

**ISLY MARIA LUCENA DE BARROS**

**Prevalência de Aterosclerose de Carótida e Fatores Associados em  
Mulheres a partir do Climatério**

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Nicolau

SÃO PAULO

2014

**Dedicatória**

---

*Aos meus queridos pais, Abel e Nicinha, que apesar da carência do ensino formal em suas vidas, estabeleceram a educação e o conhecimento como prioridades na criação e consolidação da família.*

*À minha pequena família, Marcos, Marília e João Gabriel, pelo amor pleno, compartilhado e construído a cada dia*

## **Agradecimientos**

---

À Prof. Dra. Laura Costa, por sua disponibilidade, dedicação e contribuição na captação do recurso financeiro e coordenação de todas as etapas desse projeto de pesquisa.

Ao Prof. Moacir Novaes, pelo contínuo incentivo à pesquisa.

À Dra. Taciana Padilha, pela oportunidade de trabalharmos juntas, compartilhando o conhecimento e com ousadia desenvolver projetos que contribuíram para realização da minha tese de doutorado e de tantos outros profissionais e alunos da pós-graduação.

À Conceição Duarte e Thelma Oliveira, gerente e assistente de pesquisa da Unidade de Pesquisa Clínica dos Hospitais Universitários Oswaldo Cruz (HUOC) e Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), pela imensa cooperação, interesse e cuidado dispensados na execução desse projeto.

Aos demais **colegas** do Centro de Estudos/Núcleo de Pós-Graduação do HUOC, Dr. Bento Bezerra, Dr. Ricardo Coutinho, Dra. Flávia Barkokébas, Dra. Maria José Guimarães, e aos assistentes administrativos Edneide, Marineuza, Vera, Rose, Isaías pelo apoio, durante a realização do doutorado.

Aos alunos bolsistas da iniciação científica e pesquisadores voluntários, pela significativa participação nesse estudo.

Aos médicos, diretores, enfermeiros, farmacêuticos, biomédicos, auxiliares de enfermagem, do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM), Ambulatório Especializado de Mulher (AMEM), Laboratório Central de Pernambuco (LACEN-PE), principalmente a Aparecida, Marly Ludmer, Élcia, Givonete, Nádja, Diógenes e Carla, pelo compromisso e empenho durante o andamento do projeto.

À Chefe do Laboratório de Análises Clínicas do InCor, Dra. Célia, a Adriana, Cristina e demais profissionais do setor; ao Laboratório de Pesquisa do InCor, particularmente Regina e Rose, pela eficiência e zelo na realização dos exames.

Ao Prof. Dr. Wilson Mathias, pelo pronto consentimento à realização das ultrassonografias de carótidas no Centro de Pesquisas em Cardiologia e Ecocardiografia (CEPEC) e aos meus **colegas** Dr. Natanael V. Morais e Dr. Pedro Veras responsáveis pela execução desses exames, de forma impecável.

Às secretárias da Unidade Clínica de Coronariopatias Agudas (UCCA) do InCor, Elenice, Cláudia e Francis, pelo acolhimento e assistência oferecidos durante toda a pós-graduação.

À Coordenação de Pós-Graduação em Cardiologia, em particular, Neusa, Juliana, Tatiane, por tantas solicitações atendidas, com presteza e distinção.

E de forma especial, ao meu orientador, Prof. José Carlos Nicolau, pelo prazeroso convívio e aprendizado durante o desenvolvimento desse projeto. Ressalto ainda, a sua extraordinária capacidade de trabalho, disciplina e interesse com que me recebeu, nas inúmeras reuniões que fizemos, apesar de estarmos em cidades distantes. Receba a minha gratidão.

**Normatização adotada**

---

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado do “International Committee of Medical Journals Editors” (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com “List of Journals Indexed in Index Medicus”.



## **Sumário**

---

**LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS****LISTA DE FIGURAS****LISTA DE TABELAS****RESUMO****SUMMARY**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1	A doença cardiovascular na mulher.....	03
1.2	Fisiopatologia da aterosclerose e disfunção vascular na mulher.....	06
1.3	Fatores de risco cardiovascular na mulher.....	07
1.3.1	Tabagismo.....	08
1.3.2	Hipertensão arterial sistêmica.....	09
1.3.3	Diabetes.....	11
1.3.4	Colesterol total.....	12
1.3.5	HDL-colesterol.....	13
1.3.6	LDL-colesterol.....	13
1.3.7	Triglicerídeos.....	15
1.3.8	Lipoproteína (a).....	15
1.3.9	Síndrome Metabólica.....	16
1.3.10	Fatores psicossociais.....	16
1.4	Fatores de risco cardiovascular específicos da mulher.....	17
1.5	Aterosclerose subclínica e risco cardiovascular.....	22
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
2.1	Primário.....	27
2.2	Secundários.....	27
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>28</b>
3.1	Área, tipo e população do estudo.....	29
3.2	Cálculo amostral.....	30
3.3	Critérios de inclusão.....	31
3.4	Critérios de exclusão.....	31
3.5	Seleção da amostra.....	32
3.6	Definições utilizadas.....	35
3.6.1	Definição de aterosclerose carotídea (desfecho primário).....	35
3.6.2	Variáveis estudadas.....	35

---

3.7	Métodos.....	40
3.8	Ultrassonografia das artérias carótidas.....	40
3.9	Avaliação clínica.....	44
3.9.1	Medida do peso e altura para cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC).....	44
3.9.2	Medida da Circunferência abdominal (CA) e da Circunferência do quadril (CQ).....	44
3.9.3	Aferição da pressão arterial sistêmica.....	45
3.10	Avaliação laboratorial.....	45
3.10.1	Hormônio Folículoestimulante (FSH).....	47
3.10.2	Glicose.....	47
3.10.3	Colesterol Total (CT).....	48
3.10.4	HDL-colesterol.....	48
3.10.5	LDL-colesterol.....	49
3.10.6	Triglicerídeos.....	49
3.10.7	Proteína C Reativa Ultrassensível.....	50
3.10.8	Aldosterona.....	50
3.10.9	Adiponectina.....	51
3.11	Análise estatística.....	52
3.12	Aspectos éticos.....	53
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>54</b>
4.1	Características da população estudada.....	55
4.2	Prevalência de aterosclerose carotídea.....	59
4.3	Análises univariadas: associações entre aterosclerose de carótida e outras variáveis de risco para aterosclerose.....	60
4.4	Modelo ajustado.....	65
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>69</b>
5.1	Características da população estudada.....	70
5.2	Prevalência de aterosclerose de carótida e seus componentes.....	78
5.3	Associações entre aterosclerose de carótida e outras variáveis de risco para aterosclerose.....	83
5.4	Limitações do estudo.....	84
5.5	Considerações finais.....	85
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>86</b>

<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>88</b>
----------	--	-----------

**Listas**

---

<b>ACC</b>	Artéria carótida comum
<b>ACI</b>	Artéria carótida interna
<b>ACE</b>	Artéria carótida externa
<b>AIDS</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>AMEM</b>	Ambulatório Especializado da Mulher
<b>ARIC</b>	Atherosclerosis Risk in Communities
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>BRACE</b>	Registro brasileiro de síndromes coronarianas agudas
<b>BC</b>	Bulbo carotídeo
<b>CAPPesq</b>	Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa
<b>CHE</b>	Colesterol esterase
<b>CHOD</b>	Colesterol oxidase
<b>CISAM</b>	Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros
<b>CDC</b>	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
<b>CT</b>	Colesterol total
<b>DAC</b>	Doença arterial coronária
<b>DCNT</b>	Doenças crônicas não transmissíveis
<b>DCV</b>	Doença cardiovascular
<b>DIU</b>	Dispositivo intra-uterino
<b>DICOM</b>	Digital Imaging and Communications in Medicine
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América

<b>EUROASPIRE III</b>	European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events III
<b>EIMC</b>	Espessura íntima-média carotídea
<b>FACEPE</b>	Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco
<b>FHS</b>	Framingham Heart Study
<b>FPM</b>	Final do período menstrual
<b>FSH</b>	Hormônio folículo estimulante
<b>GOD</b>	Glicose oxidase
<b>HCFMUSP</b>	Hospital das Clínicas de Faculdade de Medicina da USP
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência adquirida
<b>HDL-colesterol</b>	Lipoproteína de alta densidade
<b>HDL2</b>	Subfração de lipoproteína de alta densidade
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IAM</b>	Infarto agudo do miocárdio
<b>INCOR</b>	Instituto do Coração
<b>IDF</b>	International Diabetes Federation
<b>IMT</b>	Intima Media Thickness
<b>INTERHEART</b>	Global Case-Control Study of Risk Factor for Acute Myocardial Infarction
<b>LACEN-PE</b>	Laboratório Central de Pernambuco
<b>LH</b>	Hormônio luteinizante
<b>LDL-colesterol</b>	Colesterol lipoproteína de baixa densidade

<b>Lp(a)</b>	Lipoproteína(a)
<b>MONICA</b>	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
<b>NCEP/ATPIII</b>	National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III
<b>NCHS</b>	Centro Nacional de Estatística em Saúde
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Surveys
<b>NHLBI</b>	National Heart Lung and Blood Institute
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PAD</b>	Pressão arterial diastólica
<b>PAS</b>	Pressão arterial sistólica
<b>PCR</b>	Prefeitura da Cidade do Recife
<b>PCR us</b>	Proteína C-reativa ultrassensível
<b>POD</b>	Peroxidase
<b>PPSUS</b>	Projetos para o SUS
<b>QLAB-IMT</b>	QLAB – Intima Media Thickness
<b>SIMI</b>	Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis
<b>SOP</b>	Síndrome do ovário policístico
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>SWAN</b>	Study of Women's Health Across the Nation
<b>UPE</b>	Universidade de Pernambuco
<b>USF</b>	Unidades de Saúde da Família



**USG** Ultrassonografia

**WISE** Women's Ischemia Syndrome Evaluation

---

<b>Tabela 1</b>	Causas de exclusão do estudo.....	34
<b>Tabela 2</b>	Variáveis analisadas.....	39
<b>Tabela 3a</b>	Características da população estudada.....	56
<b>Tabela 3b</b>	Características da população estudada.....	57
<b>Tabela 4</b>	Características clínicas e laboratoriais da população estudada.....	58
<b>Tabela 5</b>	Prevalências de aterosclerose de carótida, EIMC e placa carotídea na população estudada.....	60
<b>Tabela 6</b>	Prevalência de aterosclerose de carótida por faixa etária....	60
<b>Tabela 7a</b>	Associação entre aterosclerose de carótida e características sociodemográficas e hábitos.....	62
<b>Tabela 7b</b>	Associação entre aterosclerose de carótida, antecedentes e variáveis relacionadas ao climatério.....	63
<b>Tabela 8</b>	Associação entre aterosclerose de carótida e características clínicas.....	64
<b>Tabela 9</b>	Associação entre aterosclerose de carótida e testes laboratoriais.....	65
<b>Tabela 10</b>	Correlação entre presença de aterosclerose de carótida e outras variáveis de risco para aterosclerose – modelo multivariado final.....	66

<b>Figura 1</b>	Fluxograma de seleção da população estudada.....	33
<b>Figura 2</b>	Representação esquemática da anatomia e locais de medida da espessura íntima-média carotídea.....	42
<b>Figura 3</b>	Quantificação da Artéria Carótida Comum Direita (ACCD)..	43
<b>Figura 4</b>	Quantificação da Artéria Carótida Comum Esquerda (ACCE).....	43

**Resumo**

---

Barros IML. *Prevalência de Aterosclerose de Carótida e Fatores Associados em Mulheres a partir do Climatério* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

**Introdução:** As doenças cardiovasculares permanecem como a principal causa de morbimortalidade entre as mulheres no Brasil e no mundo. Estratégias de prevenção primária baseadas na detecção dos fatores de risco tradicionais para aterosclerose, têm sido pouco eficazes para reduzir as altas taxas de mortalidade nessa população. O presente estudo tem como objetivo primário detectar e quantificar a presença de aterosclerose na sua fase subclínica, em mulheres climatéricas e pós-menopausadas. **Métodos:** Foram estudadas 823 mulheres de 45 a 65 anos de idade (idade média  $54,3 \pm 5,3$  anos), no período peri e pós-menopausa, sem doença cardiovascular conhecida, ou em uso de terapia de reposição hormonal, residentes em Recife, Nordeste do Brasil. Todas foram submetidas a avaliação clínica e dosagens bioquímicas, que incluíram os níveis de glicose, lipídios, proteína C-reativa, hormônio folículo-estimulante, adiponectina e aldosterona. Ultrassonografia modo B foi utilizada na avaliação carotídea; medidas da espessura íntima média carotídea (EIMC) foram determinadas na parede posterior da artéria carótida comum (ACC) utilizando-se um “software” de leitura automatizada; aterosclerose carotídea foi definida quando da presença de placa carotídea e/ou  $EIMC > 1\text{mm}$ . **Resultados:** De 823 mulheres, 10,2% eram fumantes, 58% tinham hipertensão e 9,9% eram diabéticas. A prevalência de doença aterosclerótica subclínica entre a população analisada foi de 12,7%, e a média da EIMC foi de  $0,645 \pm 0,124$  milímetros. Na análise univariada, foram detectadas associações significativas entre presença de aterosclerose carotídea e: a idade ( $p < 0,001$ ), o fumo ( $p = 0,014$ ), a hipertensão ( $p = 0,002$ ), a pressão arterial sistólica ( $p = 0,003$ ), o colesterol total ( $p = 0,001$ ) e o LDL-colesterol ( $p = 0,001$ ). No modelo ajustado, a idade ( $p < 0,001$ ), o fumo ( $p = 0,001$ ), a pressão arterial sistólica ( $p = 0,030$ ) e o colesterol total ( $p = 0,008$ ) se correlacionaram de forma significativa e independente com a aterosclerose carotídea. **Conclusão:** O presente estudo revelou uma alta prevalência de aterosclerose carotídea entre as mulheres brasileiras a partir do climatério. Assim como a idade, os fatores de risco clássicos se correlacionaram de forma independente com aterosclerose carotídea. Esses resultados são de particular relevância, visto que as estratégias para redução do risco cardiovascular são baseadas em modelos de predição de risco onde as mulheres são frequentemente classificadas no grupo de baixo risco cardiovascular. Consequentemente, as oportunidades de envolvê-las mais cedo na prevenção da doença aterosclerótica são muitas vezes perdidas.

**Descritores:** aterosclerose, artérias carótidas, fatores de risco cardiovascular e menopausa.

## **Summary**

---

Barros IML. *Prevalence and predictors of carotid atherosclerosis in pre- and post-menopausal women* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

**Aims:** Cardiovascular diseases continue to be the main cause of morbidity and mortality among women in Brazil and worldwide. Strategies of primary prevention, based on the detection of traditional risk factors for atherosclerosis, have had a small impact in reducing the high rates of mortality in this population. Therefore, the main purpose of this study was to analyse the prevalence of subclinical carotid atherosclerosis in peri- and postmenopausal women. **Methods:** We studied 823 peri- and postmenopausal women, 45 to 65 years-old (mean age  $54.3 \pm 5.3$  years), from Recife city, without known cardiovascular disease and hormone therapy utilization. All of them were submitted to a careful medical evaluation, and biochemical analyses that included glucose and lipids levels, C-reactive protein, follicle-stimulating hormone, adiponectin and aldosterone. B-mode ultrasound was utilized for carotid evaluations; intima-media thickness (IMT) measures were determined on the far wall common carotid artery (CCA) with automated reading software; presence of carotid atherosclerosis was defined as either the presence of plaque and/or  $IMT \geq 1.00$ mm. **Results:** Of the 823 women, 10.2% were current smokers, 58% had hypertension and 9.9% were diabetics. The prevalence of subclinical atherosclerotic disease among the analyzed population was 12.7%, and the mean CCA-IMT was  $0.645 \pm 0.124$  mm. By univariate analyses, a positive and statistically significant correlation was found between carotid atherosclerosis and age ( $p < 0.001$ ), current smoker ( $p = 0.014$ ), hypertension ( $p = 0.002$ ), systolic blood pressure ( $p = 0.003$ ), total cholesterol ( $p = 0.001$ ) and LDL cholesterol ( $p = 0.001$ ). In the adjusted model, age ( $p < 0.001$ ), current smoker ( $p = 0.001$ ), systolic blood pressure ( $p = 0.030$ ) and total cholesterol ( $p = 0.008$ ), remained correlating significantly and independently with carotid atherosclerosis. **Conclusion:** Our study showed a high prevalence of carotid atherosclerosis among asymptomatic pre- and post-menopausal Brazilian women. As well as age, classic risk factors correlated independently with carotid atherosclerosis. These findings are of particular relevance as strategies for reducing cardiovascular risk are based on risk prediction models in which women are often classified as having low cardiovascular risk, and opportunities for engaging them in prevention at a younger age are very often missed.

**Keywords:** atherosclerosis, carotid arteries, cardiovascular risk factors and menopause.

# **1. Introdução**

---



Admite-se que o risco de doença cardiovascular na mulher vem sendo subestimado ao longo dos anos fundamentalmente devido ao falso conceito de que o sexo feminino estaria protegido contra as doenças cardiovasculares (DCV)<sup>1</sup>. Porém, as DCV permanecem como a principal causa de morbimortalidade entre as mulheres no Brasil e no mundo, especialmente aquelas com idade acima de 50 anos. Além disso, é importante recordar que mulheres portadoras de doença arterial coronária apresentam pior evolução do que os homens, independentemente da faixa etária<sup>2,3</sup>.

O climatério marca uma nítida mudança no perfil de risco das mulheres em relação às DCV. Vários fatores parecem estar envolvidos na gênese e no desenvolvimento da doença aterosclerótica entre as mulheres a partir dessa fase das suas vidas. Deficiência estrogênica, maior prevalência de tabagismo, obesidade e hipertensão arterial, são fatores que parecem estar diretamente ligados ao fenômeno<sup>4</sup>.

Existem diversas lacunas no reconhecimento da doença isquêmica do coração em mulheres. Por exemplo, o sintoma de dor torácica é mais frequente no sexo feminino, porém as mulheres apresentam menor prevalência de estenose coronariana epicárdica. Por outro lado, os testes indutores de isquemia têm incidência de falso-positivos maior no sexo feminino, em relação ao masculino<sup>5,6</sup>. Como resultado, os procedimentos diagnósticos têm menor acurácia em mulheres que em homens e, conseqüentemente, são menos fidedignos na detecção precoce da doença arterial coronária naquela população<sup>2</sup>.

Considerando a baixa representação das mulheres nas pesquisas cardiológicas e ensaios clínicos que não analisam separadamente os resultados por sexo, observa-se que as recomendações para prevenção e tratamento das DCV na mulher são baseadas, predominantemente, em dados obtidos em homens<sup>1</sup>. Portanto, faz-se necessário uma maior atenção às questões relacionadas ao sexo, como a gravidez e as alterações hormonais da menopausa, que poderão interferir no aparecimento da DCV ao longo da vida da mulher, no sentido de se implementar estratégias específicas para redução do risco cardiovascular nessa população<sup>1</sup>.

