



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**Cátia Cristina Silva Sousa Vergara Palma**

**Avaliação do risco cardiovascular utilizando a idade vascular em pacientes  
com diabetes mellitus tipo 2**

Rio de Janeiro

2019

Cátia Cristina Silva Sousa Vergara Palma

**Avaliação do risco cardiovascular utilizando a idade vascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora :Prof.<sup>a</sup> Dra. Marília de Brito Gomes

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

P171 Palma, Cátia Cristina Silva Sousa Vergara.  
Avaliação do risco cardiovascular utilizando a idade vascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 / Cátia Cristina Silva Sousa Vergara Palma. – 2019.  
42 f.

Orientadora: Marília de Brito Gomes.

Doutorado (Tese) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

1. Sistema cardiovascular – Doenças – Fatores de risco - Teses. 2. Diabetes Mellitus Tipo 2 - Teses. 3. Estudos Longitudinais. 4. Tireoide – Doenças – Teses. I. Marília de Brito Gomes. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.379-008.64

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira  
CRB/7 - 6382

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Cátia Cristina Silva Sousa Vergara Palma

**Avaliação do risco cardiovascular utilizando a idade vascular em pacientes com diabetes  
mellitus tipo 2**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 18 de junho de 2019.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Marília de Brito Gomes

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Roberta Arnoldi Cobas

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

---

Prof. Dr. Sergio Emmanuel Kaiser

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Melanie Rodacki

Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Prof. Dr. Gil Fernando da Costa Mendes de Salles

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2019

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Paulo e Nanci, por tornarem tudo possível.

Ao meu marido Francisco, pelo amor, parceria e compreensão pelas horas de ausência.

À minha filha Maria Rita, que me fez enxergar a vida por outros olhos.

## AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço ao meu marido, Francisco, pois sem seu apoio não conseguiria ter chegado até aqui.

Aos meus pais, Nanci e Paulo, que estabeleceram a educação e o conhecimento como prioridades na nossa família.

À minha orientadora Dra. Marília Brito Gomes, sempre me incentivando a obter a melhor formação profissional possível e pelo incentivo à superação de desafios.

Às minhas queridas, Eliete Leão e Maria de Fátima Bevilacqua, sem as quais esse trabalho não teria sido possível.

Ao Dr Carlos Antonio Negrato, pela presteza e disponibilidade de sempre, me auxiliando na revisão deste trabalho.

Aos competentes Dr. Pablo Moura Lopes, Prof. Alfredo Bonfim e Dr. Clério de Azevedo pela disponibilidade de realização dos exames cardiológicos.

Às minhas amigas Roberta Cobas, Alessandra Matheus, Lucianne Tannus pelo companheirismo de todas as horas.

Às minhas colegas de ambulatório de diabetes, Raquel e Roselee, pela ajuda e apoio indispensável nessa reta final.

Aos meus “anjos disfarçados”, Raila e Davi , sem os quais o objetivo final não teria sido alcançado.

Aos secretários , Elisângela e Vitor, sempre prontos para resolução dos desafios diários.

À equipe médica da unidade decente assistencial do Diabetes da UERJ, pelo incentivo

Aos residentes e pós-graduandos de 2014 a 2018 pelo auxílio na “busca” dos pacientes.

Aos pacientes e seus familiares, sem os quais não seria possível construir o conhecimento

No momento que você pensar em desistir, lembre-se de todos os motivos que levaram você aguentar firme por todo tempo.

*Autor Desconhecido*

## RESUMO

Palma, Cátia Cristina Silva Sousa Vergara. *Avaliação do risco cardiovascular utilizando a idade vascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2*. 2019. 42f.

Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Há uma heterogeneidade na classificação do risco cardiovascular (RCV) em pacientes com diabetes mellitus (DM) que apesar de serem considerados de alto risco, evidências sugerem a presença de sub- grupos de mais baixo risco. A identificação de indivíduos assintomáticos que podem apresentar risco aumentado de desfechos cardiovasculares e poderiam se beneficiar de metas de controle de tratamento mais rígidas; além de parâmetros clínicos e laboratoriais, como a função tireoidiana, que possam melhor predizer o risco é um grande desafio. O objetivo deste estudo é determinar o risco cardiovascular de pacientes DM2 assintomáticos através do escore de risco de Framingham (ERF) utilizando a idade cronológica(IC) e a idade vascular(IV) derivada da medida da espessura intima-média carotídea (EIM). Parâmetros clínicos, laboratoriais e a EIM carotídea foram medidos em 154 pacientes assintomáticos com DM2. O ERF foi realizado com a IC e depois com a IV determinada pela EIM carotídea. Um modelo de regressão logística multinomial foi utilizado para analisar variáveis relacionadas à reclassificação do risco cardiovascular. O uso da EIM para a determinação da IV levou à reclassificação de 54 (35,52%) dos 152 pacientes com DM2 assintomáticos, sendo 20 (37,03%) para uma categoria de menor risco e 34 (62,96%) para uma categoria de maior risco, segundo o ERF. As variáveis associadas à reclassificação para uma categoria de maior risco foram: história familiar (HF) de doença arterial coronariana precoce ( $p = 0,046$ ), HF de doença tireoidiana ( $p = 0,010$ ), uso de estatinas ( $p = 0,027$ ) e T4 livre ( $p = 0,009$ ). Em conclusão, nosso estudo demonstrou que a IV determinada pela EIM carotídea permitiu a reclassificação do RCV em pacientes com DM2 assintomáticos. As variáveis preditoras associadas à reclassificação para uma categoria de maior risco foram: HF de DAC precoce, HF de doença tireoidiana, uso de estatinas e T4 livre. No entanto, mais estudos prospectivos devem ser realizados para avaliar a função da tireoide como marcador de risco CV e estabelecer os valores preditivos da EIM nos desfechos cardiovasculares em pacientes assintomáticos com DM2.

Palavras-chave: Risco cardiovascular. Diabetes Mellitus tipo 2. Disfunção tireoidiana. Escore de risco de Framingham. Espessura intima-média carotídea. Idade vascular.



## ABSTRACT

Palma, Cátia Cristina Silva Sousa Vergara. *Vascular age as a cardiovascular risk marker in asymptomatic patients with type 2 diabetes*. 2019. 42f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

There is a wide variety of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (T2DM), even in asymptomatic individuals. The carotid intima-media thickness (CIMT) is a marker of subclinical atherosclerosis and can be considered a predictor of cardiovascular risk. Since risk is multifactorial, the search for non-classical risk factors, such as thyroid function, may contribute to the refinement of these event predictions. Clinical, laboratory, and CIMT parameters were measured in 154 asymptomatic patients with T2DM. The Framingham risk score (FRS) was performed with chronological age (CA) and then with vascular age (VA) determined from CIMT. A multinomial logistic regression model was used to analyze variables related to cardiovascular risk (CVR) reclassification. The use of CIMT for the determination of VA led to the reclassification of 54 (35.52%) out of 152 asymptomatic T2DM patients, being 20 (37.03%) to a lower risk category and 34 (62.96%) to a higher risk category according to FRS. The variables that were associated to reclassification to a higher risk category were: family history (FH) of premature coronary artery disease ( $p=0.046$ ), FH of thyroid disease ( $p=0.010$ ), use of statins ( $p=0.027$ ), and free T4 ( $p=0.009$ ). In our study, VA determined from CIMT allowed the reclassification of the CVR in asymptomatic T2DM patients. The predicted variables associated to reclassification to a higher risk category were: FH of premature CAD, FH of known thyroid disease, use of statins, and free T4. However, further prospective studies must be performed to evaluate thyroid function as a CV risk marker and establish the predictive values of CIMT on cardiovascular outcomes in asymptomatic patients with T2DM.

Keywords: Cardiovascular risk. Type 2 diabetes mellitus. Thyroid dysfunction. Framingham risk score. Carotid intima-media thickness. Vascular age.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados clínicos e laboratoriais da população estudada.....	24
Tabela 2 –	Dados demográficos e laboratoriais estratificados pelo ERF com IC.....	27
Tabela 3 –	Dados demográficos e laboratoriais estratificados pelo ERF com IV.....	28
Tabela 4 –	Dados demográficos e laboratoriais da população estudada, considerando o risco de mudança de categoria.....	31
Tabela 5 –	Regressão logística multinomial simples.....	32
Tabela 6 –	Regressão logística multinomial múltipla - modelo final.....	33

