em estudos com doença bem estabelecida, com amostra considerável e em populações heterogêneas (MARTIN; ANDERSON, 2009). Menezes *et al.* sugeriram uma forma de avaliar a disfunção endotelial em indivíduos com aterosclerose clínica através da  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$ , e seus resultados evidenciaram níveis reduzidos deste índice em indivíduos no grupo aterosclerose, independente do sexo, (MENEZES; SANTOS; DA CUNHA, 2014) de forma bastante similar ao presente estudo. Tomados em conjunto, esses achados sugerem que a disfunção endotelial pode ser um

mecanismo que interliga os fatores de risco cardiovascular e o desenvolvimento da aterosclerose (BARAC; CAMPIA; PANZA, 2007).

Neste estudo, a  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$  foi o preditor independente com maior associação ao desfecho (OR 9,58; IC95% 4,71-19,46). Sugere-se que a reduzida biodisponibilidade do NO, consequência tanto da menor síntese quanto pela maior degradação oxidativa, seja o principal mecanismo no processo multifatorial da disfunção endotelial e consequente aterogênese (DIAS; NEGRÃO; KRIEGER, 2011). Ao ocorrer o estágio de disfunção endotelial, a resposta vasodilatadora está reduzida ou ausente, e a  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$  surge como uma possível ferramenta de avaliação desse estágio disfuncional no período em que ocorre maior contribuição do NO para os efeitos da hiperemia reativa (HAMBURG *et al.*, 2008; MENEZES; SANTOS; DA CUNHA, 2014).

Outrossim, diferente do observado por Menezes *et al.*, esse estudo demonstrou um aumento do IPP basal em pacientes com aterosclerose clínica (4,0% vs. 7,8%;  $p < 0,001$ ) (MENEZES; SANTOS; DA CUNHA, 2014). Tal achado pode ser explicado por mecanismos compensatórios à isquemia crônica (BERNE *et al.*, 2008).

Apesar de não ter sido encontrada correlação entre o IAP e variáveis hemodinâmicas, como a pressão arterial sistólica e diastólica ou frequência cardíaca, que pudessem justificar sua correlação encontrada com a  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$ , um estudo relatou associação independente entre o IAP e a rigidez arterial em 615 participantes de baixo risco cardiovascular submetidos à análise pela velocidade de onda de pulso (CHOUDHARY *et al.*, 2019).

Os níveis plasmáticos de elevados de TG e reduzidos de HDL, isoladamente, também já foram previamente associados à rigidez arterial, mas foram publicados achados contraditórios (DABELEA *et al.*, 2013; KAWASOE *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2011, 2013, 2016; WENG *et al.*, 2012). Desta forma, permanecem controvérsias sobre as associações de TG e HDL com rigidez arterial. Apesar da associação encontrada por Choudhary e colaboradores (CHOUDHARY *et al.*, 2019), os resultados não explicam por que o IAP está melhor correlacionado com a rigidez arterial do que o LDL.

O processo que leva ao aumento da rigidez das grandes artérias é complexo e compreende influências mediadas por estresse mecânico pulsátil, células inflamatórias, fatores de crescimento e alterações na função endotelial, enzimas que degradam a elastina, alterações nas células musculares lisas do fenótipo contrátil para sintético e aumento da produção de matriz extracelular por fibroblastos (LACOLLEY *et al.*, 2017). Sabe-se que os TG e o HDL

têm influências opostas no estresse oxidativo, na inflamação, na formação da matriz extracelular e na alteração do músculo liso vascular do fenótipo contrátil para o sintético, e o IAP, de alguma forma, resume essas influências (CHOUDHARY *et al.*, 2019; O'ROURKE *et al.*, 2002). Ademais, homens jovens com hipertrigliceridemia apresentaram partículas sdLDL que foram associadas a níveis séricos aumentados de moléculas de adesão e uma prejudicada vasodilatação mediada por fluxo (LUPATTELLI *et al.*, 2000). Tendo em vista a já descrita associação entre o sdLDL e o IAP, esta é uma outra explicação plausível da sua relação com a rigidez arterial e, consequentemente, com a  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$ .

Nosso estudo tem algumas limitações. A primeira delas ocorre pelo desenho observacional e transversal do estudo, realizado em centro único de um hospital terciário, que pode envolver um viés de seleção, limitando essa pesquisa apenas na geração de hipóteses. Em segundo lugar, nossos dados não puderam explicar completamente a relação fisiopatológica encontrada entre o IAP e a  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$ . Outra limitação potencial é que foi realizada uma única medida dos índices avaliados para cada paciente, o que restringe as conclusões acerca da reprodutibilidade intra-individual dos métodos. Apesar dessas limitações, este estudo é o primeiro a avaliar a relação dos novos índices aterogênicos em diversas patologias ateroscleróticas em uma população brasileira de pacientes ambulatoriais.

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados permitem concluir que o IAP e  $\Delta\text{IPP}_{90-120}$  apresentaram melhor acurácia para discriminar indivíduos com aterosclerose clínica frente aos demais índices avaliados. Além disso, eles foram preditores independentes de aterosclerose clínica, com elevados valores preditivos negativos e razoáveis razões de verossimilhança negativa, evidenciando uma possibilidade promissora na exclusão do diagnóstico de doenças ateroscleróticas clínicas, bem como para fornecer dados para o desenvolvimento de estratégias preventivas e de controle para doenças cardiovasculares. Como o IAP pode ser calculado a partir de um perfil lipídico plasmático, esse marcador seria adequado para estudos multicêntricos do ponto de vista de praticidade, custo e validade externa.

## 8 REFERÊNCIAS

- BARAC, A.; CAMPBIA, U.; PANZA, J. A. Methods for evaluating endothelial function in humans. **Hypertension**, v. 49, n. 4, p. 748–760, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000259601.38807.a6>
- BERGHEANU, S. C.; BODDE, M. C.; JUKEMA, J. W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. **Netherlands Heart Journal**, v. 25, n. 4, p. 231–242, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12471-017-0959-2>
- BERNE, R. M.; LEVY, M. N.; KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne & Levy Physiology**. 6th. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- BHARDWAJ, S.; BHATTACHARJEE, J.; BHATNAGAR, M. K.; TYAGI, S.; DELHI, N.; DELHI, N.; DELHI, N. Atherogenic index of plasma, castelli risk index and atherogenic coefficient-new parameters in assessing cardiovascular risk. **Int. J. Pharm. Biol. Sci.**, v. 3, n. 3, p. 359–364, 2013. Disponível em: [https://www.ijpbs.com/ijpbsadmin/upload/ijpbs\\_526938e855804.pdf](https://www.ijpbs.com/ijpbsadmin/upload/ijpbs_526938e855804.pdf)
- BONETTI, P. O.; LERMAN, L. O.; LERMAN, A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 23, n. 2, p. 168–175, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000051384.43104.FC>
- CAI, G.; LIU, W.; LV, S.; WANG, X.; GUO, Y.; YAN, Z.; DU, Y.; ZHOU, Y. Gender-specific associations between atherogenic index of plasma and the presence and severity of acute coronary syndrome in very young adults: a hospital-based observational study. **Lipids in Health and Disease**, v. 18, n. 1, p. 99, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1043-2>
- CAI, G.; SHI, G.; XUE, S.; LU, W. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population. **Medicine**, v. 96, n. 37, p. e8058, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008058>
- CASTELLI, W. P.; ABBOTT, R. D.; MCNAMARA, P. M. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. **Circulation**, v. 67, n. 4, p. 730–734, 1983. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.4.730>
- CHOUDHARY, M. K.; ERÄRANTA, A.; KOSKELA, J.; TIKKAKOSKI, A. J.; NEVALAINEN, P. I.; KÄHÖNEN, M.; MUSTONEN, J.; PÖRSTI, I. Atherogenic index of plasma is related to arterial stiffness but not to blood pressure in normotensive and never-treated hypertensive subjects. **Blood Pressure**, v. 28, n. 3, p. 157–167, 2019. Disponível em:

<https://doi.org/10.1080/08037051.2019.1583060>

CORRETTI, M. C. *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 2, p. 257–265, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01746-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01746-6)

CROMWELL, W. C.; OTVOS, J. D. Heterogeneity of Low-Density Lipoprotein Particle Number in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Low-Density Lipoprotein Cholesterol <100 mg/dl. **The American Journal of Cardiology**, v. 98, n. 12, p. 1599–1602, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.07.036>

CUI, Y.; BLUMENTHAL, R. S.; FLAWS, J. A.; WHITEMAN, M. K.; LANGENBERG, P.; BACHORIK, P. S.; BUSH, T. L. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. **Archives of Internal Medicine**, v. 161, n. 11, p. 1413–1419, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archinte.161.11.1413>

CURE, E.; ICLI, A.; USLU, A. U.; SAKIZ, D.; CURE, M. C.; BAYKARA, R. A.; YAVUZ, F.; ARSLAN, S.; KUCUK, A. Atherogenic index of plasma: a useful marker for subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis. **Clinical Rheumatology**, v. 37, n. 5, p. 1273–1280, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4027-0>

CURE, M.; TUFEKCI, A.; CURE, E.; KIRBAS, S.; OGULLAR, S.; KIRBAS, A.; UNAL, H.; YUCE, S.; CAKMAK, S. Low-density lipoprotein subfraction, carotid artery intima-media thickness, nitric oxide, and tumor necrosis factor alpha are associated with newly diagnosed ischemic stroke. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 16, n. 4, p. 498, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0972-2327.120438>

DABELEA, D.; TALTON, J. W.; D'AGOSTINO, R.; WADWA, R. P.; URBINA, E. M.; DOLAN, L. M.; DANIELS, S. R.; MARCOVINA, S. M.; HAMMAN, R. F. Cardiovascular Risk Factors Are Associated With Increased Arterial Stiffness in Youth With Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 36, n. 12, p. 3938–3943, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc13-0851>

DESSÌ, M.; NOCE, A.; BERTUCCI, P.; MANCA DI VILLAHERMOSA, S.; ZENOBI, R.; CASTAGNOLA, V.; ADDESSI, E.; DI DANIELE, N. Atherosclerosis, Dyslipidemia, and Inflammation: The Significant Role of Polyunsaturated Fatty Acids. **ISRN Inflammation**, v. 2013, p. 1–13, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/191823>

DIAS, R. G.; NEGRÃO, C. E.; KRIEGER, M. H. Nitric oxide and the cardiovascular system: cell activation, vascular reactivity and genetic variant. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 96, n. 1, p. 68–75, 2011. Disponível em: <https://doi.org/https://doi.org/10.1590/S0066->

782X2011000100012

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

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16526201/>

DOBIÁŠOVÁ, M. Atherogenic Impact of Lecithin-Cholesterol Acyltransferase and Its Relation to Cholesterol Esterification Rate in HDL (FERHDL) and AIP [log(TG/HDL-C)] Biomarkers: The Butterfly Effect? **Physiological Research**, v. 66, n. 2, p. 193–203, 2017.