### **1.1 A Doença cardiovascular na mulher**

Cerca de 8,6 milhões de mulheres morrem a cada ano por doença cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC) em todo o mundo, sendo este número maior que todas as mortes por câncer, tuberculose, HIV/AIDS (Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) e malária combinados<sup>7</sup>. De acordo Schmidt et al., aproximadamente 72% das mortes no Brasil, em 2007, foram atribuídas às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT): doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas, diabetes, câncer e outras, inclusive doenças renais; comparativamente, 10% dos óbitos foram relacionados às doenças infecciosas e parasitárias, e 5% aos distúrbios de saúde materno-infantil<sup>8</sup>. No Brasil, em 2012, o número de óbitos por DCV foi de 333.295, dos quais 174.428 ocorreram no sexo masculino e 158.836, no sexo feminino<sup>9</sup>. Entre

as DCV, a doença isquêmica do coração foi a primeira causa de óbito na população, ocasionando 104.397 óbitos, seguida da doença cerebrovascular segunda maior causa com 100.194 óbitos. Porém, entre as mulheres, a doença cerebrovascular continua sendo a principal causa de óbito, sendo responsável por 49.652 óbitos contra 43.653 por doença isquêmica do coração<sup>9</sup>.

Por outro lado, o risco de morte por doença cardiovascular apresentou um declínio na maioria dos Estados do Brasil, no período de 1990 a 2003, para ambos os sexos e em todas as faixas etárias, exceto para os Estados de Pernambuco e Mato Grosso<sup>10</sup>. A análise de tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração e por doença cerebrovascular desenvolvida nas capitais dos estados, em estudo anterior, demonstrou tendência de aumento no Recife e em Cuiabá até 1998, o que corrobora o comportamento observado para os Estados de Mato Grosso e Pernambuco<sup>11</sup>. Em análises recentes de mortalidade por DCNT, de 1996 a 2000 e 2007, observou-se que a mortalidade foi maior no Nordeste, mas que diminuiu em todas as regiões, entre o período de 1997 e 2007, com maior diminuição no Sul e Sudeste. Em 2007, o Norte e Nordeste (regiões mais pobres do Brasil), apareceram com as taxas de mortalidade mais alta por DCNT<sup>8</sup>. De fato, existem importantes diferenças regionais, quanto à utilização de terapêuticas comprovadamente úteis no tratamento das Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis (SIMI-angina instável e infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnível do segmento ST), o que poderia explicar, ao menos parcialmente, a maior mortalidade por doença isquêmica do coração

encontrada no Nordeste<sup>12</sup>. Como demonstrado pelo Registro Brasileiro de Síndromes Coronarianas Agudas (BRACE), os pacientes das regiões Sul e Sudeste recebem com maior frequência essas terapêuticas (uso de ácido acetilsalicílico, clopidogrel, betabloqueador, estatina e terapêuticas de recanalização), enquanto os pacientes da Região Norte-Nordeste apresentam menor chance de serem tratados conforme o preconizado por diretrizes nacionais e internacionais<sup>12</sup>.

Apesar do declínio observado nos últimos anos, a mortalidade cardiovascular brasileira permanece alta. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstram que a mortalidade atribuível às DCV em nosso país no ano de 2004 – 286 mortes por 100.000 pessoas – só é ultrapassada entre os países sul-americanos pela Guiana e pelo Suriname<sup>8</sup>. Como seria de se esperar, essa taxa foi maior do que a relatada pela maioria dos países norte-americanos e europeus. Considerando-se a comparação dos dados nacionais com aqueles obtidos em países desenvolvidos, observa-se também, que a doença cerebrovascular e a doença arterial coronária (DAC) apresentam taxas maiores entre as mulheres brasileiras com idade entre 45 e 64 anos<sup>4</sup>. Se nos países desenvolvidos da Europa a razão das taxas de mortalidade masculinas/femininas varia entre 5,5 (Finlândia) e 3,6 (Portugal), nas cidades brasileiras a variação é de 3,3 (Belo Horizonte) a 2,3 (Salvador), sendo de 2,72 na cidade do Recife<sup>4</sup>. Esses dados sugerem que as taxas elevadas de mortalidade seriam decorrentes de uma alta incidência das DCV no sexo feminino, já que seria pouco provável um atendimento diferenciado

a mulheres que sofressem um infarto agudo do miocárdio (IAM) ou AVC, por exemplo.

Os resultados da pesquisa NHANES (“National Health and Nutrition Examination Surveys”), conduzida pelo Centro Nacional de Estatística em Saúde (NCHS) e pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América (EUA) em dois períodos (1998 a 1994 e 1999 a 2004), demonstraram que a prevalência de IAM tem aumentado ao longo das duas últimas décadas em mulheres de meia-idade (35-54 anos), sendo detectado comportamento inverso em homens com idade semelhante<sup>13</sup>. Por outro lado, com o aumento da pressão arterial e dos níveis de colesterol após a menopausa, observa-se quase o dobro de acidentes vasculares cerebrais em mulheres de meia-idade<sup>13</sup>. Esses resultados, tomados em conjunto, reforçam ainda mais a necessidade de uma maior atenção à saúde da mulher.

## **1.2 Fisiopatologia da aterosclerose e disfunção vascular na mulher**

Na fisiopatologia da aterosclerose são demonstradas diferenças paradoxais relacionadas ao sexo. Quando comparadas com homens da mesma faixa etária, as mulheres apresentam DAC com lesões menos obstrutivas e função do ventrículo esquerdo mais frequentemente preservada, porém com maior percentual de isquemia e mortalidade<sup>14</sup>. Alterações na reatividade coronária, erosão de placa com microembolização

distal e disfunção da microcirculação podem contribuir para essas diferenças, conforme proposto por Merz et al.<sup>15</sup>

As mulheres apresentam, de forma desproporcional em relação aos homens, uma variedade de desordens vasculares que incluem cefaleias (migrâneas), arterites autoimunes, fenômeno de Raynaud e vasculites em geral. Ao longo da vida da mulher, a flutuação dos níveis dos hormônios reprodutivos, ligados ao ciclo ovariano, gravidez, periparto e menopausa, tem implicação na função vascular, nas diferenças da doença isquêmica entre os sexos, e é coincidente com o aumento do risco cardiovascular que se detecta após a menopausa<sup>16</sup>.

Por outro lado, as artérias microvasculares intramiocárdicas que são moduladas pelo endotélio e pela via adrenérgica do sistema nervoso autônomo, também estão envolvidas na reatividade coronária, sugerindo-se que a doença coronária microvascular contribui para o aparecimento de angina e isquemia nas mulheres. Esta constatação amplia de maneira importante o conceito clássico da angina de Prinzmetal, caracterizado por vasoespasma anormal de artéria coronária epicárdica proximal e disfunção da musculatura lisa<sup>17</sup>.

### **1.3 Fatores de risco cardiovascular na mulher**

Dados do estudo INTERHEART (“Global Case-Control Study of Risk Factors for Myocardial Infarction”) indicam que a baixa prevalência de SIMI entre mulheres mais jovens, abaixo dos 60 anos, pode ser explicada por

uma menor prevalência de fatores de risco para aterosclerose nesta faixa etária<sup>18</sup>. Embora as mulheres experimentem os mesmos fatores de risco aterogênico que os homens, o significado e o peso relativo de cada um desses fatores são diferentes. Entretanto, as razões para estas diferenças ainda não estão claras, e conhecê-las se torna essencial no sentido de se almejar resultados mais consistentes na prevenção e tratamento da doença cardiovascular no sexo feminino<sup>19</sup>.

Finalmente, é importante ressaltar que, desde a década de 1980, tem ocorrido mudanças no perfil de risco cardiovascular entre ambos os sexos. Embora a prevalência geral dos fatores de risco como hipertensão, sobrepeso, tabagismo, entre outros, permaneça maior entre os homens, em tempos mais recentes, observam-se aumentos pronunciados de tais fatores entre as mulheres<sup>19</sup>.

### **1.3.1 Tabagismo**

O tabagismo tem apresentado crescimento entre as mulheres (principalmente entre as mais jovens), em relação a outros fatores de risco, em contraste com o declínio no hábito de fumar observado entre os homens<sup>19</sup>. Mais recentemente, o estudo EUROASPIRE III (“European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events III”) realizado em 22 países da Europa, demonstrou que, embora o percentual total de fumantes tenha se mantido praticamente estável no período observado, houve um aumento significativo na proporção de mulheres

fumantes, fundamentalmente às custas daquelas com idade abaixo dos 50 anos<sup>20</sup>. Por outro lado, demonstra-se que a mortalidade por doença cardiovascular é significativa e independentemente maior nas mulheres fumantes do que nos homens fumantes<sup>21-24</sup>. As mulheres metabolizam a nicotina mais rapidamente que os homens, especialmente se estão em uso de contraceptivos orais<sup>25</sup>. Além disso, a combinação do contraceptivo oral ao tabagismo tem efeito adicional, aumentando o risco de IAM em até 20 vezes, principalmente em mulheres jovens e de maneira proporcional ao número de cigarros consumidos<sup>19,21,26</sup>.

### **1.3.2 Hipertensão arterial sistêmica**

Para ambos os sexos, a hipertensão é um dos principais fatores de risco aterogênico, desempenhando a pressão sistólica papel mais importante do que a pressão diastólica, de acordo com o estudo “Framingham”<sup>19,27</sup>. A hipertensão é mais prevalente em mulheres idosas que em homens, e se associa de forma importante ao AVC, a hipertrofia ventricular esquerda e a insuficiência cardíaca diastólica<sup>1</sup>. A hipertensão moderada ou limítrofe (<140/90 mmhg) causa mais complicações cardiovasculares e disfunção endotelial nas mulheres do que nos homens<sup>19,27</sup>. Dados recentes do estudo “Framingham”(Framingham Heart Study-FHS) têm revelado que mulheres normotensas com valores mais elevados da pressão arterial, porém dentro da faixa de variação ainda considerada normal apresentam maior risco cardiovascular, quando comparadas àquelas que se encontram com valores



inferiores nessa faixa de variação normal<sup>19</sup>. Esses achados estão em concordância com os dados apresentados por Nanchahal et al. que estudaram aproximadamente 14.000 mulheres saudáveis, com idades entre 30 e 64 anos. Durante seguimento de 10 anos, o nível pressórico observado foi determinante na evolução do risco cardiovascular. As mulheres foram classificadas em seis categorias de níveis pressóricos: normotensas (ótima, normal e “normal-alta”, ou seja, aquelas com valores pressóricos ainda dentro faixa de variação normal, entretanto mais elevados que as duas últimas categorias) e hipertensas (com controle adequado, não tratada e controle inadequado). As mulheres classificadas como normotensas e que apresentavam níveis pressóricos com variação da pressão arterial “normal-alta”, por exemplo, o risco foi 4 vezes maior que nas mulheres com pressão ótima; já as mulheres hipertensas, mesmo com controle satisfatório da pressão arterial, apresentaram risco cardiovascular 8 vezes maior; finalmente, em mulheres fora do controle clínico ou com controle inadequado, esse risco subiu para 19 vezes<sup>28</sup>.

Em outra publicação do mesmo grupo, demonstrou-se que menos de 20% das mulheres hipertensas apresentam esse fator de risco de forma isolada, em outras palavras, mais de 80% apresentam outros fatores de risco associados, como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, obesidade abdominal, ou hipertrofia ventricular esquerda. Ou seja, a hipertensão como fenômeno isolado é raro, e o número de fatores de risco associados à hipertensão exerce influência crucial no risco cardiovascular, sendo essa associação aparentemente mais marcante

nas mulheres. Nos homens, eventos coronarianos têm sido relacionados a grupos de dois ou mais fatores de risco em 30% dos casos, chegando essa proporção a 70% nas mulheres<sup>19</sup>.

### **1.3.3 Diabetes**

Mulheres com diabetes Tipo 2 têm maior risco de complicações cardiovasculares em relação aos homens. O risco de doença isquêmica do coração foi 50% maior nas mulheres com diabetes, comparado aos homens, em metanálise que incluiu 37 estudos<sup>1</sup>. Embora mulheres diabéticas mais jovens com menos de 45 anos apresentem baixa prevalência de aterosclerose, numerosos estudos têm relatado mortalidade significativamente maior nas mulheres diabéticas quando comparadas a homens diabéticos na mesma faixa etária<sup>6</sup>. Por outro lado, a prevalência de DCV ajustada pela idade é cerca de duas vezes maior em mulheres diabéticas em relação a não diabéticas. Dessa forma, o diabetes parece eliminar a “vantagem feminina”, na prevalência da DAC, e modificar o risco para a maioria das mulheres<sup>6</sup>. As razões para essa mortalidade cardiovascular mais alta nas mulheres diabéticas são multifatoriais e relacionadas ao impacto de cada fator de risco, maior participação de fatores inflamatórios, processo aterosclerótico mais difuso nas artérias coronárias, com maior envolvimento dos pequenos vasos, e um tratamento para diabetes menos agressivo dispensado às mulheres<sup>1</sup>.

### 1.3.4 Colesterol total

Em relação ao perfil lipídico, estudos epidemiológicos também têm revelado diferenças sexo-específicas. Antes da menopausa, os valores do colesterol total (CT) e do LDL-colesterol (LDL-c) são geralmente mais baixos em mulheres, quando comparados a homens de mesma faixa etária e, inversamente, o HDL-colesterol (HDL-c) é mais elevado entre as mulheres. Após a menopausa, o CT e o LDL-c aumentam nas mulheres, alcançando seus máximos valores entre 55 a 65 anos, aproximadamente uma década mais tarde que os homens<sup>19</sup>. O CT é indiscutivelmente um importante fator de risco aterogênico para o sexo feminino. Metanálise conduzida pelo NHLBI (“National Heart, Lung and Blood Institute”), com dados coletados em 1995 em um universo de 86.000 mulheres com idade acima de 65 anos, demonstrou que valores de CT acima de 240mg/dL se associaram a um risco 2,4 vezes maior de DAC quando comparadas com grupo controle que apresentava CT <240mg/dL. Por outro lado, os estudos “Framingham” e MONICA (“Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease”) não evidenciaram correlação significativa entre nível de CT e gravidade da DAC na população global, porém associação significativa foi demonstrada para mulheres na faixa etária entre 40 e 50 anos<sup>19</sup>.

### 1.3.5 HDL-colesterol

Os valores do HDL-c entre mulheres com idade acima dos 20 anos são cerca de 10mg/dL a mais do que nos homens, sendo essa diferença considerada um efeito protetor sexo-específico<sup>19</sup>. Manolio et al., em revisão de 25 estudos populacionais, relataram que o HDL-c está associado inversamente ao risco de DAC, em mulheres e homens jovens, bem como em mulheres idosas, acima dos 65 anos<sup>6</sup>. Em geral, a fração total do HDL-c, tanto em homens quanto em mulheres, permanece constante ao longo da vida, embora estudos menores tenham descrito diminuição na pós-menopausa. Existem evidências, entretanto, de que a subfração HDL2, considerada cardioprotetora, de fato diminui após a menopausa, e de forma inversa ao LDL-c e à Lipoproteína (a) - (Lp(a)), que aumentam nessa fase da vida. Gordon et al. têm demonstrado o grande significado do HDL-c para as mulheres. Suas análises revelam que o aumento do HDL-c em 1mg/dL reduz o risco de DCV em 2% para os homens, sendo essa redução do risco de 3% nas mulheres. De fato, valores baixos de HDL-c (<35mg/dL) devem ser considerados como fator independente de risco cardiovascular para mulheres<sup>29</sup>.

### 1.3.6 LDL-colesterol

Diferentemente das alterações discretas do HDL-c, na peri e pós-menopausa observa-se aumento do LDL-c em cerca de 2mg/dL ao ano,

entre a 5<sup>a</sup> e a 7<sup>a</sup> décadas de vida. Conseqüentemente, estes valores frequentemente se situam acima dos valores do LDL-c, em relação aos homens da mesma faixa etária<sup>19</sup>. Além disso, Manolio et al. demonstraram que mulheres relativamente jovens (abaixo dos 65 anos), com elevados valores de LDL-c, tiveram risco cardiovascular 3,3 vezes maior em relação àquelas que apresentavam níveis normais, enquanto mulheres acima de 65 anos com elevados valores de LDL-c não foram sujeitas a tal excesso de risco<sup>30</sup>.

LDL são lipoproteínas heterogêneas consistindo de pelo menos quatro subfrações, de acordo com suas propriedades moleculares, tamanho e densidade: LDL-I é a maior e menos densa, e LDL-IV é a menor e mais densa. O chamado LDL-padrão B, onde predomina a LDL menor e mais densa (25% da população), está associado com a aterogênese, e é menos frequente em mulheres<sup>31,32</sup>. Quando se compara mulheres na pré e pós-menopausa, observa-se mais partículas menores e densas de LDL no grupo pós-menopausa, indicando que a transição menopausal está associada a aumentos nessa subfração de LDL<sup>33</sup>. Alguns estudos têm demonstrado a associação de partículas pequenas e densas com risco cardiovascular<sup>34,35</sup>, porém o papel das subfrações do LDL, como preditor independente de risco cardiovascular em mulheres, necessita ainda de melhor esclarecimento<sup>36,37</sup>.

### 1.3.7 Triglicédeos

A hipertrigliceridemia parece ter uma maior importância como fator de risco independente para doença arterial coronária (DAC) nas mulheres, em relação aos homens. Em 1996, metanálise envolvendo 17 estudos que incluíram 46.413 homens e 10.864 mulheres, demonstrou que a hipertrigliceridemia elevou o risco relativo para DAC em 32% para os homens e em 76% para as mulheres<sup>6</sup>. Da mesma forma, dados do “Stockolm Prospective Study”, com a participação de 1.500 mulheres e no período de seguimento de 12 anos, também identificou a hipertrigliceridemia como fator de risco cardiovascular independente para as mulheres<sup>38</sup>.

### 1.3.8 Lipoproteína (a)

Em relação à Lp(a) diversos estudos demonstraram (em homens e mulheres) que seus níveis elevados estão associados à progressão, à extensão e à gravidade da DCV, bem como a uma evolução desfavorável no IAM. Valores de Lp(a) elevados (>0,3mg/mL), entre as mulheres, representa um fator independente de risco aterogênico, tanto na pré quanto na pós-menopausa<sup>39,40</sup>.

### **1.3.9 Síndrome Metabólica**

Em relação à síndrome metabólica, Marroquin et al. demonstraram que o risco relativo de eventos cardíacos aumentava cerca de duas vezes, em quatro anos, em mulheres com a presença da síndrome, quando comparadas com o grupo que apresentava estado metabólico normal<sup>41</sup>. Baseado nas definições da “International Diabetes Federation” (IDF), e do “National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III” (NCEP-ATPIII), o EUROASPIRE encontrou que 56% e 72% das mulheres pesquisadas, respectivamente, tinham síndrome metabólica, comparado com 40% e 59% no sexo masculino. Portanto, quando se analisa aspectos relativos ao sexo na síndrome metabólica, o risco relativo da resistência à insulina, da hipertensão, e dos níveis elevados de proteína C-Reativa é mais alto em mulheres que em homens<sup>42,43</sup>.

