Lucíola Maria Lopes Crisostomo

**Análise da resposta vasomotora e
parâmetros metabólicos em idosos
“saudáveis” ao uso de estatina**

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. Protásio Lemos da Luz

São Paulo

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Crisostomo, Luciola Maria Lopes

Análise da resposta vasomotora e parâmetros metabólicos em idosos
“saudáveis” ao uso de estatina / Luciola Maria Lopes Crisostomo. -- São Paulo,
2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Protásio Lemos da Luz.

Descritores: 1.Endotélio/ultrasonografia 2.Inibidores de hidroximetilglutaril-Co A
redutases 3.Proteína C-reativa 4.Lipídeos 5.Idoso

USP/FM/SBD-123/07

“Humanity needs practical men, who get the most out of their work, and, without forgetting the general good, safeguard their own interests. But humanity also needs dreamers, for whom the disinterested development of an enterprise is so captivating that it becomes impossible for them to devote their care to their own material profit.”

(Marie Curie “1867 – 1934”)

*A meus filhos Arthur e Bernardo
e a meu marido Antonio Crisostomo.*

*A meu pai Onajar
e à minha mãe Maria Eufrásia
(in memoriam)*

Às minhas tias Dilma e Letícia

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a todos que, com sua colaboração, tornaram possível a realização deste trabalho.

Ao Professor Dr. **Protásio Lemos da Luz**, por ter aceito ser meu orientador no doutorado e, com a postura dos grandes mestres, orientou este trabalho desde a fase de projeto à elaboração final. Também pelo convívio grandioso em exemplos e ensinamentos.

Ao Professor Dr. **Carlos Alfredo Marcílio de Souza**, meu mentor nos caminhos para o doutorado, pelo apoio, incentivo e inspiração que sempre me transmitiu. Também pelo convívio enriquecedor e partilha no desempenho de nossas atividades na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Ao Professor Dr. **Humberto de Castro Lima** e à Professora Dra. **Maria Luiza Carvalho Soliani** que, à frente da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências e da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, estimulam e apóiam seus docentes no progresso acadêmico.

Ao Professor Dr. **Bernardo Galvão de Castro Filho**, pelo convívio enriquecedor no desempenho de nossos trabalhos na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Aos Professores participantes da Banca de Qualificação – Professora Dra. **Maria Helena Catelli de Carvalho**, Professor Dr. **Carlos Vicente Serrano Junior** e Professor Dr. **Raul Dias dos Santos Filho**, pelas valiosas críticas e sugestões.

À **Universidade de São Paulo** que, com seus programas de Pós-graduação, contribui para a formação de Doutores em nosso país.

Aos **Professores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, em especial aqueles com quem tive o privilégio de ser aluna nas disciplinas da Pós-graduação.

Ao **Laboratório de Função Endotelial (Reatividade Vascular) do Departamento de Aterosclerose do InCor**, onde tive treinamento para a realização dos exames de função vasomotora com a Dra. **Silmara Regina Coimbra** e a enfermeira **Marisa Fernandes da Silva Goes**.

Meu especial agradecimento à enfermeira **Marisa Fernandes da Silva Goes**, pela boa vontade, paciência e rigor técnico na realização de todas as medidas das artérias. Não esquecerei a recepção fraterna em todas as minhas viagens a São Paulo, também para este fim, a permissão para que eu acompanhasse as “leituras das fitas de VCR”, por todas as vezes quando nos dávamos conta que adentrávamos a noite ao terminarmos as medidas.

Ao Professor Dr. **Antônio Carlos Palandri Chagas**, pelo convívio no Departamento de Aterosclerose do InCor durante o período de meu doutorado, pelos cumprimentos gentis e sempre com um sorriso.

Às alunas do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, bolsistas de iniciação científica (FAPESB), **Naíla Nunes Oliveira**, **Mariana Leite Xavier** e **Lílian Lacerda Leal**, pela importante colaboração no desenvolvimento deste trabalho, especialmente na fase de coleta de dados. Também a **Mariana Miranda Maciel** aluna do curso de Farmácia da UFBA.

À **Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências**, companheiros da Semiologia II e da Pós-graduação, pelo convívio enriquecedor e compreensão.

Ao **Laboratório Spalazanni** em Salvador - BA, por realizar gratuitamente todas as dosagens desta pesquisa sempre com interesse, rigor técnico, zelo e obediência ao protocolo da pesquisa.

À **Clínica Echson** em Salvador – BA, por ceder um de seus laboratórios com a finalidade de realização dos exames desta pesquisa; às funcionárias **Iraci Mariano** e **Ana Lúcia do Nascimento** pelo apoio aos pacientes desta pesquisa, e à Dra. **Ana Teresa Oliveira** pela importante colaboração durante minhas freqüentes ausências.

Ao Professor Dr. **Carlos Mauricio Cardeal Mendes**, pela colaboração nas análises estatísticas, especialmente a análise estratificada.

Ao Professor Dr. **Nelson Fernandes Oliveira**, pela colaboração nas análises estatísticas, especialmente na randomização.

Ao Professor Dr. **Wilson Saback Junior**, pela elaboração gratuita, na Pharmacia Bioethica – Laboratório de Manipulação em Salvador – BA, das apresentações do Placebo e Atorvastatina.

Aos **Professores, médicos, pós-graduandos e secretárias** do **Departamento de Aterosclerose do InCor – HC – FAMUSP**, pelo trabalho junto ao departamento, pelo convívio e experiências adquiridas.

Às **Secretárias da Pós-graduação** – Programa de Cardiologia; a todos os **funcionários do InCor – HC – FAMUSP**; ao serviço de **Biblioteca e Documentação da FAMUSP** em especial à bibliotecária Sra. **Marinalva de S. Aragão**, pelo trabalho fundamental.

Ao **Abrigo do Salvador**, ao **Abrigo Dom Pedro II**, ao **IAC (Instituto de Ação Comunitária de Salvador)** e à **Casa da Fraternidade** – Salvador – BA, pelo acolhimento e permissão para a participação dos idosos nesta pesquisa, a partir do conhecimento do projeto, aprovações dos comitês de ética em pesquisa, encaminhamentos formais e consentimento dos idosos.

A Dr. **José Aníbal Freire**, à Dra. **Solange M. Sampaio e Silva** e Dr. **Arnaldo Santana**, à Sra. **Vânia Martins** e à Sra. **Ana Valéria Souza dos Santos**, pelo apoio e cooperação fundamentais para o acesso e seleção dos idosos.

Aos médicos e amigos – Dra. **Marília Bastos Sampaio Correia**, Dr. **Antonio Carlos Silva Santos Jr.**, Dra. **Josecy Peixoto**, Dra. **Aline Guimarães** e Dr. **José Galdino**, pela boa vontade em tentarem auxiliar na seleção dos idosos no início da pesquisa.

Aos **Laboratórios Pfizer** – Indústria Brasileira, pela doação de amostras de atorvastatina 20 mg para uso nesta pesquisa.

A meu marido **Antonio Crisostomo** e a meus filhos **Arthur** e **Bernardo**, pelo irrestrito apoio, pelos ombros e ouvidos, pela partilha das angústias e conquistas, pela compreensão das interferências em nossa vida familiar, decorrentes das atividades do doutorado, por me confortarem e por estarem presentes em todos os momentos...

Aos **Idosos** participantes desta pesquisa, mais que colaboração à construção do conhecimento; com cada um, aprendi novas e ricas lições, fiz bons amigos e levo eternas lembranças.