Disponível em: <https://doi.org/10.33549/physiolres.933621>

DOBIÁŠOVÁ, M.; FROHLICH, J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: Correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). **Clinical Biochemistry**, v. 34, n. 7, p. 583–588, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(01\)00263-6](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(01)00263-6)

FALK, E. Pathogenesis of Atherosclerosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 8, p. C7–C12, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.068>

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. de O.; SARAIVA, J. F. K.; CHACRA, A. P. M. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 6, p. 1–76, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20170120>

FERNÁNDEZ-MACÍAS, J. C.; OCHOA-MARTÍNEZ, A. C.; VARELA-SILVA, J. A.; PÉREZ-MALDONADO, I. N. Atherogenic Index of Plasma: Novel Predictive Biomarker for Cardiovascular Illnesses. **Archives of Medical Research**, v. 50, n. 5, p. 285–294, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.08.009>

GARG, R.; KNOX, N.; PRASAD, S.; ZINZUWADIA, S.; RECH, M. A. The Atherogenic Index of Plasma is Independently Associated with Symptomatic Carotid Artery Stenosis. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 29, n. 12, p. 105351, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105351>

GRUNDY, S. M. *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 139, n. 25, p. E1082–E1143, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>

GUÉRIN, M.; LE GOFF, W.; LASSEL, T. S.; VAN TOL, A.; STEINER, G.; CHAPMAN, M. J. Proatherogenic Role of Elevated CE Transfer From HDL to VLDL 1 and Dense LDL in Type

- 2 Diabetes. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 21, n. 2, p. 282–288, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.21.2.282>
- GUO, Q.; ZHOU, S.; FENG, X.; YANG, J.; QIAO, J.; ZHAO, Y.; SHI, D.; ZHOU, Y. The sensibility of the new blood lipid indicator-atherogenic index of plasma (AIP) in menopausal women with coronary artery disease. **Lipids in Health and Disease**, v. 19, n. 1, p. 1–8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01208-8>
- HAMBURG, N. M.; KEYES, M. J.; LARSON, M. G.; VASAN, R. S.; SCHNABEL, R.; PRYDE, M. M.; MITCHELL, G. F.; SHEFFY, J.; VITA, J. A.; BENJAMIN, E. J. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham heart study. **Circulation**, v. 117, n. 19, p. 2467–2474, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748574>
- HARTOPO, A. B.; ARSO, I. A.; SETIANTO, B. Y. Low Plasma Atherogenic Index Associated with Poor Prognosis in Hospitalized Patients with Acute Myocardial Infarction. **Acta medica Indonesiana**, v. 48, n. 2, p. 106–113, 2016.
- HERMANS, M. P.; SACKS, F. M.; AHN, S. A.; ROUSSEAU, M. F. Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B100 measurement in diabetes: Discriminant Ratio and unbiased equivalence. **Cardiovascular Diabetology**, v. 10, n. 1, p. 20, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-20>
- HOOGEVEEN, R. C.; GAUBATZ, J. W.; SUN, W.; DODGE, R. C.; CROSBY, J. R.; JIANG, J.; COUPER, D.; VIRANI, S. S.; KATHIRESAN, S.; BOERWINKLE, E.; BALLANTYNE, C. M. Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Concentrations Predict Risk for Coronary Heart Disease. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 5, p. 1069–1077, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303284>
- JIAO, Y.; TIAN, T.; WEI, S.; WANG, C.; WU, L. Association between serum non-high-density lipoprotein cholesterol and cognitive dysfunction after acute ischemic stroke: A cross-sectional study. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 53, n. 12, p. 1–9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-431x20209487>
- KATHIRESAN, S.; OTVOS, J. D.; SULLIVAN, L. M.; KEYES, M. J.; SCHAEFER, E. J.; WILSON, P. W. F.; D'AGOSTINO, R. B.; VASAN, R. S.; ROBINS, S. J. Increased Small Low-Density Lipoprotein Particle Number. **Circulation**, v. 113, n. 1, p. 20–29, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.567107>
- KAWASOE, S.; IDE, K.; USUI, T.; KUBOZONO, T.; YOSHIFUKU, S.; MIYAHARA, H.; MAENOHARA, S.; OHISHI, M.; KAWAKAMI, K. Association of Serum Triglycerides With Arterial Stiffness in Subjects With Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol.

- Circulation Journal**, v. 82, n. 12, p. 3052–3057, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0607>
- KELM, M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 282, n. 1, p. H1–H5, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2002.282.1.H1>
- KOLLER, A.; BAGI, Z. On the role of mechanosensitive mechanisms eliciting reactive hyperemia. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 283, n. 6, p. H2250–H2259, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00545.2002>
- LACOLLEY, P.; REGNAULT, V.; SEGERS, P.; LAURENT, S. Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease. **Physiological Reviews**, v. 97, n. 4, p. 1555–1617, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2017>
- LEESON, P.; THORNE, S.; DONALD, A.; MULLEN, M.; CLARKSON, P.; DEANFIELD, J. Non-invasive measurement of endothelial function: Effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. **Heart**, v. 78, n. 1, p. 22–27, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/hrt.78.1.22>
- LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 868–874, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature01323>
- LIMA, A.; BAKKER, J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 10, p. 1316–1326, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2790-2>
- LIU, T.; LIU, J.; WU, Z.; LV, Y.; LI, W. Predictive value of the atherogenic index of plasma for chronic total occlusion before coronary angiography. **Clinical Cardiology**, v. 44, n. 4, p. 518–525, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/clc.23565>
- LUPATTELLI, G.; LOMBARDINI, R.; SCHILLACI, G.; CIUFFETTI, G.; MARCHESI, S.; SIEPI, D.; MANNARINO, E. Flow-mediated vasoactivity and circulating adhesion molecules in hypertriglyceridemia: Association with small, dense LDL cholesterol particles. **American Heart Journal**, v. 140, n. 3, p. 521–526, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.108508>
- MALACHIAS, M. *et al.* Capítulo 14 – Crise Hipertensiva. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20160164>
- MARTIN, B.-J.; ANDERSON, T. J. Risk prediction in cardiovascular disease: The prognostic significance of endothelial dysfunction. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 25, p. 15A-20A, 2009. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(09\)71049-9](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(09)71049-9)

- MAZIDI, M.; KATSIKI, N.; MIKHAILIDIS, D. P.; BANACH, M. Association of ideal cardiovascular health metrics with serum uric acid, inflammation and atherogenic index of plasma: A population-based survey. **Atherosclerosis**, v. 284, p. 44–49, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.016>
- MENEZES, A. C.; SANTOS, M. R. V.; DA CUNHA, C. L. P. O índice de perfusão da oximetria de pulso na avaliação da função endotelial na aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, n. 3, p. 237–243, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20140010>
- MENEZES, I. A. C.; CUNHA, C. L. P. da; CARRARO JÚNIOR, H.; LUY, A. M. Perfusion index for assessing microvascular reactivity in septic shock after fluid resuscitation. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 30, n. 2, p. 135–143, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20180027>
- NAGHAVI, M. *et al.* Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1151–1210, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
- NAM, J. S.; KIM, M. K.; NAM, J. Y.; PARK, K.; KANG, S.; AHN, C. W.; PARK, J. S. Association between atherogenic index of plasma and coronary artery calcification progression in Korean adults. **Lipids in Health and Disease**, v. 19, n. 1, p. 157, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01317-4>
- NANSSEU, J. R. N.; AMA MOOR, V. J.; NOUAGA, M. E. D.; ZING-AWONA, B.; TCHANANA, G.; KETCHA, A. Atherogenic index of plasma and risk of cardiovascular disease among Cameroonian postmenopausal women. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 1, p. 49, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0222-7>
- NISHIKURA, T.; KOBAYASHI, S.; YOKOTA, Y.; HIRANO, T.; TSUNODA, F.; SHOJI, M.; HAMAZAKI, Y.; SUZUKI, H.; ITOH, Y.; KATAGIRI, T.; KOBAYASHI, Y. Elevated Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol as a Predictor for Future Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 21, n. 8, p. 755–767, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5551/jat.23465>
- NWAGHA, U.; IKEKPEAZU, E. J.; EJEZIE, F. E.; NEBOH, E. E.; MADUKA, I. C. Atherogenic index of plasma as useful predictor of cardiovascular risk among postmenopausal women in Enugu, Nigeria. **African Health Sciences**, v. 10, n. 3, p. 248–252, 2010.
- O'ROURKE, M. F.; STAESSEN, J. A.; VLACHOPOULOS, C.; DUPREZ, D.; PLANTE, G. e. E. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. **American**