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	acidente vascular cerebral
DAOP	doença arterial obstrutiva periférica
DM	diabetes mellitus
ECC	escore de cálcio coronariano
ECG	eletrocardiograma
EIMC	espessura intima -média carotídea
ERF	escore de risco de Framingham
HDL	colesterol de alta densidade
HF	história familiar
IC	idade cronológica
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
ITB	índice tornozelo braquial
IV	idade vascular
LDL	colesterol de baixa densidade
RCV	risco cardiovascular
RI	resistência a insulina
TSH	hormônio tireoestimulante
UDA	unidade docente assistencial
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
1	<b>OBJETIVOS</b> .....	16
1.1	<b>Geral</b> .....	16
1.2	<b>Objetivo primário</b> .....	16
1.3	<b>Objetivo secundário</b> .....	16
2	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	17
2.1	<b>Desenho do estudo</b> .....	17
2.2	<b>Pacientes</b> .....	17
2.2.1	<u>Avaliação clínica geral</u> .....	17
2.2.2	<u>Análises laboratoriais</u> .....	18
2.3	<b>Avaliação não-invasiva cardiovascular</b> .....	19
2.3.1	<u>Escore de risco de Framingham</u> .....	19
2.3.2	<u>Eletrocardiograma</u> .....	20
2.3.3	<u>Determinação da espessura intima-média carotídea</u> .....	20
2.3.4	<u>Cálculo da idade vascular</u> .....	21
2.4	<b>Avaliação das complicações crônicas</b> .....	21
2.4.1	<u>Retinopatia diabética</u> .....	21
2.4.2	<u>Nefropatia diabética</u> .....	22
2.4.3	<u>Neuropatia diabética</u> .....	22
2.5	<b>Análises estatísticas</b> .....	23
3	<b>RESULTADOS</b> .....	24
3.1	<b>Visão geral dos dados demográficos e laboratoriais da população estudada</b>	24
3.2	<b>Visão geral dos dados demográficos e laboratoriais da população estudada estratificada pelo RCV com IC e IV</b> .....	26
3.3	<b>Visão geral dos dados demográficos e laboratoriais da população estudada após reclassificação utilizando os dois escores calculados</b> .....	29
3.4	<b>Visão geral dos dados demográficos e laboratoriais da população estudada, considerando o risco de mudança de categoria</b> .....	30
4	<b>DISCUSSÃO</b> .....	34
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	36

<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>39</b>
--------------------------	-----------

## INTRODUÇÃO

No paciente com diabetes mellitus (DM) tipo 2, observa-se um aumento de duas a quatro vezes no risco de desenvolvimento de doença coronariana em comparação ao paciente sem diabetes.(1) Observa-se também maior risco para insuficiência cardíaca (IC), doença arterial obstrutiva periférica(DAOP), acidente vascular isquêmico (AVC) e doença microvascular; contribuindo para um aumento de 1,5 a 3,6 vezes no risco de mortalidade geral quando comparados aos indivíduos não diabéticos.(2) Apesar do DM tipo 2 ter sido considerado como equivalente de risco coronariano quando comparado a indivíduos sem diabetes mas com doença coronariana prévia(3), estudos com populações multiétnicas demonstraram uma grande heterogeneidade no risco cardiovascular (RCV), identificando até subgrupos de baixo risco.(3) Diante disso, a estratificação de risco se faz necessária em pacientes com diabetes, evitando-se uma menor rigidez no tratamento de pacientes com maior RCV ou o tratamento excessivo de pacientes com menor RCV.

Uma ampla variedade de desfechos cardiovasculares é observada a curto prazo. A identificação de pacientes assintomáticos que possam ter um risco cardiovascular elevado, deve ser levada em consideração devido ao benefício de tratamentos mais específicos visando o controle dos fatores de risco e possivelmente, evitando-se até a revascularização do miocárdio. Vários métodos baseados em parâmetros clínicos, laboratoriais e cardiovasculares podem ser utilizados para a estratificação do RCV. (4) Nas últimas décadas, observou-se o desenvolvimento de inúmeras e multivariadas equações preditivas de risco. Entretanto, as diretrizes de prevenção cardiovascular apresentam diversidade na indicação de qual modelo é mais adequado.

Os escores de risco global são bastante úteis, devendo ser utilizados como método de estratificação inicial, embora sejam capazes de predizer apenas 65% a 80% dos eventos cardiovasculares futuros (5). Um dos escores clínicos mais utilizados é o escore de risco de Framingham (ERF) onde foi desenvolvida uma equação empregando-se análise multivariada com: idade, sexo, hábito de fumar, pressão arterial sistólica, colesterol total e HDL colesterol, para estimativa do risco de desenvolver doença arterial coronariana em 10 anos e tendo como desfecho composto: angina, eventos cerebrovasculares, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca. O escore estratifica os pacientes em baixo risco < 6%, risco intermediário entre 6-20% e alto risco > 20%, em 10 anos. (6) Entretanto, a calibração deste escore não foi adequada para indivíduos com DM. Outra ferramenta utilizada para a

estratificação de risco cardiovascular é a UKPDS *risk engine* que considera a duração do diabetes e seu controle por meio da hemoglobina glicada e fatores como: idade, lipídeos, tabagismo e pressão arterial para avaliação do risco cardiovascular. A calculadora estratifica os pacientes em baixo risco < 10%, risco intermediário entre 10-20% e alto risco > 20%, em 10 anos (4). Entretanto, essas ferramentas apesar de muito utilizadas possuem limitações. Elas derivam de estudos populacionais com amostras etnicamente homogêneas e tendem a identificar os casos mais graves porém, subestimam os casos de médio e baixo risco. Na tentativa de melhorar a acurácia da estimativa do risco cardiovascular, alguns “marcadores substitutos” têm surgido nas últimas décadas. Dentre esses marcadores substitutos estão: o escore de cálcio coronariano (ECC), a angiotomografia das artérias coronárias, a análise da espessura intima-média carotídea (EIMC), a velocidade de onda de pulso e o índice tornozelo-braquial (ITB).

#### Espessura intima-média carotídea na avaliação de risco cardiovascular

A quantificação da espessura intima média carotídea (EIMC) por ultrassonografia é um método de imagem não-invasivo, seguro, sem exposição à radiação, de baixo custo e de fácil reprodução. É considerada uma medida de aterosclerose subclínica e vem sendo utilizada desde sua validação em 1984(7). A EIMC pode ser associada a escores clínicos na estratificação de risco cardiovascular, ser utilizada como marcador de doença cardiovascular e como rastreio de aterosclerose.

A parte distal da carótida é a mais utilizada em estudos clínicos devido a sua melhor correlação histopatológica e a localização padronizada é a situada a 1cm do bulbo carotídeo (8,9). As medidas devem ser realizadas em três ângulos diferentes (anterior, lateral e posterior) em relação a posição da cabeça do paciente. A média aritmética dos valores médios de EIM para ambas as artérias é a mais utilizada na avaliação do risco cardiovascular(9). O aumento da EIM resulta de uma associação complexa entre a hemodinâmica local, estresse de cisalhamento, função endotelial e pressão arterial. As artérias carótidas comuns são as mais utilizadas para a aferição da medida por serem elásticas, mais acessíveis ao exame ultrassonográfico e com escassa camada muscular.(9)

Conceito de Idade vascular (IV):

A idade vascular pode ser considerada como uma forma de “quantificação” do o risco cardiovascular. Ela pode ser utilizada para melhorar acurácia dos modelos de predição de risco cardiovascular e parece contribuir para um melhor entendimento do RCV principalmente em indivíduos mais jovens; onde a estratificação de risco em 10 anos é quase sempre baixa apesar dos múltiplos fatores de risco já apresentados. (10).

Apesar de estar sendo amplamente considerada, há poucos consensos para definição do termo “idade vascular” e uso de termos alternativos como: idade do coração e idade “cardio-metabólica” vêm sendo utilizados(11). Alguns estudos utilizam a idade vascular como uma “ferramenta de comunicação” do risco de doença cardiovascular para melhor compreensão dos pacientes e consequentemente, melhorar a adesão aos tratamentos propostos.(10) A idade vascular de Framingham é uma das mais comumente utilizadas em estudos com essa finalidade (6)A idade vascular tende a exceder a cronológica na maioria dos estudos(11).

Em vários estudos, a idade vascular também pode ser determinada através de exames de imagem. Os estudos de *Stein et col* (12), foram um dos primeiros a utilizar essa abordagem, onde a idade vascular foi definida como a idade em que a medida da EIM carotídea de um indivíduo de determinada raça e sexo representaria o percentil 50 da medida da EIM no estudo ARIC (13). Essa idade vascular seria então utilizada como “ferramenta de comunicação” ou como substituta da idade cronológica em modelos de estimativa de RCV. Entretanto, mais estudos longitudinais são necessários para calcular a IV através destas abordagens diante da necessidade de estimativas de associação entre ela e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares futuras.

Doença tireoidiana subclínica e fatores de risco cardiovasculares:

É reconhecido que o hipotireoidismo subclínico e o hipotireoidismo manifesto, as duas disfunções tireoidianas mais prevalentes, possam ser consideradas fatores de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. Os fatores em comum incluem obesidade, dislipidemia aterogênica e hipertensão. Entretanto, os mecanismos da doença tireoidiana que podem regular a progressão para a DCV não são totalmente conhecidos, especialmente nos casos de hipotireoidismo subclínico.(14)

Em relação aos níveis pressóricos, foi demonstrado por *Abdu et al.*,(15) uma associação positiva entre o TSH na faixa de 0,5-3,5mU/L e os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica, sugerindo que os níveis de TSH possam ter uma influência a longo prazo nas condições cardiovasculares. Considerando o perfil lipídico, diversos estudos



demonstraram que os níveis de TSH se correlacionam positivamente com o perfil lipídico aterogênico ( incluindo colesterol total, LDL, triglicerídeos, apoB, Lp(a), não-HDLc e a razão LDL/ HDL), sugerindo que o TSH possa controlar a homeostase lipídica que potencialmente controla as condições cardiovasculares. (16,17) Todavia, vários trabalhos não encontraram aumento da prevalência de dislipidemias em indivíduos com hipotireoidismo subclínico em comparação com eutireoidianos(18). A resistência a insulina (RI) pode ser outro fator implicado na regulação do metabolismo lipídico mediado pelo TSH. *Bakker et al*, (19) demonstraram que em pacientes com RI com níveis de TSH mais elevados possuem maiores concentrações de LDL-c comparados aos pacientes insulino-sensíveis, indicando que a regulação do metabolismo lipídico mediado pelo TSH possa ser mais dominante quando na presença de alterações do metabolismo glicídico. Outros potenciais fatores implicados no controle tireoidiano da aterogênese são: idade, sexo, aumento de lipoproteínas, aumento da oxidação, desregulação da remodelação vascular mediada pela angiotensina e alteração na dilatação arteriolar endotélio-dependente. (20)

O nível de TSH também pode se correlacionar diretamente com a EIM, tanto em pacientes com hipotireoidismo subclínico como em pacientes com hipotireoidismo manifesto. (21–23) Entretanto, um melhor entendimento sobre dessas regulações moleculares dos hormônios tireoidianos no controle da fisiologia cardiovascular é necessário.