A **DEUS** Pai infinitamente misericordioso e bom.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	xi
LISTA DE FIGURAS	xiv
LISTA DE TABELAS.....	xvi
RESUMO	xvii
SUMMARY	xviii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Envelhecimento.....	1
1.2 Envelhecimento e Doença Cardiovascular.....	3
1.3 Endotélio, Aterosclerose e Envelhecimento	5
1.4 Endotélio, Aterosclerose e Lípides	9
1.5 Avaliação da Função Endotelial.....	14
1.6 Dislipidemia em Idosos e Estatinas.....	17
2. OBJETIVOS	26
2.1 Geral.....	26
2.2 Específicos	26
3. DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	27
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	28
4.1 População do Estudo	28
4.1.1 Critérios de Inclusão.....	29
4.1.2 Critérios de Exclusão.....	29
4.2 Métodos.....	31
4.3 Protocolo do Estudo	34
4.3.1 Avaliação da Função Vasomotora	34
4.4 Análise Estatística	37
4.5 Aspectos Éticos	39
5. RESULTADOS	40

5.1	Características da população de idosos “saudáveis”	40
5.2	População Seleccionada.....	45
5.3	Dosagens Laboratoriais.....	46
5.3.1	Perfil Lipídico	46
5.3.2	Perfil Enzimático.....	47
5.3.3	Proteína C-Reativa	48
5.4	Análise da Função Vasomotora	50
5.4.1	Diâmetros Arteriais	50
5.4.2	Função Vasomotora (vasodilatação dependente do endotélio e independente do endotélio) - Dilatação mediada pelo fluxo e mediada pelo nitrato.	51
5.4.3	Incremento da DMF e DNT.....	56
5.5	Análise Estratificada	58
5.6	Velocidade do Fluxo na Artéria Braquial	59
5.7	Avaliação clínica antes e depois da intervenção.	60
5.8	Variação Intra e Inter-observador	61
6.	DISCUSSÃO	62
7.	CONCLUSÕES	75
8.	ANEXOS.....	75
9.	REFERÊNCIAS	86
	APÊNDICES.....	105

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

2D	Ultra-sonografia bidimensional
AVE	Acidente vascular encefálico
bpm	Batimentos por minuto
C. Abd.	Circunferência abdominal
°C	Graus Celsius
Col. – HDL	Colesterol não HDL
Col. / HDL	Colesterol ÷ HDL
CPK	Creatinofosfoquinase
DAC	Doença arterial coronária
DMF	Função vasomotora dependente do endotélio; dilatação mediada por fluxo;
DNA	Ácido desoxiribonucleico
DNT	Função vasomotora independente do endotélio; dilatação mediada por nitrato
EDRFs	Fatores relaxantes derivados do endotélio
et al.	E outros
FE	Fração de ejeção
GMPc	GMPcíclico (guanilato monofosfato cíclico)
HDL	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
HMG-Co-A redutase	3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase
h	Hora
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IM	Infarto do miocárdio
IMC	Índice de massa corpórea

InCor	Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Kg	Quilograma
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
LDL	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
mg	Miligrama
mg/dL	Miligrama por decilitro
MHz	Mega Hertz
min	Minuto
M. mental	Mini-exame do estado mental
mg/dia	miligrama ao dia
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
m/s	Metro por segundo
NO	Óxido nítrico
NOS	Sintase do óxido nítrico
O ₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C-reativa
s	Segundo
sl	Sublingual
TGO	Transaminase Oxalática
TGP	Transaminase Pirúvica

Torniquete	Braçadeira do esfigmomanometro de coluna de mercúrio, exercendo a função de um torniquete pneumático.
Trig. / HDL	Triglicérides ÷ HDL colesterol
U/L	Unidade por litro
VCR	Vídeo “casset record”
VLDL	Colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade
vs.	“versus”

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama do delineamento do estudo.	27
Figura 2 - Diagrama de seleção da população estudada	30
Figura 3 - Diagrama do protocolo de avaliação da função vasomotora.	37
Gráfico 1. Estratos etários dos idosos “saudáveis” (n = 72)	41
Gráfico 2. DMF e DNT em relação a sexo, idade (estratos etários) e níveis de LDL	44
Gráfico 3. Faixas etárias no grupo tratamento(n=24) e grupo placebo (n=23)	46
Gráfico 4. Distribuição da PCR antes nos grupos placebo e tratamento.....	49
Gráfico 5 - Distribuição da PCR depois nos grupos placebo e tratamento.....	49
Gráfico 6. DNT e DMF antes e depois em cada indivíduo no grupo placebo	52
Gráfico 7. DNT e DMF antes e depois em cada indivíduo no grupo tratamento.....	52
Gráfico 8. Distribuição da DMF antes e depois nos grupos placebo e tratamento.....	53
Gráfico 9. Distribuição da DNT antes e depois nos grupos placebo e tratamento.....	53
Gráfico 10. Distribuição da DMF antes nos grupos placebo e tratamento.....	54
Gráfico 11. Distribuição da DMF depois nos grupos placebo e tratamento.....	54
Gráfico 12. Distribuição da DNT antes nos grupos placebo e tratamento.....	55

Gráfico 13. Distribuição da DNT depois nos grupos placebo e tratamento.....	55
Gráfico 14. Distribuição do incremento da DMF nos grupos placebo e tratamento.....	57
Gráfico 15. Distribuição do incremento da DNT nos grupos placebo e tratamento.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Perfil demográfico e clínico dos idosos “saudáveis”	40
Tabela 2.	Perfil laboratorial dos idosos “saudáveis” (n = 72)	41
Tabela 3.	Perfil demográfico e clínico dos idosos com LDL < 130 mg/dL e LDL ≥ 130 mg/dL	42
Tabela 4.	Diâmetro da artéria braquial, DMF e DNT nos idosos “saudáveis” (n = 72)	43
Tabela 5.	Diâmetros da artéria braquial dos idosos com LDL < 130 mg/dL e LDL ≥ 130 mg/dL	43
Tabela 6.	DMF e DNT em relação a sexo, idade e níveis de LDL	44
Tabela 7	Perfil demográfico e clínico basal dos grupos placebo e tratamento.....	45
Tabela 8	Perfil laboratorial dos grupos placebo e tratamento.....	47
Tabela 9.	Proteína C-Reativa dos grupos placebo e tratamento	48
Tabela 10	Diâmetros da artéria braquial dos grupos placebo e tratamento.....	50
Tabela 11.	DMF e DNT dos grupos placebo e tratamento.....	51
Tabela 12.	Incremento da DMF e DNT nos grupos placebo e tratamento.....	56
Tabela 13.	Risco relativo para as co-variáveis estratificadas	59
Tabela 14.	Pressão arterial dos grupos placebo e tratamento.....	61

RESUMO

Crisostomo LML. *Análise da Resposta Vasomotora e Parâmetros Metabólicos em Idosos “Saudáveis” ao Uso de Estatina* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 122p.

O Brasil, que conta hoje com 7% de idosos, será a sexta maior população de idosos do Planeta em 2020. A doença cardiovascular aumenta significativamente com a idade e evidências indicam a importância do endotélio e da hipercolesterolemia na aterosclerose. Contudo, não está bem estabelecido, que o tratamento da dislipidemia em idosos melhora a função vasomotora.