- Journal of Hypertension**, v. 15, n. 5, p. 426–444, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02319-6](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02319-6)
- PRÉCOMA, D. B. *et al.* Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian society of cardiology – 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 787–891, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20190204>
- ROSS, R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 2, p. 115–126, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
- SCHULZ, C.; MASSBERG, S. Platelets: Past, present and future. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 210, p. 111–133, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-29423-5>
- SEIDMAN, M. A.; MITCHELL, R. N.; STONE, J. R. Pathophysiology of Atherosclerosis. In: MONTE S. WILLIS, JONATHON W. HOMEISTER, J. R. S. (org.). **Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease**. [S. l.]: Elsevier, 2014. p. 221–237. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405206-2.00012-0>
- SHEN, S. *et al.* Association between ideal cardiovascular health and the atherogenic index of plasma. **Medicine**, v. 95, n. 24, p. e3866, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003866>
- SHEN, S. *et al.* Effect of aerobic exercise on the atherogenic index of plasma in middle-aged Chinese men with various body weights. **International Journal of Cardiology**, v. 230, p. 1–5, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.132>
- SI, Y.; LIU, J.; HAN, C.; WANG, R.; LIU, T.; SUN, L. The correlation of retinol-binding protein-4 and lipoprotein combine index with the prevalence and diagnosis of acute coronary syndrome. **Heart and Vessels**, v. 35, n. 11, p. 1494–1501, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00380-020-01627-8>
- TALEB, S. L'inflammation dans l'athérosclérose. **Archives of Cardiovascular Diseases**, v. 109, n. 12, p. 708–715, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.04.002>
- TIBAUT, M. *et al.* Markers of Atherosclerosis: Part 1 – Serological Markers. **Heart, Lung and Circulation**, v. 28, n. 5, p. 667–677, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.06.1057>
- WANG, C.; DU, Z.; YE, N.; LIU, S.; GENG, D.; WANG, P.; SUN, Y. Using the Atherogenic Index of Plasma to Estimate the Prevalence of Ischemic Stroke within a General Population in a Rural Area of China. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 1–7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/7197054>

- WANG, F.; YE, P.; LUO, L.; XIAO, W.; QI, L.; BIAN, S.; WU, H.; SHENG, L.; XIAO, T.; XU, R. Association of serum lipids with arterial stiffness in a population-based study in Beijing. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 41, n. 9, p. 929–936, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02481.x>
- WANG, L.; CHEN, F.; XIAOQI, C.; YUJUN, C.; ZIJIE, L. Atherogenic Index of Plasma Is an Independent Risk Factor for Coronary Artery Disease and a Higher SYNTAX Score. **Angiology**, v. 72, n. 2, p. 181–186, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0003319720949804>
- WANG, X.; DU, Y.; FAN, L.; YE, P.; YUAN, Y.; LU, X.; WANG, F.; ZENG, Q. Relationships between HDL-C, hs-CRP, with Central Arterial Stiffness in Apparently Healthy People Undergoing a General Health Examination. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. e81778, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081778>
- WANG, X.; YE, P.; CAO, R.; YANG, X.; XIAO, W.; ZHANG, Y.; BAI, Y.; WU, H. Triglycerides are a predictive factor for arterial stiffness: a community-based 4.8-year prospective study. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 1, p. 97, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0266-8>
- WENG, C.; YUAN, H.; TANG, X.; HUANG, Z.; YANG, K.; CHEN, W.; YANG, P.; CHEN, Z.; CHEN, F. Age- and Gender Dependent Association between Components of Metabolic Syndrome and Subclinical Arterial Stiffness in a Chinese Population. **International Journal of Medical Sciences**, v. 9, n. 8, p. 730–737, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.7150/ijms.4752>
- WIŚNIEWSKA, A.; OLSZANECKI, R.; TOTOŃ-ŻURAŃSKA, J.; KUŚ, K.; STACHOWICZ, A.; SUSKI, M.; GĘBSKA, A.; GAJDA, M.; JAWIÉN, J.; KORBUT, R. Anti-atherosclerotic action of agmatine in ApoE-knockout mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms18081706>
- WOLSKA, A.; DUNBAR, R. L.; FREEMAN, L. A.; UEDA, M.; AMAR, M. J.; SVIRIDOV, D. O.; REMALEY, A. T. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. **Atherosclerosis**, v. 267, p. 49–60, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.025>
- WON, K. B.; JANG, M. H.; PARK, E. J.; PARK, H. B.; HEO, R.; HAN, D.; CHANG, H. J. Atherogenic index of plasma and the risk of advanced subclinical coronary artery disease beyond traditional risk factors: An observational cohort study. **Clinical Cardiology**, v. 43, n. 12, p. 1398–1404, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/clc.23450>
- WU, M. Y.; LI, C. J.; HOU, M. F.; CHU, P. Y. New insights into the role of inflammation in

- the pathogenesis of atherosclerosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 10, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms18102034>
- WU, T.-T.; GAO, Y.; ZHENG, Y.-Y.; MA, Y.-T.; XIE, X. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women. **Lipids in Health and Disease**, v. 17, n. 1, p. 197, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0828-z>
- XU, S. *et al.* Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies. **Pharmacological Reviews**, v. 73, n. 3, p. 924–967, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/PHARMREV.120.000096>
- YAVUZ, F.; KILIC, S.; KAPLAN, M.; YILDIRIM, A.; KUCUKOSMANOGLU, M.; DOGDUS, M. Impacto dos Índices Aterogênicos em Estenose do Enxerto de Veia Safena. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 3, p. 538–544, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20190683>
- YILDIZ, G.; DUMAN, A.; AYDIN, H.; YILMAZ, A.; HÜR, E.; MAĞDEN, K.; ÇETIN, G.; CANDAN, F. Evaluation of association between atherogenic index of plasma and intima-media thickness of the carotid artery for subclinic atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis. **Hemodialysis International**, v. 17, n. 3, p. 397–405, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/hdi.12041>
- ZHANG, Y.; WU, N.-Q.; LI, S.; ZHU, C.-G.; GUO, Y.-L.; QING, P.; GAO, Y.; LI, X.-L.; LIU, G.; DONG, Q.; LI, J.-J. Non-HDL-C is a Better Predictor for the Severity of Coronary Atherosclerosis Compared with LDL-C. **Heart, Lung and Circulation**, v. 25, n. 10, p. 975–981, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.04.025>
- ZHU, L.; LU, Z.; ZHU, L.; OUYANG, X.; YANG, Y.; HE, W.; FENG, Y.; YI, F.; SONG, Y. Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting coronary heart disease in Chinese Han people. **Kardiologia Polska**, v. 73, n. 10, p. 931–938, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/KP.a2015.0086>

## ANEXO A

### NORMAS DA REVISTA

**ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA** (ArqBrasCardiol), revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia, publica artigos sobre temas cardiovasculares, após análise por seu Conselho Editorial. **ArqBrasCardiol** é uma publicação mensal, catalogada no *Cumulated Index Medicus, National Library of Medicine, Bethesda, Maryland, USA*. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade do trabalho não ter sido previamente publicado nem estar sendo analisado por outra revista. Os manuscritos devem ser inéditos, ter sido objeto de análise de todos os autores. Artigos aceitos para publicação passam a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos sem consentimento por escrito. Só serão encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas

### ORGANIZAÇÃO DOS ARTIGOS E NORMAS TÉCNICAS

- Idioma: A ABC Cardiol é uma publicação bilíngue. Os artigos podem ser submetidos em língua portuguesa e/ou inglesa. Para os artigos aprovados, é obrigatória a entrega do segundo idioma caso o autor tenha optado em submeter o artigo somente no idioma português. O autor pode solicitar a tradução através da revista ou entregar no prazo máximo de 30 dias. No caso da não entrega, o artigo será cancelado. O autor que submeter o artigo no idioma inglês não precisará providenciar a tradução, porém, no ato da submissão, é recomendado o envio dos artigos nos dois idiomas para agilização do processo de produção caso seja possível.
- Ordenação: Importante: Os textos devem ser editados em processador de texto.
- Material Suplementar Os autores podem enviar material suplementar para acompanhar seu artigo, sendo a publicação somente on-line, quando houver espaço insuficiente para incluí-lo no artigo impresso. Este material deve ser importante para a compreensão e interpretação do artigo e não deve repetir informações do artigo impresso. A inclusão do material suplementar deve ser limitada e justificada, sendo original e não publicado anteriormente. O material suplementar passará por uma revisão editorial e por pares junto com o manuscrito principal. Se o manuscrito for aceito para publicação e se o material suplementar for considerado adequado para publicação pelos editores, ele será publicado on-line no momento da publicação do artigo, como material adicional fornecido pelos autores. Este material não será editado ou formatado; assim, os autores são responsáveis pela precisão e apresentação de todo esse material. Cada material suplementar deverá ser identificado no ato da submissão do artigo e citado no texto do artigo.

## ARTIGO ORIGINAL

### 1- Página de título

- Deve conter o título completo do trabalho (com até 150 caracteres, incluindo espaços) de maneira concisa e descritiva em português.
- Deve conter o título completo em inglês (com até 150 caracteres, incluindo espaços).
- Deve conter o título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo.
- Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as keywords (descriptors). As palavras-chave devem ser consultadas nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh), para termos somente em inglês.
- Deve informar o número de palavras do manuscrito (word-count).