## **1 OBJETIVOS**

### **1.1 Objetivo geral**

Determinar o risco cardiovascular de pacientes DM2 assintomáticos acompanhados regularmente no ambulatório de Diabetes da Policlínica Piquet Carneiro através do escore de risco de Framingham (ERF) utilizando a idade cronológica e a idade vascular derivada da medida da espessura intima-média carotídea (EIM)

### **1.2 Objetivo primário**

Classificar o risco cardiovascular dos pacientes DM2 assintomáticos através do escore de risco de Framingham utilizando a idade cronológica e a idade vascular derivada da medida da espessura intima-média carotídea (EIM)

### **1.3 Objetivo secundário**

Comparar o risco cardiovascular dos pacientes com DM2 assintomáticos calculado com fatores clínicos e laboratoriais, incluindo a função tireoidiana.

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 Desenho do estudo**

Estudo observacional, transversal, de centro único, com 154 pacientes consecutivos com DM2 que compareceram regularmente a um ambulatório terciário de diabetes na Policlínica Piquet Carneiro, Universidade Estadual do Rio de Janeiro (PPC / UERJ), de março de 2014 a dezembro de 2018. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional, sob o número CAAE: 31940114.8.0000.5259.

### **2.2 Pacientes**

**Critérios de inclusão:** Os critérios de inclusão foram: duração do DM2 superior a doze meses, pacientes com idade superior a 18 anos, sem cardiopatia sintomática, sem uso de insulina no primeiro ano após o diagnóstico e sem histórico de cetose ou cetonúria.

**Critérios de exclusão:** Os critérios de exclusão foram: resposta positiva à versão curta do questionário de angina de Rose (12), história prévia de eventos aterotrombóticos, pacientes que não conseguiram entender e / ou assinar o termo de consentimento informado, gestantes, lactação, alcoolismo crônico, alcoolismo congestivo insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória aguda ou obstrutiva grave, infecção, pacientes com doenças prévias da tireóide, pacientes com intervenções recentes, tais como: pulso de corticosteróides, radioiodo, uso de amiodarona, complicações agudas relacionadas ao DM e hospitalização nos últimos 6 meses.

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido na avaliação inicial.

#### **2.2.1 Avaliação clínica geral**

Os pacientes DM2 foram submetidos a um inquérito clínico-demográfico no qual foram coletados dados relativos a sexo, idade (anos), raça, idade ao diagnóstico (anos) do

diabetes, tempo de duração do diabetes (anos), anos de estudo formal, prática de atividade física, tabagismo, etilismo, uso de medicações, doenças associadas, história familiar de: doença coronariana precoce, hipertensão arterial, obesidade e disfunção tireoidiana. Dados sobre comorbidades, como hipertensão (definida como uso de anti-hipertensivos e / ou PA > 140x90 em mais de duas medidas na posição sentada, deitada e em pé), dislipidemia (definida como uso de estatinas), neuropatia diabética, insuficiência renal crônica doença e retinopatia diabética também foram tomadas.

As seguintes variáveis clínicas foram avaliadas: peso (kg), altura (cm), índice de massa corporal (IMC), pressão arterial sistêmica (PAS), frequência cardíaca (FC), circunferência abdominal (determinada na metade da distância entre o último arco costal e a crista ilíaca), circunferência do quadril(CQ) no ponto mais largo ao redor dos trocânteres maiores, ambas com o paciente em posição ortostática. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura ao quadrado ( $m^2$ ). Conforme recomendação da OMS, considerou-se sobrepeso indivíduos com IMC superior a  $25 \text{ kg/m}^2$  e obesidade superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ .

Todos os pacientes foram submetidos à aferição da pressão arterial sistêmica (PA) com manguito adaptado para IMC. A PA foi determinada com o paciente em posição sentada após repouso de cinco minutos, em três verificações. O indivíduo foi considerado hipertenso quando a média das três aferições de PAS for maior ou igual a 140 mmHg e/ou de PAD maior ou igual a 90 mmHg, ou em uso de medicação anti-hipertensiva.

Os pacientes foram avaliados pela versão curta do questionário de angina, concebido por Geoffrey Rose em 1962 e recomendado pela OMS, a partir de então conhecido como questionário de Angina Rose/OMS. O objetivo deste questionário foi a caracterização da angina e a precordialgia durante o infarto, distinguindo-as de dores torácicas diversas e propor definição e reprodução do evento para comparação entre populações. A versão curta do mesmo foi validada com alta especificidade e baixa sensibilidade, para aplicação em pesquisa epidemiológica. (24)

### 2.2.2 Análises laboratoriais

Amostras de sangue foram obtidas para análise bioquímica: glicemia, colesterol total, triglicerídeos, colesterol HDL, colesterol LDL - tudo pelo método colorimétrico enzimático

(analisador A15, BioSystems); HbA1c por cromatografia líquida de alta resolução (D10, BioRad); e tiroxina livre (FT4) e tireotropina (TSH): todas por eletroquimiluminescência (Cobas Elecsys20 / 10, Roche Hitachi). Os valores de referência e os coeficientes de variação intra-ensaio e interensaio (%) foram, respectivamente: 0,93 a 1,7 ng / dL, 1,8% e 3,0% para o FT4; 0,27 a 4,20  $\mu$ UI / ml e 1,9% e 2,2% para TSH. O colesterol LDL foi estimado indiretamente pelo uso da fórmula de Friedwald quando os triglicérides eram  $\leq$ 400 mg / dL. (13) A análise da albuminúria foi realizada em uma manhã aleatória (local). Este procedimento foi repetido 3 vezes com um intervalo mínimo de uma semana entre cada coleta e um período máximo de seis meses. As concentrações de creatinina e albumina na urina foram medidas por imunoturbidimetria e os resultados foram expressos em mg / g. A razão albumina-creatinina  $>$  30 mg / g foi considerada alterada, com valores entre 30-300 mg / g como alta albuminúria e  $>$  300 mg / g como alta albuminúria. A média de pelo menos 2 amostras foi utilizada para o diagnóstico.

## 2.3 Avaliação não-invasiva cardiovascular

### 2.3.1 Escore de risco de Framingham (ERF)

Para a análise da RVC em 10 anos em pacientes com DM2, foi aplicado o escore de risco global de Framingham (14). O escore estratifica o risco de desenvolvimento de morte por doença coronariana: infarto não fatal, doença coronariana ou angina, AVC isquêmico ou hemorrágico fatal ou não fatal, ataque isquêmico transitório, claudicação intermitente e insuficiência cardíaca em 10 anos.

Conforme proposto no estudo de Framingham, classificamos os pacientes da seguinte forma: com risco de DCV entre: 0% a 6% como grupo de baixo risco, 6% a 20% como grupo de risco moderado e  $>$  20% como grupo de alto risco grupo de risco. Em relação ao risco cardiovascular, foi utilizado o critério de porcentagem de variação de risco. Arbitrariamente, utilizamos a variação de 5% para homens e 2,5% para mulheres, tanto para aumentar ou

diminuir o risco quando comparamos o risco calculado pela idade cronológica e idade vascular.

### 2.3.2 Eletrocardiograma

O exame eletrocardiográfico foi realizado na sala de pesquisas da UDA de diabetes, em ambiente climatizado, após repouso do paciente por 15min. O aparelho utilizado foi Cardiocare 2000, marca Bionet®. Os laudos foram dados por cardiologista experiente, totalmente cego em relação aos demais dados dos pacientes exceto, pelo diagnóstico de DM2. A interpretação final foi dividida em 3 classificações: laudo normal, sugestivo de DAC e alterado não -DAC.