Objetivos: Analisar a resposta vasomotora e parâmetros metabólicos em idosos com hipercolesterolemia ao tratamento com estatina. **Delineamento:** Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego. **Casística e Métodos:** 72 idosos com idade ≥ 65 anos [$75 \pm 7,7$ (65 a 92)], 64% mulheres, excluídos diabéticos, hipertensos graves, obesos, corticoterapia, reposição hormonal, doença em estágio terminal; todos realizaram avaliação clínica, laboratorial (glicose, lípidos, TGO, TGP, CPK, Proteína C reativa ultra-sensível (PCR)) e função vasomotora por ultra-sonografia de alta resolução da artéria braquial, com equipamento ATL HDI 5000 e transdutor multifrequencial de 7 a 10 MHz, segundo Diretrizes. Utilizou-se hiperemia reativa para resposta vasomotora dependente do endotélio (DMF) e nitrato sub-lingual para a independente do endotélio (DNT). Destes, 47 pacientes apresentaram LDL ≥ 130 mg/dL e foram randomicamente designados para grupo placebo (GP) e grupo tratamento (GT); todos realizaram avaliação antes e depois da intervenção (placebo ou atorvastatina 20mg oral por 30 dias). Para a análise estatística, utilizaram-se testes paramétricos e não-paramétricos, valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. **Resultados:** Os grupos foram semelhantes em suas características basais; a DMF não apresentou diferença estatisticamente significativa entre o GP e GT após intervenção [$6,2 \pm 6,2$ (-4,8 – 23,7) e mediana = 6,4 vs. $5,0 \pm 5,6$ (-5,1 – 18,9) e mediana = 3,5 $p = 0,551$], o mesmo ocorrendo para a DNT [$7,1 \pm 4,7$ (-1,3 – 21,2) e mediana = 6,8 vs. $8,6 \pm 5,0$ (1,4 – 21,6) e mediana = 6,8 $p = 0,373$]. A análise estratificada sugere potencial modificador de efeito das co-variáveis estratificadas sexos, estratos etários (<80 e ≥ 80 anos) e níveis de LDL (< 160 mg/dL e ≥ 160 mg/dL) em relação à associação atorvastatina e função vasomotora. A PCR diminuiu 64% no grupo estatina (mediana no GP = 0,3 mg/dL vs. GT = 0,1 mg/dL $p = 0,014$). A redução do colesterol total foi de 27%, LDL = 41%, VLDL = 20% e triglicérides = 34%; o HDL elevou 12% no GT. A maior elevação enzimática não ultrapassou 3 vezes o limite e não ocorreram mialgias. **Conclusões:** Apesar da diminuição dos lípidos, não houve modificações significativas da função vasomotora, o que sugere alterações intrínsecas do vaso associado ao envelhecimento. Os níveis de PCR reduziram significativamente, sugerindo um provável efeito anti-inflamatório.

Descritores: Endotélio/ultrasonografia, Inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases, Proteína C-Reativa, Lipídeos, Idoso.

SUMMARY

Crisostomo LML. Analysis of the vasomotor response and metabolic parameters in "healthy" elders to the use of statin. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 122p.

The Brazil, where old people make up 7% of the population, will have the sixth greatest population of elderly people in the world. Cardiovascular disease increases significantly as a person grows older and evidences show the importance of the endothelium and hypercholesterolemia in arteriosclerosis. However, it has not been established yet if treating dyslipidemia in the elderly will improve this function. **Objectives:** To evaluate vasomotor response in elders suffering from hypercholesterolemia to the treatment with statin and to evaluate their lipids, c-Reactive Protein (CRP). **Design:** Double-blind randomized clinical trial. **Methods:** Seventy-two elderly people aged ≥ 65 years old [75 ± 7.7 (65 to 92)], 65% of women, excluding those suffering from diabetes, serious hypertension, obesity, steroid use, hormone replacement, end-stage disease; all of them underwent clinical evaluation, laboratorial evaluation (glucose, lipids, liver enzymes, CPK, high sensitivity CRP (CRP). Vasomotor response was evaluated by means of ATL HDI 5000 high resolution ultrasound scan of the brachial artery and multi-frequency transduction of 7 to 10 MHz. Reactive hyperemia was used for endothelium-dependent flow response (DMF) and sublingual nitrate for the endothelium-independent dilation (DNT). Out of those patients, 47 presented LDL ≥ 130 mg/dl and were randomly divided into placebo (n = 23) and treatment group (n = 24); all of them had underwent evaluation before and after intervention (placebo or atorvastatin 20 mg, orally, during 30 days); for statistic analysis parametric and non-parametric tests were used and $p \leq 0.05$ values were considered statistically significant. **Results:** The groups were similar in their basal characteristics; DMF did not present any statistically significant difference between placebo and treatment group after intervention [6.2 ± 6.2 (-4,8 - 23.7) and median = 6.4 vs. 5.0 ± 5.6 (-5.1 - 18.9) and median = 3.5 $p = 0.551$], the same occurred to DNT [7.1 ± 4.7 (-1.3 - 21.2) and median = 6.8 vs. 8.6 ± 5.0 (1.4 - 21.6) and median = 6.8 $p = 0.373$). Stratified analysis suggests effect modifying factor of the gender, age strata (< 80 and ≥ 80 years of age) and LDL (< 160 mg/dL e ≥ 160 mg/dL). CRP diminished 64% in the treatment group (median in the placebo group = 0.3 mg/dL vs. treatment group = 0.1 mg/dL $p = 0.014$). The reduction of total cholesterol was 27%, LDL = 41%, VLDL = 20% and triglycerides = 34%; HDL raised 12% in the treatment group in relation to the placebo group. The highest enzymatic elevation did not surpass 3 times the limit and there were no myalgia. **Conclusions:** In spite of a significant decrease in lipids, there were no significant changes in vasomotion response with statin therapy, suggesting intrinsic alterations of the vessel associated with ageing. However, CRP reduction suggested an anti-inflammatory effect.

Descriptors: Endothelium/ultrasonography, Hydroxymethylglutaril-CoA reductase inhibitors, C-Reactive Protein, Lipids, Aged.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Envelhecimento

A preocupação com o envelhecimento encontra-se registrada em antigas escrituras e a longevidade era interpretada como dádiva divina⁽¹⁾.

No início da era cristã, havia cerca de 300 milhões de habitantes na Terra e no início do século XIX, essa população alcançou 900 milhões, chegando à marca de 5,3 bilhões de habitantes em 1990^(2,3).

Segundo dados da OMS, existem, na atualidade, 600 milhões de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos, com expectativa de dobrar em 2025 e alcançar dois bilhões em 2050⁽⁴⁾. A população de idosos no Brasil passará de 7% para 14% em 19 anos e será a sexta maior população de idosos do mundo em 2020^(3,5).

Um dos fatores relacionados ao crescimento populacional dos últimos 150 anos foi o aumento da expectativa de vida do homem que, a depender da região do Planeta, passou dos 30 anos para a faixa de 60 a 80 anos^(2,6).

As principais teorias do envelhecimento apontam para a possibilidade da existência de um relógio biológico, vinculado a eventos químicos e moleculares ou a fenômenos aleatórios e acidentais, que resultariam em alterações do ácido desoxiribonucleico (DNA), desgaste e acúmulo de produtos do metabolismo⁽⁷⁾.

Estudos para avaliar o processo de envelhecimento têm sugerido uma regulação por genes específicos^(8,9,10). As pesquisas, no campo do envelhecimento, foram ampliadas na última década e, atualmente, aceita-se o envelhecimento como um processo biológico, cuja regulação pode ser estudada, utilizando-se modelos genéticos clássicos^(11,12). Quando genes são modificados, animais, que poderiam tornarem-se velhos, permanecem jovens. Em humanos, essas mutações seriam análogas e, com base nesse conhecimento, começamos a pensar o envelhecimento como doença que pode ocorrer ou ser adiada⁽¹⁰⁾. O envelhecimento humano se manifesta não apenas por modificações fenóticas, mas por estabelecimento de muitas doenças⁽¹⁰⁾, como as cardiovasculares, diabetes, Alzheimer's, neoplasias e outras^(4,10).