### 2- Resumo

- Resumo de até 250 palavras.
- Estruturado em cinco seções: Fundamento (racional para o estudo); Objetivos; Métodos (breve descrição da metodologia empregada); Resultados (apenas os principais e mais significativos); Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados). Solicita-se não citar referências no resumo.
- Solicita-se incluir números absolutos dos resultados juntamente com a sua significância estatística comprovada através do valor do p, % e outros métodos de análise. Não serão aceitos dados sem significância estatística devidamente comprovada, por exemplo: “a medida aumentou, diminuiu” etc.).

### 3- Corpo do artigo:

Deve ser dividido em cinco seções: introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

- Introdução: Sugerimos não ultrapassar 350 palavras. Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura e destacando a lacuna científica do qual o levou a fazer a investigação e o porquê. No último parágrafo, dê ênfase aos objetivos do estudo, primários e secundários, baseados na lacuna científica a ser investigada.
- Métodos: Descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo

controle, quando houver), incluindo idade e sexo. A definição de raças deve ser utilizada quando for possível e deve ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado. Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação, quando apropriado) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizados de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados. Descreva os métodos empregados em detalhes, informando para que foram usados e suas capacidades e limitações. Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração. Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística). Em caso de estudos em seres humanos, indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa, se os pacientes assinaram os termos de consentimento livre e esclarecido e se está em conformidade com o descrito na resolução 466/2012. Descreva os métodos estatísticos utilizados para obtenção dos resultados e justifique.

- Resultados: Exibidos com clareza, devem estar apresentados subdivididos em itens, quando possível, e apoiados em número moderado de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Evitar a redundância ao apresentar os dados, como no corpo do texto e em tabelas. É de extrema importância que a sua significância estatística seja devidamente comprovada.
- Discussão: Relaciona-se diretamente ao tema proposto quando analisado à luz da literatura, salientando aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. A comparação com artigos previamente publicados no mesmo campo de investigação é um ponto importante, salientando quais são as novidades trazidas pelos resultados do estudo atual e suas implicações clínicas ou translacionais. O último parágrafo deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.
- Conclusões: Devem responder diretamente aos objetivos propostos no estudo e serem estritamente baseadas nos dados. Conclusões que não encontrem embasamento definitivo nos resultados apresentados no artigo podem levar à não aceitação direta do artigo no processo de revisão. Frases curtas e objetivas devem condensar os principais achados do artigo, baseados nos resultados. Consulte as informações sobre artigo original de pesquisas clínicas/ensaios clínicos.

#### 4- Agradecimentos

- Devem vir após o texto. Nesta seção, é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.

- Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.
- Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

## 5- Figuras e Tabelas

- O número de tabelas e figuras indicados para este tipo de artigo pode ser encontrado ao acessar o quadro resumido.
- Tabelas: Numeradas por ordem de aparecimento e adotadas quando necessário à compreensão do trabalho. As tabelas não deverão conter dados previamente informados no texto. Indique os marcadores de rodapé na seguinte ordem: \*, †, ‡, §, //, ¶, #, \*\*, ††, etc. As tabelas devem ser editadas em Word ou programa similar. Orientamos os autores que utilizem os padrões de tabelas e figuras adotados pela ABNT. Conforme normas, a tabela deve ter formatação aberta, ter a sua identificação pelo número e pelo título, que devem vir acima da tabela, a fonte, mesmo que seja o próprio autor, abaixo.
- Figuras: Devem apresentar boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. Conforme normas da ABNT, as ilustrações devem apresentar palavra designativa, o número de acordo com a ordem que aparece no texto, e o título acima da imagem. Abaixo, a fonte. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. É desejável que a figura 1 seja a que melhor resume os dados principais do artigo, ou seja, uma ilustração central dos resultados do artigo. Pode-se usar montagens de imagens. As figuras e ilustrações devem ser anexados em arquivos separados, na área apropriada do sistema, com extensão JPEG, PNG ou TIFF.
- Imagens e vídeos: Os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados através do sistema de submissão de artigos como imagens em movimento no formato MP4.

## 6- Referências bibliográficas

- A ABC Cardiol adota as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).
- As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, e apresentadas em sobrescrito.
- Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem

ser digitadas, separadas por um traço (Exemplo: 5-8).

- Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.
- As referências devem ser alinhadas à esquerda.
- Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.
- Citar todos os autores da obra se houver seis autores ou menos, ou apenas os seis primeiros seguidos de et al., se houver mais de seis autores.
- As abreviações da revista devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou por meio do site <http://locatorplus.gov/>.
- Só serão aceitas citações de revistas indexadas. Os livros citados deverão possuir registro ISBN (International Standard Book Number).
- Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.
- O número de referências indicado para cada tipo de artigo pode ser encontrada no quadro resumido.
- Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados na ABC Cardiol e oriundos da comunidade científica nacional.

## **DOCUMENTOS OBRIGATÓRIOS PARA ARTIGOS APROVADOS**

1- Cadastro on-line do autor no sistema de submissão: Informações cadastrais, número de ORCiD, informações sobre o uso preprint (se utilizado).; ORCiD: O ORCiD (Open Researcher and Contributor ID) é um identificador digital único, gratuito e persistente, que distingue um acadêmico/pesquisador de outro e resolve o problema da ambiguidade e semelhança de nomes de autores e indivíduos, substituindo as variações de nome por um único código numérico. Para cadastrar o seu ORCiD ID, acesse: <https://orcid.org/register>.

2- Conflito de interesses: Formulário preenchido e assinado pelo primeiro autor informando quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que possa derivar algum conflito de interesse. Essa informação será inserida ao final do artigo.

3- Formulário de contribuição do autor: Formulário preenchido e assinado pelo primeiro autor explicitando as contribuições de todos os participantes. Essa informação será inserida ao final do artigo.

4- Direitos Autorais: Formulário preenchido e assinado por todos os coautores autorizando a transferência de direitos autorais.

5- Ética: Formulário preenchido e assinado pelo primeiro autor informando se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição.

- Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996) e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) devem ser respeitados.
- Nos trabalhos experimentais envolvendo seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos seguiram os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e da Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Estudos realizados em humanos devem estar de acordo com os padrões éticos e com o devido consentimento livre e esclarecido dos participantes conforme Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Brasil), que trata do Código de Ética para Pesquisa em Seres Humanos e, para autores fora do Brasil, devem estar de acordo com Committee on Publication Ethics (COPE). Verifique o item Documentações e definições específicas para ensaios clínicos para mais informações.

## ANEXO B

DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM  
SERES HUMANOS

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Uso de Índices Aterogênicos como métodos de avaliação das doenças ateroscleróticas

**Pesquisador:** RAFAEL ALEXANDRE MENEGUZ MORENO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 51639221.0.0000.5546

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário de Lagarto

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.106.491

## Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo "Informações Básicas da Pesquisa" (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1818899.pdf) e do "Projeto Detalhado / Brochura Investigador" (TCC\_Projeto\_MODIFICADO.docx), postados em 14/10/2021.

## Introdução:

## 1. Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte, hospitalizações e atendimentos ambulatoriais em todo o mundo, inclusive em países em desenvolvimento como o Brasil (NAGHAVI et al., 2017). No aspecto econômico, junto com o Diabetes Mellitus (DM) e suas complicações, as DCV têm elevado impacto sobre a economia, resultando na perda da produtividade do trabalho e da renda familiar, delimitando um déficit de 4,18 bilhões de dólares entre 2006 e 2015 (MALACHIAS et al., 2016).

## 2. A função endotelial

O endotélio saudável se caracteriza por uma monocamada de células endoteliais recobrimdo o lúmen vascular, se estendendo dos grandes vasos de condutância até os vasos da microcirculação. Devido a tais características, está exposto a todos e quaisquer fatores de stress sistêmico, se

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**CEP:** 49.060-110

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)3194-7208

**E-mail:** cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 5.106.491

submetendo a injúrias e sendo reparado continuamente (LERMAN; ZEIHNER, 2005).

Nas últimas décadas, evidências marcantes mudaram consideravelmente o conceito que a comunidade científica atribuía à camada endotelial vascular. Anteriormente vista apenas como uma barreira celular inerte, com uma permeabilidade seletiva entre a circulação e a parede do vaso sanguíneo, a camada endotelial possui características autócrinas, parácrinas e endócrinas diversas (BARAC; CAMPIA; PANZA, 2007). O que é designada na atualidade função endotelial engloba uma série de propriedades favoráveis à saúde vascular, constituídas por: tônus vascular relaxado, baixo nível de stress oxidativo; efeitos anti-inflamatórios; efeitos anti-proliferativos da musculatura lisa; inibição da adesão e migração leucocitárias; inibição da adesão e agregação plaquetárias; efeitos anti-coagulantes; efeitos pró-fibrinolíticos (BARAC; CAMPIA; PANZA, 2007).

Em contrapartida, na presença dos tradicionais fatores de risco cardiovascular (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade) e de outros transtornos metabólicos/inflamatórios como hipercortisolismo, hiperparatireoidismo, acromegalia, transtornos tireoideanos (ABDU et al., 2001; BAYKAN et al., 2007) e doenças auto-imunes reumáticas diversas (MURDACA et al., 2012) entre outros fatores ainda em estudo, o endotélio passa a apresentar uma modulação fenotípica crucial. Em última instância, a injúria local por esses fatores promove um meio pró-inflamatório, pró-trombótico, pró-oxidante e vasoconstrictor, o que é conhecido como disfunção endotelial (BARAC; CAMPIA; PANZA, 2007; HIRASE; NODE, 2012).