### 2.3.3 Ecocardiograma e doppler para determinação da espessura íntima-média carotídea(EIM)

Um único observador realizou imagens CIMT em uma sala escura, silenciosa e com ar-condicionado, após descansar o paciente por pelo menos cinco minutos. Os exames foram realizados pela manhã, em uma sala com luz penumbral para facilitar a visualização das estruturas no monitor. Utilizamos o ultrassom Philips Eco-Collor Doppler, modelo iE33, com uma sonda cardíaca setorial S5-1 (1-5MHz) e sonda linear L11-3Hz (3-11MHZ). Para a medição do CIMT, utilizamos o programa de detecção de bordas semiautomático QLAB Advanced Ultrasound Quantification Software versão 7.1, também da marca Philips. 3.5.1 A varredura transversal das carótidas e seus ramos extra-cranianos foi realizada bilateralmente em busca de placas visíveis. Posteriormente, com o transdutor longitudinal à carótida, a CIMT foi medida bilateralmente na parede distal da artéria carótida comum dez milímetros proximal do bulbo, em três diferentes angulações: posterior, lateral e anterior. Os limites da camada íntima-média foram definidos a partir da borda do primeiro sinal de ultrassom no lúmen do vaso até a borda do segundo. A média das medidas das três angulações foi usada para determinar a CIMT média. Todas as imagens foram obtidas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia. (9)

A VA foi determinada de acordo com as tabelas de normalidade derivadas do estudo ARIC (15). A VA foi determinada como a idade em que o valor médio da CIMT para cada

lado (direita e esquerda) representava o valor mediano (percentil 50) de seu grupo étnico e sexo. O VA máximo foi considerado de 89,80 anos para as mulheres e 82,74 anos para os homens. Esses valores foram derivados da expectativa média de vida de mulheres e homens brasileiros, respectivamente, com adição de uma década (16). O maior VA foi utilizado na ocorrência de divergência entre os dois lados. O escore de risco global de Framingham (14) foi utilizado para a estratificação da CVR. Inicialmente, foi calculado usando a idade cronológica (CA) e, posteriormente, com o maior VA calculado em substituição ao CA.

#### 2.3.4 Cálculo da idade vascular (IV)

A IV foi determinada de acordo com as tabelas de normalidade derivadas do estudo ARIC (15). A IV foi determinada como a idade em que o valor médio da EIMC para cada lado (direita e esquerda) representava o valor mediano (percentil 50) de seu grupo étnico e sexo. A IV máxima foi considerada de 89,80 anos para as mulheres e 82,74 anos para os homens. Esses valores foram derivados da expectativa média de vida de mulheres e homens brasileiros, respectivamente, com adição de uma década (16). A maior IV foi utilizada na ocorrência de divergência entre os dois lados. O escore de risco global de Framingham (14) foi utilizado para a estratificação do risco cardiovascular. Inicialmente, foi calculado usando a idade cronológica (IC) e, posteriormente, com a maior IV calculado em substituição a IC.

### 2.4 **Avaliação das complicações crônicas relacionadas ao diabetes**

#### 2.4.1 Retinopatia diabética

Todos os pacientes foram submetidos à realização de Retinografia sob midríase no Retinógrafo marca CANON CR2 com sistema ImageNet Lite. As imagens foram gravadas e posteriormente analisadas por oftalmologista experiente, sem acesso aos dados dos pacientes pesquisados. A classificação foi: sem retinopatia diabética; retinopatia não-proliferativa :leve , moderada e severa; retinopatia proliferativa; retinopatia não-proliferativa: status pós-laser e

retinopatia proliferativa pós-laser. Todos foram avaliados quanto a presença ou ausência de maculopatia.

#### 2.4.2 Nefropatia diabética

A pesquisa de albuminúria foi realizada através de coleta de amostra aleatória de urina casual (spot). O índice de albumina-creatinina  $>30\text{mg/g}$  foi considerado alterado, sendo os valores entre  $30\text{-}300\text{mg/g}$  considerados como albuminúria elevada e  $\geq 300\text{mg/g}$  como albuminúria muito elevada. A média de pelo menos 2 amostras foi utilizada para o diagnóstico. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada através da fórmula CKD-EPI e foi considerado alterado valores menores do que  $60\text{ml/mim/m}^2$ .

#### 2.4.3 Neuropatia periférica sensitivo motora de membros inferiores

Todos os pacientes foram submetidos a um questionário validado sobre sintomas de neuropatia periférica- o escore de sintomas neuropáticos (ESN).O exame físico para pesquisa de neuropatia periférica foi realizado através do escore de comprometimento neuropático (ECN)que deriva do exame do reflexo aquileu e da sensibilidade vibratória, dolorosa e térmica do hálux bilateralmente. O teste da sensibilidade dolorosa foi realizado através da estimulação da pele com agulha de ponta romba (*Neurotips<sup>TM</sup>*) na ponta do primeiro pododáctilo. A sensibilidade vibratória foi realizada através do uso do diapasão de 128 Hz. A sensibilidade térmica foi avaliada através da utilização do cabo do diapasão resfriado no dorso de ambos os pés. O monofilamento de 10 g (monofilamento do 5.07 de Semmes-Weinstein) foi aplicado perpendicularmente à superfície da pele do hálux, 1<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> cabeça dos metatarsos, com força suficiente para encurvá-lo e a duração total do procedimento (desde o contato com a pele à remoção do monofilamento) de até 2 segundos. A perda da sensibilidade protetora plantar (risco de ulceração) foi considerada na presença de duas das três respostas incorretas em pelo menos uma área avaliada. Os critérios mínimos aceitáveis para o diagnóstico de neuropatia periférica foram: sinais moderados com ou sem sintomas ou sinais leves com sintomas moderados. Sinais leves sozinhos ou com sintomas leves não foram considerados adequados para se fazer o diagnóstico de neuropatia periférica. Neuropatia



diabética subclínica foi considerada na presença de sinais moderados na ausência de sintomas de neuropatia diabética; e pacientes em risco para ulceração, os pacientes que apresentassem alteração do monofilamento.

## 2.5 Análise estatística

A análise exploratória dos dados foi realizada inicialmente. As variáveis contínuas foram descritas por meio de média e desvio padrão (DP) ou medianas e intervalo interquartil [IQR] para variáveis contínuas e números com frequências relativas para variáveis categóricas. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis sem distribuição normal foram logaritmizadas. O teste do qui-quadrado ( $X^2$ ) e o teste exato de Fisher foram utilizados para avaliar a relação entre as variáveis categóricas nos grupos. As comparações entre variáveis contínuas independentes foram realizadas pelo teste T independente, ANOVA (com correção de Sidak) e Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis, quando apropriado, e entre variáveis dependentes contínuas pelo teste T pareado ou pelo teste de Wilcoxon, quando indicado. Para analisar as variáveis relacionadas às diferentes categorias de reclassificação da CVR, foi utilizado o modelo de regressão logística multinomial. Esta é uma adaptação do modelo de regressão logística binomial adequado para variáveis dependentes categóricas com mais de duas categorias. Através da exponenciação dos coeficientes (betas), foi obtida a razão de risco relativo (RRR). RRR representa a razão entre o risco de classificação de uma determinada categoria da variável dependente e o risco de classificação de sua categoria de referência (17). Modelos de regressão logística multinomial simples foram ajustados para cada variável independente, e aqueles com um valor de p de até 0,20 em qualquer um dos níveis de variável dependente foram selecionados. Na regressão multinomial múltipla, todas as variáveis selecionadas na etapa anterior foram tomadas. As variáveis com maior valor de p no aumento do risco, não significantes em 0,05, foram removidas uma a uma; permanecendo no modelo final, apenas as variáveis com p-valor menor ou igual a 0,05 em pelo menos uma das categorias. Os modelos de regressão foram ajustados usando software estatístico. As análises foram realizadas usando o SPSS versão 24 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EUA) e o software estatístico R (R Core TEAM, 2016). Um valor de p bilateral, menor que 0,05, foi considerado significativo.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Visão geral dos dados demográficos e laboratoriais da população estudada

Um total de 154 pacientes, 59,7% do sexo feminino, foram incluídos. As características clínicas e laboratoriais da população estudada são apresentadas na Tabela 1. A média de idade da população foi de 54,6anos, com duração do DM2 de 12,5anos e maior prevalência de história familiar positiva de hipertensão aterterial. A maioria dos pacientes são obesos, hipertensos e dislipidêmicos porém, com baixo índice de doença renal apesar dos fatores de risco apresentados. Apresentam um controle glicêmico ruim , com media de HbA1c de 8,13% mesmo com mais de 50% já em uso de insulina basal. Houve um aumento médio de 4,03 anos da idade vascular em comparação com a idade cronológica.