### **1.3.10 Fatores psicossociais**

Em relação aos fatores psicossociais, estudos observacionais têm evidenciado que estes influenciam o curso da DAC<sup>44</sup>. O estudo “Framingham” foi o primeiro a descrever a relação entre personalidade do Tipo A e DCV<sup>45</sup>. As situações de estresse, a depressão e os distúrbios de ansiedade estão associados ao maior risco cardiovascular em mulheres, comparado aos homens. Orth-Gomer et al. sugerem que o nível socioeconômico e o estresse relacionado ao trabalho pioram o risco

cardiovascular entre as mulheres, sendo o estresse no casamento um dos principais fatores de pior prognóstico, entre mulheres com doença cardiovascular<sup>46</sup>. As mulheres, na maioria dos casos, têm nível socioeconômico mais baixo que os homens, e esse fato influencia negativamente seu estilo de vida. Por conseguinte, o mesmo grupo demonstrou que intervenções psicossociais, por meio de um programa estruturado e sessões de terapia cognitiva comportamental podem melhorar a sobrevivência de mulheres com DAC<sup>47</sup>. No estudo INTERHEART, o estresse no trabalho e em casa foram mais comumente associados a pacientes com infarto do miocárdio em relação ao grupo controle, e o estresse de uma maneira geral representou 30% do risco total<sup>48</sup>. Portanto, a depressão é um importante fator de risco para doença cardíaca isquêmica nas mulheres comparada aos homens; após IAM, mais mulheres do que homens desenvolvem depressão<sup>49</sup> e esta condição pode interferir no controle da doença cardíaca e seus fatores associados<sup>50,51</sup>.

#### **1.4 Fatores de risco cardiovascular específicos da mulher**

O climatério corresponde ao período na vida da mulher que marca o fim da idade reprodutiva e o início da senectude. A menopausa é definida como a data da última menstruação ou final do período menstrual (FPM)<sup>2</sup>. Durante décadas, tem se afirmado que a queda do estrógeno na transição menopausal aumenta o risco cardiovascular das mulheres na pós-menopausa. De fato, a prevalência de DCV entre mulheres até os 50 anos



de idade é menor que a dos homens, e aumenta significativamente após a menopausa, sugerindo a participação do estrógeno nessa associação<sup>19</sup>.

A transição menopausal corresponde ao período de tempo antes do final da menstruação e caracteriza-se por uma grande variabilidade do ciclo menstrual, terminando com a menopausa. O termo perimenopausa pode ser confundido com a transição menopausal, pois coincide com o início de irregularidades no ciclo menstrual, contudo termina um ano após a menopausa. O tempo de duração da transição menopausal, bem como a idade em que a mulher atinge a menopausa, quer seja de forma precoce (<40 anos) ou tardia (>55 anos), tem sido associado ao risco cardiovascular. Johnson et al. estudando mulheres saudáveis entre 45 e 60 anos de idade, submetidas a repetidas medidas da espessura íntima-média carotídea (EIMC) pela ultrassonografia, mostraram que aquelas que apresentavam transição menopausal mais curta tinham maior taxa de progressão da EIMC<sup>52</sup>. Na mesma linha, Ossewaarde et al. demonstraram que, mulheres com menopausa precoce (<40 anos) têm menor expectativa de vida, quando comparadas com mulheres que têm menopausa tardia<sup>53</sup>.

Durante a menopausa, os níveis de estrógeno correspondem a aproximadamente 1/5 dos níveis encontrados na pré-menopausa. O estradiol é a fonte principal de estrógeno na pré-menopausa, enquanto o estrona, produzido pela conversão periférica de androgênios do tecido adiposo, é a fonte principal nos anos da pós-menopausa. Portanto, não apenas o nível de estrógeno, mas o tipo de estrógeno predominante apresentam variação, nos períodos da pré e pós-menopausa<sup>6</sup>. Diversos

estudos têm demonstrado que o estrógeno reduz hipertrofia celular, promove efeito vasodilatador direto por meio dos receptores alfa e beta da parede vascular, além de apresentar propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes<sup>6,54</sup>.

Bairey Merz et al. sugeriram que a deficiência de estrógeno endógeno, em mulheres jovens, pode ser um potente fator de risco para doença isquêmica do coração. A partir do mesmo banco de dados, do estudo WISE (“Women’s Ischemia Syndrome Evaluation”), esses autores observaram que em mulheres na pré-menopausa submetidas à cinecoronariografia por suspeita de DAC, a ruptura do ciclo ovulatório, caracterizado por hipoestrogenismo, de origem hipotalâmica, foi mais prevalente em mulheres com presença de DAC do que em mulheres com ausência de DAC. Os autores definiram hipoestrogenismo como níveis de estradiol <184pmol/L, hormônio folículo estimulante (FSH) <10UI/L e hormônio luteinizante (LH) <10UI/L, e demonstraram um risco 7,4 vezes maior de DAC quando da presença do hipoestrogenismo<sup>55</sup>.

Apesar da importância do hipoestrogenismo, e sua associação com aumento no risco cardiovascular, os androgênios também parecem contribuir para diferenças sexo-específicas na prevalência de DAC. Martin et al. demonstraram que androgênios expressam genes relacionados a aterosclerose em homens, mas não em mulheres, o que poderia explicar, ao menos parcialmente, as diferenças na prevalência da DAC entre homens e mulheres<sup>56</sup>.

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP), caracterizada por excesso de androgênio, anovulação crônica e resistência à insulina, é uma das desordens endócrinas mais comuns, em mulheres em idade fértil. As mulheres clinicamente apresentam irregularidades do ciclo menstrual, infertilidade e/ou hirsutismo, e esta condição tem sido associada a um alto risco para DAC<sup>57</sup>. Shaw et al. encontraram que mulheres na pós-menopausa com antecedentes clínicos de SOP (em relação àquelas sem tais antecedentes) eram mais obesas e diabéticas, além de apresentarem mais comumente síndrome metabólica e DAC à cinecoronariografia. Apesar da importância destes achados, admite-se ser necessário maiores evidências para categorizar-se a SOP como um fator de risco independente para aterosclerose<sup>58</sup>.

Em relação aos sintomas vasomotores que são comuns no climatério, como fogachos e suores noturnos, têm sido sugerido que estariam associados ao aumento no risco de DAC<sup>59,60</sup>. Entretanto, Gast et al. em estudo de base populacional com 10.787 mulheres com idades variando entre 46 e 64 anos, descreveram que apenas os suores noturnos foram associados a maior risco cardiovascular<sup>61</sup>.

A indicação de histerectomia devido à patologia ginecológica benigna é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns em mulheres. Estima-se que de 20 a 30% das mulheres serão submetidas a esta operação, até a sexta década da vida, em decorrência de diversas doenças, entre elas, a miomatose uterina, adenomiose, endometriose ou sangramento uterino anormal<sup>62</sup>. Estudos prévios têm sugerido que a histerectomia poderia

estar associada ao aumento do risco cardiovascular, entretanto essa questão ainda necessita de um melhor entendimento<sup>63</sup>. Recentemente, Matthews et al. avaliaram mulheres de várias etnias, na faixa etária de 42 a 52 anos com objetivo de comparar as mudanças nos fatores de risco cardiovascular que ocorrem antes e após a menopausa natural ou cirúrgica (histerectomia), com ou sem ooforectomia, utilizando dados do “Study of Women’s Health Across the Nation” (SWAN). Os autores concluíram que: apesar das mulheres apresentarem um aumento significativo no risco cardiovascular, a menopausa cirúrgica não apresentou um maior risco em comparação as mulheres que experimentaram a menopausa naturalmente<sup>64</sup>.

Em relação à gestação, diversas condições clínicas que surgem durante esse período parecem influenciar a saúde da mulher. Evidências atuais consideram a gravidez como um teste, que avalia o risco cardiovascular futuro. A doença hipertensiva da gestação, a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia foram associadas ao maior risco da mulher desenvolver hipertensão arterial e eventos cardíacos no futuro; do mesmo modo, a diabetes gestacional e a intolerância à glicose, durante a gravidez, são fatores de risco para o aparecimento de diabetes e síndrome metabólica, em mulheres jovens<sup>65-67</sup>. A disfunção placentária associada a um comprometido crescimento fetal ou à morte fetal intra-uterina são condições que também aumentam o risco cardiovascular<sup>68</sup>.

Apesar dessas evidências, ainda não está claro qual a magnitude do impacto desses fatores de risco específicos do sexo feminino no risco

cardiovascular global da mulher e, portanto, não foram ainda incorporados formalmente nas diretrizes sobre prevenção da aterosclerose na mulher.

### **1.5 Aterosclerose subclínica e risco cardiovascular**

A doença cardiovascular responde por quase um terço de todas as mortes no mundo (17 milhões em 1999 com projeção para 25 milhões em 2020)<sup>69</sup>. Aproximadamente 40% a 60% dos eventos cardiovasculares maiores (IAM, morte súbita) ocorrem como a primeira manifestação da doença aterosclerótica; são eventos não anunciados, representando mais de 700.000 eventos ao ano, nos EUA<sup>70</sup>. Além disso, não é incomum que a lesão relacionada ao fenômeno agudo esteja relacionada à placa aterosclerótica hemodinamicamente não significativa ou fluxo limitante, tornando improvável a identificação desses indivíduos, previamente ao episódio agudo, por testes provocadores de isquemia<sup>71</sup>. Estudos de necrópsia realizada em vítimas de morte súbita revelaram alta prevalência de aterosclerose, não apenas nas artérias coronárias, mas também em outros leitos vasculares.<sup>72</sup> Dessa forma torna-se necessária a utilização de métodos que possam, precocemente, identificar pacientes de alto risco para eventos isquêmicos, já que essa identificação poderia alterar a história natural desses indivíduos, por meio da utilização de medidas preventivas e efetivas de redução de risco<sup>73</sup>.

A aterosclerose é considerada uma doença imuno-inflamatória, de pequenas e grandes artérias, frequentemente iniciando-se na infância e

adolescência. A doença permanece latente até a ruptura ou erosão da placa aterosclerótica, o que leva à progressão do grau de obstrução e, frequentemente de forma aguda e inesperada, a eventos clínicos por vezes fatais<sup>73</sup>. Dessa forma, a aterosclerose é um processo dinâmico caracterizado pelo remodelamento da parede arterial, que pode passar despercebido por décadas, sem qualquer manifestação clínica.

Como a progressão da doença ocorre de forma lenta, estudos epidemiológicos e de intervenção terapêutica conclusivos que levem em conta desfechos clínicos, necessitam de longos períodos de seguimento e grande número de participantes, consequentemente com altos custos e grandes dificuldades operacionais.

No sentido de contornar essas dificuldades, marcadores substitutos de aterosclerose tornaram-se foco de atenção especial. Tais marcadores podem ser usados para investigar os fatores determinantes da aterosclerose, no estágio inicial do processo, e posteriormente avaliar a progressão da doença, com a utilização de intervenções farmacológicas ou de mudanças no estilo de vida<sup>74</sup>. Atualmente, diversas técnicas de imagem não invasivas são usadas para identificar aterosclerose subclínica em leitos vasculares, como por exemplo ultrassonografia, escore de cálcio pela tomografia computadorizada (TC), angiotomografia com contraste, e ressonância magnética<sup>73</sup>.

Especificamente em relação à ultrassonografia, já em 1986 pesquisadores italianos mostraram os interessantes resultados obtidos por estudo *in vitro*, onde 18 artérias (aortas e carótidas comuns) foram avaliadas

por exame microscópico e comparadas à ultrassonografia (USG) modo B, em tempo real<sup>75</sup>. Esses pesquisadores descreveram que a imagem característica da parede arterial, pela USG modo B, consistia em duas linhas ecogênicas paralelas, separadas por um espaço hipocogênico<sup>75</sup>. A distância entre estas duas linhas não diferiu significativamente da espessura íntima média carotídea (EIMC), em inglês: “intimal medial thickness” (IMT), mensurada por exame anátomopatológico<sup>75,76</sup>. De fato, a USG modo B poderia ser útil na medida da EIMC, *in vivo*<sup>76</sup>. Após quase 25 anos dessa descrição inicial, a medida da EIMC é a técnica não invasiva de avaliação da aterosclerose mais utilizada pela comunidade científica, com a finalidade de quantificar a extensão da doença subclínica e monitorizar as mudanças da mesma ao longo do tempo<sup>76</sup>.

Dois grandes estudos observacionais usaram a medida da EIMC para investigar os fatores determinantes da doença aterosclerótica na população geral: o estudo ARIC (“Atherosclerosis risk in communities”)<sup>77</sup>, e o Estudo “Rotterdam”<sup>78</sup>. O ARIC avaliou 7.289 homens e 5.552 mulheres com idade entre 45 e 64 anos, moradores de quatro comunidades dos EUA, acompanhadas por quatro a sete anos (1987-1993). Utilizando-se a USG, modo B, foram realizadas medidas na artéria carótida interna (ACI), artéria carótida comum (ACC), e no bulbo carotídeo (BC). O principal resultado desse estudo foi o encontro de “hazard ratios” (HR) de 1,13 (homens) e 1,29 (mulheres) nas incidências de IAM, para cada 0,1 mm a mais no valor da EIMC<sup>77</sup>. Resultados similares foram encontrados posteriormente no Estudo “Rotterdam”, realizado entre 1990 e 1993, que incluiu 7.983 indivíduos com

idades acima de 55 anos, e seguimento por aproximadamente três anos<sup>78</sup>. O risco de IAM e AVC aumentou proporcionalmente ao aumento da EIMC. Para IAM houve um aumento de 43% para cada 1 desvio-padrão (SD) da EIMC, razão de chances (OR)= 1,43 (Intervalo de confiança 95%-IC 95% 1,16 a 1,78); para AVC, OR= 1,41 (IC 95% 1,25 a 1,82) foi observado<sup>78</sup>. Em 2007, Lorenz et al. publicaram uma metanálise que incluiu oito estudos observacionais, totalizando 37.197 indivíduos acompanhados por quase 6 anos<sup>79</sup>. O objetivo foi avaliar a habilidade da medida da EIMC em prever IM ou AVC. Os autores encontraram que, para cada 0.1mm de aumento na EIMC, o risco futuro de IM aumentou de 10% a 15%, e o risco de AVC aumentou de 13% a 18%, demonstrando consistentemente a medida da EIMC como preditor independente de eventos cardiovasculares<sup>79</sup>.

No entanto, a USG de carótidas permite a detecção de placas ateroscleróticas, além da medida EIMC, e ambas são utilizadas como marcadores de aterosclerose<sup>80</sup>. Enquanto a EIMC é apenas uma medida quantitativa, as placas ateroscleróticas podem ser avaliadas qualitativamente (ecogeneidade, heterogeneidade) e quantitativamente (número, área, e volume)<sup>80</sup>. O estudo ARIC<sup>77</sup>, citado anteriormente, e outros estudos de bases populacionais, enfatizaram basicamente a medida da EIMC<sup>81</sup>; nesses estudos observa-se menor atenção na quantificação e caracterização de placas ateroscleróticas, mas ambas, EIMC e placas, foram sistematicamente medidas com a finalidade de identificar os fatores de riscos associados<sup>81</sup>. Nesse sentido, Bonithon-Kopp et al. demonstraram excelente correlação entre EIMC aumentada e presença de placas, e suas associações a fatores



de risco cardiovasculares<sup>82</sup>. Duncan et al. avaliaram os participantes do estudo ARIC e descreveram que fatores de risco clássicos como colesterol total, LDL-colesterol, tabagismo e hipertensão arterial, estavam associados à presença de placas de carótidas<sup>83</sup>. Resultados semelhantes foram encontrados por Ebrahim et al. em 1999, no “The British Regional Heart Study”, que incluiu 425 homens e 375 mulheres, de 55 a 76 anos de idade, em duas cidades britânicas<sup>84</sup>. Os autores concluíram que EIMC aumentada e placas de carótidas se correlacionavam entre si, porém, apresentavam padrões diferentes de associação com os fatores de risco cardiovascular: a EIMC medida na parede posterior da artéria carótida comum foi associada a fatores de risco para AVC ou AVC prévio. Por outro lado, a EIMC medida na origem do bulbo e a presença de placas foram associadas a fatores de risco para doença isquêmica do coração ou diagnóstico prévio da mesma<sup>84</sup>. Esses achados sugerem que os processos patológicos que levam à formação da placa e ao aumento da EIMC talvez não sejam semelhantes e, portanto, podem refletir diferentes aspectos da aterogênese e manifestações clínicas distintas<sup>80</sup>.

Todavia, observa-se pequeno número publicações que avaliam a aterosclerose em mulheres, geralmente envolvendo amostras insuficientes de participantes, o que dificulta a análise dos fatores de risco associados a aterosclerose. Ainda assim, Bonithon-Kopp et al., em 1991, encontraram associações significativas entre aterosclerose de carótida e idade, tabagismo, colesterol-HDL e colesterol-LDL em 517 mulheres francesas de meia-idade (45-54 anos)<sup>85</sup>. Lassila, et al. no “Healthy Women Study” (HWS)

e Kim Sutton-Tyrrell, et al. no “Women’s Healthy Lifestyle Project” descreveram resultados semelhantes<sup>86,87</sup>.

Apesar da importância do tema, atestada pela literatura previamente citada, não existe nenhuma publicação nacional voltada especificamente para a análise da prevalência da doença aterosclerótica subclínica em mulheres climatéricas e pós-menopausadas, objetivo principal do presente projeto.

## **2. Objetivos**

---

## **2.1 Primário**

Avaliar a prevalência de aterosclerose carotídea subclínica, em uma amostra representativa de mulheres climatéricas e pós-menopausadas da cidade do Recife, selecionadas de forma aleatória.

## **2.2 Secundários**

- a) Verificar a associação entre as seguintes variáveis clínicas, e a presença de aterosclerose carotídea subclínica: idade, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e história familiar de infarto do miocárdio.
  
- b) Verificar a associação entre as seguintes variáveis laboratoriais e a presença de aterosclerose carotídea subclínica: níveis de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, proteína C-reativa ultrasensível, adiponectina, e aldosterona.

### **3. Casuística e Métodos**

---

### **3.1 Área, tipo e população do estudo**

Os casos estudados foram provenientes da cidade do Recife, Estado de Pernambuco, Região Nordeste do Brasil. Trata-se de um estudo multicêntrico, observacional, analítico do tipo corte transversal, de base hospitalar, financiado pela Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) – Pesquisa para o Sistema Único de Saúde (SUS): Gestão Compartilhada em Saúde – PPSUS/PE, Processo nº:APQ-1386-4.00/08.

A rede municipal ambulatorial de saúde na cidade do Recife é composta por 117 Unidades de Saúde da Família (USF), 23 Unidades Básicas Tradicionais (Centros de Saúde), e 08 Unidades Especializadas, incluindo apenas 01 Ambulatório Especializado da Mulher (AMEM).