O limite de idade entre o indivíduo adulto e o idoso é 65 anos para as nações desenvolvidas e 60 anos para os países em desenvolvimento. Levando-se em consideração certos aspectos, especialmente os legais, esse critério cronológico é adotado na maioria das instituições que procuram dar atenção à saúde física, psicológica e social aos idosos. O limite de idade tem sido referido como 65 anos, também no Brasil⁽¹³⁾.

Estudos sobre as conseqüências do processo de envelhecimento populacional, nos países em desenvolvimento, são escassos e referem-se aos aspectos relacionados às condições de saúde, aposentadoria e organização familiar para apoio ao idoso⁽¹⁴⁾. Há controvérsias em relação a quais seriam os indicadores capazes de identificar ou mensurar o

fenômeno do envelhecimento⁽¹⁵⁾. Entre os fatores que influenciam na expectativa de vida, encontram-se os ambientais, estilo de vida, étnicos e biomédicos^(16,17,18,19).

1.2 Envelhecimento e Doença Cardiovascular

As doenças cardiovasculares aumentam significativamente com a idade e 83% das mortes cardiovasculares ocorrem em pacientes idosos⁽²⁰⁾. A apresentação da doença cardiovascular, em pacientes idosos, reflete as alterações cardiovasculares fisiológicas e estruturais do envelhecimento normal, como o enrijecimento das paredes ventricular e arterial, assim como o desenvolvimento progressivo de aterosclerose com exposição mais duradoura a fatores de riscos coronários^(20, 21).

Não há um biomarcador preciso para o envelhecimento, porém modificações fisiológicas estão associadas, apesar de não serem específicas para a idade ou estarem presentes em todos os indivíduos, por isso a definição de idoso é baseada na idade cronológica. Consideram-se, entre as modificações ou marcas do envelhecimento humano, o aumento do espessamento da íntima dos vasos, enrijecimento arterial, diminuição da vasodilatação mediada pelo endotélio, aumento do átrio esquerdo, diminuição da frequência cardíaca, aumento do tempo de condução atrioventricular, esclerose e calcificação valvular, aumento na tensão da parede ventricular, prolongamento da contração miocárdica, prolongamento do enchimento diastólico precoce e extra-sístoles atriais e ventriculares; enquanto que são consideradas doenças cardiovasculares, hipertensão

arterial sistólica, doença arterial coronária (DAC), doença vascular periférica obstrutiva, obstrução de carótida, fibrilação atrial, doença do nó sinusal, bloqueios de segundo e terceiro graus, estenose e regurgitação, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca com ou sem função sistólica preservada, taquicardia e fibrilação ventricular^(21,22). Dentre as doenças cardiovasculares no idoso, as mais freqüentes são: DAC, hipertensão arterial, estenose aórtica calcificada e insuficiência cardíaca. Nos Estados Unidos, estima-se em 3,6 milhões de indivíduos idosos portadores de DAC, e aproximadamente 60% desse total são hospitalizados com infarto agudo do miocárdio (IAM)^(23,24).

O perfil da doença cardiovascular, no paciente idoso, difere dos pacientes mais jovens. A pressão sistólica e não a diastólica aumenta com o envelhecimento, e a hipertensão sistólica torna-se forte preditor de eventos cardiovasculares, especialmente em mulheres. Insuficiência cardíaca, com função sistólica preservada, é mais comum em idade avançada de ambos os sexos e, nas mulheres, é mais comum que em homens. DAC, envolvendo múltiplos vasos e tronco de coronária esquerda, ocorre em freqüência semelhante entre homens e mulheres idosos, assim como IAM, antes dos 80 anos. Após essa idade, aumenta a freqüência nas mulheres^(22,25,26).

Estudos como o de Framingham elucidaram a relação entre os fatores de risco e a DAC. A idade avançada, assim como tabagismo, hipertensão arterial, elevação do colesterol total e colesterol da lipoproteína

de baixa densidade (LDL), baixo colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) e diabetes melito constituem os maiores e independentes fatores de risco para DAC^(23,27).

As doenças cardiovasculares em pessoas idosas raramente estão isoladas, freqüentemente associam-se a alguma condição crônica. A elevada morbidade e mortalidade por doença cardiovascular, em idosos, apóiam abordagens agressivas; contudo os estudos, envolvendo minorias étnicas, assim como pessoas mais idosas, são poucos⁽²²⁾.

1.3 Endotélio, Aterosclerose e Envelhecimento

O endotélio recobre todos os vasos do organismo, desde o coração até as artérias grandes, médias, pequenas, microartérias e capilares, assim como toda a árvore venosa. O organismo depende do endotélio vascular íntegro para receber o suprimento adequado de sangue nos tecidos⁽²⁸⁾.

A partir dos estudos de Furchgott et al.⁽²⁹⁾, em 1980, o endotélio deixou de ser considerado apenas como uma camada celular com função de barreira semipermeável, ao ser demonstrado que ocorria relaxamento vascular ao se estimularem células endoteliais de coelhos, com acetilcolina, sugerindo a existência de um provável fator relaxante vascular, derivado do endotélio.

Ludmer et al.⁽³⁰⁾, em 1986, demonstraram que artérias coronárias com aterosclerose apresentavam vasoconstrição ao estímulo com acetilcolina, enquanto ocorria vasodilatação em coronárias normais. Estudos

seguintes identificam que o endotélio promove relaxamento vascular a partir da síntese e liberação do óxido nítrico (NO)^(31,32).

Em 1992, Celermajer et al. demonstram a disfunção endotelial em portadores de fatores de risco para aterosclerose. Esses pesquisadores avaliaram 100 pessoas (8 a 62 anos), livres de sintomas e com fatores de risco para aterosclerose, e os compararam a 50 indivíduos sem fatores de risco. Utilizaram a ultra-sonografia para avaliar a dilatação mediada por fluxo e por nitrato sublingual; estratificou em tabagistas, crianças com hipercolesterolemia familiar e portadores de DAC; encontraram dilatação mediada por fluxo significativamente reduzida ou ausente quando comparado ao grupo controle, sugerindo ser a disfunção endotelial um importante evento na aterosclerose⁽³³⁾.

O endotélio pode ser considerado um órgão endócrino ativo que, em resposta a estímulos humorais, neurais e mecânicos sintetiza e libera substâncias vasoativas que modulam tônus, calibre vascular e fluxo sanguíneo desempenha papel fundamental na regulação da circulação^(28,34). As substâncias vasoativas foram denominadas fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRFs) e fatores constritores derivados do endotélio e, dentre os EDRFs, destaca-se o NO⁽³²⁾. A conexão integrada do endotélio deve-se ao fato de que seu principal produto, o NO, possui meia-vida menor que 50 segundos e não consegue deslocar-se vários diâmetros celulares livremente, na corrente sanguínea. A atividade biológica do NO depende da

concentração de oxigênio (O_2) presente no meio; concentrações altas de O_2 diminuem a meia-vida do NO⁽²⁸⁾.

O NO é formado a partir de estímulos fisiológicos, como a força de arraste e a tensão de cisalhamento ("shear stress"), que o fluxo sanguíneo exerce sobre as células endoteliais⁽³⁵⁾. A síntese do NO, nas células endoteliais, tem como precursor a L-arginina, que por ação sintase do NO (NOS) forma o NO, que se difunde para o músculo liso vascular, ativa a guanilato ciclase, formando o GMPc, que leva à hiperpolarização da célula muscular lisa vascular e ao conseqüente relaxamento (vasodilatação)^(32,35).

O endotélio, além de controlar a função vasomotora, também regula a proliferação e migração das células do músculo liso vascular e a adesão de leucócitos. O NO, derivado do endotélio, medeia várias funções protetoras exercidas pelo endotélio íntegro e, juntamente com a prostaglandina (PGI_2), exerce importante efeito anti-aterogênico e tromborresistente, prevenindo a adesão e agregação plaquetária^(29,36).