Tabela1 - Visão geral dos dados demográficos e laboratoriais da população estudada

Dados	n=154
<b>Dados demográficos</b>	
Sexo feminino, n (%)	92(59.7)
Idade (anos)	54.64±10.13
Idade ao diagnóstico( anos)	42.27±10.66
Duração do DM conhecida(anos)	12.58±8.39
Anos de estudo	9.43±4.34
Cor auto-declarada (branco/não-branco), n(%)	39.6/60.4
<b>Historia familiar positiva (HF)</b>	
HF de diabetes tipo 2, n(%)	115(74.7)
HF de Obesidade, n (%)	66(42.9)
HF de hipertensão, n (%)	119(77.3)
HF de DAC precoce, n (%)	59(38.3)
HF de doença tireoidiana, n (%)	15(9.7)
<b>Dados antropométricos</b>	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30.63±5.32
PAS (mm Hg)	132.14±15.73
PAD (mm Hg)	78.86±9.77
FC (bpm)	81.08±13.33
cintura (cm)	99.49±11.66
RCQ (cm)	0.97±0.09
<b>Fatores de risco cardiovasculares clássicos</b>	

Hipertensão, n (%)	116(75.3)
Dislipidemia, n (%)	133(86.3)
Tabagismo, n (%)	13(8.4)
Sedentarismo, n (%)	109(70.8)
Consumo de álcool atual, n (%)	63(59.1)
<b>Dados do tratamento</b>	
Insulina basal , n (%)	85(55.6)
Metformina, n (%)	145(94.8)
Estatinas, n (%)	120(77.9)
Antihipertensivos, n (%)	116(75.3)
Aspirina, n (%)	53(35.3)
<b>Complicações crônicas do DM</b>	
Retinopatia, sim, n (%)	51(33.6)
Doença renal crônica (TFG <60ml/min), n (%)	22(14.3)
Neuropatia (sinais ou sintomas), n (%)	75(48.7)
<b>Dados Laboratoriais</b>	
Glicose jejum(mg/dl)	171.90 ± 85.23
HbA1c (%)	8.13 ± 1.76
Colesterol total (mg/dl)	194.20 ± 61.75
Triglicerídeos(mg/dl)	162(41-820)
HDLc (mg/dL)	57.99± 17.98
LDLc (mg/dL)	96.42 ± 41.47
TSH (μUI/mL)	2.13±1.37
T4livre (ng/dL)	1.23 ± 0.17
PCRs (mg/dl)	0.52(0.01-4.29)
Ácido úrico (mg/dL)	6.18±2.24
Albumina (g/dL)	4.73±0.97
Albuminúria (mg/g)	9.87(0.22-374.06)
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	85.67±25.27
<b>Dados da EIMC *</b>	
EIMC direita (mm)	0.665±0.141
EIMC esquerda (mm)	0.660±0.129
EIMC do lado mais acometido (mm)	0.701±0.144
Idade vascular EIMC direita (anos)	54.81±13.95
Idade vascular EIMC esquerda (anos)	54.10±13.55
Idade vascular do lado mais acometido (anos)	58.67±14.04
<b>Escore de risco de Framingham</b>	
ERF	19.50 ±13.29
ERF com a IV( idade vascular)	22.35±17.18

HF = história familiar. DAC = doença arterial coronariana. IMC = índice de massa corporal. PAS = pressão arterial sistólica. PAD = pressão arterial diastólica. FC = frequência cardíaca. RCQ = relação cintura-quadril. TFG = taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula CKD-EPI. HDL = lipoproteína de alta densidade. LDL = lipoproteína de baixa densidade. TSH = hormônio estimulador da tireóide. T4 livre = hormônio da tiroxina livre, PCRus = proteína C reativa. EIMC = espessura íntima média carotídea, ERF = pontuação de risco de Framingham. IV = idade vascular. Os dados são apresentados como média ± DP ou em mediana e intervalo interquartil [IQR]. \* O IMT foi obtido em 152 pacientes.

### 3.2 Visão geral dos dados demográficos e laboratoriais da população estudada estratificada pelo RCV com IC e IV

Os pacientes foram estratificados de acordo com o escore de risco global de Framingham usando a IC e depois a IV em três grupos: baixo, intermediário e alto risco. Apenas 152 pacientes foram submetidos à ultrassonografia para a medida da CIMT. A visão geral desses dados é apresentada nas Tabelas 2 e 3.

As variáveis que apresentaram diferenças clinicamente relevantes entre os pacientes de baixo, médio e alto risco, estratificadas pelo escore de Framingham com a idade cronológica(IC) foram: RCQ, uso de estatinas, T4 livre, triglicerídeos, albumina, TFG e ácido úrico. Após correções para comparações múltiplas, a RCQ e os triglicerídeos apresentaram diferenças entre os grupos de risco intermediário e alto ( $p = 0,031$  e  $0,002$ , respectivamente); TFG e ácido úrico permaneceram diferentes entre os três grupos de risco; e albumina foi diferente entre os grupos de baixo e alto risco ( $p = 0,029$ ). O T4 livre não atingiu um nível de significância para múltiplas comparações ( $p = 0,07$ ). O uso de estatinas foi diferente entre os grupos de baixo e médio risco ( $p = 0,001$ ).

As variáveis que apresentaram diferenças entre os pacientes de baixo, médio e alto risco, estratificadas pelo escore de risco de Framingham com a idade vascular( IV) foram: HbA1c%, triglicerídeos, TFG e ácido úrico. A comparação entre os grupos após correção para comparações múltiplas mostrou que o ácido úrico e os triglicerídeos apresentaram diferenças entre os grupos de risco intermediário e alto ( $p = 0,008$  e  $p = 0,013$ , respectivamente); A TFG foi diferente entre os grupos de baixo e alto risco ( $p = 0,011$ ); e HbA1c% não alcançou um nível de significância para múltiplas comparações ( $p = 0,072$ ).

Tabela 2 - Dados demográficos e laboratoriais estratificados pelo ERF com IC

	<b>ERF com IC</b>			p
	Baixo n=14	Intermediário n=89	Alto n=51	
<b>Dados demográficos</b>				
Duração do diabetes	12.50±11.25	12.66±8.29	12.47±7.84	0.849
Anos de estudo	10.21±3.33	9.51±4.62	9.08±4.11	0.515
HF de DT, n (%)	1(0.6)	12(7.8)	2(1.3)	0.175
HF de DAC ,n(%)	8(5.2)	33(21.4)	18(11.7)	0.308
Retinopatia, sim, n (%)	5(3.3)	29(19.1)	17(11.2)	0.984
<b>Antropometria</b>				
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31.13±4.56	30.61±5.28	30.81±5.65	0.983
CA (cm)	96.78±13.85	98.49±11.22	101.96±11.60	0.413
RCQ (cm)	0.95±0.12	0.96±0.08	1.00±0.11	0.034
<b>FR clássicos</b>				
Sedentarismo , n (%)	8(5.2)	64(41.6)	37(24.0)	0.499
<b>Treatmento</b>				
Aspirina, n (%)	3(2.0)	29(19.3)	21(14.0)	0.319
Estatinas, n (%)	4(2.6)	71(47.3)	44(29.3)	0.001
Insulina basal , n (%)	10(6.5)	49(32.1)	26(17.0)	0.429
<b>Dados laboratoriais</b>				
PCRus (mg/dl)	0.48(0.01-2.67)	0.30(0.01-4.29)	0.30(0.01-2.27)	0.375
HbA1c (%)	8.66±2.96	7.95±1.49	8.28±1.75	0.748
TSH (µUI/mL)	1.89±1,00	1.95±1.18	2.53±1.67	0.234
T4livre (ng/dL)	1.23±0.17	1.21±0.176	1.28±0.154	0.044
Triglicerídeos (mg/dl)	151(41-480)	151(42-820)	241(61-731)	0.005
Albumina (g/dL)	4.29±0.65	4.64±0.95	5.01±1.02	0.005
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	107.66±32.24	87.51±23.59	76.41±21.81	0.002
Ácido úrico(mg/dl)	5.24±2.00	5.77±1.94	7.15±2.49	0.001
Albuminúria (mg/g)	14.82(1.54-181.81)	8.05(0.22-374.06)	10.48(2.27-249.66)	0.151
<b>EIMC*</b>				
EIM pior lado	0.585±0.069	0.682±0.122	0.768±0.166	

ERF = escore de risco de Framingham. IC = idade cronológica. HF = história familiar. DT = doença da tireóide. DAC = doença arterial coronariana. IMC = índice de massa corporal. RCQ = razão cintura-quadril. FR = fatores de risco. PCRus = proteína C reativa. TSH = hormônio estimulador da tireóide. T4 livre = hormônio tiroxina livre. TFG = taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula CKD-EPI. EIMC = espessura íntima-média carotídea. Os dados são apresentados em média ± DP ou em mediana e intervalo interquartil [IQR]. \* EIMC foi obtida em 152 pacientes.

Tabela 3 - Dados demográficos e laboratoriais estratificados pelo ERF com IV

	ERF com IV			p
	Baixo n= 14	Intermediário n=75	Alto n= 63	
<b>Dados demográficos</b>				
Duração do diabetes	10.86±7.37	13.80±8.97	11.67±7.89	0.308
Anos de estudo	10.71±3.56	9.39±4.47	9.21±4.39	0.313
HF de DT, n (%)	1(0.6)	6(3.9)	8(5.3)	0.613
HF de DAC ,n(%)	5(3.3)	24(15.8)	30(19.7)	0.167
Retinopatia, sim, n (%)	3(2.0)	32(21.3)	16(10.7)	0.059
<b>Antropometria</b>				
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30.57±4.76	30.70±5.06	30.34±5.42	0.679
CA (cm)	95.78±8.97	99.31±11.37	99.93±11.47	0.517
RCQ (cm)	0.92±0.06	0.97±0.09	0.98±0.101	0.164
<b>FR clássicos</b>				
Sedentarismo , n (%)	8(5.3)	59(38.8)	41(27.0)	0.104
<b>Treatmento</b>				
Aspirina, n (%)	4(2.7)	27(18.2)	22(14.9)	0.833
Estatinas, n (%)	8(5.4)	57(38.5)	52(35.1)	0.064
Insulina basal , n (%)	6(4.0)	49(32.5)	29(19.2)	0.056
<b>Dados laboratoriais</b>				
PCRus (mg/dl)	0.28(0.01-4.29)	0.39(0.01-3.48)	0.37(0.01-1.57)	0.475
HbA1c (%)	7.18±0.758	8.39±1.86	7.95±1.64	0.045
TSH (μUI/mL)	1.68±0.91	2.02±1.37	2.31±1.38	0.105
T4livre (ng/dL)	1.27±0.13	1.23±0.17	1.23±0.17	0.693
Triglicerídeos (mg/dl)	137(41-308)	151(46-731)	231(52-820)	0.007
Albumina (g/dL)	4.48±0.694	4.61±0.931	4.92±1.05	0.059
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	100.0±24.96	88.77±27.05	78.79±20.67	0.007
Ácido úrico(mg/dl)	5.71±1.70	5.72±2.19	6.76±2.27	0.006
Albuminúria (mg/g)	6.6(1.54-25.0)	238.3)	374.0)	0.445
<b>EIMC*</b>				
EIM pior lado	0.54±0.057	0.63±0.068	0.81±0.138	