A população do estudo foi selecionada a partir de dois centros de referência: o Ambulatório do Climatério do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros – CISAM, instituição da Universidade de Pernambuco (UPE), e o Ambulatório Especializado da Mulher (AMEM) da Prefeitura da Cidade do Recife (PCR). O Ambulatório do climatério do AMEM/PCR, funciona em quatro turnos semanais, atendendo em média 10 a 12 pacientes/turno; já o ambulatório do climatério do CISAM, funciona em 3 turnos semanais, com 8-10 pacientes/turno atendidos. O período de recrutamento dos pacientes foi de outubro de 2009 a outubro de 2011.

### 3.2. Cálculo amostral

Para definição do tamanho da amostra, com o objetivo de estimar a prevalência de aterosclerose carotídea em mulheres climatéricas e pós-menopausadas, foram contactados técnicos do DATAFOLHA, e os seguintes parâmetros foram utilizados:

- a) Nível de precisão esperado dos resultados (**e**)= 0,035, ou seja, a margem de erro de 3,5% (3,5 pontos percentuais para cima ou para baixo);
- b) Nível de confiabilidade da amostra: estabelecido como 95%;
- c) Como se desconhecia a proporção esperada (**pe**) na população geral, foi utilizada  $p=0,5$ , adotando assim a máxima variabilidade possível;
- d) Valor de **z**: valor da curva normal relativa à confiabilidade de 95%.

Considerando os parâmetros adotados, a seguinte fórmula foi aplicada<sup>88</sup>:

$$m = z^2 \cdot p_e (1 - p_e) / e^2 \quad m = 3,8416 \cdot 0,5 (1 - 0,5) / 0,001225 \quad m = 784$$

$$n = m / 1 + ((m-1)/N) \quad n = 784 / (1 + ((784-1)/147841)) \quad n = 780$$

onde  $n$ = Tamanho amostral;  $z$ =valor da curva normal relativa à confiabilidade de 95,0%:1,96;  $p_e$  =Proporção esperada=0,5;  $e$  = erro de 0,035 (3,5%);  $N$ =147.841 (população estimada de mulheres na faixa de 45 a

65 anos residentes no Recife em 2008, de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)<sup>89</sup>.

Portanto, o tamanho da amostra correspondeu a 780 mulheres, distribuídos proporcionalmente ao tamanho da população feminina de 45 a 65 anos, residente no Recife, no ano de 2008.

### **3.3. Critérios de inclusão**

Foram incluídas no estudo mulheres de 45 a 65 anos de idade, atendidas nos centros de referência acima descritos, que informaram irregularidades ou interrupção da menstruação no último ano. Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido de participação no estudo.

### **3.4. Critérios de exclusão**

Pacientes em uso de terapia de reposição hormonal e/ou qualquer presença de uma ou mais das seguintes condições:

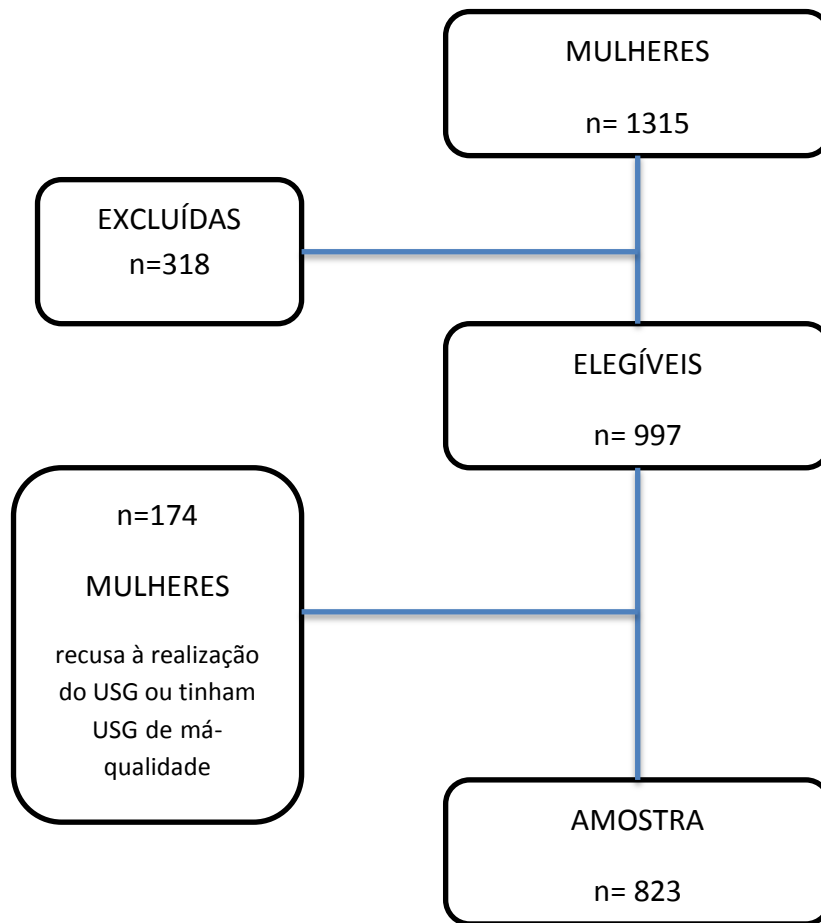
- portadora de cardiomiopatia conhecida, e/ou insuficiência cardíaca ao exame físico de inclusão,
- antecedente de doença arterial coronária,
- dor torácica caracterizada como angina definitiva, avaliada pelo instrumento de coleta,
- antecedente de acidente vascular cerebral,



- antecedente de doença valvar,
- antecedente cardiopatia congênita,
- história referida de doenças tromboembólicas, doença hepática, doença renal, doenças reumáticas,
- uso de contraceptivos hormonais há pelo menos 1 ano,
- gestação,
- dieta com soja e seus derivados há pelo menos dois meses antes do início do estudo,
- evidência clínica de infecção aguda,
- uso de corticoesteróides,
- uso de dispositivo intra-uterinos (DIU).

### **3.5 Seleção da amostra**

Durante o período do estudo foram entrevistadas 1315 potenciais candidatas, sendo ao final selecionadas 823 mulheres de acordo com o demonstrado na Figura 1.



**Figura 1 -** Fluxograma de seleção da população estudada

Os motivos de exclusão (únicos ou associados) estão listados na Tabela 1.

**Tabela 1 -** Causas de exclusão de pacientes (n=318) do estudo

<b>Motivos de exclusão</b>	<b>n (%)</b>
<b>Idade</b>	10 (3,1)
<b>Angina do peito</b>	85 (26,7)
<b>Câncer</b>	26 (8,2)
<b>Doença hepática</b>	4 (1,2)
<b>Doença Renal</b>	7 (2,2)
<b>Doença Reumática</b>	59 (18,6)
<b>Valvopatias</b>	16 (5,0)
<b>Uso de corticóide</b>	28 (8,8)
<b>Uso de antibiótico</b>	27 (8,5)
<b>Uso de DIU</b>	2 (0,6)
<b>Uso de medicação hormonal</b>	93 (29,2)
<b>IAM</b>	17 (5,3)
<b>AVC</b>	23 (7,23)
<b>Doença Tromboembólica</b>	15 (4,7)
<b>Cardiopatía Congênita</b>	6 (1,9)
<b>Cardiomiopatia</b>	11 (3,4)

\* Algumas mulheres apresentavam mais de 1 critério de exclusão

### **3.6 Definições utilizadas**

#### **3.6.1 Definição de aterosclerose carotídea (desfecho primário):**

O aumento da espessura íntima média carotídea (EIMC) e a presença de placa são medidas de aterosclerose carotídea<sup>90</sup> e foram considerados como desfecho nesse estudo. Presença de aterosclerose carotídea foi definida quando a EIMC foi >1 mm (média dos valores obtidos nos segmentos das artérias carótidas direita e esquerda analisados) e/ou da presença de placa de ateroma. Placa de ateroma foi definida como: a) estrutura parietal localizada com espessura maior que 1,5 mm, b) protusão para luz do vaso > 0,5 mm ou c) ou espessura >1,5 vez a EIMC adjacente, de acordo com o “Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus”<sup>91</sup>.

#### **3.6.2 Variáveis estudadas:**

As variáveis estudadas estão descritas na Tabela 2:

a) Cor: definida de acordo com o sistema de classificação por cor da população, adotado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)<sup>92</sup>. As mulheres declaravam essa característica, e eram classificadas em cinco categorias: branca, preta, amarela, parda e indígena.

- b) Renda: definida como a renda mensal da mulher, e categorizada em 3 faixas: maior que 2 salários mínimos, entre 1 e 2 salários mínimos, e menor que 1 salário mínimo.
- c) Atividade física: utilizou-se o questionário internacional de atividade física (IPAQ), na sua versão resumida, para classificar o nível de atividade física das mulheres<sup>93</sup>. Três categorias foram definidas: muito ativa, ativa e sedentária.
- d) Tabagismo: foram consideradas fumantes as mulheres que, no momento atual, tinham o hábito de fumar. As mulheres que pararam de fumar pelo menos há seis meses, foram classificadas como ex-fumantes.
- e) Consumo de frutas e verduras: a metodologia padronizada pela Organização Mundial da Saúde (WHO) – WHO “STEPwise approach to Surveillance” (STEPS) foi utilizada como referência na construção desta variável, sendo o consumo de frutas e verduras classificado em 3 categorias: consumo de 5 porções ou mais, 1 a 4 porções, ou não consome<sup>94</sup>.
- f) Hipertensão Arterial Sistêmica: para o diagnóstico de hipertensão arterial utilizou-se como referência as recomendações da V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>95</sup> e “The Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure” (The JNC 7 Report)<sup>96</sup>. Foram considerados valores normais: pressão arterial sistólica < 140 mmHg e diastólica < 90 mmHg. Mulheres em uso de hipotensores foram cadastradas como hipertensas.

g) Diabetes mellitus tipo 2: para a identificação dos níveis glicêmicos e do diabetes foi realizada dosagem da glicemia de jejum, sendo considerada a glicemia de jejum normal até 99 mg/dL, pré-diabetes quando glicemia entre 100 e 125 mg/dL e diabetes quando da presença de valores >125 mg/dL. A referência utilizada para o diagnóstico foi a classificação da “American Diabetes Association” (ADA), 2007<sup>97</sup>. Mulheres em uso de hipoglicemiantes foram catalogadas como diabéticas.

h) Antecedente familiar de DAC: foram registrados como antecedentes familiares de DAC a informação de familiares de primeiro grau, homens abaixo de 55 anos ou mulheres abaixo de 60 anos, com manifestação de doença arterial coronariana precoce.

i) Depressão: utilizou-se o Inventário de Depressão de Beck (BDI) como medida de auto-avaliação de depressão. As mulheres com escore acima de 20 foram classificadas com depressão<sup>98</sup>.

j) Estado Menopausal: As mulheres foram classificadas de acordo com os critérios do “Stages of Reproductive Aging Workshop” (Relatório Executivo Straw) em<sup>99</sup>:

- Pré-menopausa ou peri-menopausa precoce: ciclo menstrual irregular com intervalo maior que 60 dias e menor que 365 dias, ou FSH < 35 mUI/mL;
- Peri-menopausa tardia ou pós-menopausa: amenorréia ≥ 365 dias ou FSH ≥ 35 mUI/mL

Nas mulheres histerectomizadas, a função ovariana foi definida com base nos níveis de FSH plasmáticos, sendo o FSH  $\geq 35$  mUI/mL considerado falência ovariana.

- Pré-menopausa ou Peri-menopausa Precoce: FSH  $< 35$  mUI/mL;
- Peri-menopausa Tardia ou Pós-menopausa: FSH  $\geq 35$  mUI/mL

l) Fogachos: definido como episódios de calor intenso, sudorese, rubor, associado a piora da qualidade de vida, distúrbios do sono, irritabilidade e humor depressivo<sup>59</sup>.

m) Índice de Massa Corpórea (IMC): foi calculado pela fórmula do peso/altura<sup>2</sup>, sendo a população categorizada em: IMC  $< 18,4$ kg/m<sup>2</sup> (baixo peso); IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> (adequado); IMC entre 25 e 29,9kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) e IMC  $\geq 30,0$ kg/m<sup>2</sup> (obesidade)<sup>100</sup>.

n) Obesidade central: definida pela circunferência abdominal  $> 88$ cm, utilizando-se como referência o “National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults - Adult Treatment Panel III” (NCEP-ATPIII)<sup>101</sup>.

o) Para a classificação de dislipidemia utilizaram-se os critérios da IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose e do NCEP<sup>101,102</sup>, considerando-se como cortes colesterol total  $\geq 240$ mg/dL, LDL-c  $\geq 160$ mg/dL, HDL-c  $< 50$ mg/dL e triglicerídeos  $\geq 150$ mg/dL.

Tabela 2 - Variáveis analisadas

	Variáveis	Categorização
<b>Sociodemográficas</b>	Idade	Anos
	Cor	Branca, parda e negra
	Renda	> 2 salários mínimos, < 1 salário
<b>Hábitos</b>	Atividade física	Muito ativa, ativa, sedentária
	Tabagismo	nunca fumou, fumante atual
	Consumo de frutas e verduras	5 porções ou mais, 1 a 4 porções, não consome
<b>Antecedentes</b>	Hipertensão	Sim, Não
	Diabetes	Sim, Não
	Antecedente familiar de DCV	Sim, Não
	Depressão	Normal, humor deprimido, depressão
<b>Relacionadas ao climatério</b>	Fogachos	Sim, Não
	Estado menopausal	Pré-menopausa, pós-menopausa
<b>Exame físico</b>	Peso	Kg
	Altura	Cm
	Índice de Massa Corpórea (IMC)	Kg/m <sup>2</sup>
		Normal: ≥ 18,5 até 24,9 kg/m <sup>2</sup>
	Classificação do IMC	Sobrepeso: ≥ 25 até 29,9 kg/m <sup>2</sup>
		Obeso: ≥ 30,0 kg/m <sup>2</sup>
<b>Exames laboratoriais</b>	Pressão Arterial Sistólica (PAS)	<140 mmHg
	Pressão Arterial Diastólica (PAD)	<90 mmHg
	Circunferência abdominal (CA)	< 88cm
	Hormônio foliculoestimulante (FSH)	mUI/mL
	Glicemia	<100mg/dL
	Colesterol Total (CT)	mg/dL
	HDL-colesterol (HDL-c)	mg/dL
	LDL-colesterol (LDL-c)	mg/dL
	Triglicerídeos (TG)	mg/dL
	Proteína C-Reativa (PCRus)	mg/dL
Aldosterona	ng/dL	
Adiponectina	µg/ml	



### **3.7. Métodos**

As mulheres selecionadas tiveram seus dados referentes às suas características sócio-demográficas, hábitos, sintomas climatéricos e fatores de risco para doenças cardiovasculares, uniformemente coletados e transcritos para um protocolo de pesquisa previamente elaborado e testado. (ANEXO I). Utilizou-se como referência para elaboração deste instrumento de coleta a metodologia padronizada da Organização Mundial da Saúde(WHO): “WHO STEPwise approach to Surveillance” (STEPS)<sup>94</sup>, para pesquisa de doenças crônicas e promoção da saúde . Como método de detecção de angina do peito utilizou-se o questionário de Rose<sup>103</sup>.

Em todas as mulheres avaliaram-se parâmetros clínicos, laboratoriais e realizaram-se ultrassonografias das artérias carótidas conforme protocolo de pesquisa descrito a seguir.

### **3.8. Ultrassonografia das Artérias Carótidas**

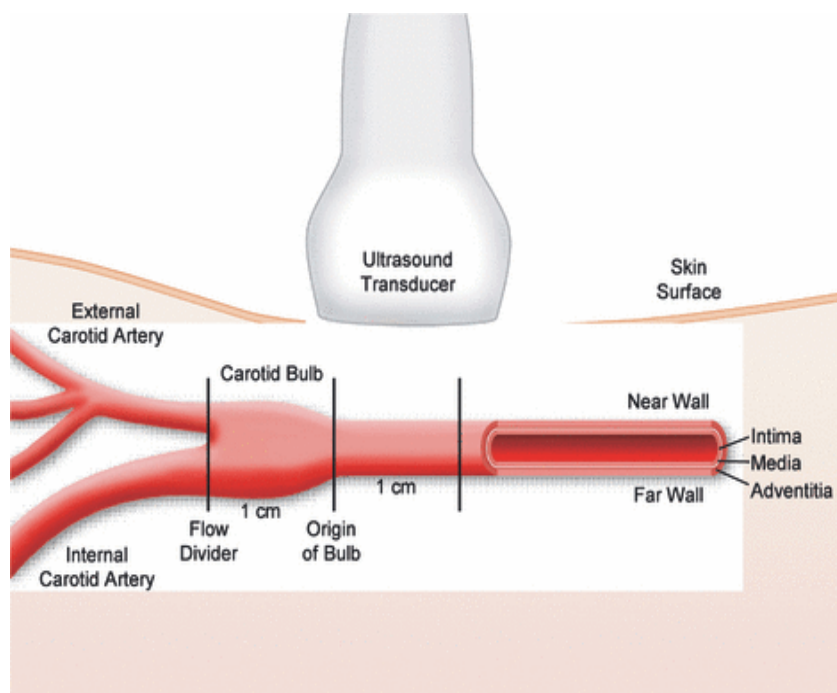
Inicialmente estabeleceu-se um protocolo de aquisição das imagens de ultrassonografia de carótidas, em concordância com o Setor de Ecocardiografia do InCor. Os exames foram realizados por um único médico, experiente e devidamente certificado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, atendendo-se às normatizações dos equipamentos e das técnicas para realização de exames de Ultrassonografia Vascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>104</sup>.

Na aquisição das imagens foi utilizado aparelho de alta resolução (EnVisor -Philips), transdutor linear 12,3 MHz, com apropriada profundidade do foco (30-40 mm), tendo como objetivos: uma melhor qualidade de imagem e artefatos intraluminais mínimos.

O exame foi realizado com a mulher posicionada em decúbito dorsal, com a cabeça não flexionada, iniciando-se com o corte transverso da carótida comum, a partir da fossa supraclavicular, lateral ao músculo esternocleido, fazendo-se uma varredura em direção ao ângulo da mandíbula. A etapa seguinte consistiu em avaliar a carótida comum e seus ramos em corte longitudinal, onde foram realizadas três medidas pontuais da EIMC entre 1 a 3 cm do bulbo carotídeo, no pico da onda R do eletrocardiograma, em aproximadamente 06 ciclos cardíacos (Figura 2). Todos os dados foram gravados e arquivados em formato "Digital Imaging and Communications in Medicine" (DICOM). Os dados gravados em CD-ROM foram posteriormente analisados no Setor de Ecocardiografia do InCor, utilizando-se o "QLAB-Intima Media Thickness" (QLAB-IMT)-Philips, sistema de leitura automatizada da EIMC. O sistema permite mais de 100 medições de forma automática da EIMC e foram realizadas ao longo de 10mm de comprimento, na parede posterior da artéria carótida comum. Entretanto, a média das seis medidas da ACC direita e esquerda, com a melhor qualidade de imagem, ou índice de sucesso de 100% foram computadas como o valor final da EIMC, nesse estudo.