Celermajer et al.⁽³⁷⁾, em estudo retrospectivo em pessoas entre 15 e 72 anos, avaliaram a possibilidade de o envelhecer estar associado à disfunção endotelial progressiva, se o padrão de algum declínio relacionado com a idade, na saúde vascular, seria diferente entre homens e mulheres e se algum grau de diferença seria consistente com o estado hormonal conhecido. Estes autores encontraram valores médios para a dilatação mediada por fluxo (DMF) de 7,9% (-1,0 – 18,0) e para a dilatação mediada por nitrato exógeno (DNT) de 19,4% (4 – 38,0). Os resultados desse estudo

mostram que o envelhecimento está associado à progressiva disfunção endotelial em humanos normais, e isso parece ocorrer, mais precocemente, em homens que em mulheres. Nas mulheres, o declínio começa em torno da menopausa, sendo consistente com um efeito protetor de estrógenos na parede arterial.

Wanjngarten et al.⁽²¹⁾ propuseram que o vaso sangüíneo do idoso é menos capaz de se defender de agressões, similarmente ao que acontece com indivíduos portadores de doença aterosclerótica. Também sugeriram que muitas das alterações observadas no envelhecimento e a conseqüente vulnerabilidade a doenças cardiovasculares decorrem de disfunção endotelial desenvolvida com o passar dos anos.

Adams et al.⁽³⁸⁾, em 1998, avaliaram a disfunção do músculo liso vascular em relação ao comprometimento da dilatação dependente do endotélio (DMF) em adultos com fatores de risco para a aterosclerose; este estudo transversal incluiu 800 indivíduos com idade entre 15 e 76 anos; encontraram uma DNT em todo o grupo de $17,5 \pm 6,0\%$ (4,3 – 42) e DMF $6,0 \pm 3,7\%$ (-3,0 – 17,2); a correlação foi significativa com fatores de risco como o aumento da idade, sexo, aumento do colesterol, tabagismo e diabetes melito assim como uma correlação negativa entre a porcentagem de dilatação e o diâmetro do vaso; a correlação foi significativa entre a resposta ao nitrato e à dilatação dependente do endotélio. Outros estudos também demonstram a associação entre conhecidos fatores de risco para a aterosclerose, e suas complicações tardias, e a disfunção endotelial (dependente do endotélio e a

disfunção do músculo liso vascular). Essa disfunção, detectada em artérias sistêmicas, ocorre em fase pré-clínica da doença vascular. Níveis de LDL, HDL e a idade aparecem como preditores independentes da função endotelial, pois há declínio da função endotelial com o envelhecimento⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

Estudos em modelos experimentais humanos sugerem que a liberação e a ação do NO estão reduzidas com o envelhecimento, assim a redução do NO, provavelmente, seria o principal fator relacionado à disfunção endotelial nos idosos, com conseqüente prejuízo da homeostase e proteção vascular à agressão, contribuindo para a aterogênese.^(21,36) A idade é preditora de disfunção endotelial, por comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio, colocando o envelhecimento vascular como importante fator de risco para as doenças cardiovasculares^(21,37,42).

1.4 Endotélio, Aterosclerose e Lípidos

A resposta inflamatória e fibroproliferativa da parede arterial caracteriza a aterosclerose, e a hipercolesterolemia e o envelhecimento encontram-se entre os fatores de risco para a lesão arterial^(42,43). Estudos sugerem que células derivadas da região com placa aterosclerótica estariam submetidas a maior divisão celular que células de áreas sem placa, sugerindo que células de placas ateroscleróticas envelheceriam e aproximar-se-iam da capacidade replicativa máxima. Também possível seria o dano repetitivo ao endotélio, que passaria a promover a expansão da subpopulação da média, cuja capacidade replicativa é maior que as células que ocupam a placa original^(44,45).

Fatores como colesterol, triglicérides, lipoproteína (a), apolipoproteína (B) e fator de Von Willebrand estão associados à aterogênese e são encontrados no plasma, porém não são relacionados diretamente ao envelhecimento celular. A avaliação do comprimento do telômero do DNA de células somáticas e vasculares, com interesse em identificar marcador da capacidade de divisão celular e envelhecimento replicativo, poderia monitorar a replicação dos tecidos envolvidos na aterosclerose e na senescência de células vasculares⁽⁴⁶⁾.

Da Luz et al.⁽⁴⁷⁾, em experimento com coelhos, avaliaram o papel do endotélio como barreira. Os animais foram alimentados com dieta rica em colesterol, por oito semanas; um grupo recebeu apenas dieta; outro, dieta e desendotelização da aorta abdominal por cateter balão previamente à dieta. O estudo constatou que houve infiltração lipídica da íntima no grupo dieta e além da íntima, também a média e adventícia no grupo desendotelizado. Também outros estudos referem-se à disfunção endotelial como o ponto inicial da aterosclerose; consideram locais de início das lesões, regiões de fluxo sanguíneo laminar alterado, que interferem no “shear stress” e na integridade do endotélio, provocando diminuição da produção de NO^(42,47).

Da Luz descreve, para efeitos didáticos, seis fases na formação da placa aterosclerótica: 1- disfunção endotelial; 2-penetração de LDL e leucócitos circulantes, especificamente linfócitos T e monócitos, para a região subendotelial; 3- oxidação de LDL 4- formação de células espumosas; 5- migração e proliferação de células musculares lisas

vasculares para o espaço sub-endotelial e síntese de matriz extracelular; 6- lesão estrutural do endotélio com deposição de plaquetas e formação de trombos⁽⁴²⁾. Estudos experimentais, em modelos de hipercolesterolemia, referem-se à disfunção endotelial como primeiro acontecimento que leva a maior permeabilidade do endotélio à lipoproteínas e outros elementos do plasma^(34,42). A LDL oxidada entra em contato com células endoteliais, macrófagos ou células musculares lisas que produzem radicais livres de O₂. As partículas de LDL sofrem oxidação progressiva, passam a ser reconhecidas por receptores acetilados e CD-36 na superfície dos macrófagos e estes incorporam o conteúdo lipídico, formando as células espumosas, características da estria gordurosa, que é a lesão mais precocemente identificada no início da aterosclerose⁽⁴²⁾. Outras ações da LDL oxidada são: produção de MCP-1 (“monocyte chemoattractant protein-1”) e Il-1 (interleucina – 1), retenção de monócitos no sub-endotélio, causando-lhe lesão estrutural⁽⁴⁸⁾.

Sorensen et al.⁽⁴⁹⁾ observaram, em crianças portadoras de hipercolesterolemia familiar, comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio. Também nos estudos do laboratório de aterosclerose do InCor, foi observada disfunção dependente do endotélio, em portadores de hipercolesterolemia, avaliados por ultra-som de alta resolução da artéria braquial⁽⁴²⁾. O endotélio perde seu equilíbrio quando agredido e a disfunção endotelial pode ter expressão clínica, como aterosclerose, trombose ou espasmo vascular^(47,50,51). Estudos com ultra-som intravascular demonstraram disfunção endotelial em portadores de síndrome X^(52,53); associação de

disfunção endotelial na ausência de DAC obstrutiva com eventos cardíacos, sugerindo que a disfunção endotelial pode ter papel na progressão da aterosclerose coronariana⁽⁵⁴⁾. Deterioração da função endotelial foi demonstrada com a nicotina, isoladamente, o tabagismo de cigarro⁽⁵⁵⁾, menopausa⁽⁴⁹⁾, envelhecimento⁽³⁷⁾ e hipercolesterolemia^(33,39,56,57).