A função endotelial normal subjaz à biodisponibilidade adequada de fatores vasoativos, principalmente o Óxido Nítrico (NO), Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Na presença de um endotélio disfuncional, outros fatores vasoativos predominam localmente como a Endotelina 1 (ET1), Angiotensina II, Tromboxane A<sub>2</sub> e outros radicais livres (MARTIN; ANDERSON, 2009). Na progressão do endotélio saudável para a disfunção endotelial, a estrutura arterial, através do desequilíbrio desses mediadores, perde suas propriedades anti-aterogênicas e uma resposta anormal à injúria se desenvolve (MARTIN; ANDERSON, 2009).

Evidências sólidas sugerem que a disfunção endotelial ocorre num estágio precoce no processo de aterogênese e contribui para a formação, progressão e complicações da placa aterosclerótica (ROSS, 1999). Outros estudos têm demonstrado também que pacientes com fatores de risco cardiovascular mas sem evidência clínica de aterosclerose, apresentam disfunção endotelial, indicada pela responsividade endotélio-vascular diminuída a agentes vasodilatadores como acetilcolina e bradicinina (PANZA, 1997). Tomando em conjunto os achados descritos acima, é possível fortemente sugerir que a disfunção endotelial se trata de um mecanismo que faz ligação

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)3194-7208

**CEP:** 49.060-110

**E-mail:** cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 5.106.491

entre os fatores de risco cardiovascular e o desenvolvimento da aterosclerose (BARAC; CAMPPIA; PANZA, 2007).

### 3. Fisiopatologia da aterosclerose

A aterosclerose é o principal alicerce fisiopatológico de diversas doenças cardiovasculares. Salienta-se que os principais responsáveis pela formação de lesões ateroscleróticas são o aumento das concentrações séricas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos (TG) (FALK, 2006; WU et al., 2017). No organismo humano, o metabolismo de lipídios ocorre por via exógena e endógena. A via exógena começa com síntese e secreção do quilomícron nascente pela mucosa intestinal, cujo cerne é incorporado de triacilgliceróis (TAG) e colesterol alimentar. Esses contêm, ainda, as apolipoproteínas (Apos) B-48, C-II e E. O quilomícron que, a essa altura, possui cerca de 85% de TAG é secretado nos vasos quilíferos e transportado para a circulação através do ducto torácico (FALK, 2006; WU et al., 2017).

No plasma, as proteínas Apo C-II são transferidas aos quilomícrons a partir das Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL). Estas são cofatores essenciais da lipoproteína lipase (LPL), a qual realiza a hidrólise dos TAG nas células endoteliais do tecido adiposo e muscular (FALK, 2006; WOLSKA et al., 2017; WU et al., 2017).

A presença da Apo E viabiliza a ligação do quilomícron, agora dito remanescente, aos receptores no fígado, onde ocorre a hidrólise dos TAG e a recirculação das Apo CII para as HDL. Por fim, os TAG provenientes da alimentação são transportados até os adipócitos e células musculares como ácidos graxos, enquanto o colesterol será utilizado para compor membranas, formar ácidos biliares ou ser novamente excretado complexado a lipoproteínas (FALK, 2006; WOLSKA et al., 2017; WU et al., 2017).

A via endógena começa com a síntese de Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade (VLDL), ricas em triglicerídeos e contendo Apo B-100, C-II e E. No plasma, os TAG das VLDL são hidrolisados em ácidos graxos livres pela LPL, produzindo VLDL's menores, ditas remanescentes e, posteriormente, Lipoproteínas de Intermediária Densidade (IDL). Algumas IDL's são removidas da circulação pelo fígado, enquanto outras têm seus TAG's hidrolisados, produzindo o LDL. Essa partícula normalmente é removida pela interação da ApoB-100 com o receptor de LDL (FALK, 2006; WU et al., 2017).

A nível de endotélio, a placa aterosclerótica se forma pela oxidação da LDL na camada íntima arterial (WINIEWSKA et al., 2017). Esse fenômeno instalará um microambiente inflamatório que, através da expressão de citocinas como a MCP-1 (Proteína Quimiotática de Monócitos-1) e

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)3194-7208

**CEP:** 49.060-110

**E-mail:** cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 5.106.491

proteínas de adesão, atrairá essas células inflamatórias para o local (TALEB, 2016).

Ao vencer a força de cisalhamento do sangue, essas células alcançam o espaço subendotelial, atingindo sua capacidade fagocítica máxima ao se diferenciarem em macrófagos e expressarem os receptores removedores, CD-36 e SR-A. No entanto, essas células são incapazes de digerir as partículas de LDL, assumindo um aspecto espumoso e atraindo outras células inflamatórias por meio da superexpressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) (TALEB, 2016).

Integram-se ao cenário, então, os neutrófilos e linfócitos. Os primeiros intensificam a inflamação e os últimos, ao liberar Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-alfa), estimulam a proliferação miocítica. Essas células, agregadas ao colágeno e cálcio, formarão um capuz fibroso que recobre um núcleo lipídico de potencial altamente trombogênico (DESSI et al., 2013; WU et al., 2017).

As células em apoptose nas lesões ateroscleróticas são ineficazmente eliminadas devido à esferocitose defeituosa, levando a uma secundária necrose e seu acúmulo no núcleo da placa. O processo descrito resulta no estreitamento da luz do vaso, provocando sua obstrução e prejuízo da perfusão tecidual. Posteriormente, estímulos pró-inflamatórios, incluindo proteases, citocinas e fatores pró-trombóticos aumentam a degradação do colágeno ou diminuem sua síntese, promovendo a desestabilização da placa. Quando fraturada, a placa expõe seu núcleo trombogênico, levando a agregação plaquetária e a formação de êmbolos que impactarão e obstruirão vasos em diversas partes do corpo, caracterizando o infarto daquele território (DESSI et al., 2013; SCHULZ; MASSBERG, 2012; WINIEWSKA et al., 2017).

Há, outrossim, um ciclo reverso do colesterol. Este processo está centrado nas partículas HDL, compostas principalmente pelas proteínas Apos AI e AII. Elas são produzidas no fígado, no intestino e na circulação e são capazes de esterificar o colesterol pela ação da Lecitina Colesterol Aciltransferase (LCAT), cujo cofator é a Apo-AI. Esse processo estabiliza as partículas de colesterol, tornando viável seu transporte plasmático. No fígado, o colesterol presente nessa partícula é captado pelos receptores SR-B1. Ao retirar do colesterol das células, a HDL exerce um papel protetor e antiaterogênico, promovendo a remoção de lipídeos oxidados, inibindo a fixação de monócitos às moléculas de adesão e aumentando a liberação de óxido nítrico (FALUDI et al., 2017).

#### 4. A disfunção endotelial e a aterosclerose

Vários estudos têm sido realizados demonstrando a capacidade que avaliação da disfunção endotelial possui com relação à predição do risco cardiovascular, em diversos contextos clínicos e idades. Em se tratando de pacientes com doença aterosclerótica estabelecida, a disfunção

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)3194-7208

**CEP:** 49.060-110

**E-mail:** cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 5.106.491

endotelial têm se relacionado ao prognóstico pobre. No primeiro estudo nessa subpopulação de indivíduos, Schachinger demonstrou uma incidência maior de eventos em pacientes com disfunção vasomotora e doença coronariana leve (SCHÄCHINGER; BRITTEN; ZEHER, 2000).

Um estudo similar foi realizado como parte do Women's Ischemia Syndrome Evaluation Trial (VON MERING et al., 2004). Nesse estudo, incluindo 163 mulheres encaminhadas para cineangiografias por indicação clínica, a resposta vasodilatadora à acetilcolina foi fator preditivo de eventos cardiovasculares de modo independente durante um seguimento médio de 48 meses.

Além de se demonstrar fator prognóstico em pacientes com aterosclerose estabelecida, a disfunção endotelial também mostrou sua utilidade em pacientes com fatores de risco apenas evidenciando seu importante papel nas diversas fases da aterogênese. Além disso, a plasticidade da função endotelial em resposta ao tratamento dos fatores de risco tem mostrado um bom valor preditivo para eventos (MARTIN; ANDERSON, 2009). Ademais, foi publicada uma revisão sistemática com meta-análise que objetivou estimar a associação da disfunção endotelial com risco cardiovascular. Foram incluídos 23 estudos totalizando mais de 14.000 pacientes. Os resultados demonstrados ratificaram a robustez dos achados anteriores, ao evidenciar a relação inversa entre a disfunção endotelial e a predição de eventos cardiovasculares. Conforme esperado, a associação inversa mais forte ocorreu em indivíduos com doença aterosclerótica estabelecida (RAS et al., 2013).

O princípio básico de todas as técnicas para análise da função endotelial é comum: artérias saudáveis sejam coronárias, braquiais ou digitais, respondem com vasodilatação à hiperemia reativa (vasodilatação fluxo-mediada) por um mecanismo denominado estresse de cisalhamento. Este mecanismo é constituído principalmente pelo fluxo sanguíneo aumentado atuando como força de tração, através de um vetor perpendicular ao eixo vascular. O endotélio desta maneira funciona como um mecanotransdutor que é perceptível ao estresse de cisalhamento e modifica sua constituição parácrina liberando fatores vasoativos (KELM, 2002). Pode ainda ocorrer a mesma resposta após estímulos farmacológicos incluindo vasodilatadores dependentes de endotélio como acetilcolina, bradicinina ou serotonina.