Consideramos placa aterosclerótica estrutura focal aderida a parede arterial com distorção e perda da reflexão intimal causando um EIMC  $\geq 1,5\text{mm}^{91}$ .

Realizou-se adicionalmente análise do tronco braquiocefálico (TBC) para identificação de presença ou ausência de placa aterosclerótica (Figura 5). Para análise do TBC, a janela ecográfica foi a supraesternal, abordagem supraclavicular pela incisura esternal, com o transdutor acompanhando o trajeto da artéria subclávia direita e o sistema carotídeo direito, sendo obtido imagens com boa qualidade técnica.



FONTE: Mookadam F, 2010<sup>105</sup>.

**Figura 2 -** Representação esquemática da anatomia e locais de medida da espessura íntima-média carotídea

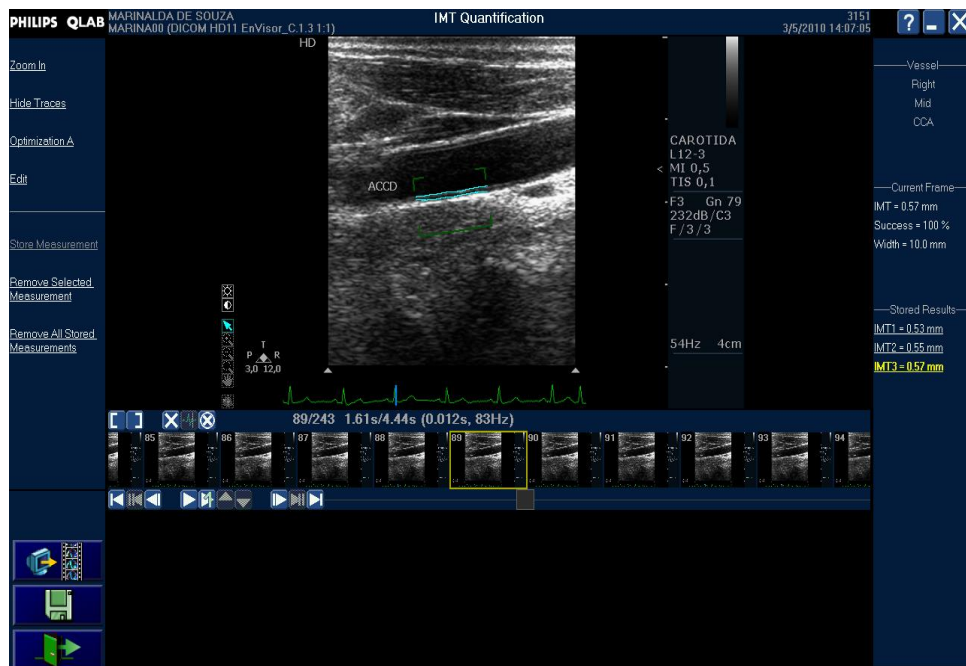


Figura 3 - Quantificação da Artéria Carótida Comum Direita (ACCD)

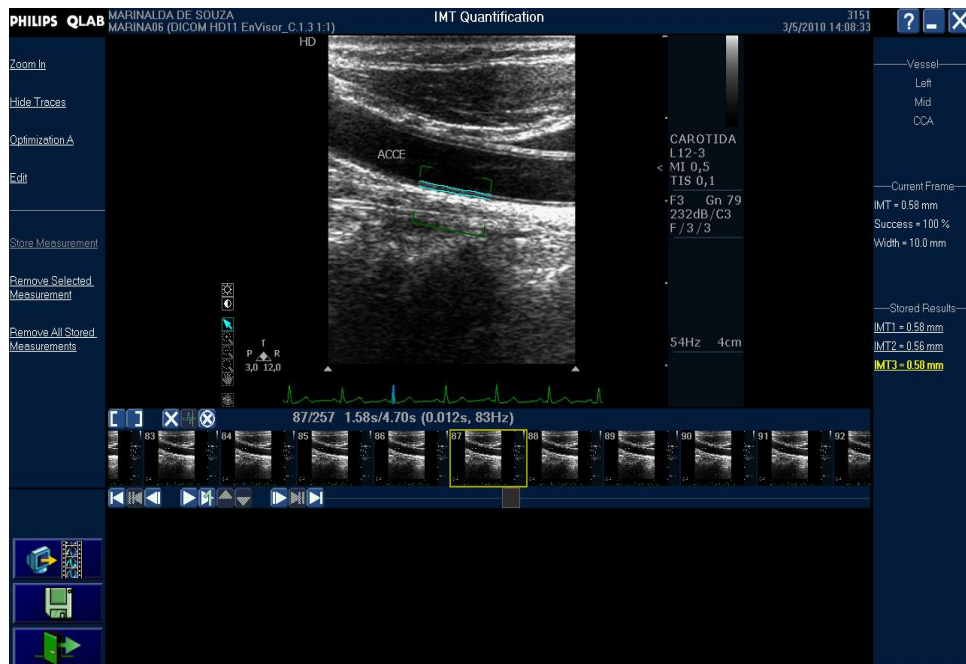


Figura 4 - Quantificação da Artéria Carótida Comum Esquerda (ACCE)

### **3.9 Avaliação Clínica**

#### **3.9.1 Medida do peso e altura para cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC)**

O peso corporal das mulheres foi medido em balanças mecânicas, marca Welmy, com réguas antropométricas (escala de 2,00m), certificadas pelo INMETRO. Cada balança tinha capacidade para até 150kg, com divisões em 100g. Realizou-se a aferição do peso corporal com a mulher em pé, descalça e com roupas leves. Com a régua antropométrica da balança realizou-se a medida da altura, estando a mulher tocando esta régua pela nuca e calcanhares. Para o cálculo do IMC foi utilizado a fórmula  $\{\text{peso(Kg)}/\text{altura (m}^2)\}$ , conforme descrito anteriormente.

#### **3.9.2 Medida da circunferência abdominal (CA) e da circunferência do quadril (CQ):**

A medida da CA foi realizada no ponto médio entre a crista ilíaca ântero-superior e o rebordo costal e a medida CQ ao nível dos trocânteres femurais. Para todas as medidas utilizou-se uma fita métrica inextensível, graduada em centímetros (cm), estando a mulher em posição ortostática.

### **3.9.3 Aferição da pressão arterial sistêmica**

A pressão arterial (PA) foi aferida pela técnica oscilométrica, e utilizou-se esfigmomanômetro digital de medida de PA para braço, com inflação e deflação automática do ar, braçadeira ajustável à largura do braço, da marca OMROM, Modelo HEM 781INT, certificado pela Sociedade Britânica de HAS. Realizou-se pelo menos três medidas da pressão arterial (PA) em cada mulher, com intervalo de um minuto entre elas, sendo a média das duas últimas medidas considerada a PA do indivíduo. Todos os procedimentos de aferição da PA seguiram as recomendações da V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial Brasileira<sup>95</sup>.

### **3.10 Avaliação laboratorial**

Após a entrevista, as mulheres foram orientadas a comparecer ao Laboratório Central de Pernambuco (LACEN-PE) para realização dos exames previamente agendados. Realizou-se a coleta de amostra de sangue em veia antecubital do membro superior, observando-se jejum de 12 h, em período matutino, e após repouso por trinta minutos.

Para o estudo, em cada amostra sanguínea foram dosados os seguintes exames:

- Hormônio Folículo estimulante (FSH)
- Glicemia Basal

- Colesterol Total
- HDL-colesterol
- LDL-colesterol
- Triglicerídeos
- Proteína C Reativa Ultrassensível (PCRus)
- Aldosterona
- Adiponectina

O LACEN-PE foi responsável pela coleta e execução de todos os exames laboratoriais, sendo as determinações realizadas logo após a coleta, exceto as dosagens de PCRus, aldosterona e adiponectina, que foram encaminhadas para análise no Laboratório Central do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP). Para cada dosagem de PCRus, aldosterona, e adiponectina foram coletados 0,3mL de sangue em tubo seco. Este material foi centrifugado imediatamente, em centrífuga refrigerada, 5°C, 3000 rotações por minuto (rpm), por 15 minutos. Após esta etapa, cerca de 1-1,5 mL do soro eram colocados em microtubos identificados e armazenados em caixas apropriadas no freezer à -80°C, e posteriormente transportados para o InCor. As metodologias para as dosagens realizadas estão descritas abaixo:

### 3.10.1 Hormônio Folículoestimulante

Para determinação quantitativa *in vitro* deste hormônio realizou-se um ensaio de eletroquimioluminescência, utilizando-se o teste “Elecsys FSH no aparelho – Modular “Analyctis” E170-Roche®. O princípio do teste envolve as seguintes etapas: a) primeira incubação: 40µL de amostra, um anticorpo monoclonal biotilado específico anti-FSH e um anticorpo monoclonal específico anti-FSH marcado com complexo rutênio reagem entre si e formam um complexo “sandwich”. b) segunda incubação: Após a incorporação das micropartículas revestidas de estreptavidina, o complexo formado liga-se à fase sólida pela interação da biotina e da estreptavidina. c) A mistura da reação é aspirada para a célula de leitura, onde as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eletrodo. Os elementos não ligados são removidos com “ProCell”. d) A aplicação de uma corrente elétrica ao eletrodo induz uma emissão quimioluminescente que é medida pelo fotomultiplicador. Os resultados são determinados com base numa curva de calibração gerada especificamente pelo analisador, por meio de uma calibração de 2 pontos, e numa curva principal incluída no código de barras do reagente.

### 3.10.2 Glicose

Os níveis de glicose foram determinados pelo método enzimático, o qual consiste da reação de glicose com a glicose oxidase (GOD) na qual são gerados o ácido glicurônico e o peróxido de hidrogênio. O peróxido de



hidrogênio reage com um aceptor de oxigênio, como o fenol ou outros aceptores de hidrogênio cromogênicos numa reação catalisada pela peroxidase (POD), formando um composto de cor vermelha, cuja absorvância medida em 500nm é diretamente proporcional a concentração de glicose na amostra. Para esta dosagem foi utilizado o kit glicemia enzimática AA, linha líquida Wiener® em aparelho BT-300 Plus Wiener lab®.

### **3.10.3 Colesterol Total (CT)**

Realizou-se a dosagem pelo método enzimático-colorimétrico. Os ésteres de colesterol são hidrolisados pela colesterol esterase(CHE) formando o colesterol livre que após oxidação pela colesterol oxidase (CHOD) forma o peróxido de hidrogênio. Este reagindo com o fenol e 4-aminoantipirina, por intermédio da reação catalisada pela peroxidase produz uma quinoneimina de cor vermelha. A absorvância do complexo formado, medida em 500nm, é diretamente proporcional à concentração de colesterol da amostra. Foi utilizado para esta determinação o kit Colestat enzimático AA, linha líquida Wiener®, em aparelho BT-300 Plus-Wiener®.

### **3.10.4 HDL-colesterol**

Quantificou-se pelo método enzimático-colorimétrico, sem precipitação, utilizando-se o kit HDL Colesterol monofase AA plus Wiener®, em aparelho BT-300 Plus-Wiener®. Este é um método homogêneo que utiliza dois reagentes. Durante a primeira etapa da reação é solubilizado e consumido o colesterol livre ou unido a proteínas distintas da HDL em uma

reação que envolve a colesterol oxidase (CHO), peroxidase (POD) e N-etil-N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-3-toluidina dissódica (TOOS), o que origina um produto sem cor. Em uma segunda etapa, as HDL são especificamente solubilizadas por um detergente. O colesterol HDL é liberado para reagir com CHE, CHO e TOOS, dando um produto colorido, cuja absorvância medida em 600/700 nm, é proporcional ao Colesterol HDL da amostra.

### **3.10.5 LDL-colesterol**

Determinou-se pelo método enzimático-colorimétrico, sem precipitação, e utilizou-se o kit LDL Colesterol monofase AA plus Wiener<sup>®</sup>, em aparelho BT-300 Plus-Wiener<sup>®</sup>. O método baseia-se num ensaio homogêneo, sem precipitação em duas etapas. Na primeira etapa se acrescenta um reagente (1) que solubiliza as partículas lipoproteicas não-LDL. O colesterol liberado é consumido pela colesterol esterase(CHE) e a colesterol oxidase (CHO) numa reação sem desenvolvimento de cor. Outro reagente(2) solubiliza as partículas de LDL formando, na presença de enzimas e um reagente cromogênico, uma cor proporcional à quantidade de Colesterol LDL presente na amostra.

### **3.10.6 Triglicerídeos**

Para esta dosagem, utilizou-se o método enzimático-colorimétrico, e o kit TG Color GPO/PAP AA Wiener<sup>®</sup>, em aparelho BT-300 Plus-Wiener<sup>®</sup>. Os triglicerídeos são hidrolisados pela lipase lipoproteica e o glicerol liberado é

fosforilado pela glicerolquinase formando glicerolfosfato que é oxidado a dihidroxiacetona e água oxigenada por ação da glicerol-3-fosfato oxidase. Por meio de reação catalisada pela peroxidase a água oxigenada reage com o 4-aminoantipirina (4-AMP) e 4-clorofenol, produzindo a quinoneimina de cor vermelha. A absorvância do complexo medida em 505 nm é diretamente proporcional à concentração de triglicérides.

### **3.10.7 Proteína C Reativa Ultrassensível**

A determinação quantitativa da PCRus realizou-se pela imunonefelometria de partículas reforçadas com os sistemas BN (Siemens Healthcare Diagnostics). O kit utilizado foi o CardioPhase<sup>®</sup> hsCPR da “Siemens Healthcare Diagnostics” (Marburg, Germany), no aparelho Dimension. O princípio do método consiste de partículas de poliestireno revestidas com um anticorpo monoclonal específico contra a PCR humana e quando misturadas com amostras que contém PCR, formam aglutinados que dispersam a luz irradiada. A intensidade da luz dispersa depende da concentração da respectiva proteína na amostra. A avaliação é feita por comparação com um padrão de uma concentração conhecida. Valores de referência  $\leq 3\text{mg/L}$ .

### **3.10.8 Aldosterona**

Realizou-se as dosagens com o kit Coat-A-Count Aldosterone<sup>®</sup>, da “Siemens Healthcare Diagnostics Inc”, (Los Angeles, CA, USA). O procedimento “Coat-A-Count” é um radioimunoensaio de fase sólida

baseado em anticorpos específicos da aldosterona imobilizados na parede de um tubo de polipropileno. A aldosterona marcada com o  $^{125}\text{I}$  compete, durante o período de tempo fixo, com a aldosterona na amostra das mulheres, por locais de fixação de anticorpos. O tubo é então decantado, de forma a separar a aldosterona ligada e aldosterona livre, sendo em seguida colocado num contador gama (Packard Cobra II Auto-Gama). A quantidade de aldosterona presente na amostra de cada mulher é determinada a partir de uma curva de calibração. Valores de referência: em pé (4-31 ng/dL), deitado(1-16ng/dL).

### **3.10.9 Adiponectina**

A quantificação foi realizada com o “kit Human Adiponectin RIA”, <sup>™</sup>Millipore, (Billerica, MA, USA), pela técnica de radioimunoensaio. Este ensaio dosa especificamente adiponectina de alto peso molecular, não reconhecendo adiponectina hexamérica ou trimérica, com precisão percentual intra-ensaio de (1,8-6,2), inter-ensaio de (6,9-9,3) e sensibilidade de 0,78ng/mL. O procedimento requer simples pré-tratamento das amostras (2 horas a 37°C) para remoção dos hexâmetros e trímeros. Uma concentração fixa de adiponectina marcada com o traçador  $^{125}\text{I}$  (antígeno marcado), é incubada com uma diluição constante do anticorpo (anti-adiponectina), de tal forma que a concentração dos sítios de ligação antígeno-anticorpo seja limitada. O antígeno não marcado (amostra de cada mulher) é adicionado ao sistema, havendo uma competição entre a

adiponectina marcada e o antígeno não marcado, aos sítios de ligação. Os tubos são centrifugados, a 4°C, por 20 minutos, imediatamente decantados separando a adiponectina ligada da adiponectina livre. Posteriormente, faz-se a leitura em contador gama (Packard Cobra II Auto-Gama) por 1 minuto e a quantidade de adiponectina da amostra é expressa em ng/mL.

### **3.11 Análise estatística**

As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como média  $\pm$  desvio padrão e as de distribuição não normal como mediana (intervalo interquartil). As variáveis nominais foram apresentadas como números absolutos e percentuais.

Com o objetivo de testar a significância das associações da aterosclerose de carótida com as diversas variáveis estudadas foram realizadas análises univariadas. Nestas análises foram utilizados o teste *t* de student, e o teste de não-paramétrico de Mann-Whitney, para as variáveis contínuas, de distribuição normal e não normal, respectivamente. A normalidade de distribuição foi avaliada com o teste de Komogorov-Smirnov O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher quando indicado foram aplicados nas análises das variáveis categóricas. Intervalos de confiança para 95% (IC 95%) foram desenvolvidos tanto nas análises univariadas como na análise multivariada.

No sentido de avaliar quais, dentre as variáveis analisadas, se correlacionavam de forma significativa e independente com a presença de aterosclerose carotídea, foi desenvolvido um modelo ajustado de regressão logística “stepwise”, no qual foram incluídas todas as variáveis que alcançaram  $p \leq 0,20$  nas análises univariadas. (ver Tabelas 7,8,9).

O nível de significância utilizado nas decisões dos testes estatísticos foi 5%, e o programa STATA versão 9.0. foi utilizado para o desenvolvimento dos cálculos estatísticos.

### **3.12 Aspectos Éticos**

Todas as mulheres assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme Resolução 196/96. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, sob o número:117/2008 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), sob o número: 0003/10.

## **4. Resultados**

---

#### 4.1 Características da população estudada

Durante o período de outubro de 2009 a outubro de 2011, foram avaliadas prospectivamente 823 mulheres conforme referido anteriormente. As características sociodemográficas, hábitos, antecedentes e características relacionadas ao climatério da população estão descritas na Tabela 3a e 3b. Como se pode notar, a idade média foi de  $54,4 \pm 5,4$  anos, 52,6% eram de cor parda e 57,7% tinham rendimento mensal entre 1 e 2 salários mínimos. Quase um terço das mulheres eram sedentárias, 10,2% eram fumantes e 89,8% nunca haviam fumado. Dois terços consumiam de 1 a 4 porções de frutas e verduras por dia. Antecedentes de hipertensão arterial foram identificados em 58% da população, e diabetes em 9,9%. Cerca de um terço apresentava antecedentes familiares de DCV e aproximadamente a metade apresentava humor deprimido. Em relação ao estado menopausal, 77,2% encontravam-se na pós-menopausa, e 187 (22,8%) na pré-menopausa. A maioria das entrevistadas relataram sintomas de fogachos.

A tabela 4 mostra a distribuição das características clínicas e laboratoriais da população estudada. Ressaltamos o percentual de mulheres que foram classificadas como obesas (33,9%) e 42,5% apresentavam sobrepeso, observando-se o valor médio do IMC de  $28,5 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>. Como esperado, os valores do FSH foram compatíveis com falência ovariana.