Leug et al., em 1993⁽⁵⁸⁾, entendendo ser necessário saber se a redução do colesterol melhoraria a função endotelial, avaliaram a resposta vasomotora coronariana à acetilcolina, em homens com hipercolesterolemia e artérias coronárias normais, antes e após terapia para redução do colesterol com dieta e colestiramina. Os resultados demonstraram que a deterioração da função endotelial, em coronárias epicárdicas, em pacientes hipercolesterolêmicos com coronárias angiograficamente normais, é reversível pela redução do colesterol.

Anderson et al., em 1995⁽⁵⁹⁾, com o propósito de avaliar a terapia redutora de colesterol na DMF, em pacientes com fatores de risco para DAC, estudaram, através de ensaio clínico randomizado, em 49 pacientes (37 homens e 12 mulheres), com idade média de 56 ± 9 anos, distribuídos em três grupos (dieta, dieta + lovastatina + colestiramina e dieta + lovastatina + probucol). Utilizando infusão intracoronária de acetilcolina e nitroglicerina, os pacientes foram elegíveis com colesterol entre 180 a 280 mg/dL e os valores de LDL nos grupos foram 196 ± 24 , 209 ± 36 e 217 ± 32 mg/dL. Após um ano de seguimento, houve significativa redução do colesterol e melhora dos diâmetros arteriais no segundo e terceiro grupos.

Outro estudo que avaliou a utilização de estatina por 12 dias, durante 5,5 meses, em portadores de DAC, encontrou significativa melhora da resposta mediada pelo endotélio das artérias coronárias, sinalizando a possibilidade de alívio dos sintomas isquêmicos e estabilização da placa⁽⁶⁰⁾.

O estudo RECIFE⁽⁶¹⁾ investigou se a redução do colesterol poderia rapidamente melhorar a função endotelial, após síndromes coronarianas agudas. Para isso, utilizou 40 mg de pravastatina diariamente, por 6 semanas, em 30 indivíduos e, em igual número, utilizou placebo. A idade média dos grupos foi 56 ± 2 anos e 88% dos participantes do sexo masculino. Todos tinham diagnóstico de IAM e angina instável e tiveram a função endotelial avaliada por ultra-som da artéria braquial (hiperemia reativa e nitroglicerina “spray”). Houve redução de 33% do colesterol, com aumento de 42% do diâmetro da artéria com a hiperemia reativa no grupo pravastatina, enquanto o diâmetro arterial não diferiu significativamente entre os grupos com o uso de nitroglicerina. Os autores sugerem que a redução do colesterol, iniciada precocemente após síndromes coronarianas agudas, rapidamente melhora a função endotelial, após seis semanas de terapia.

Em síntese, o endotélio desempenha papel fundamental na homeostase vascular, conseqüentemente a disfunção endotelial acarretará condições patológicas que se destacam por proliferação vascular anormal, trombose e vasoespasma. Estudos reafirmam a importância de fatores de risco para DAC deteriorarem a função endotelial como a idade. Entre esses,

encontram-se hipercolesterolemia, hipertensão arterial, tabagismo, obesidade e também a hereditariedade, apesar de menor valor. Outros fatores como o exercício, diminuição de peso em obesos, controle da hipertensão e redução do colesterol contribuiriam para melhorar a proporção de DMF, ou seja, as evidências indicam a possibilidade de reversão da disfunção endotelial ⁽⁶⁰⁻⁶⁶⁾.

1.5 Avaliação da Função Endotelial

Para investigar o endotélio, podem-se utilizar métodos de cultura de tecidos, instrumentos de biologia molecular, até pesquisa clínica em seres humanos, utilizando métodos invasivos e não-invasivos de avaliação da vasodilatação dependente do endotélio (angiografia e ultra-som intravascular, ultra-sonografia bidimensional de alta resolução e plestimografia) e determinação de substâncias no plasma que indiquem ativação e lesão endotelial (moléculas de adesão como ICAM-1, por exemplo) ^(33,52,60,67). A infusão intra-arterial de agonistas de NO, como a acetilcolina, metacolina e bradicinina, e de antagonistas demonstram o importante papel da liberação do NO; esses métodos têm sido usados para investigação da função endotelial em humanos, porém não são disponíveis para medidas de rotina por representarem técnicas invasivas e tomarem mais tempo ^(52-54,60). Na última década, imagem ultra-sonográfica de alta frequência da artéria braquial, para avaliar a vasodilatação mediada pelo fluxo dependente do endotélio, foi desenvolvida ^(33,68-70). Embasados no conhecimento de que o endotélio sente e responde a uma variedade de estímulos internos e externos, por meio de complexos receptores de

membrana celular e mecanismos de transdução de sinal, levando à síntese e liberação de substâncias vasoativas, tromboregulatórias e fator de crescimento celular. A técnica ultra-sonográfica baseia-se no princípio da liberação do NO, a partir da hiperemia conseqüente à oclusão transitória da artéria braquial, resultando em vasodilatação que pode ser visualizada e quantificada como um índice de função vasomotora^(69,71). A avaliação da função vasomotora, por ultra-som de alta resolução, permite a obtenção de imagens das artérias sistêmicas periféricas e possibilita a avaliação da vasodilatação dependente do endotélio, comparando as mudanças do diâmetro da artéria braquial, em resposta ao aumento de fluxo por hiperemia reativa^(67,72). Muitos vasos sangüíneos respondem com aumento do fluxo ou, mais precisamente, com o “shear stress”, levando à dilatação. Esse fenômeno é designado DMF, e o principal mediador é o NO derivado do endotélio⁽⁷¹⁾. A hiperemia reativa é determinada por períodos curtos de isquemia (1 a 5 minutos), por oclusão de uma artéria que, ao ser desobstruída, propicia o aumento do fluxo (100% a 300% superior ao fluxo basal) e, conseqüente, aumento do “shear stress” na parede arterial, estimulando as células endoteliais a ativarem mecanismos reguladores do cálcio intracelular e este ativa a NOS endotelial que libera NO e leva ao relaxamento do músculo liso vascular subjacente, resultando em vasodilatação com aumento do diâmetro arterial^(68,72).

O mecanismo de DMF é dependente de NO e da integridade funcional do endotélio nas artérias de condutância e visa restabelecer a homeostase do “shear stress”. Os nitratos causam vasodilatação

independente do endotélio, através da mesma via efetora para o NO inorgânico. A utilização de doadores exógenos de NO, como os nitratos, pretende demonstrar a resposta vasomotora dependente da integridade do músculo liso vascular^(68,72,73).

Schroeder et al.⁽⁷⁴⁾, ao estudarem 88 homens e 34 mulheres com idade de 65 ± 9 anos (41 - 78), com a finalidade de avaliar a influência do tamanho do vaso, idade e índice de massa corpórea (IMC), na DMF da artéria braquial, encontraram diâmetros vasculares de $4,46 \pm 0,74$ mm (2,48 – 6,37) e correlação inversa da DMF com o diâmetro vascular, sendo esta mais distinta entre as mulheres, não ocorrendo influência significativa da idade e do IMC.

A natureza não invasiva da técnica de avaliação da função endotelial, a partir da resposta vasomotora ao estímulo com hiperemia reativa da artéria braquial, permite medidas repetidas ao longo de estudos de efetividade de várias intervenções, as quais podem afetar a saúde vascular. Entretanto, a despeito do uso difundido, há limitações técnicas e interpretativas^(71,73-79). As diretrizes para a avaliação ultra-sonográfica da função endotelial, por estímulo da artéria braquial, elaboradas por Corretti et al.⁽⁷¹⁾, em 2002, apresentam recomendações em relação ao preparo do indivíduo, aquisição de imagens, equipamento, estímulo ao fluxo da artéria braquial, vasodilatação com nitroglicerina, análise das imagens, qualificação do examinador e precisão da técnica. Os investigadores apontam a avaliação da função endotelial como um indicador de suscetibilidade

genética e fator de risco para doença cardiovascular, e que a disfunção endotelial pode ser um marcador pré-clínico de doença cardiovascular⁽⁷¹⁾.