ERF = escore de risco de Framingham. IC = idade cronológica. HF = história familiar. DT = doença da tireóide. DAC = doença arterial coronariana. IMC = índice de massa corporal. RCQ = razão cintura-quadril. FR = fatores de risco. PCRus = proteína C reativa. TSH = hormônio estimulador da tireóide. T4 livre = hormônio tiroxina livre. TFG = taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula CKD-EPI. EIMC = espessura íntima-média carotídea. Os dados são apresentados em média ± DP ou em mediana e intervalo interquartil [IQR]. \* EIMC foi obtida em 152 pacientes.

### 3.3 Visão geral dos dados demográficos e laboratoriais da população estudada após reclassificação utilizando os dois escores calculados

Noventa e oito dos 152 (64,47%) pacientes apresentaram o risco cardiovascular concordante em ambos os escores (n = 7 (7,14%) em baixo risco, n = 55 (56,12%) em risco intermediário, n = 36 (36,73%) em alto risco ; p <0,001). Um total de 54 (35,52%) pacientes em todas as categorias de risco foram reclassificados. Vinte (13,15%) pacientes tiveram o risco reduzido e 34 (22,36%) tiveram o risco aumentado após a substituição da IC pela IV. Entre os 14 pacientes que estavam na categoria de baixo risco, sete (50%) foram reclassificados para risco intermediário. Dos oitenta e nove pacientes que estavam na categoria de risco intermediário, sete foram reclassificados para a categoria de baixo risco e 27 foram reclassificados para a categoria de alto risco. Entre os 51 pacientes da categoria de alto risco, 13 foram reclassificados para risco intermediário. Nenhum paciente deste grupo foi classificado como de baixo risco.

Trinta mulheres (32,96%) tiveram seu risco reclassificado, sendo 21 (70%) para uma classe de maior risco e nove (30%) para uma classe de menor risco. Entre os homens, 24 (39,34%) tiveram seu risco reclassificado: 13 (54,16%) reclassificaram para uma classe de maior risco e 11 (45,83%) para uma classe de menor risco. Não observamos diferença entre os sexos na reclassificação do risco (p = 0,26). A mediana da diferença entre idade vascular e idade cronológica de homens e mulheres (mediana e intervalo interquartil [IQR]) foi semelhante: 3,44 (-24,11 a 30,00) e 2,43 (-21,57 a 42,80), respectivamente.

Em relação ao percentual de variação no risco cardiovascular, observamos que 98 (64,5%) de todos os pacientes apresentaram essa variação tanto para o aumento quanto para a diminuição do risco cardiovascular. Os homens apresentaram variação percentual de risco de 27% (n = 41) e no sexo feminino uma variação percentual de risco de 37,6% (n = 57), sem diferença entre os sexos.

### **3.4 Visão geral dos dados demográficos e laboratoriais da população estudada, considerando o risco de mudança de categoria**

Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o risco de mudança de categoria: manutenção, aumento e diminuição. O grupo de manutenção n = 98 (64,5%) incluiu os pacientes que apresentaram risco concordante em ambos os escores. O grupo de redução n = 20 (13,1%) incluiu pacientes com risco reduzido: intermediário para baixo ou alto para intermediário. O grupo de aumento n = 34 (22,4%) incluiu pacientes que aumentaram o risco de baixo para intermediário ou intermediário para alto. Nenhuma variável sociodemográfica, clínica ou laboratorial esteve associada à mudança de risco. A visão geral desses dados é apresentada na Tabela 4.



Tabela 4 - Dados de mudança de risco

<b>Dados demográficos</b>	Manutenção	Aumento	Redução	p
Duração do diabetes	n= 98	n=20	n=34	
Anos de estudo	13.27±8.79	12.10±6.06	11.18±8.55	0.416
HF de DT, n (%)	9.71±4.57	8.85±3.58	8.97±4.17	0.435
HF de DAC ,n(%)	7(4.6)	1(0.7)	7(4.6)	0.057
Retinopatia, sim, n (%)	38(25.0)	3(1.9)	18(11.8)	0.022
<b>Antropometria</b>				
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30.46±5.09	31.15±5.04	30.38±5.52	0.664
CA (cm)	98.89±10.99	101.2±8.54	99.11±13.21	0.745
RCQ (cm)	0.96±0.099	0.99±0.097	0.97±0.09	0.314
<b>FR clássicos</b>				
Sedentarismo , n (%)	69(45.4)	17(11.2)	22(14.5)	0.276
<b>Treatmento</b>				
Aspirina, n (%)	35(23.6)	9(6.1)	9(6.1)	0.401
Estatinas, n (%)	79(53.4)	16(10.8)	22(14.9)	0.133
Insulina basal , n (%)	56(31.7)	10(6.6)	18(11.9)	0.767
<b>Dados Laboratoriais</b>				
PCRus (mg/dl)	0.34(0.01-3.48)	0.21(0.01-4.29)	0.28(0.01-2.60)	0.347
HbA1c (%)	8.05±1.56	8.08±1.46	8.23±2.26	0.881
TSH (μUI/mL)	2.11±1.48	2.19±1.40	2.09±0.83	0.545
T4livre (ng/dL)	1.25±0.17	1.28±0.14	1.17±0.17	0.015
Triglicerídeos (mg/dl)	155(41-694)	160(74-731)	171(49-820)	0.728
Albumina (g/dL)	4.77±1.01	4.70±0.80	4.60±0.95	0.703
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	85.03±24.09	83.61±26.06	88.72±27.89	0.929
Ácido úrico(mg/dl)	6.10±2.25	6.64±2.43	6.00±2.05	0.697
Albuminúria (mg/g)	8.69(1.17-249.6)	14.64(1.84-238.37)	12.09(0.22-374.06)	0.612
<b>EIMC*</b>				
EIMC pior lado	0.70±0.145	0.58±0.077	0.77±0.129	
Idade vascular	58.27±12.93	45.15±7.31	67.81±13.53	
<b>Complicações crônicas do DM</b>				
Retinopatia, sim, n (%)	36(24.0)	7(4.7)	8(5.3)	0.401

ERF = escore de risco de Framingham. IC = idade cronológica. HF = história familiar. DT = doença da tireóide. DAC = doença arterial coronariana. IMC = índice de massa corporal. RCQ = razão cintura-quadril. FR= fatores de risco. PCRus = proteína C reativa. TSH = hormônio estimulador da tireóide. T4 livre = hormônio tiroxina livre. TFG = taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula CKD-EPI. EIMC = espessura íntima-média carotídea. Os dados são apresentados em média ± DP ou em mediana e intervalo interquartil [IQR]. \* EIMC foi obtida em 152 pacientes.

Para analisar as variáveis relacionadas às diferentes categorias de reclassificação do risco cardiovascular, foi utilizado o modelo de regressão logística multinomial. Uma regressão logística multinomial simples foi realizada com todas as variáveis inicialmente. Os resultados são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5 - Regressão logística multinomial simples

	Aumento			Redução		
	RRR	95% CI	p	RRR	95% CI	p
<b>Dados demográficos</b>						
Duração do diabetes	0.97	0.92-1.02	0.216	0.98	0.93-1.04	0.579
Anos de estudo	0.96	0.87-1.06	0.397	0.95	0.84-1.07	0.425
HF de DT, n (%)	3.37	1.09-10.46	0.035	0.68	0.08-5.89	0.729
HF de DAC ,n(%)	1.78	0.81-3.9	0.152	0.28	0.08-1.02	0.052
Retinopatia, sim, n (%)	1.84	0.75-4.52	0.18	1.1	0.0-4.3	0.858
<b>Antropometria</b>						
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1	0.92-1.08	0.938	1.03	0.94-1.13	0.584
CA (cm)	1	0.97-1.04	0.923	1.02	0.98-1.07	0.399
RCQ (cm)	2.64	0.05-147.77	0.635	13.39	0.15-1209.04	0.258
<b>FR clássicos</b>						
Sedentarismo , n (%)	0.77	0.34-1.76	0.536	2.38	0.65-8.75	0.191
<b>Treatmento</b>						
Aspirina, n (%)	1.56	0.65-3.72	0.32	0.71	0.27-1.89	0.496
Estatinas, n (%)	2.47	1.1-6.08	0.049	1.23	0.36-4.16	0.735
Insulina basal , n (%)	0.82	0.38-1.81	0.627	0.73	0.28-1.92	0.526
<b>Dados Laboratoriais</b>						
PCRus (mg/dl)	0.72	0.33-1.54	0.395	1.27	0.67-2.4	0.467
HbA1c (%)	1.06	0.84-1.33	0.624	1.01	0.76-1.35	0.942
TSH (μUI/mL)	0.99	0.74-1.33	0.957	1.03	0.73-1.46	0.85
T4livre (ng/dL)	0.07	0.01-0.79	0.031	2.79	0.16-48.97	0.483
Triglicerídeos (mg/dl)	1	1	0.326	1	1.0-1.0	0.987
Albumina (g/dL)	0.82	0.53-1.26	0.363	0.93	0.56-1.53	0.764
TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	1.01	0.99-1.02	0.461	1	0.98-1.02	0.816
Ácido úrico(mg/dl)	0.98	0.82-1.17	0.829	1.11	0.91-1.36	0.325
Albuminúria (mg/g)	1.01	1.0- 1.01	0.026	1.01	1-1.01	0.126