**Tabela 3a - Características da população estudada**

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
<b>Sociodemográficas</b>	
Idade em anos (média±DP)	54,4 ± 5,4
Cor (n,%)	
Branca	251 (30,5%)
Parda	433 (52,6%)
Negra	139 (16,9%)
Renda (n,%)	
> 2 Salários mínimos	133 (21,1%)
Entre 1 e 2 Salários mínimos	364 (57,7%)
< 1 Salário mínimo	134 (21,2%)
Não informou	192 (23,3%)
<b>Hábitos</b>	
Atividade física (n,%)	
Muito ativa	324 (40,9%)
Ativa	236 (29,8%)
Sedentária	233 (29,4%)
Tabagismo (n,%)	
Não	739 (89,8%)
Sim	84 (10,2%)
Consumo de frutas e verduras (n,%)	
5 porções ou mais	210 (26,5%)
De 1 a 4 porções	535 (67,5%)
Não ingere	48 (6,0%)
<b>Antecedentes</b>	
HAS (n,%)	
Não	346 (42,0%)
Sim	477 (58,0%)
DM (n,%)	
Não	727 (88,3%)
Sim	81 (9,9%)
Não informou	15 (1,8%)

DP=desvio padrão; HAS=hipertensão arterial sistêmica; DM=diabete melito.

**Tabela 3b - Características da população estudada**

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
Antecedente familiar de DCV (n,%)	
Não	488 (59,3%)
Sim	308 (37,4%)
Não informou	27 (3,3%)
Depressão (n,%)	
Normal	268 (32,6%)
Humor deprimido	383 (46,5%)
Depressão	172 (20,9%)
<b>Relacionadas ao climatério</b>	
Estado menopausal (n,%)	
Pré-menopausa	187 (22,8%)
Pós-menopausa	634 (77,2%)
Fogacho (n,%)	
Não	336 (40,9%)
Sim	485 (59,1%)
<b>Escore de Risco de Framingham</b>	
< 5%	664 (80,88%)
5% a 10%	51 (6,2%)
> 10%	107 (13,0%)

DCV=doença cardiovascular.

**Tabela 4 - Características clínicas e laboratoriais da população estudada**

Características	Valores
<b>Exame físico</b>	
IMC(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup>	28,5 ± 4,9
Classificação do IMC (n,%) <sup>∇</sup>	
Normal	194 (23,6%)
Sobrepeso	350 (42,5%)
Obeso	279 (33,9%)
Circunferência abdominal(cm) <sup>†</sup>	91,3 ± 11,2
Pressão arterial sistólica(mmHg) <sup>†</sup>	127,8 ± 20,0
Pressão arterial diastólica(mmHg) <sup>†</sup>	83,4 ± 11,9
<b>Exames laboratoriais<sup>††</sup></b>	
Glicemia(mg/dL)	93 (85-103)
Colesterol total(mg/dL)	213 (187-243)
HDL-colesterol(mg/dL)	51 (45- 58)
LDL-colesterol(mg/dL)	138 (114-167,7)
Triglicerídeo(mg/dL)	115,5 (86- 167)
PCRus(mg/dL)	0,19 (0,09-0,41)
FSH(mUI/mL)	61,1 (39,7-82,2)
Adiponectina(µg/ml)	9,1 (6,4-12,7)
Aldosterona(ng/dL)	6,1 (3,8- 9,1)

<sup>†</sup>Variáveis com distribuição normal apresentadas como média e desvio-padrão.

<sup>∇</sup>Variáveis nominais apresentadas como números absolutos e percentuais.

<sup>††</sup>Variáveis com distribuição não Gaussiana apresentadas como mediana e intervalo interquartil.

IMC= HDL-colesterol=lipoproteína de alta densidade; LDL-colesterol=lipoproteína de baixa densidade; FSH=hormônio foliculo estimulante. PCRus=proteína C-reativa ultrasensível.

## 4.2 Prevalência de aterosclerose carotídea

Definida como presença de EIMC>1mm e/ou presença de placas de ateroma, a prevalência de aterosclerose de carótida na população estudada foi de 12,7% (IC:10,5% a 15,0%), o que representa 105 mulheres com aterosclerose das 823 mulheres incluídas no estudo. Levando-se em conta que a presente amostra é representativa de mulheres recifenses na faixa etária entre 45 e 65 anos, seria de se esperar que algo em torno de 18.775 mulheres recifenses nessa faixa etária apresentem doença aterosclerótica de carótida.

Como se nota na Tabela 5, ao se analisar separadamente as prevalências de espessura íntima média carotídea aumentada (EIMC>1mm) e presença de placa carotídea, observa-se que 14 mulheres (1,7%) apresentavam EIMC>1mm e 99 mulheres (12,0%) apresentavam placas carotídeas. As prevalências estratificadas por faixas etárias estão descritas na Tabela 6.

**Tabela 5 - Prevalências de aterosclerose de carótida, EIMC e placa carotídea na população estudada**

Prevalência	Total		
	n	%	IC 95%
Aterosclerose de carótida	105	12,7	10,5 -15,0
EIMC > 1,0 mm	14	1,7	0,8- 2,59
Placa carotídea	99	12,0	9,8-14,3

**Tabela 6 - Prevalência de aterosclerose de carótida por faixa etária**

Faixa etária	Mulheres por faixa etária n(%)	Prevalência n(%)
45 a 50	229 (27,83)	17(7,42)
51 a 55	254 (30,86)	25(9,84)
56 a 60	204 (24,79)	31(15,20)
61 a 65	136 (16,52)	32(23,53)
Total	<b>823 (100,00)</b>	<b>105(12,76)</b>

#### 4.3 Análises univariadas: Associações entre aterosclerose de carótida e outras variáveis de risco para aterosclerose

Mulheres com ou sem aterosclerose de carótida foram semelhantes em relação à maioria das características sociodemográficas, hábitos, antecedentes e estado menopausal. Entretanto, mulheres com aterosclerose de carótida eram mais idosas ( $56,6 \pm 5,2$  vs.  $54,1 \pm 5,4$ ,  $p < 0,001$ ), tinham mais

frequentemente o hábito de fumar (21,4% vs. 11,8%,  $p=0,014$ ), e apresentavam valores mais elevados de pressão arterial sistólica ( $133,3\pm 19,2$  vs.  $127,0\pm 20,0$ ,  $p=0,003$ ), colesterol total, ( $230,3$  vs.  $214,2$ ,  $p=0,001$ ) e LDL-colesterol ( $154,4$  vs.  $140,1$ ,  $p=0,001$ ), conforme apresentado nas tabelas 7a, 7b, 8 e 9.

Não foram detectadas associações significativas entre presença de aterosclerose e outros testes laboratoriais analisados, como PCRus, adiponectina e aldosterona.

**Tabela 7a** - Associação entre aterosclerose de carótida, características sociodemográficas e hábitos

Variáveis	Aterosclerose		OR (IC 95%)	p
	Sim	Não		
Nº de pesquisadas	105	718	-	-
Idade em anos, (média $\pm$ DP)	56,6 $\pm$ 5,2	54,1 $\pm$ 5,4	1,09 (1,05 – 1,13)	< 0,001
<b>Cor(n,%)</b>				
Branca	32 (12,7%)	219 (87,3%)	1	-
Parda	59 (13,6%)	374 (86,4%)	1,08 (0,68 – 1,72)	0,728
Negra	14 (10,1%)	125 (89,9%)	0,77 (0,39 – 1,49)	0,433
<b>Renda (n,%)</b>				
> 2 SM	22 (16,5%)	111 (83,5%)	1	-
Entre 1 e 2 SM	43 (11,8%)	321 (88,2%)	0,68 (0,38 – 1,18)	0,955
< 1 SM	20 (14,9%)	114 (85,1%)	0,88 (0,46 – 1,71)	0,717
Não informou	20 (10,4%)	172 (89,6%)	0,59 (0,31 – 1,12)	0,108
<b>Hábitos</b>				
<b>Atividade física(n,%)</b>				
Muito ativa	47 (14,5%)	277 (85,5%)	1	-
Ativa	23 (9,7%)	213 (90,3%)	0,64 (0,37 – 1,08)	0,095
Sedentária	34 (14,6%)	199 (85,4%)	1,00 (0,62 – 1,62)	0,977
<b>Tabagismo</b>				
Não	87 (11,8%)	652 (88,2%)	1	-
Sim	18 (21,4%)	66 (78,6%)	2,04 (1,16 – 3,59)	0,014
<b>Consumo de frutas e verduras(n,%)</b>				
5 porções ou mais	33 (15,7%)	177 (84,3%)	1	-
1 a 4 porções	64 (12,0%)	471 (88,0%)	0,73 (0,46 – 1,15)	0,172
Não ingere	07 (14,6%)	41 (85,4%)	0,92 (0,38 – 2,21)	0,845

DP=desvio padrão, SM=salário mínimo; OR=razão de chances; IC=intervalo de confiança.,

**Tabela 7b** - Associação entre aterosclerose de carótida, antecedentes e variáveis relacionadas ao climatério

Variáveis	Aterosclerose		OR (IC 95%)	p
	Sim	Não		
<b>Antecedentes</b>				
HAS(n,%)				
Não	29 (8,4%)	317 (91,6%)	1	-
Sim	76 (15,9%)	401 (84,1%)	2,07 (1,31 – 3,25)	0,002
DM(n,%)				
Não	89 (12,2%)	638 (87,8%)	1	-
Sim	15 (18,5%)	66 (81,5%)	1,63 (0,89 – 2,97)	0,113
Não informou	01 (6,7%)	14 (93,3%)	0,51 (0,07 – 3,94)	0,52
AF de DCV				
Não	56 (11,5%)	432 (88,5%)	1	-
Sim	46 (14,9%)	262 (85,1%)	1,35 (0,89 – 2,06)	0,156
Não informou	03 (11,1%)	24 (88,9%)	0,96 (0,28 – 3,30)	0,954
Depressão(n,%)				
Normal	32 (11,9%)	236 (88,1%)	1	-
Humor deprimido	51 (13,3%)	332 (86,7%)	1,13 (0,71 – 1,82)	0,605
Depressão	22 (12,8%)	150 (87,2%)	1,08 (0,60 – 1,93)	0,791
<b>Relacionadas ao climatério</b>				
Estado menopausal (n,%)				
Pré-menopausa	19(10,2%)	168(89,8%)	1	-
Pós-menopausa	86(13,6%)	548(86,4%)	1,38 (0,82-2,35)	0,222
Fogacho(n,%)				
Não	48(14,3%)	288(85,7%)	1	-
Sim	57(11,7%)	428(88,3%)	0,80(0,53-1,21)	0,286
ERF				
< 5%	73(11%)	593 (89%)	1	-
6% a 10%	9 (18,4%)	40 (81,6%)	1,83 (0,85 - 3,92)	0,121
> 10%	23 (21,5%)	84 (78,5%)	2,22 (1,32 - 3,75)	0,003

DP=desvio padrão; SM=salário-mínimo; DCV=doença cardiovascular; HAS=hipertensão arterial sistêmica; DM=diabete melito, ERF=escore de risco de Framingham.



**Tabela 8** - Associação entre aterosclerose de carótida e características clínicas

Características clínicas	Aterosclerose		OR (IC 95%)	p
	Sim	Não		
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28,3 ± 4,9	28,5 ± 4,9	0,99 (0,95 – 1,03)	0,647
Classificação do IMC,(n,%)				
Normal	22 (11,3%)	172 (88,7%)	1,0	-
Sobrepeso	52 (14,9%)	298 (85,1%)	1,36 (0,80 – 2,32)	0,253
Obeso	31 (11,1%)	248 (88,9%)	0,98 (0,55 – 1,75)	0,938
CA, cm	90,7 ± 10,8	91,4 ± 11,3	0,99 (0,98 – 1,01)	0,581
PAS, mmhg	133,3 ± 19,2	127,0 ± 20,0	1,015 (1,005 – 1,024)	0,003
PAD, mmhg	84,5 ± 12,1	83,2 ± 11,9	1,009 (0,991 – 1,026)	0,304

IMC=índice de massa corpórea; CA=circunferência abdominal; PAS=pressão arterial sistólica; PAD:pressão arterial diastólica.

**Tabela 9 - Associação entre aterosclerose de carótida e testes laboratoriais**

Variáveis laboratoriais	Aterosclerose		OR (IC)	P
	Sim	Não		
Glicemia	107,4 ± 50,8	99,1 ± 32,5	1,11 (1,00 – 1,24) <sup>∇</sup>	0,054
Colesterol total	230,3 ± 43,9	214,2 ± 43,4	1,16 (1,05 – 1,27) <sup>∇</sup>	0,001
HDL-c	50,9 ± 10,8	52,7 ± 11,1	0,86 (0,71 – 1,04) <sup>†</sup>	0,119
LDL-c	154,4 ± 41,4	140,1 ± 41,3	1,17 (1,07 – 1,29) <sup>∇</sup>	0,001
Triglicerídeo	152,4 ± 89,0	136,9 ± 92,9	1,03 (0,99 – 1,07) <sup>∇</sup>	0,127
PCRus (mediana – P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )*	0,21 (0,11; 0,43)	0,16 (0,08; 0,39)	1,00 (0,98 – 1,02) <sup>††</sup>	0,736
FSH (mediana – P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )*	59,4 (39,9; 81,8)	61,2 (39,7; 82,3)	1,07 (0,92 – 1,11) <sup>∇</sup>	0,888
Adiponectina* (mediana – P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	6,8 (4,2; 9,5)	6,0 (3,7; 9,0)	0,98 (0,94 – 1,02)	0,336
Aldosterona* (mediana – P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	6,6 (4,0; 9,5)	6,1 (3,8; 9,1)	1,00 (0,96 – 1,04)	0,980

∇ Chance a cada variação de 20 unidades; † Chance a cada variação de 10 unidades; †† Chance a cada variação de 0,5 unidades. HDL-colesterol=lipoproteína de alta densidade; LDL-colesterol=lipoproteína de baixa densidade; FSH=hormônio folículo estimulante. PCRus=proteína C-reativa ultrasensível.

#### 4.4 Modelo ajustado

Todas as variáveis que apresentaram na análise univariada associação com aterosclerose de carótida, com um valor de  $p \leq 0,20$  (ver Tabelas 7,8,9) foram incluídas em modelo de regressão logística “stepwise”. O modelo final (Tabela 10) incluiu as variáveis idade, tabagismo, PAS,

glicemia e colesterol total, e demonstrou que todas elas, com exceção de glicemia, se correlacionavam de forma significativa e independente com presença de aterosclerose carotídea.

**Tabela 10** - Correlação entre presença de aterosclerose de carótida e outras variáveis de risco para aterosclerose – modelo multivariado final

Variáveis	OR (IC)	p-valor	OR ajustado (IC 95%)	P
Idade	1,53 (1,26 – 1,86)*	< 0,001 <sup>†</sup>	1,54 (1,25 – 1,89)*	< 0,001
Tabagismo				
Não	1,0	-	1,0	-
Sim	2,04 (1,16 – 3,59)	0,014	2,69 (1,48 – 4,91)	0,001
PAS	1,015 (1,005 – 1,024)	0,003	1,011 (1,001 – 1,022)	0,030
Glicemia	1,11 (1,00 – 1,24)	0,054	1,09 (0,97 – 1,23) <sup>∇</sup>	0,125
Colesterol total	1,16 (1,05 – 1,27)	0,001	1,13 (1,03 – 1,24) <sup>∇</sup>	0,008

\* Chance a cada variação de 5 anos na idade; <sup>∇</sup> Chance a cada variação de 20 unidades; PAS=pressão arterial sistólica; OR=razão de chances; IC=intervalo de confiança.

## **5 . Discussão**

---

Estratégias tradicionais de prevenção primária, baseadas na detecção de fatores de risco, têm sido insuficientes para reduzir as altas taxas de mortalidade observadas em todo o mundo, inclusive no Brasil, permanecendo a doença cardiovascular como a principal causa de morte entre as mulheres. Devido à lenta evolução da doença aterosclerótica, com grande parte dos eventos cardíacos ocorrendo sem sintomas prévios, faz-se necessária a detecção precoce dessa doença, a fim de que estratégias de prevenção sejam desenvolvidas de forma mais efetiva.

No Brasil, dados da população geral relativos à prevalência de aterosclerose de carótida subclínica são escassos. A maioria dos estudos são limitados a populações de alto risco ou com doença cardiovascular sintomática<sup>106-108</sup>. De acordo com nosso conhecimento, esse foi o primeiro estudo a avaliar a prevalência de aterosclerose carotídea subclínica e descrever os fatores de risco associados, em mulheres brasileiras no climatério e pós-menopausa. A prevalência de aterosclerose carotídea subclínica encontrada foi de 12,7% e, dentre os parâmetros analisados, aqueles que se correlacionaram de forma significativa e independente com a presença de aterosclerose carotídea foram idade, tabagismo, PAS, e colesterol total.

### **5.1 Características da população estudada**

A população do estudo foi representada por mulheres de meia-idade, de cor parda e de baixa renda na sua maioria, moradoras da cidade

do Recife, uma das capitais do nordeste do Brasil. Entre os fatores de risco cardiovasculares estudados chama a atenção o grande número de mulheres com HAS, sobrepeso, obesidade e dislipidemia.

A prevalência de HAS (58%) encontrada no nosso estudo foi superior à obtida em inquéritos populacionais desenvolvidos em algumas cidades brasileiras como São José do Rio Preto, São Paulo (SP), e Nobres, Mato Grosso (MT), que identificaram a prevalência de 35,8% nos homens e de 30% nas mulheres<sup>109,110</sup>. Levantamento realizado em Salvador, Bahia, outra capital do nordeste, encontrou prevalência de 29,9 %, nas mulheres e 27,4% nos homens<sup>111</sup>. Entretanto, a alta prevalência encontrada no presente estudo pode refletir a faixa etária estudada. Hartmann et al., na cidade de São Leopoldo (Rio Grande do Sul), incluíram mulheres de faixa etária entre 20 e 60 anos, e observaram aumento da prevalência de HAS de acordo com a idade; de importância para a presente discussão, identificaram que 54,3% das mulheres na faixa etária entre 50 a 60 anos apresentavam HAS<sup>112</sup>. Dados similares a esses foram descritos nos EUA e na Europa: os resultados do “National Health and Nutrition Examination Surveys” (NHANES) identificaram um maior percentual de hipertensão arterial nos homens, comparado às mulheres até os 45 anos de idade<sup>113</sup>. Os percentuais foram semelhantes entre os 45 e 64 anos de idade; entretanto, após os 64 anos, as mulheres apresentaram maior percentual de hipertensão. No NHANES, entre as mulheres na faixa etária entre 45 e 64 anos, a prevalência de HAS variou de 34% a 52%, e na maioria dos países europeus essa prevalência é superior a 40%<sup>113,114</sup>.