Após o estímulo farmacológico ou pelo estresse de cisalhamento, inicia-se a liberação dos mediadores NO e/ou outros como PGI<sub>2</sub> e EDHF, decorrendo daí, em última instância, o relaxamento da musculatura lisa arterial. Ao ocorrer o estágio patológico denominado disfunção endotelial, a resposta vasodilatadora está reduzida ou ausente, podendo, este fenômeno ser utilizado como estimativa das diversas propriedades e saúde endotelial. Outra possibilidade de

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**CEP:** 49.060-110

**Telefone:** (79)3194-7208

**E-mail:** cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 5.106.491

avaliação ocorre ao se utilizar estímulos com vasodilatadores independente do endotélio como doadores de NO (nitratos por exemplo) ou adenosina (FLAMMER et al., 2012).

A perfusão periférica é um parâmetro fisiológico que se relaciona diretamente ao fluxo sanguíneo local, cuja regulação envolve artérias de resistência. As artérias de resistência são os principais vasos sanguíneos na manutenção da pressão arterial sistêmica (BERNE et al., 2004). Uma forma de avaliar a perfusão periférica e indiretamente a atividade vascular das artérias de resistência, de forma não invasiva, é a utilização do índice de perfusão periférica.

O índice de perfusão periférica (IPP) é um dado derivado do sinal pletismográfico fotoelétrico da oximetria de pulso. Ele é obtido a partir do cálculo da taxa de absorção luminosa entre componente pulsátil (sangue arterial pulsátil) e o componente não-pulsátil (sangue venoso, capilar, outros tecidos e ossos). Alterações na perfusão periférica se acompanham de variações no componente pulsátil e não no componente não-pulsátil, desta maneira variando o IPP (LIMA; BAKKER, 2005).

Estudos recentes demonstraram que o IPP se mostrou um parâmetro sensível à responsividade adrenérgica periférica. Isto se evidenciou devido ao IPP ter se mostrado um indicador eficaz para detecção periférica dos efeitos da injeção intravascular de adrenalina em pacientes anestesiados (MOWAFI et al., 2009) e de resposta orgânica à hipovolemia central (BAYRAK; BAYIR; KARABULUT, 2011). Outros estudos em neonatos, sugeriram uma boa correlação do IPP com o fluxo sanguíneo na circulação sistêmica, ao avaliar fluxo na veia cava superior (TAKAHASHI et al., 2010) e fluxo arterial na panturrilha (LIMA; BAKKER, 2005). Em relação à responsividade microvascular à hiperemia reativa, Lima e Bakker (2004) demonstraram que o IPP pode ser usado para avaliar tal fenômeno em pacientes críticos (LIMA & BAKKER, 2004). Ademais, um estudo mostrou resultados animadores do uso do IPP na avaliação da função endotelial, apesar de não ter sido comparado com o padrão-ouro deste tipo de avaliação, a arteriografia (DE MENEZES; SANTOS; DA CUNHA, 2014).

Estudos relatam que o intervalo da variação do IPP entre 90 e 120 segundos (IPP90-120) após a hiperemia reativa parece possuir a maior correlação entre fatores de risco cardiovascular e disfunção endotelial (DE MENEZES; SANTOS; DA CUNHA, 2014; HAMBURG et al., 2008). Acrescenta-se ainda o fato desse intervalo fazer parte do período onde ocorre a maior contribuição do óxido nítrico no efeito vasodilatador da hiperemia reativa (NOHRIA et al., 2006). Portanto, é plausível utilizar a IPP90-120 após hiperemia reativa como um possível índice aterogênico.

5. O perfil lipídico e outros índices aterogênicos

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)3194-7208

**CEP:** 49.060-110

**E-mail:** cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 5.106.491

O perfil lipídico é constituído pela análise do colesterol total (CT); colesterol da proteína de baixa densidade (LDL-c); colesterol não HDL (nHDL-c); colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e Triglicérides (TG) (FALUDI et al., 2017).

O CT é importante no rastreamento de risco cardiovascular, assim como para o cálculo do LDL-c e do nHDL-c pelo clínico. O nHDL-c é obtido através da subtração (CT - HDL-c) e sua importância reside na possibilidade de estimar a quantidade das partículas aterogênicas no plasma. Para a mensuração do HDL-c, são utilizados agentes que promovem sua separação (inibidores, precipitantes ou formadores de complexos). Já para estabelecer os níveis de triglicérides, são utilizadas técnicas enzimáticas. A elevação desse último, geralmente, estabelece relação inversamente proporcional aos níveis de HDL-c e diretamente proporcional com os níveis de LDL-c (FALUDI et al., 2017).

Outros parâmetros são propostos buscando a associação das variáveis do perfil lipídico com o objetivo de avaliar as relações entre elas. Como reflexo da depuração do CT e do LDL-c, ambas mediadas pelos níveis de HDL-c, utiliza-se a razão CT/HDL-c ou Índice de Castelli I (IC-I) e LDL/HDL -c ou Índice de Castelli II (IC-II). Os valores de referência são de 5,1 e 3,3 para homens e 4,4 e 2,9 para mulheres, para os IC-I e IC-II, respectivamente (CASTELLI; ABBOTT; MCNAMARA, 1983).

Recentemente, um novo índice tem ganhado notoriedade como um dos indicadores mais sensíveis do perfil aterogênico. Trata-se do Índice Aterogênico Plasmático, cujo valor é uma transformação logarítmica da razão entre a concentração de TG molares e o colesterol presente na HDL [ $\log_{10}(TG/HDL)$ ], refletindo o equilíbrio entre as partículas potencialmente aterogênicas e a proteção cardiovascular conferida pelo HDL-c. O IAP correlaciona-se intimamente com o tamanho das partículas de LDL e taxa de esterificação do colesterol plasmático desprovido de lipoproteínas apo B, justificando seu alto valor preditivo (DOBIÁŠOVÁ, 2017; MAZIDI et al., 2019).

Uma vantagem prática da utilização desse índice é que os seus valores variam de negativo a positivo com zero correspondendo intimamente ao diâmetro de LDL de 25,5 nm, ou seja, o tamanho que foi utilizado como um ponto de corte entre os padrões de LDL A e B em outros estudos. Enquanto indivíduos com baixo risco para DAC, ou seja, crianças e mulheres, têm valores na faixa negativa "segura", aqueles com maior risco têm valores progressivamente crescentes. Especula-se que IAP indica um equilíbrio entre a concentração real de TG plasmático e HDL-c que pode predeterminar a direção do transporte de colesterol no pool intravascular, por exemplo, o fluxo de ésteres de colesterol recentemente produzidos pela LCAT em direção a LDLs aterogênicos ou HDLs benéficos (CAI et al., 2019; DOBIÁŠOVÁ; FROHLICH, 2001).

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**CEP:** 49.060-110

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)3194-7208

**E-mail:** cep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 5.106.491

No entanto, há limitações óbvias para o uso deste índice. Por exemplo, em um grupo de indivíduos de risco muito alto com hipercolesterolemia familiar homozigótica ou heterozigótica, o índice, ainda assim, pode ser baixo, apesar de uma aterogênese claramente acelerada nesses indivíduos. Por outro lado, em pacientes com hipertrigliceridemia familiar (com baixa apoB e sem histórico familiar de doença vascular) ou em pacientes com quilomicronemia, o risco poderia ser sobrestimado (DOBIÁŠOVÁ; FROHLICH, 2001).

#### Hipótese:

Dada a importância da disfunção endotelial para o desenvolvimento e progressão das doenças ateroscleróticas, a busca por métodos de avaliação clinicamente úteis, com boa acurácia, de baixo custo, não-invasividade e de fácil manejo há anos vem sendo estimulada. Dessa forma, os índices aterogênicos avaliados nesse estudo podem se encaixar nesta demanda crescente e tornam estes métodos atraentes para futuros ensaios e possível melhoria na prevenção e tratamento de tais doenças.

#### Metodologia Proposta:

##### 1. Local do estudo, população e amostra

O presente estudo será realizado no Centro de Simulações e Práticas (CENSIP) da Universidade Federal de Sergipe, na zona urbana de Lagarto/SE. Para o cálculo amostral, foi utilizado um nível de confiança de 95%, erro amostral de 5% e proporção esperada de 50%, tendo em vista abarcar maior variabilidade possível, chegando a um valor mínimo esperado de 384 indivíduos. No entanto, a amostragem pode variar, devido ao fato de que não existe um controle rigoroso do número de pacientes atendidos diariamente nesses campos de atuação.

##### 2. Coleta de dados

A coleta de dados será realizada no período de janeiro de 2022 a novembro de 2022, mediante um questionário estruturado. Será realizada por meio de entrevista e exame físico em salas individualizadas do CENSIP-UFS, com portas fechadas, respeitando a privacidade do participante, com tempo estimado de 15 minutos por participante.

Serão coletadas as variáveis sociodemográficas (sexo, cor da pele, classe social e estado civil) e variáveis relacionadas ao risco cardiovascular (prática regular de atividade física, etilismo, tabagismo, história familiar de DCV precoce, DM, HAS e obesidade). Aqueles que não praticarem de forma regular ao menos 150 minutos de atividade física moderada serão classificados como prática inadequada de atividade física. A estratificação da classe social será realizada de acordo

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Telefone:** (79)3194-7208

**Município:** ARACAJU

**CEP:** 49.060-110

**E-mail:** cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 5.106.491

com os critérios atualizados da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP).