ERF = escore de risco de Framingham. IC = idade cronológica. HF = história familiar. DT = doença da tireóide. DAC = doença arterial coronariana. IMC = índice de massa corporal. RCQ = razão cintura-quadril. FR= fatores de risco. PCRus = proteína C reativa. TSH = hormônio estimulador da tireóide. T4 livre = hormônio tiroxina livre. TFG = taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula CKD-EPI. EIMC = espessura íntima-média carotídea. Os dados são apresentados em média ± DP ou em mediana e intervalo interquartil [IQR].

As variáveis selecionadas para o modelo final foram: HF para DAC prematura, HF de doença conhecida da tireóide, retinopatia, uso de estatinas, T4 livre, albuminúria e sedentarismo. O modelo final é demonstrado na Tabela 6.

Tabela 6 - Regressão logística multinomial múltipla

	<b>Aumento</b>				<b>Redução</b>			
	beta	RRR	95% CI	p	beta	RRR	95% CI	p
HF de DAC precoce	0.892	2.44	1.012-5.881	0.046	-1.421	0.241	0.063-0.913	0.036
HF de DT	1.656	5.243	1.480-18.563	0.01	-0.551	0.576	0.062-5.307	0.626
Uso de estatinas	1.086	2.964	1.128-7.792	0.027	0.291	1.338	0.383-4.669	0.647
T4livre	-3.434	0.032	0.002-0.432	0.009	1.935	6.928	0.289- 166.02	0.232

HF= história familiar. DAC= doença arterial coronariana. DT= doença tireoidiana.

## 4 DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstrou que o uso da CIMT para o cálculo da VA permitiu a reclassificação de risco em 54 (35,5%) dos 152 pacientes assintomáticos com DM2 em todas as categorias de risco. A reclassificação para um grupo de maior risco foi associada à HF de DAC prematura, HF para doença da tireóide, uso de estatinas e T4 livre. Nenhuma das variáveis associadas ao controle glicêmico influenciou a reclassificação do risco cardiovascular

A EIMC pode ser considerada um marcador substituto da aterosclerose subclínica e é amplamente utilizada para melhorar a precisão na estratificação do risco cardiovascular (18). É uma técnica não invasiva e de fácil execução, em comparação com outras técnicas utilizadas para identificar a aterosclerose subclínica. Em vista da heterogeneidade dos pacientes com DM2, observa-se uma grande variedade de desfechos cardiovasculares. A idade vascular (IV), também conhecida como idade cardíaca, idade arterial ou idade do coração, é um conceito que supõe que a conversão da idade cronológica (IC) em IV derivada de dados de imagem vascular levaria a um refinamento do RCV individual (19). Embora nosso estudo seja transversal, a reclassificação dos pacientes para uma categoria de maior risco usando a IV, demonstra uma melhora na estratificação de risco e possivelmente um tratamento mais preciso na prática clínica de rotina. O refinamento do risco cardiovascular usando a IV pode ser avaliado em pacientes com e sem DM. O estudo de *Adolphe et al.* (19), onde o uso da IV permitiu alterar a previsão do RCV em pacientes multiétnicos e o estudo de *Groenlândia P et al* (20) demonstrou que o uso da IV derivada da espessura intima media carotídea promove um aumento de 4-5 vezes no RCV e de eventos cerebrovasculares em relação ao risco coronariano clássico em indivíduos sem diabetes. Eles consideraram a IV uma medida biológica mais relevante que a IC. Em pacientes com DM2, estudos anteriores (21,22) demonstraram que a combinação do escore de Framingham e da EIM proporcionou maior poder preditivo de eventos cardiovasculares em comparação ao uso do escore de risco de Framingham sozinho, incluindo pacientes assintomáticos. Nesses estudos, o aumento da EIMC foi associado a uma maior incidência de eventos cardiovasculares nas populações de base e em pacientes com DM (21). Mesmo em pacientes com DM1, o uso da idade da IV pode contribuir para a identificação de alto risco de DCV (23), embora o curso da doença cardiovascular seja diferente quando comparado ao DM2.

No entanto, existem controvérsias em estudos que utilizam EIMC para detecção de aterosclerose subclínica. Na metanálise do estudo USE-IMT (24), os autores não observaram melhora na precisão da previsão de risco em pacientes com DM quando a medida da média EIM comum foi adicionada ao escore de risco de Framingham. No entanto, eles apontam que houve algumas limitações em seu estudo, tais como: definição de DM, duração, gravidade da doença e uso de medicamentos nas várias coortes analisadas. No estudo de *Yeboah J et al.*, combinando dados de pacientes DM2 sem DCV clínica e com o Estudo Multiétnico de Aterosclerose (MESA) mais o estudo de *Heinz Nixdorf Recall*, a EIMC não era um preditor independente para o estimador de risco de doença coronariana, mas esse fato foi observado com o exame de escore de cálcio coronariano (ECC). O ECC foi capaz de prever melhor a DAC em comparação com outros marcadores subclínicos no DM2. (25)

Um outro ponto a considerar é sobre a realização de testes cardiovasculares na avaliação de pacientes com diabetes. As Diretrizes Brasileiras para a Prevenção de Doenças Cardiovasculares no Diabetes de 2017 (25) recomendam que o ECG de repouso seja realizado anualmente em todos os pacientes com diabetes, mesmo que assintomáticos, devido ao seu baixo custo e risco. Em nosso estudo, identificamos em 8,1% dos pacientes a presença de alterações eletrocardiográficas sugestivas de doença coronariana isquêmica. Mesmo todos os pacientes eram assintomáticos e responderam negativamente ao questionário de Rose. Esses pacientes apresentavam média de EIMC de 0,806 mm e foram classificados como grupo de alto risco, de acordo com os escores de Framingham. (Dados não mostrados).

Nosso estudo demonstrou que a HF positiva de DAC prematura estava associada à reclassificação dos pacientes para uma classe de maior risco. Esses dados estão de acordo com o estudo de *Wang et al.* (26), que mostraram que a aterosclerose subclínica, avaliada nas artérias carótidas, foi mais prevalente em indivíduos com histórico familiar de doença coronariana. A DAC dos pais em idade prematura pode identificar um subgrupo com um forte agrupamento familiar de doenças vasculares. (27) De acordo com o consenso da ASE (18), pacientes com HF de DAC prematura também devem ser considerados para o ultrassom carotídeo para medição da EIMC e detecção de placas.

Outra associação foi com a HF da doença da tireóide, embora menos prevalente, foi associada à mudança para uma classe de maior risco. No entanto, considerando a amplitude do intervalo de confiança (31) e os dados relevantes ausentes na literatura para corroborar essa associação, são necessários mais estudos para avaliar a influência da HF da doença tireoidiana na estratificação da DCV. A HF da doença tireoidiana é melhor documentada nos casos de câncer de tireóide diferenciado (DTC), que são principalmente esporádicos. Nessa

condição, a HF da doença da tireóide também é considerada um fator de risco para tumores familiares e pode representar 5% a 15% dos casos. (28) Apesar disso, é importante enfatizar que tanto a HF da DAC quanto a HF da doença da tireoide foram autorreferidas.

O aumento do T4 livre dentro da faixa normal foi associado a uma menor chance de classificação no grupo de aumento de risco. Esse foi um resultado inesperado, uma vez que o aumento do T4 livre não foi associado a uma alteração nos níveis de TSH. Comparado com os níveis séricos de TSH, o T3 livre e o T4 livre são menos sensíveis e específicos no diagnóstico de distúrbios da tireóide. As medições isoladas de T3livre e T4livre são incapazes de diagnosticar distúrbios subclínicos da tireóide. (34) Considerando a função tireoidiana, quase 6% da população estudada apresentou hipotireoidismo subclínico, mesmo considerando os critérios de exclusão do estudo (dados não mostrados). No entanto, nenhum apresentou valores de TSH superiores a 10 mUI / L, o que está relacionado ao aumento do risco de DCV, de acordo com estudos anteriores (29,30). Em vista de pacientes com DM2 sem evidência de doença da tireóide, *Giandalia A et al.* (31) demonstraram que valores mais altos de TSH dentro da faixa normal eram mais frequentes em mulheres e pacientes mais jovens e estavam associados à obesidade visceral e maiores concentrações de triglicédeos - dois fatores de risco bem conhecidos de DCV, embora neste estudo, nenhum resultado CV tenha sido avaliado. Considerando a EIMC e a função tireoidiana, no estudo Elsa Brasil (32), após um ajuste multivariado para fatores sociodemográficos e de RCV, o hipotireoidismo subclínico foi associado a valores mais altos de EIMC, usando sujeitos eutireóides como referência. No entanto, em outros estudos, os autores observaram que o hormônio tireoidiano não era preditivo de aterosclerose carotídea quando ajustado para fatores de confusão (33), e não foi observada relação significativa entre a EIMC e os níveis séricos de TSH em indivíduos normais que não usavam tiroxina (34) . Mais estudos devem ser realizados para avaliar a associação entre disfunção tireoidiana subclínica e aterosclerose subclínica medida pela EIMC.