Em relação ao tabagismo, de uma forma global a prevalência e a mortalidade atribuída a essa condição são maiores nos homens, em comparação às mulheres. Por outro lado, dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstram que a frequência do tabagismo entre adultos vem crescendo nos países em desenvolvimento, superando em alguns casos os países industrializados, onde a prevalência do tabagismo está em queda<sup>115</sup>. Nos EUA, dados da pesquisa “National Health Interview Survey” (NHIS), demonstraram uma prevalência de fumantes de 21,3% entre os homens e 16,7% entre as mulheres<sup>113</sup>. Na Europa, nos últimos 30 anos, a prevalência do tabagismo diminuiu em quase todos os países, porém, este declínio foi menos acentuado entre as mulheres<sup>115</sup>. Nesse estudo, a frequência de mulheres fumantes (10,2%) foi semelhante aos dados divulgados pelo sistema Vigitel 2011 do Brasil – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, o qual monitora a frequência e distribuição sociodemográfica dos fatores de risco, nas capitais dos 26 estados brasileiros e Distrito Federal<sup>116</sup>. Os dados do Vigitel 2011 mostraram percentual de fumantes no Recife de 13,1% entre os homens, e de 11,7% entre as mulheres. As maiores frequências de fumantes são observadas nas capitais do sul e sudeste, e Recife está no meio das capitais de menor frequência de fumantes, entre os homens<sup>116</sup>. Valente et al. ao analisarem os dados do sistema Vigitel, no período de 2006 a 2009, verificaram no global uma leve tendência à queda do tabagismo entre os homens e estabilidade entre as mulheres, com exceção da Região Norte e Nordeste que entre as mulheres, houve tendência à queda. Ainda segundo

os dados do Vigitel, em geral, as maiores prevalências entre os homens apareceram em faixa etária mais jovem, enquanto que, entre as mulheres, situaram-se em idade intermediária (de 30 a 59 anos). No entanto, uma maior atenção deve ser dada ao aumento observado no percentual de fumantes do sexo feminino, em faixa etária mais jovem (de 18 a 29 anos), na Região Sul<sup>117</sup>.

Em relação à inatividade física, existe comprovação científica convincente no sentido de que a presença da mesma aumenta o risco de diversas condições clínicas, como doença arterial coronária, diabetes tipo 2, e neoplasias de cólon e mama, com evidentes implicações na expectativa de vida desses indivíduos. Lee et al. demonstraram que a inatividade física foi responsável por cerca de 9% das mortes prematuras, ou mais que 5,3 milhões, das 57 milhões de mortes que ocorreram no mundo no ano de 2008<sup>118</sup>. Por outro lado, o efeito protetor do exercício parece ser maior em mulheres, comparado aos homens, conforme observado no estudo INTERHEART<sup>119</sup>. Os resultados do presente estudo, no qual a prevalência de inatividade física foi 29,4%, se aproximam aos dados da pesquisa norte-americana NHIS. O NHIS demonstrou que a inatividade física (ajustada pela idade) foi mais frequente entre as mulheres (33,2%) quando comparada aos homens (29,9%), e aumentou com a idade, atingindo 33,4% nas mulheres entre 45 e 64 anos de idade<sup>113</sup>. Os resultados apresentados pelo Vigitel 2011 mostraram que, de uma maneira geral, a frequência de adultos classificados na condição de inatividade física variou de 10,8% em Florianópolis a 18,2% no Recife<sup>116</sup>. Entre as mulheres, Recife (18,2%),



Manaus (19,4%) e Palmas (20,2%) foram as capitais com as maiores frequências observadas de inatividade física<sup>116</sup>. A alta frequência de inatividade física na presente população, pode está associada ao declínio da atividade física com o aumento da idade cronológica, conforme observado entre as mulheres americanas, e a diferenças na metodologia empregada na coleta dos dados.

As recomendações atuais de prevenção das doenças cardiovasculares orientam, além do incentivo à prática de atividade física, o controle adequado do peso e a dieta rica em frutas, legumes e fibras, com restrições à ingesta de gorduras, sal, carboidratos, bebidas adoçadas com açúcar e bebidas alcóolicas<sup>120</sup>. No presente estudo, 26,5% das mulheres consumiam cinco ou mais porções de frutas e verduras ao dia, e 67,5% consumiam de 1 a 4 porções. Portanto, um consumo abaixo do recomendado pela OMS, que preconiza a ingestão diária de, pelo menos, 400 gramas de frutas e hortaliças, o que seria equivalente, aproximadamente, ao consumo diário de 5 porções desses alimentos<sup>121</sup>. O inquérito “European Health Interview Survey” desenvolvido em 16 países europeus, encontrou que metade a  $\frac{3}{4}$  dos entrevistados relataram consumo de frutas e vegetais diariamente, com maior frequência de consumo entre as mulheres<sup>114</sup>. Apesar da importância da dieta na prevenção cardiovascular, dados comparáveis e de qualidade sobre consumo alimentar são escassos<sup>114</sup>. De forma geral, os dados do Vigitel 2011 mostraram que, na maioria das capitais do Brasil, o consumo recomendado foi modesto, variando entre 11,3% em Rio Branco e 24,8% em Florianópolis, sendo

também maior entre as mulheres (23,3%), e semelhante ao encontrado no presente estudo<sup>116</sup>.

Em relação ao peso, Lotufo em 2007 analisando as possíveis causas da mortalidade cardiovascular entre mulheres brasileiras, defendeu que o fator obesidade-hipertensão seria o principal determinante para as altas taxas de mortalidade observadas<sup>4</sup>. Nossos resultados mostraram que: 76,4% das mulheres apresentavam sobrepeso (42,5%) ou obesidade (33,9%). Essa prevalência é maior do que a encontrada em relatos norte-americanos, 68% de sobrepeso e obesidade, onde são descritos 72,9% para homens e 63,7% para mulheres. Entre os adultos norte-americanos, 35% dos homens e 36% das mulheres são obesos<sup>113</sup>. Na Europa, em 2012, prevalências de sobrepeso e obesidade, entre as mulheres, variaram de 24% (Turcomenistão) a 63% (Luxemburgo)<sup>114</sup>. No Brasil o Ministério da Saúde, em parceria com o IBGE, desenvolve a Pesquisa de Orçamento Familiares (POF) em intervalos regulares, desde 1975. Nela, são analisados dados antropométricos e de estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil – na última realizada, foram analisados mais de 188 mil pessoas em 55.970 domicílios<sup>122</sup>. Estes levantamentos mostram um aumento contínuo de excesso de peso e de obesidade, na população com mais de 20 anos de idade, ao longo das diferentes décadas analisadas. Entre 1974-1975 e 2008-2009, decorridos 35 anos, a prevalência de sobrepeso em adultos quase triplicou entre homens (18,5% para 50,1%), e duplicou entre as mulheres (28,7% para 48%). Já a obesidade cresceu mais de quatro vezes entre os homens (2,8% para 12,4%) e mais de duas vezes

entre as mulheres (8% para 16,9%). A prevalência do excesso de peso e de obesidade em mulheres também aumentou continuamente na Região Nordeste<sup>122</sup>. Rosa et al., estudando 440 mulheres de 20 a 59 anos usuárias de serviços de pronto atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS) em Criciúma (Santa Catarina), verificaram prevalência de obesidade de 34,1%, semelhante aos resultados do presente estudo; entretanto, dados do sistema Vigitel (2011) indicaram prevalência de 27,3% entre as mulheres na faixa etária de 45 a 64 anos de idade<sup>116,123</sup>. Possivelmente a maior prevalência de obesidade encontrada na população do presente estudo, em relação aos levantamentos globais, está relacionada ao fato da nossa amostra incluir mulheres de idade mais avançada (45 a 65 anos).

Em relação à incidência de diabetes, dados do Ministério da Saúde apontam para uma tendência de crescimento no Brasil, principalmente entre as mulheres. Esses dados mostram frequência do diagnóstico de 6,0%, comparado a 5,2% entre os homens; especificamente entre mulheres na faixa etária de 45 a 64 anos, a frequência varia de 8,3% a 15,8%, dentro da faixa encontrada no presente estudo, de 9,9%<sup>116</sup>. A frequência por nós encontrada também está em conformidade aos dados norte-americanos, que demonstraram prevalência de diabetes de 10,8% nas mulheres e discretamente mais elevada nos homens (11,8%)<sup>113</sup>.

Em relação à depressão, o presente estudo encontrou 11,2% da população com sintomas depressivos, sendo 17% classificadas como portadoras de depressão pelo Inventário de Beck. No estudo “Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors” observou-se que o transtorno

depressivo maior subiu da 15<sup>a</sup> para 11<sup>a</sup> posição, um aumento de 37% entre 1990 a 2010, como fator contribuinte na carga global de doenças; é, portanto, uma importante causa de mortalidade e incapacidade. Especificamente entre as mulheres, o transtorno depressivo maior é a principal causa de incapacidade na faixa etária de 10 a 39 anos e ocupa a quinta posição na contribuição à carga global de doenças<sup>124</sup>.

Em uma metanálise de 23 estudos de prevalência e incidência de depressão, os percentuais de prevalência variaram de 4,1%, em um ano, a 6,7%, durante toda a vida<sup>125</sup>. Entretanto, em estudos desenvolvidos com usuários de unidades de atenção primária ou em populações específicas, como pacientes com infarto recente ou internados por qualquer outra causa, a prevalência foi maior, variando entre 22% e 33%<sup>126</sup>. Conforme descrito por Molina et al., em indivíduos não selecionados com idade superior a 14 anos que buscavam atendimento em três Unidades Básicas de Saúde, a prevalência de depressão foi de 23,9% na população global, sendo mais comum no sexo feminino (27,9%)<sup>127</sup>. Na realidade, admite-se que prevalência de depressão é cerca de duas a três vezes mais frequentes em mulheres do que em homens e estima-se que um terço das mulheres sofrerá pelo menos um episódio de depressão do decorrer da vida, com prevalência de 9% no climatério<sup>127</sup>. Polisseni et al., avaliando 93 mulheres na faixa etária de 40 a 65 anos atendidas no Serviço do Climatério do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, encontraram prevalência de depressão de 36,8%<sup>128</sup>. Porém, no nosso estudo o valor de referência utilizado para definição de depressão, pelo Inventário de Depressão de Beck

foi superior a 20 pontos, enquanto mulheres apresentando pontuação maior que 15 pontos foram consideradas portadoras de depressão, naquele estudo.

Em relação à prevalência de histórico familiar para DCV, o estudo norte-americano NHANES encontrou prevalência de história familiar de doença cardiovascular de 12,6%, bastante menor do que o observado no presente estudo (37,4%)<sup>113</sup>.

Com relação aos sintomas do climatério e da menopausa, a maioria das mulheres do presente estudo (59,1%), apresentavam fogachos. Comparativamente, Pedro et al., em inquérito populacional domiciliar desenvolvido na cidade de Campinas, encontraram prevalência de 70,3% em 456 mulheres, na faixa etária de 45 a 60 anos, com esse sintoma ocorrendo mais significativamente na peri e pós-menopausa<sup>129</sup>. De fato, a prevalência de ondas de calor ou fogachos variam por grupo racial ou etnia e cerca de 60% a 80% das mulheres experimentam sintomas vasomotores, como ondas de calor e/ou suor (principalmente no período noturno) em algum momento da transição menopausal<sup>129,130</sup>.

## **5.2 Prevalência de aterosclerose de carótida e seus componentes**

A USG das carótidas permite a medida da EIMC e a detecção de placas, ambas utilizadas como marcadores de aterosclerose<sup>131</sup>. A importância da aterosclerose de carótida e sua associação a fatores de risco cardiovasculares, AVC e aterosclerose coronária têm sido demonstrada em vários estudos<sup>132-134</sup>. No presente estudo, utilizou-se o valor da

EIMC > 1,0mm e/ou presença de placa carotídea na definição de aterosclerose de carótida. Levando-se em conta tal definição, a prevalência de aterosclerose foi de 12,7%, aumentando proporcionalmente com a idade: 7,42% na faixa etária entre 45 e 50 anos, com aumento progressivo, chegando a 23,53% na faixa etária entre 61 a 65 anos. Prati et al, no “San Daniele Project”, com semelhante definição de aterosclerose, encontraram resultados diferentes na prevalência geral de aterosclerose, sendo entre os homens (25,4%) e entre as mulheres (26,6%)<sup>132</sup>. Essas diferenças podem ser explicadas, ao menos em parte, pela idade mais avançada da população incluída no “San Daniele Project”, que foi composta por indivíduos com até 99 anos de idade. Por outro lado, Bonithon-Kopp et al. descreveram a prevalência de aterosclerose de carótida e os fatores de risco associados, em 517 mulheres francesas, aparentemente saudáveis, com idade de 45 a 55 anos<sup>85</sup>. Esse autores classificaram a aterosclerose de carótidas em três categorias: a) normal (EIMC normal ou ausência de placa), b) EIMC aumentada e c) presença de placas<sup>85</sup>. A prevalência de EIMC aumentada foi 30,4% e de placa 8,7%, diferindo portanto, dos resultados do presente estudo, uma vez que utilizou-se na metodologia, diferentes valores de referência da EIMC e da definição de placa<sup>85</sup>.

Especificamente em relação à EIMC, do ponto de vista prognóstico, Chambless et al. demonstraram que a incidência de eventos cardiovasculares, ajustada para idade, raça, local da realização do estudo é significativamente maior na população com EIMC  $\geq$  1,00mm, e mais pronunciada entre as mulheres (HRR=5,07, IC95%:3,08-8,36) do que entre

os homens ( $HRR=1,85,IC95\%:1,28-2,69$ )<sup>77</sup>. Entretanto, valores do  $EIMC \geq P_{75}$  são considerados elevados e indicativos de alto risco cardiovascular<sup>135</sup>. Em metanálise recente, van der Oord et al. demonstraram que, para cada 1SD de aumento na EIMC da ACC, o risco de IAM aumenta em 26% e o risco de AVC em 31%<sup>136</sup>.

O valor médio de EIMC da ACC no presente estudo foi de  $0,645 \pm 0,124$  mm no global da população analisada, sendo de  $0,637 \pm 0,132$  mm para a ACC direita, e de  $0,654 \pm 0,150$  mm para a ACC esquerda. Comparações elaboradas com estudos prévios são complexas, pois a utilização de diferentes protocolos de medida da EIMC frequentemente dificulta esse tipo de análise.

Trémollières et al., em estudo com metodologia semelhante à aplicada por nós, analisando 906 mulheres na peri e pós-menopausa também com faixa etária entre 45 e 65 anos, encontraram  $0,523 \pm 0,067$  mm para média do EIMC,  $0,523 \pm 0,067$  mm para EIMC da ACC direita e  $0,538 \pm 0,073$  mm para EIMC da ACC esquerda, portanto bem abaixo do descrito no presente material<sup>137</sup>. A maior frequência dos fatores de risco encontrados na presente população podem explicar, ao menos parcialmente, estas diferenças nos valores da EIMC encontradas nos dois levantamentos: diferentemente das mulheres francesas, procedentes de uma região com baixa incidência de fatores de risco, 58% das mulheres brasileiras eram hipertensas, 33,9% eram obesas, e 69,2% apresentavam colesterol total  $\geq 200$  mg/dL.

Por outro lado, Yu et al. relataram em mulheres chinesas pós-

menopausadas média da EIMC de  $0,76 \pm 0,12$  mm<sup>138</sup>, porém com metodologia diferente daquela utilizada no presente estudo: na publicação chinesa, o valor final da medida da EIMC foi obtido pelas médias máximas da EIMC de 12 locais pré-selecionados nas paredes anterior e posterior da ACC, no BC e ACI, dos lados direito e esquerdo<sup>138</sup>; já no presente estudo foram determinadas pelo menos seis medidas da EIMC, na parede posterior da ACC, utilizando-se “software” de leitura automatizada. A média aritmética das seis medidas, três de cada lado da ACC (direita e esquerda) foi considerado o valor final da EIMC. A parede posterior da ACC, pela sua localização superficial, fácil acesso e movimentação limitada, é uma janela adequada para o estudo da carótida pela ultrassonografia, sendo atualmente o local preferido de medida da EIMC<sup>135,139</sup>. Além disso, a detecção semi-automatizada permite uma avaliação mais rápida da EIMC, com menor variabilidade para todos os segmentos da carótida, e tem sido recomendada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>135,140</sup>.

Utilizando o mesmo local de medida da EIMC da ACC, resultados semelhantes aos nossos em termos de média da EIMC ( $0,66 \pm 0,11$  mm) foram encontrados por Sun et al. em Taiwan, analisando 1781 chineses assintomáticos (650 mulheres); de modo similar Schargrotsky et al., analisando 7 cidades latino-americanas, encontrou EIMC de  $0,65$ mm (95% IC  $0,60-0,74$ mm)<sup>141,142</sup>.

Em relação à placa carotídea, no presente estudo consideramos, como definição de placa, a presença de estrutura focal aderida à parede arterial com distorção e perda da reflexão intimal causando uma



EIMC $\geq$ 1,5mm. Com tal metodologia encontramos uma prevalência de placa carotídea de 12%. Yu et al. encontraram, em mulheres assintomáticas pós-menopausadas na faixa etária entre 50 e 64 anos, prevalência de 21,8%; já na experiência de Sutton-Tyrrel et al., essa prevalência foi de 25% e 54% respectivamente, em mulheres na pré e pós-menopausadas<sup>87,138</sup>. Por outro lado, experiência francesa em mulheres de meia idade, utilizando valor de referência da EIMC $\geq$ 1,75mm, encontrou apenas 8.1% de prevalência de placa carotídea<sup>85</sup>. No estudo CARMELA, que aplicou a mesma definição de placa do presente estudo, a prevalência de placa variou de 5% (Cidade do México) para 14% (Barquisimeto) na Venezuela<sup>142</sup>.

Um ponto que merece ser ressaltado é o fato de que a população do presente estudo foi composta por mulheres assintomáticas, com a grande maioria delas (89,3%) apresentando muito baixo risco de eventos futuros (<5%), pelo FRS; por conta dessas características, seria de se esperar uma baixa prevalência de aterosclerose carotídea, o que não ocorreu, já que a prevalência encontrada foi de 12,7%, chegando a 30,3% se considerado o P<sub>75</sub>, como valor de referência<sup>143,144</sup>.

Outra questão a ser considerada, deve-se ao fato de que a prevalência de placa carotídea encontrada foi de 12%, e apenas 1,7% das mulheres apresentaram EIMC >1,0mm. No entanto, se utilizássemos como definição da EIMC $\geq$  Percentil<sub>75</sub> (P<sub>75</sub>), a prevalência de aterosclerose de carótida se elevaria para 30,3%, com 18,3% das mulheres apresentando aumento na EIMC. Torna-se claro, portanto, a importância da definição utilizada na metodologia do estudo, sobre o valor da prevalência de

aterosclerose de carótida encontrada. A aterosclerose carotídea é bastante estudada na literatura, e tem sido associada a aterosclerose coronária e periférica, a fatores de risco para aterosclerose, e a eventos cardiovasculares<sup>132-134</sup>. No entanto, o espessamento das camadas íntima e média da artéria carótida comumente relacionadas à idade, também ocorre na ausência da aterosclerose sintomática, conforme demonstrado em modelos animais e humanos<sup>145</sup>. Além disso, não é possível distinguir a camada íntima da camada média, pela ultrassonografia. Tanto o espessamento quanto a aterosclerose compartilham mecanismos comuns para o início e progressão da doença e, do ponto de vista patológico, a EIMC parece melhor representar o risco cardiovascular global<sup>145</sup>.