Parâmetros antropométricos indicativos de obesidade e sobrepeso serão determinados por meio da relação entre altura, circunferência da cintura e peso corporal. As relações antropométricas utilizadas serão: Índice de Massa Corporal calculado pela fórmula  $IMC = [\text{peso corporal} / \text{altura}^2]$  e Índice de Conicidade calculado pela fórmula  $IC = CC / [0,109 \times (\text{peso/altura})^{1/2}]$ . Será considerado o ponto de corte para o IC de 1,25 para homens e de 1,18 para mulheres.

Também serão inseridos na análise os resultados de colesterol total, colesterol HDL e triglicérides por meio do prontuário dos participantes. Caso não esteja presente o colesterol LDL, este será calculado através da fórmula de Friedewald, desde que os TG estejam abaixo de 400 mg/dL.

Além do LDL-c, serão calculados os seguintes índices aterogênicos: índices de Castelli I e Castelli II, o colesterol não HDL, o Coeficiente Aterogênico, o Índice Aterogênico Plasmático, e a variação do Índice de Perfusão Periférica no intervalo 90-120 segundos após a desinsuflação do manguito.

Para análise do IPP, será utilizado um oxímetro de pulso portátil (oxímetro de dedo PM100C, New Tech, U.S.A). Assim como diversas marcas de oxímetro presentes no mercado, possui tamanho pequeno, pesa em torno de 60g e além do IPP provê dados como saturação arterial de oxigênio, frequência de pulso e curva pletismográfica.

Nesta avaliação os pacientes serão acomodados, sentados, por aproximadamente 5 minutos numa sala silenciosa com temperatura controlada a 20 oC. O oxímetro de pulso será colocado no índice de cada mão, posicionada à altura do coração, e o IPP basal será mensurado através da média dos tempos 20 segundos, 40 segundos e 60 segundos (IPP20, IPP40, IPP60) após a estabilização do sinal. Será avaliado em sequência o membro que possuir o menor IPP basal.

Posteriormente, o manguito de um esfigmomanômetro será insuflado ao redor do braço homolateral, de até 50 mmHg acima da pressão sistólica de forma a ocluir o fluxo arterial, por um período de 1 minuto. A partir da desinsuflação do manguito, com a hiperemia reativa, o estímulo hemodinâmico para a avaliação endotelial, o valor do IPP será avaliado e registrado 90 e 120 segundos após a desinsuflação do manguito para avaliação da variação do IPP neste período (IPP90-120) através da seguinte fórmula:  $IPP: (IPP \text{ tempo} - IPP \text{ basal}) / IPP \text{ basal} (x 100)$

#### **Critério de Inclusão:**

Os participantes serão selecionados aleatoriamente desde que tenham pelo menos 18 anos e tenham resultado de um lipidograma coletado em até 03 meses antes da inserção na pesquisa.

#### **Critério de Exclusão:**

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**CEP:** 49.060-110

**Telefone:** (79)3194-7208

**E-mail:** cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 5.106.491

Os pacientes renais dialíticos ou com hipercolesterolemia familiar serão excluídos do estudo. Ademais, uma vez que inúmeros fatores podem afetar a reatividade vascular, pacientes que tenham se exercitado há 1 hora, ou que tenham ingerido substâncias energéticas, ou que tenham fumado ao menos 4 a 6 horas antes do início da coleta também serão excluídos do estudo.

#### Metodologia de Análise de Dados:

As variáveis serão investigadas pelo método analítico de Kolmogorov-Smirnov para determinar se apresentam distribuição normal ou não. Variáveis contínuas com distribuição normal serão descritas como média  $\pm$  desvio padrão e variáveis sem distribuição normal serão descritas como mediana e intervalo interquartil. Será realizado o teste t de Student não pareado para variáveis com distribuição normal e o teste U de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis para aquelas sem distribuição normal. Para as variáveis categóricas, será utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson ou o exato de Fisher. Serão utilizadas curvas receiver operating characteristic (ROC) para estimar a sensibilidade e especificidade dos índices aterogênicos. A área sob a curva (ASC) será calculada pelo método DeLong. Para avaliar o grau de associação das variáveis ao desfecho, são calculadas as odds ratios (OR) e seus intervalos de confiança de 95% (IC95%), para presença de doença aterosclerótica, através da regressão logística univariada e multivariada. Valores de  $p < 0,05$  serão considerados estatisticamente significativos. Os dados serão analisados utilizando o software SPSS, versão 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Primário:

Caracterizar e estimar o potencial de índices aterogênicos como métodos de avaliação de pacientes portadores de doença aterosclerótica.

##### Objetivo Secundário:

1. Estimar a sensibilidade e especificidade dos índices aterogênicos em pacientes com doença aterosclerótica. 2. Estimar o risco, por meio dos índices aterogênicos, dos pacientes pertencentes ao grupo aterosclerose.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

##### Riscos:

O estudo não oferece riscos importantes à saúde dos envolvidos. Entretanto podem ocorrer

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)3194-7208

**CEP:** 49.060-110

**E-mail:** cep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 5.106.491

parestésias discretas no braço durante a insuflação do manguito, com melhora imediata após a desinsuflação. Todo estudo será realizado em presença de um médico para garantir o conforto e segurança dos envolvidos. Podem estar incluídos constrangimentos devido às perguntas realizadas pelos avaliadores. Outro risco é quebra do sigilo médico, pela análise de prontuário dos entrevistados, contudo esse fato será minimizado através da omissão dos nomes dos participantes da pesquisa, com utilização de números em seu lugar.

#### Benefícios:

O possíveis benefícios podem ser divididos em diretos e indiretos. Entre os diretos, a possibilidade de promover saúde e informar sobre a importância da prevenção e redução do risco cardiovascular. Entre os benefícios indiretos encontram-se a produção de dados pertinentes que poderão ser usados para auxiliar em futuras pesquisas e protocolos que envolvam redução do risco cardiovascular dos usuários do sistema de saúde.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo observacional, do tipo caso-controle, através do qual serão avaliados pacientes com aterosclerose de diversos sítios vasculares com o objetivo de caracterizar e estimar o potencial de índices aterogênicos como métodos de avaliação de pacientes portadores de doença aterosclerótica. A coleta de dados será realizada no período de janeiro de 2022 a novembro de 2022, mediante um questionário estruturado. Também serão inseridos na análise os resultados de colesterol total, colesterol HDL e triglicérides por meio do prontuário dos participantes e avaliação da variação do índice de perfusão periférica por oximetria de pulso, pressão arterial, altura, peso e circunferência abdominal do participante da pesquisa.

Tamanho da Amostra no Brasil: 384

Orçamento: R\$ 523,30

Financiamento Próprio.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos obrigatórios apresentados conforme Norma Operacional CNS N° 001 de 2013 e as Res. 466/2012 e 510/2016 do CNS/CONEP/MS.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº  
**Bairro:** Sanatório **CEP:** 49.060-110  
**UF:** SE **Município:** ARACAJU  
**Telefone:** (79)3194-7208 **E-mail:** cep@academico.ufs.br



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 5.106.491

Sergipe, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS no 466 de 2012 e na Norma Operacional no 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do Protocolo de Pesquisa.

### Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que de acordo com a Resolução CNS nº 466/12, Diretrizes e normas XI. 1 – A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais e XI. 2 - XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e/ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, quando necessário; c) desenvolver o projeto conforme delineado; d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento                            | Arquivo                                       | Postagem               | Autor               | Situação |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|---------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1818899.pdf | 14/10/2021<br>16:20:41 |                     | Aceito   |
| Outros                                    | Acesso_dados_MODIFICADO.pdf                   | 14/10/2021<br>16:18:55 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito   |
| Outros                                    | Termo_de_ciencia_MODIFICADO.pdf               | 14/10/2021<br>16:18:04 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito   |
| Cronograma                                | TCC_Cronograma_MODIFICADO.docx                | 14/10/2021<br>16:17:33 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito   |
| Outros                                    | Carta_resposta.pdf                            | 14/10/2021<br>16:16:43 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito   |
| Outros                                    | TCUD.pdf                                      | 14/10/2021<br>16:14:47 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | TCC_Projeto_MODIFICADO.docx                   | 14/10/2021<br>16:13:44 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores               | Responsabilidade_Yuri_MODIFICADO.pdf          | 14/10/2021<br>16:13:02 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores               | Responsabilidade_Rafael_MODIFICADO.pdf        | 14/10/2021<br>16:12:50 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito   |

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)3194-7208

**CEP:** 49.060-110

**E-mail:** cep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 5.106.491

|                                                           |                                           |                     |                     |        |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Declaração de Pesquisadores                               | Responsabilidade_COVID_MODIFICADO.pdf     | 14/10/2021 16:12:42 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito |
| Declaração de concordância                                | Termo_anuencia_MODIFICADO.pdf             | 14/10/2021 16:12:27 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | Autorizacao_infraestrutura_MODIFICADO.pdf | 14/10/2021 16:10:54 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_MODIFICADO.docx                      | 14/10/2021 16:10:41 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito |
| Folha de Rosto                                            | Folha_de_rosto_MODIFICADO.pdf             | 14/10/2021 15:56:49 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito |
| Orçamento                                                 | TCC_Orcamento.docx                        | 31/08/2021 19:26:09 | YURI BARBOSA ARAUJO | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

ARACAJU, 16 de Novembro de 2021

---

**Assinado por:**  
**FRANCISCO DE ASSIS PEREIRA**  
 (Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)3194-7208

**CEP:** 49.060-110

**E-mail:** cep@academico.ufs.br

## APÊNDICE A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada Uso de Índices Aterogênicos como métodos de avaliação das doenças ateroscleróticas, sob a responsabilidade dos pesquisadores (Prof. Dr. Rafael Alexandre Meneguz Moreno e do discente Yuri Barbosa Araújo).