Apesar de não ter entrado no modelo final, possivelmente devido ao grande número de pacientes sem ou com retinopatia leve em nosso estudo, a retinopatia diabética, principalmente proliferativa e não proliferativa, grave ou moderada, tem sido considerada um preditor de risco para DCV em pacientes com DM (35).

O uso de estatinas em nosso estudo foi relacionado ao risco de reclassificação para uma classe mais alta de RCV. Embora controverso, o uso de estatinas sugere que esses pacientes já apresentam um aumento do risco cardiovascular. Mesmo assim, em um estudo (34), os autores demonstraram que cada redução de 10% no LDL-C foi estimada em reduzir a

EIM em 0,73% ao ano (IC95%, 0,27 a 1,19), o uso de estatinas não foi suficiente para impedir a reclassificação para um grupo de maior risco cardiovascular em nossa população de pacientes com DM2 assintomático. Apenas 40,3% dos pacientes estavam dentro da meta de LDL recomendada para pacientes de alto risco, de acordo com as atuais diretrizes brasileiras de prevenção de risco cardiovascular. (36)

### Limitações do Estudo

Algumas limitações deste estudo devem ser mencionadas. Os pacientes foram recrutados em um único centro de atendimento terciário, com validade apenas interna. Apenas uma amostra de TSH / T4 livre foi coletada para a determinação da função tireoidiana, entretanto em outros estudos que avaliaram a função tireoidiana isso também ocorra (35). Outra limitação potencial foi a dependência de HF autorreferida de DAC prematura e de doença da tireóide, embora a maioria dos estudos tenha abordado isso da mesma maneira (28). A variação do risco cardiovascular em 5% para homens e 2,5% para mulheres também pode ser considerada uma limitação, pois não foram encontrados dados na literatura para validar essa variação. Além disso, considerando que o nosso estudo foi transversal, não foi possível estabelecer a relação causal entre as variáveis estudadas e o RCV estimada pela IC ou IV. Nenhum outro método não invasivo foi utilizado para comparar a idade vascular com a idade cronológica.

## CONCLUSÃO

Em nosso estudo, o uso da EIMC para determinar a IV permite a reclassificação do risco cardiovascular em pacientes com DM2 assintomáticos. As variáveis preditoras associadas à reclassificação para uma categoria de maior risco foram: HF de DAC prematura, HF de doença tireoidiana conhecida, uso de estatinas e T4 livre. Como a medida da EIMC é fácil de executar e acessível, esse exame pode ser incorporado à prática clínica de rotina. No entanto, mais estudos prospectivos devem ser realizados para avaliar a função da tireoide como marcador de risco CV e estabelecer os valores preditivos da EIMC como marcador subclínico da aterosclerose nos resultados cardiovasculares em pacientes assintomáticos com DM2.



## REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. Diabetes Care. janeiro de 2018;41(Supplement 1):S86–104.
2. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 23 de julho de 1998;339(4):229–34.
3. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *European Heart Journal*. 13 de março de 2008;29(18):2244–51.
4. UK prospective diabetes study group: UK prospective Diabetes Study( UKPDS) VIII: study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991;34:877–90.
5. Greenland P, Smith Jr SC, Grundy SM. Improving Coronary Heart Disease Risk Assessment in Asymptomatic People: Role of Traditional Risk Factors and Noninvasive Cardiovascular Tests. *Circulation*. 9 de outubro de 2001;104(15):1863–7.
6. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 12 de fevereiro de 2008;117(6):743–53.
7. 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*. dezembro de 1986;74(6):1399–406.
8. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, 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 Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography*. fevereiro de 2008;21(2):93–111.
9. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011). *Cerebrovascular Diseases*. 2012;34(4):290–6.
10. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GBJ, McPherson R, et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canadian Journal of Cardiology*. fevereiro de 2013;29(2):151–67.
11. Groenewegen K, den Ruijter H, Pasterkamp G, Polak J, Bots M, Peters SA. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts,

- definitions, and clinical applications. *European Journal of Preventive Cardiology*. fevereiro de 2016;23(3):264–74.
12. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann S, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: Integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment: Vascular age: Integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clinical Cardiology*. julho de 2004;27(7):388–92.
  13. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*. 1993;24(9):1297–1304.
  14. NATIONALINSTITUTESOFH E. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol Program in Adults. [Internet]. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012 [citado 28 de março de 2016]. Disponível em: [http://www.molinahealthcare.com/providers/wa/medicaid/resource/PDF/health\\_wa\\_CholesterolCPG.pdf](http://www.molinahealthcare.com/providers/wa/medicaid/resource/PDF/health_wa_CholesterolCPG.pdf)
  15. Abdu TAM, Elhadd T, Pfeifer M, Clayton RN. Endothelial dysfunction in endocrine disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 12(6):257–65.
  16. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in Lipoprotein(a) Levels in Overt and Subclinical Hypothyroidism Before and During Treatment. *Thyroid*. 1º de setembro de 2000;10(9):803–8.
  17. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study. *Journal of Internal Medicine*. julho de 2006;260(1):53–61.
  18. Vierhapper H, Nardi A, Grösser P, Raber W, Gessl A. Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 1º de novembro de 2000;10(11):981–4.
  19. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The Relationship between Thyrotropin and Low Density Lipoprotein Cholesterol Is Modified by Insulin Sensitivity in Healthy Euthyroid Subjects 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(3):1206–1211.
  20. Sun X, Sun Y, Li W-C, Chen C-Y, Chiu Y-H, Chien H-Y, et al. Association of Thyroid-stimulating Hormone and Cardiovascular Risk Factors. *Internal Medicine*. 2015;54(20):2537–2544.
  21. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clinical Endocrinology*. 1º de novembro de 2003;59(5):607–12.
  22. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, et al. Change in von Willebrand factor and carotid intima-media thickness in hypothyroid patients with normal thyroid function after levothyroxine replacement therapy. *European journal of endocrinology*. 2004;150(2):125–131.

23. Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Usa T, et al. Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects. *Atherosclerosis*. 204(2):e77–81.
24. Bastos M-S, Lotufo PA, Whitaker AL, Bensenor IM. Validation of the short-version of Rose angina questionnaire in Brazil. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2012;99(5):1056–1059.
25. Yeboah J, Erbel R, Delaney JC, Nance R, Guo M, Bertoni AG, et al. Development of a new diabetes risk prediction tool for incident coronary heart disease events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis*. outubro de 2014;236(2):411–7.
26. Wang TJ, Nam B-H, D'Agostino RB, Wolf PA, Lloyd-Jones DM, MacRae CA, et al. Carotid Intima-Media Thickness Is Associated With Premature Parental Coronary Heart Disease: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 5 de agosto de 2003;108(5):572–6.
27. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 16 de maio de 2001;285(19):2486–97.
28. Kust D, Staničić J, Mateša N. Bethesda thyroid categories and family history of thyroid disease. *Clinical Endocrinology*. março de 2018;88(3):468–72.
29. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Archives of Internal Medicine*. 28 de novembro de 2005;165(21):2467.
30. Rodondi N, den Elzen WPJ, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA*. 22 de setembro de 2010;304(12):1365.
31. Giandalia A, Russo GT, Romeo EL, Alibrandi A, Villari P, Mirto AA, et al. Influence of high-normal serum TSH levels on major cardiovascular risk factors and Visceral Adiposity Index in euthyroid type 2 diabetic subjects. *Endocrine*. setembro de 2014;47(1):152–60.
32. Bensenor IM. Thyroid disorders in Brazil: the contribution of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [Internet]. 14 de fevereiro de 2019 [citado 28 de maio de 2019];52(2). Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2019000200303&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2019000200303&lng=en&tlng=en)
33. Delitala AP, Filigheddu F, Orrù M, AlGhatrif M, Steri M, Pilia MG, et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. dezembro de 2015;25(12):1104–10.

34. Jorde R, Joakimsen O, Stensland E, Mathiesen EB. Lack of Significant Association between Intima-Media Thickness in the Carotid Artery and Serum TSH Level. The Tromsø Study. *Thyroid*. janeiro de 2008;18(1):21–5.
35. Avogaro A, Fadini GP. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. *International Journal of Cardiology* [Internet]. fevereiro de 2019 [citado 28 de maio de 2019]; Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016752731836875X>
36. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetology & Metabolic Syndrome* [Internet]. dezembro de 2017 [citado 28 de maio de 2019];9(1). Disponível em: <http://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-017-0251-z>