### **5.3 Associações entre aterosclerose de carótida e outras variáveis de risco para aterosclerose**

Dentre os fatores de risco clássicos para aterosclerose, idade, tabagismo, colesterol total e PAS, foram os que se correlacionaram de forma significativa e independente com a presença de aterosclerose carotídea. Esses achados corroboram publicações prévias: Sutton-Tyrrel et al. demonstraram com a população dos estudos WHLP e HWS, que a PAS e o fumo se correlacionavam com a presença de placa carotídea na pré-menopausa; já na pós-menopausa, a presença de placa carotídea se correlacionou com fumo, pressão de pulso e a idade<sup>87</sup>. Já em experiência

chinesa, Yu et al. encontraram correlações significativas entre idade, relação cintura-quadril e LDL-colesterol, e a presença de placa carotídea na pós-menopausa<sup>138</sup>. Em população canadense de baixo risco pelo Escore de Risco de “Framingham” (FRS), encontraram como preditores independentes de aterosclerose carotídea sexo feminino, PAS e apolipoproteína B<sup>146</sup>. Não foi possível demonstrar, nesse estudo, um efeito independente entre o status menopausal e a idade, provavelmente pela estreita associação entre essas variáveis.

Diversos fatores de risco “não clássicos”, como cintura abdominal, aldosterona, adiponectina, FSH e PCRus, foram analisados no presente estudo, e nenhum deles se correlacionou com presença de aterosclerose carotídea.

#### **5.4 Limitações do estudo**

Este estudo tem algumas limitações, e a maior delas deve-se ao fato de que, apesar do enorme cuidado, não foi possível se obter uma amostra totalmente representativa de mulheres recifenses a partir do climatério, na faixa etária entre 45 e 65 anos de idade. Isso ocorreu por diferentes motivos: primeiro, o cálculo amostral levou em consideração, corretamente, dados oficiais do IBGE; entretanto, esses dados não disponibilizam especificamente o número de mulheres “saudáveis”; segundo, tampouco consta dos dados oficiais especificamente mulheres climatéricas ou pós-manopausadas. Outra limitação do presente estudo se refere à fonte das

mulheres analisadas, oriundas de ambulatórios do sistema único de saúde, o que implica em uma população de baixa renda, na sua grande maioria.

## **5.5 Considerações finais**

Os achados do presente estudo têm particular importância, na medida em que as estratégias para redução do risco cardiovascular são baseados em modelos de predição de risco nos quais as mulheres na ausência de idade avançada e importantes fatores de risco, são classificadas como de baixo risco cardiovascular; como consequência, as oportunidades para prevenção da doença aterosclerótica em mulheres mais jovens são, quase sempre, perdidas<sup>146,147</sup>.

A detecção precoce do processo aterosclerótico em mulheres assintomáticas a partir do climatério, colocam essas pessoas no grupo de prevenção secundária, com evidentes implicações no controle do seus fatores de risco para eventos isquêmicos. Esses resultados poderão contribuir para fortalecer a importância da prevenção da doença cardiovascular na mulher e identificar estratégias mais eficazes de diminuição do risco nessa população.

## **6 . Conclusão**

---

- 6.1 A prevalência de aterosclerose de carótida em mulheres recifenses, a partir do climatério e entre 45 e 65 anos de idade, é de 12,7%;
  
- 6.2 Dentre as variáveis analisadas, aquelas que se correlacionaram de forma significativa e independente com a presença de aterosclerose de carótidas foram idade, tabagismo, PAS e colesterol total.

## **7 . Referências Bibliográficas**

1. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J.* 2011; 32:1362-1368.
2. Fernandes CE, Pinho-Neto JSL, Gebara OCE et al. I Diretriz Brasileira sobre prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a influência da terapia de reposição hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol.* 2008;91:1-23.
3. Stangl V, Witzel V, Baumann G, Stangl K. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women. *Eur Heart J.* 2008;29:707-717.
4. Lotufo PA. Doenças cardiovasculares no Brasil: por que altas taxas de mortalidade entre mulheres?; Cardiovascular diseases in Brazil: why women have high mortality rates? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2007;17:294-298.
5. Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ et al. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1453-1461.
6. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:S4-S20.
7. Women World Heart federation Web site. Available at: <http://www.worldheart.org/what-we-do/go-red-for-women>.
8. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet.* 2011;377:1949-1961.
9. <http://tabnet.datasus.gov.br/>



10. Souza MdFMd, Rocha FMMd, Malta DC, Morais Neto OLd, Silva Junior JBd. Epidemiologia das doenças do aparelho circulatório no Brasil: uma análise da tendência da mortalidade; Epidemiology of diseases of the circulatory system: an analysis of the mortality trends. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006;16:48-62.
11. Mansur AdP, Souza MdFM, Timermann A, Ramires JAF. Trends of the risk of death due to circulatory, cerebrovascular, and ischemic heart diseases in 11 Brazilian capitals from 1980 to 1998. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2002;79:277-284.
12. Nicolau JC, Franken M, Lotufo PA et al. Use of demonstrably effective therapies in the treatment of acute coronary syndromes: comparison between different Brazilian regions. Analysis of the Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes (BRACE). *Arq Bras Cardiol*. 2012;98:282-289.
13. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med*. 2009;169:1762-1766.
14. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1561-1575.
15. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:S21-9.
16. Anderson RD, Pepine CJ. Gender differences in the treatment for acute myocardial infarction: bias or biology? *Circulation*. 2007;115:823-826.
17. Sun H, Mohri M, Shimokawa H, Usui M, Urakami L, Takeshita A. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:847-851.

18. Anand SS, Islam S, Rosengren A et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008;29:932-940.
19. Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J*. 2002;23:1738-1752.
20. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *The Lancet*. 2009;373:929-940.
21. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project. *Eur Heart J*. 2010;31:1677-1681.
22. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:S1-S113.
23. Collaboration Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCS). Smoking, quitting, and the risk of cardiovascular disease among women and men in the Asia-Pacific region. *International journal of epidemiology*. 2005;34:1036-1045.
24. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93:450-456.
25. Benowitz NL, Lesov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism&ast. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2006;79:480-488.

26. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *New England Journal of Medicine*. 2000;343:16-22.
27. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 2000;13:3S-10S.
28. Nanchahal K, Ashton WD, Wood DA. Association between blood pressure, the treatment of hypertension, and cardiovascular risk factors in women. *J Hypertens*. 2000;18:833-841.
29. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
30. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol*. 1992;2:161-176.
31. Packard C, Caslake M, Shepherd J. The role of small, dense low density lipoprotein (LDL): a new look. *International journal of cardiology*. 2000;74:S17-S22.
32. Krauss RM, Blanche PJ. Detection and quantitation of LDL subfractions. *Current opinion in lipidology*. 1992;3:377.
33. Carr MC, Kim KH, Zambon A et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Investig Med*. 2000;48:245-250.
34. Tornvall P, Karpe F, Carlson LA, Hamsten A. Relationships of low density lipoprotein subfractions to angiographically defined coronary artery disease in young survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 1991;90:67-80.
35. Campos H, Genest JJ, Blijlevens E et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1992;12:187-195.
36. Campos H, Moye LA, Glasser SP, Stampfer MJ, Sacks FM. Low-density lipoprotein size, pravastatin treatment, and coronary events.

- JAMA: the journal of the American Medical Association. 2001;286:1468-1474.
37. Ruotolo G, Tettamanti C, Garancini MP et al. Smaller, denser LDL particles are not a risk factor for cardiovascular disease in healthy nonagenarian women of the Cremona Population Study. *Atherosclerosis*. 1998;140:65-70.
  38. Lapidus L, Bengtsson C, Lindquist O, Sigurdsson JA, Rybo E. Triglycerides--main lipid risk factor for cardiovascular disease in women? *Acta Med Scand*. 1985;217:481-489.
  39. Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K et al. Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women. *Circulation*. 1997;95:329-334.
  40. Hahmann HW, Schatzer-Klotz D, Bunte T, Becker D, Schieffer HJ. The significance of high levels of lipoprotein (a) compared with established risk factors in premature coronary artery disease: differences between men and women. *Atherosclerosis*. 1999;144:221-228.
  41. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE et al. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation*. 2004;109:714-721.
  42. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med*. 2007;4 Suppl B:S162-77.
  43. Wong ND, Pio J, Valencia R, Thakal G. Distribution of C-reactive protein and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Prev Cardiol*. 2001;4:109-114.
  44. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:637-651.

45. Haynes S, Feinleib M, Kannel WB. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. III. Eight-year incidence of coronary heart disease. *American Journal of Epidemiology*. 1980;111:37-58.
46. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA*. 2000;284:3008-3014.
47. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:25-32.
48. Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364:953-962.
49. Schenck-Gustafsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women. *Maturitas*. 2009;63:186-190.
50. Perez GH, Nicolau JC, Romano BW, Laranjeira R. Smoking-associated factors in myocardial infarction and unstable angina: Do gender differences exist? *Addictive behaviors*. 2007;32:1295-1301.
51. Perez GH, Nicolau JC, Romano BW, Laranjeira R. Depression: a predictor of smoking relapse in a 6-month follow-up after hospitalization for acute coronary syndrome. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2008;15:89-94.
52. Johnson BD, Dwyer KM, Stanczyk FZ et al. The relationship of menopausal status and rapid menopausal transition with carotid intima-media thickness progression in women: a report from the Los Angeles Atherosclerosis Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4432-4440.
53. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology*. 2005;16:556-562.
54. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340:1801-1811.

55. BaireyMerz CN, Johnson BD, Sharaf BL. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:413-419.
56. Ng MKC, Quinn CM, McCrohon JA et al. Androgens up-regulate atherosclerosis-related genes in macrophages from males but not females: molecular insights into gender differences in atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;42:1306-1313.
57. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91:1357-1363.
58. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1276-1284.
59. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation.* 2008;118:1234-1240.
60. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Obstetrics and gynecology clinics of North America.* 2011;38: 489-501.
61. Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause.* 2011;18:146-151.
62. Sória HLZ, Fagundes DJ, Sória-Vieira S, Cavalli N, Santos CRCd. Histerectomia e as doenças ginecológicas benignas: o que está sendo praticado na residência médica no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29:67-73.
63. Punnonen R, Ikäläinen M, Seppälä E. Premenopausal hysterectomy and risk of cardiovascular disease. *Lancet.* 1987;1:1139.

64. Matthews KA, Gibson CJ, El Khoudary SR, Thurston RC. Changes in cardiovascular risk factors by hysterectomy status with and without oophorectomy: Study of Women's Health Across the Nation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:191-200.
65. Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114:961.
66. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:974.
67. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley AJ. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:670-677.
68. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *American heart journal*. 2008;156:918-930.
69. Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:932-942.
70. Gibbons RJ, Jones DW, Gardner TJ, Goldstein LB, Moller JH, Yancy CW. The American Heart Association's 2008 Statement of Principles for Healthcare Reform. *Circulation*. 2008;118:2209-2218.
71. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-671.
72. Kuller L, Borhani N, Furberg C et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol*. 1994;139:1164-1179.
73. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:98-105.
74. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:III33-8.

75. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-1406.
76. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010;31:1682-1689.
77. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483-494.
78. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432-1437.
79. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459-467.
80. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Current cardiology reports*. 2009;11:21-27.
81. Hunt KJ, Sharrett AR, Chambless LE, Folsom AR, Evans GW, Heiss G. Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts CHD. *Ultrasound in medicine & biology*. 2001;27:357-365.
82. Bonithon-Kopp C, Touboul P-J, Berr C et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries The Vascular Aging (EVA) Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16:310-316.
83. Duncan BB, Metcalf P, Crouse 3rd JR et al. Risk factors differ for carotid artery plaque with and without acoustic shadowing. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*. 1997;7:28-34.
84. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30:841-850.
85. Bonithon-Kopp C, Scarabin P-Y, Taquet A, Touboul P-J, Malmejac A, Guize L. Risk factors for early carotid atherosclerosis in middle-aged French women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1991;11:966-972.



86. Lassila HC, Tyrrell KS, Matthews KA, Wolfson SK, Kuller LH. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Stroke*. 1997;28:513-517.
87. Sutton-Tyrrell K, Lassila HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LH. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke*. 1998;29:1116-1121.
88. Zar JH. *Biostatistical analysis*. Upper Saddle River, N.J.: Prentice Hall; 1999:1 v. (various pagings).
89. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Estimativas população residente em Pernambuco [acessado em 10 out. 2008]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poppe.def>
90. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;116:32-38.
91. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290-296.
92. IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA). (2011), "Características Étnico-Raciais da População: Um Estudo das Categorias de Classificação de Cor ou Raça, 2008". Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Rio de Janeiro, IBGE
93. Matsudo S, Araújo T, Marsudo V, Andrade D, Andrade E, Braggion G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil; International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reability in Brazil. *Rev bras ativ fís saúde*. 2001;6:05-18.
94. Organization WH. STEPwise approach to surveillance (STEPS). 2007
95. V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89:e24-79.

96. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
97. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* January 2007 30:S42-S47.
98. Gorenstein C, Andrade LHS. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clin*. 1998;25:245-250.
99. Soules MR, Sherman S, Parrott E et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW) Park City, Utah, July, 2001. *Menopause*. 2001;8:402-407.
100. Organization WH. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. June 3-5, 1997. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1998
101. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes care*. 2007;30:8-13.
102. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2007;88:2.
103. Rose G, McCartney P, Reid DD. Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication. *British journal of preventive & social medicine*. 1977;31:42-48.
104. Nogueira ACS, Schettino CD, Barros MVL et al. Normatização dos equipamentos e das técnicas para a realização de exames de ultrasonografia vascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2004;82:1-14.
105. Mookadam F, Moustafa SE, Lester SJ, Warsame T. Subclinical Atherosclerosis: Evolving Role of Carotid Intima-Media Thickness. *Preventive cardiology*. 2010;13:186-197.
106. Martinez LRC, Miname MH, Bortolotto LA et al. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008;200:83-88.

107. Pereira I, Laurindo I, Burlingame R et al. Auto-antibodies do not influence development of atherosclerotic plaques in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75:416-421.
108. da Rosa MP, Portal VL. Prevalência de Estenose Carotídea em Pacientes com Indicação de Cirurgia de Revascularização Miocárdica. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94:182-187.
109. Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JFV et al. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto-SP. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91:31-35.
110. Rosário TMD, Scala LCN, França GVAd, Pereira MRG, Jardim PCBV. Prevalence, control and treatment of arterial hypertension in Nobres-MT. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;93:672-678.
111. Lessa Í, Magalhães L, Araújo MJ, Almeida Filho Nd, Aquino E, Oliveira MMC. Hipertensão arterial na população adulta de Salvador (BA)-Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:747-756.
112. Hartmann M, Dias-da-Costa JS, Olinto MTA, Pattussi MP, Tramontini Â. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados: um estudo de base populacional em mulheres no Sul do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2007;23:1857-1866.
113. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6-e245.
114. Nichols M, Townsend N, Scarborough P et al. European cardiovascular disease statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis. 2012;P104.
115. Organization WH. WHO global report: mortality attributable to tobacco. J World Health Organization, Geneva [http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/rep\\_mortality\\_attributable\\_tobacco/en/index.html](http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/rep_mortality_attributable_tobacco/en/index.html) Accessed. 2012;10.
116. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigitel Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças*

Crônicas por Inquérito Telefônico. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2012:132 p.: il. – (Série G. Estatística e Informação em Saúde).

117. Valente JG, Malta DC. Tendências do tabagismo na população adulta das capitais brasileiras: uma análise dos dados de inquéritos telefônicos de 2006 a 2009. *Rev Bras Epidemiol.* 2011;14:103-114.
118. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012;380:219-229.
119. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet.* 2004;364:937-952.
120. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-1701.
121. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. WHO global report.
122. Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009. Antropometria e Estado Nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil.
123. Rosa MId, Silva FdMLd, Girolidi SB, Antunes GN, Wendland EM. The prevalence and factors associated with obesity in women attended at First Aid Units of the Unified Health System in southern Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2011;16:2559-2566.
124. Murray CJL, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* 2013;380:2197-2223.

125. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2004;49:124-138.
126. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral) Revision of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31:S7-17.
127. Molina MRAL, Wiener CD, Branco JC et al. Prevalence of depression in users of primary care settings. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 39:194-197.
128. Polisseni ÁF, Araújo DACd, Polisseni F et al. Depression and anxiety in menopausal women: associated factors. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2009;31:28-34.
129. Pedro AO, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva LHS, Osis MJD, Hardy EE. Climacteric syndrome: a population-based study in Brazil. *Revista de saúde pública*. 2003;37:735-742.
130. Gold EB, Colvin A, Avis N et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*; 2006;96:1226-35.
131. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø study. *Stroke*. 2007;38: 2873-2880.
132. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke*. 1992;23:1705-1711.
133. Young W, Gofman JW, Tandy R, Malamud N, Waters ESG. The quantitation of atherosclerosis: III. The extent of correlation of degrees of atherosclerosis within and between the coronary and cerebral vascular beds. *The American Journal of Cardiology*. 1960;6:300-308.
134. Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1991;11:1786-1794.

135. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force< i> Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21:93-111.
136. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;228:1-11.
137. Trémollières FA, Bauvin E, Cigagna F et al. Association of cardiovascular risk factors with intima-media thickness of the carotid arteries in early postmenopausal women. *Menopause*. 2004;11:323-330.
138. Yu RHY, Ho SC, Ho SSY, Chan SSG, Woo JLF, Ahuja AT. Carotid atherosclerosis and the risk factors in early postmenopausal Chinese women. *Maturitas*. 2009;63:233-239.
139. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:943-954
140. Freire CMV, Ribeiro ALP, Barbosa FBL et al. Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. *Vascular health and risk management*. 2009;5:811.
141. Sun Y, Lin CH, Lu CJ, Yip PK, Chen RC. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors--an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis*. 2002;164:89-94.
142. Schargrofsky H, Hernandez-Hernandez R, Champagne BM et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med*. 2008;121:58-65.
143. Lucena I, Costa L, Souza APT et al. Prevalence and predictors of asymptomatic carotid atherosclerosis in climacteric women. *Eur Heart J*. 2011; 32:835.

144. de B, Isly Lucena, Costa L, Souza APT et al. Carotid atherosclerosis in brazilian women with low Framingham Risk Score. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:E1741.
145. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation Between Carotid Intimal/Medial Thickness and Atherosclerosis A Point of View From Pathology. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30:177-181.
146. Grewal J, Anand S, Islam S, Lonn E. Prevalence and predictors of subclinical atherosclerosis among asymptomatic “low risk” individuals in a multiethnic population. *Atherosclerosis*. 2008;197:435-442.
147. Lloyd L, Guy W. Preventive cardiology and cardiac rehabilitation programmes in women. *Maturitas*. 2009;63:28-33.