1.6 Dislipidemia em Idosos e Estatinas

As dislipidemias consistem na elevação das triglicérides e ou alterações do colesterol plasmático (elevação do LDL e ou redução do HDL)⁽⁸⁰⁾. Até 1948, quando foi estabelecido o “Framingham Heart Study”⁽²³⁾, pouco era conhecido acerca das causas gerais das doenças cardíacas e acidente vascular encefálico (AVE), porém as taxas de mortalidade, por doença cardiovascular, cresciam desde o início do século, alcançando taxas muito elevadas. O referido estudo foi planejado para identificar fatores comuns que contribuíssem para as doenças cardiovasculares e, em 1961, o colesterol é relatado como fator que aumenta o risco de doença cardíaca. Está bem demonstrada a associação das dislipidemias com a aterosclerose e em particular a DAC^(23,81,82). Dados do estudo de Framingham, ao analisarem a relação do colesterol total com mortalidade de todas as causas por DAC e não coronariana em função da idade, observaram maior mortalidade com o aumento da idade até os 60 anos e atenuação desta relação a partir dos 70 anos, sugerindo que tais resultados necessitariam ser melhor explicados, examinando-se a interação LDL e HDL⁽⁸³⁾. A hipercolesterolemia é mais prevalente em mulheres do que em homens na faixa etária dos 65 - 74 anos, declinando gradativamente em idades maiores que 75 anos^(81,83). Substancial número de indivíduos, que manifestam eventos cardíacos coronarianos, apresentam colesterol em níveis normais e, em parte destes, encontram-se hipertrigliceridemia e ou baixos níveis de HDL⁽⁸⁴⁾.

O Leiden 85-plus study ⁽⁸⁵⁾ mostrou que, acima de 85 anos, morre-se mais de doença cardiovascular que de câncer e infecção, e as menores taxas associam-se a menores níveis de colesterol. Li Jian-zhai et al.⁽⁸⁶⁾, baseados na controvérsia se a associação entre anormalidades lipídicas e DAC torna-se fraca com o envelhecimento, avaliaram 1211 idosos (70 a 90 anos), seguidos por um período médio de 11,2 anos e demonstraram anormalidades lipídicas em dois terços desses indivíduos. As alterações de LDL e triglicérides foram mais comuns; o maior pico ocorreu entre os 65 a 74 anos, sem decréscimo significativo até os 90 anos; e o grupo com maior elevação de lípidos apresentou mais mortes cardíacas. Esses autores sugerem que em idosos com manifestação clínica de DAC ou fatores de risco agregados, a terapia redutora de colesterol deve ser considerada, se a saúde geral do indivíduo permitir.

Os idosos apresentam elevada prevalência de aterosclerose e, em até três quartos, evoluem com doença coronariana ou doença aterosclerótica subclínica^(81,87). De modo geral, os estudos têm demonstrado relação positiva entre o nível de colesterol total plasmático e a doença aterosclerótica do coração, assim como a associação entre a redução do colesterol total plasmático e a diminuição do risco de DAC e um retardo na progressão da aterosclerose também para os idosos de baixo risco^(81,82,88-91).

As recomendações da Sociedade Européia de Cardiologia ("Second Joint Task Force") e outras sociedades na prevenção coronariana estabeleceram que os objetivos gerais da prevenção da DAC em pacientes

com e sem doença coronária clinicamente estabelecida, outras doenças ateroscleróticas e alto risco individual são - reduzir o risco de DAC, reduzir o risco de outras doenças ateroscleróticas, reduzir incapacidades e mortalidade. O alvo não deve ser apenas mudança no estilo de vida, também controle da pressão sangüínea, lípides sangüíneo e diabetes, seja em nível primário ou secundário. A terapia com droga preferida são as estatinas (inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG Co-A redutase))⁽⁹²⁾.

O terceiro relatório NCEP (ATP III)^(93,94) mantém o foco da terapêutica no LDL (≤ 100 mg/dL em indivíduos com DAC), com níveis de redução mais intensos, e como princípio básico da prevenção, a intensidade da terapia redutora do risco deve ajustar-se ao risco absoluto do indivíduo. Recomenda também que, em todos os adultos com idade maior ou igual a 20 anos, o perfil lipídico de jejum deve conter colesterol total, LDL, HDL e triglicérides, pelo menos uma vez a cada 5 anos; as estatinas encontram-se na lista de terapia com drogas; a maioria de novos eventos e mortes coronarianas ocorrem em indivíduos com mais de 65 anos; elevação da LDL e baixo HDL continuam sendo poderosos preditores para o desenvolvimento de DAC em idosos. Os ensaios clínicos de prevenção secundária com estatina têm incluído número maior de pessoas idosas, a maioria na faixa de 65 a 75 anos. Os resultados destes ensaios clínicos, demonstram significativa redução do risco nos idosos com o uso de estatina.

O estudo AFCAPS/TexCAPS⁽⁹⁵⁾ incluiu homens e mulheres, dentre os quais 1416 indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, e mostrou que houve redução de eventos coronários e revascularização coronária, com a utilização de lovastatina, na dose 20 - 40 mg ao dia.

O estudo Woscops⁽⁸²⁾ incluiu homens com idade de 45 a 64 anos, com LDL $\geq$ 252 mg/dL antes da dieta e $\geq$ 155 mg/dL após 4 semanas de dieta e utilizou a pravastatina na dose de 40 mg, havendo redução dos níveis de colesterol total em 20%, LDL em 26% e redução do risco de infarto não-fatal em 31%. Não houve aumento da mortalidade de causas não-cardiovasculares.

O estudo PROSPER^(96,97) envolveu 5804 homens e mulheres com idade entre 70 e 82 anos, com história de doença vascular ou fatores de risco para DAC, níveis de colesterol entre 155 a 348 mg/dL, randomizados para uso de pravastatina 40 mg ao dia ou placebo, seguimento médio de 3,2 anos. Houve redução de 34% no LDL e aumento de 5% no HDL, associando-se à redução de morte coronariana; o uso da pravastatina foi seguro, pois não ocorreu rabdomiólise. A ocorrência de mialgia foi semelhante à do grupo placebo e ocorreu apenas um caso de elevação de transaminases hepáticas no grupo placebo e pravastatina.

O estudo HPS⁽⁹⁸⁾ utilizou sinvastatina 40 mg ao dia, incluiu indivíduos com 40 a 80 anos, portadores de DAC, outras doenças ateroscleróticas e elevado risco, colesterol total de pelo menos 135 mg/dL. Houve 24% de redução na taxa total de eventos e foi similar para os subgrupos, inclusive os idosos com mais de 70 anos. No estudo ASCOT-LLA⁽⁹⁹⁾, os benefícios do

tratamento com atorvastatina 10 mg ao dia foram testados em hipertensos na faixa etária de 40 a 79 anos, com níveis de colesterol nos limites e abaixo dos limites; os benefícios emergiram no primeiro ano de seguimento (redução do colesterol, redução importante da taxa de eventos cardiovasculares maiores), cujos resultados favoráveis, observados antes do período final previamente determinado, fizeram com que o estudo fosse interrompido.