Nesta pesquisa, nós estamos buscando realizar a avaliação do uso de índices aterogênicos como métodos de avaliação das doenças ateroscleróticas do Centro de Simulações e Práticas da Universidade Federal de Sergipe, Lagarto - Sergipe, selecionados através da conferência dos dados dos prontuários. Nesta pesquisa estão resguardados os direitos ao sigilo e ao anonimato do paciente, os dados serão utilizados apenas para a realização dessa pesquisa e a identificação dos dados ocorrerá pelo número do prontuário. Durante a divulgação de resultados serão utilizados números designados pelo pesquisador e diferentes do número do prontuário para evitar qualquer forma de identificação e garantir a anonimização.

Nessa pesquisa será realizada uma breve entrevista clínica sobre o perfil clínico de cada entrevistado, com uma coleta dos seguintes dados durante o exame físico: pressão arterial, variação do índice de perfusão periférica, altura, peso e circunferência abdominal.

A pesquisa possui risco mínimo. Podem ocorrer parestesias (dormências) discretas no braço durante a insuflação do manguito, com melhora imediata após os testes. Todo estudo será realizado em presença de um médico para garantir o conforto e segurança dos envolvidos. Podem estar incluídos constrangimentos devido às perguntas realizadas pelos avaliadores. Outro risco é quebra do sigilo médico, pela análise de prontuário dos entrevistados, contudo esse fato será minimizado através da omissão dos nomes dos participantes da pesquisa, com utilização de números em seu lugar. Além disso, todos os cuidados são feitos para que minimizar constrangimento a você, uma vez que a pesquisa será realizada em sala privativa.

O possíveis benefícios podem ser divididos em diretos e indiretos. Entre os diretos, a possibilidade de promover saúde e informar sobre a importância da prevenção e redução do risco cardiovascular. Entre os benefícios indiretos encontram-se a produção de dados pertinentes que poderão ser usados para auxiliar em futuras pesquisas e protocolos que envolvam redução do risco cardiovascular dos usuários do sistema de saúde.

Na sua participação você concorda com os termos da pesquisa e os critérios de seleção. A amostra será composta por todos os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, que tenham resultado de um lipidograma coletado em até 03 meses antes da inserção na pesquisa, e que aceitaram participar do estudo para compor os grupos “controle” e “aterosclerose”, desde que não apresentem doença renal dialítica ou hipercolesterolemia familiar. Os pacientes que irão atender aos critérios de inclusão e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, participarão do estudo. Temos como objetivos estimar a sensibilidade e especificidade do índices aterogênicos, assim como estimar o risco, por meio dos índices supracitados, dos pacientes pertencerem ao grupo aterosclerose.

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa, além disso você possui direito a ressarcimento em caso de gastos decorrentes da pesquisa. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou imposição.

Você possui direito à assistência integral caso haja qualquer dano causado por essa pesquisa, para isso entre em contato conosco através do contato fornecido nesse termo, será feito o encaminhamento para o serviço de referência do sistema de saúde, e você será acompanhado pelos pesquisadores durante todo o processo. Você possui direito à indenização monetária em caso de danos decorrentes da pesquisa. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Prof. Dr. Rafael Alexandre Meneguz Moreno, professor efetivo do departamento de Medicina – Campus Lagarto, Avenida Governador Marcelo Déda, 330, bairro: São José, CEP: 49400-000, Lagarto – SE, através do e-mail para contato do Departamento de Medicina de Lagarto: departamentomedicina.lag@gmail.com. Também poderá entrar em contato com o discente responsável: Yuri Barbosa Araújo, discente de medicina do departamento de Medicina – Campus Lagarto, Avenida Governador Marcelo Déda, 330, bairro: São José, CEP: 49400-000, Lagarto – SE, contato: (79) 3632-2082.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, com “munus público”, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses do sujeito da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos (Normas e Diretrizes regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – Res. CNS 196/96, II. 4). Pode-se entrar em contato com o CEP, através do número (79) 3194-7208, localizado no Hopsital Universitário, endereço: Rua Cláudio Batista, s/n - Palestina, Aracaju - SE, 49060-108.

Lagarto, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

Assinatura do pesquisador.

Eu, \_\_\_\_\_,  
aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

---

Participante da pesquisa

**APÊNDICE B**

**QUESTIONÁRIO UTILIZADO NA PESQUISA**

|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                |                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <br><small>Universidade Federal de Sergipe</small>                                                            | <b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE</b><br><b>DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE</b><br><b>LAGARTO</b> | Número<br><br>                                                        |
| <b>GRUPO:</b> ( ) Aterosclerose ( ) Controle                                                                                                                                                   |                                                                                                |                                                                       |
| Exame confirmatório, se aterosclerose:<br>( ) CATE ( ) Eco-doppler de carótidas ( ) TC de crânio<br>( ) Eco-Stress ( ) Eco-doppler de MMII ( ) Angio-TC de coronárias<br>( ) Teste ergométrico |                                                                                                |                                                                       |
| <b>Dados sociodemográficos</b>                                                                                                                                                                 |                                                                                                | <b>Classe Social (Critérios ABEP): soma: ( )</b>                      |
| Data de nascimento: ____/____/____                                                                                                                                                             |                                                                                                | <b>1 – Bens</b> <b>0</b> <b>1</b> <b>2</b> <b>3</b> <b>≥ 4</b>        |
| Idade: _____ anos                                                                                                                                                                              |                                                                                                | Banheiro      0    3    7    10    14                                 |
| Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino                                                                                                                                                               |                                                                                                | Empregados      0    3    7    10    13                               |
| Raça: ( ) Branco ( ) Não branco                                                                                                                                                                |                                                                                                | Automóveis      0    3    5    8    11                                |
| Estado civil: ( ) vive sozinho<br>( ) vive acompanhado                                                                                                                                         |                                                                                                | Lava louça      0    3    6    8    11                                |
| <b>Fatores de risco/proteção CV</b>                                                                                                                                                            | <b>Sim</b> <b>Não</b>                                                                          | Notebook      0    3    6    6    6                                   |
| História familiar DCV prematura                                                                                                                                                                |                                                                                                | Geladeira      0    2    3    5    5                                  |
| Obesidade                                                                                                                                                                                      |                                                                                                | Freezer      0    2    4    6    6                                    |
| Dislipidemia                                                                                                                                                                                   |                                                                                                | Lava roupa      0    2    4    6    6                                 |
| Diabetes Mellitus                                                                                                                                                                              |                                                                                                | DVD      0    1    3    4    6                                        |
| Hipertensão Arterial Sistêmica                                                                                                                                                                 |                                                                                                | Microondas      0    2    4    4    4                                 |
| Tabagismo atual ou prévio                                                                                                                                                                      |                                                                                                | Motocicleta      0    1    3    3    3                                |
| Etilismo atual ou prévio                                                                                                                                                                       |                                                                                                | Secadora de roupa      0    2    2    2    2                          |
| Prática atividade física regular                                                                                                                                                               |                                                                                                | <b>2 – Grau de escolaridade do chefe da família</b>                   |
| <b>Laboratório</b>                                                                                                                                                                             | <b>Fármacos em uso</b> <b>Sim</b>                                                              | Analfabeto / Fundamental I incompleto      0                          |
| CT:                                                                                                                                                                                            | IECA                                                                                           | Fundamental I / Fundamental II incompleto      1                      |
| HDL:                                                                                                                                                                                           | BRA                                                                                            | Fundamental II / Médio incompleto      2                              |
| TG:                                                                                                                                                                                            | DIU tiazídicos                                                                                 | Médio completo / Superior incompleto      4                           |
| LDL:                                                                                                                                                                                           | DIU de alça                                                                                    | Superior completo      7                                              |
| Hb:                                                                                                                                                                                            | DIU poupador de K                                                                              | <b>3 – Serviços públicos, possui:</b>                                 |
| Hemácias:                                                                                                                                                                                      | Betabloqueador                                                                                 | Água encanada      4                                                  |
| Hematócrito:                                                                                                                                                                                   | BCC                                                                                            | Rua pavimentada      2                                                |
| Leucócitos:                                                                                                                                                                                    | Hipoglicemiante                                                                                | <b>IPP basal</b> $(IPP_{20} + IPP_{40} + IPP_{60}) / 3 = ( )$         |
| Plaquetas:                                                                                                                                                                                     | Corticoide                                                                                     | IPP <sub>20</sub> :      IPP <sub>40</sub> :      IPP <sub>60</sub> : |
| Ureia:                                                                                                                                                                                         | Anticoagulante                                                                                 | <b>Exame físico e índices aterogênicos</b>                            |
| Creatinina:                                                                                                                                                                                    | Antiagregante                                                                                  | Peso:      PAS:      IPP <sub>90</sub> :                              |
| TFGe (CKD):                                                                                                                                                                                    | Anticoncepcional                                                                               | Altura:      PAD:      IPP <sub>105</sub> :                           |
| Ácido úrico:                                                                                                                                                                                   | Inib da protease                                                                               | IMC:      IAP:      IPP <sub>120</sub> :                              |
| Relação alb/cr:                                                                                                                                                                                | Isotretinoína                                                                                  | CC:      CI-I:      ΔIPP <sub>90-105</sub> :                          |
| HbA1c:                                                                                                                                                                                         | Tibolona                                                                                       | IC:      CI-II:      ΔIPP <sub>105-120</sub> :                        |
| Glicemia jejum:                                                                                                                                                                                | Estatina                                                                                       | FC:      CA:      ΔIPP <sub>90-120</sub> :                            |