Reconhecendo que, apesar das estatinas reduzirem tanto as lipoproteínas aterogênicas quanto a morbidade e mortalidade cardiovascular, permaneciam incertas qual a estratégia e o nível de dose ótima das estatinas. O estudo REVERSAL⁽¹⁰⁰⁾ comparou o efeito de dois regimes de tratamento, denominados moderada (pravastatina 40 mg ao dia) e intensa (atorvastatina 80 mg ao dia) redução lipídica, em pacientes portadores de DAC, com pelo menos uma lesão $\geq 20\%$ e $\leq 50\%$ pela coronariografia, tendo avaliação com ultra-som intravascular, antes e após intervenção. A idade dos pacientes foi de 30 a 75 anos e os níveis de LDL 125 a 210 mg/dL. Após um seguimento de 18 meses, observou-se que o regime de tratamento com a atorvastatina reduziu significativamente os lípides para valores médios de 79 mg/dL, PCR em 36,4%, o volume do ateroma e a progressão da placa. Outros estudos têm demonstrado a redução de eventos cardíacos maiores, AVE, restauração da função endotelial, assim como benefício e segurança com doses maiores de estatinas, e os resultados são extensivos aos subgrupos de indivíduos idosos⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁶⁾.

Waverling-Rijnsburger et al., em 2004⁽¹⁰⁶⁾, examinaram o efeito da terapia redutora do colesterol com atorvastatina 40 mg, durante seis semanas, na função vascular de homens idosos (76 a 84 anos) e homens jovens (20 a 25 anos) saudáveis. Utilizam plestimografia para medir o fluxo sanguíneo no ante-braço, com infusão intra-arterial de acetilcolina e 5-hidroxitriptamina como vasodilatadores dependentes do endotélio, e com nitroprusiato de sódio como um vasodilatador independente do endotélio. Os resultados destes autores mostram que os idosos apresentam maiores níveis de colesterol, maior resistência vascular e menor fluxo basal que os jovens. Também o uso de atorvastatina, proporciona relevante diminuição dos níveis de colesterol total e LDL nos idosos e jovens, contudo não restaura a vasodilatação dependente do endotélio nos idosos.

Backman et al.⁽¹⁰⁷⁾, em 2004, testam a hipótese de que as estatinas podem restaurar a função endotelial por mecanismos não lipídicos e, através de ensaio clínico randomizado onde 20 fumantes normocolesterolêmicos e 20 controles normais, com níveis de LDL basal de 103 ± 22 mg/dL, utilizaram atorvastatina 40 mg ou placebo diariamente, durante 4 semanas. O ensaio foi cruzado com período de “wash out” de 4 semanas e a função endotelial foi avaliada através de ultra-sonografia da artéria braquial (hiperemia reativa e nitroglicerina); estes autores encontraram DMF menor nos fumantes e melhorou com o uso da atorvastatina ($8,0 \pm 0,6\%$ para $10,5 \pm 1,3\%$ $p = 0,017$), porém não houve efeito significativo nos não fumantes ($12,1 \pm 1,1$ vs. $11,0 \pm 0,8$ $p = \text{NS}$); a DMF não diferiu significativamente entre os fumantes e saudáveis e os controles ($10,5 \pm 1,3$ vs. $11,0 \pm 0,8$ $p = \text{NS}$); a DNT não

modificou significativamente nos dois grupos; a atorvastatina reduziu significativamente o colesterol total e LDL tanto nos fumantes, quanto nos saudáveis; estes autores concluem que as estatinas apresentam potencial para restaurar a função endotelial em fumantes de cigarro normocolesterolêmicos.

Estatinas inibem a HMG-CoA redutase, que é a enzima chave na síntese do colesterol hepático e aumentam a expressão dos receptores da LDL, na superfície do fígado⁽¹⁰⁷⁾. Reduzem o LDL em adultos (18% - 55%), elevam o HDL (5% - 15%) e reduzem os triglicérides (7% - 30%)^(89,94). As estatinas diminuem eventos isquêmicos coronarianos, necessidade de revascularização do miocárdio, mortalidade cardíaca e total e AVE^(82,90,94-96,100). Considera-se que o benefício do uso das estatinas é decorrente de um efeito de classe secundário à redução do LDL, embora alguns mecanismos possam diferenciar os diversos fármacos⁽¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾. Os achados levantaram a questão: se os benefícios das estatinas poderiam ser completamente atribuídos aos seus efeitos no LDL e se atualmente, a ação anti-inflamatória tem sido levantada como uma explicação⁽¹¹²⁾.

Vários autores têm avaliado marcadores inflamatórios e, entre estes, a proteína C-reativa (PCR), considerando o aspecto inflamatório da aterosclerose, buscando identificar marcador de risco de fase aguda do infarto do miocárdio, fator prognóstico nas doenças ateroscleróticas e efeito anti-inflamatório das estatinas⁽¹¹²⁻¹¹⁶⁾.

O tratamento medicamentoso da dislipidemia no idoso, sem evidência de doença cardiovascular, não tem sido consensual, por isso,

recomendações, considerando avaliação global do risco para eventos coronarianos e não apenas dos valores de lípides e de lipoproteínas, têm sido sugeridas^(20,111,117). Embora a maioria dos estudos não tenha incluído idosos com mais de 80 anos, o elevado risco de doença cardiovascular, com o envelhecimento, sugere benefícios da redução dos lípides⁽⁹⁴⁾.

Há claro comprometimento da função do endotélio, moduladora da vasodilatação, em indivíduos ateroscleróticos, provavelmente em virtude de efeitos deletérios dos níveis plasmáticos elevados de LDL sobre o endotélio vascular^(37,72). A hipercolesterolemia é fator de risco absoluto para a população em geral e para indivíduos idosos em especial⁽²⁰⁾. A prevenção primária deve ser estimulada mesmo em idosos. Os objetivos ideais a serem atingidos são o colesterol total < 200 mg/dL, LDL < 100 mg/dL e HDL > 40 mg/dL. A prevenção secundária deve atingir níveis de colesterol total < 160 mg/dL e LDL < 100 mg/dL⁽¹¹¹⁾.

O idoso apresenta características próprias nas manifestações das doenças, nas respostas às terapêuticas e nos efeitos adversos dos medicamentos; o tratamento da hipercolesterolemia no idoso não é consensual, não está bem definido. Este estudo possibilitou explorar a seguinte questão: o uso de estatina melhoraria a função vasomotora no idoso hipercolesterolêmico e, assim, melhoraria sua adaptação vascular?

Em suma, há inúmeras evidências, indicando que a função vasomotora declina com o envelhecimento e também com hipercolesterolemia. Presumivelmente, quando os dois fatores estão associados, o

declínio é ainda maior; no entanto este último aspecto não é bem conhecido. E mais, não se sabe o efeito do tratamento da dislipidemia sobre a resposta vasomotora nos idosos de ambos os sexos. Portanto, este estudo abordou estes dois aspectos, e os dados deverão oferecer subsídios de importância prática sobre a questão do tratamento da dislipidemia no idoso.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar a resposta vasomotora ao tratamento com estatina em indivíduos idosos com hipercolesterolemia.

2.2 Específicos

- 1- Descrever a dilatação mediada pelo fluxo e pelo nitrato nos idosos estudados.
- 2- Avaliar os níveis de lípidos, PCR e tolerabilidade ao tratamento nos idosos estudados.
- 3- Analisar a interação dos níveis de LDL, HDL, PCR, o número de fatores de risco, sexo, estratos etários, pressão arterial e IMC com a resposta vasomotora ao tratamento com estatina nos idosos estudados.

3. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego

Figura 1 - Diagrama do delineamento do estudo.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 População do Estudo

A população de referência foi constituída de indivíduos idosos (idade ≥ 65 anos), voluntários, institucionalizados e participantes de grupos de convivência em Salvador - Bahia. Os idosos, em sua maioria, são residentes do Abrigo do Salvador, uma ONG de acolhimento ao idoso; do Abrigo Dom Pedro II, também uma instituição de acolhimento ao idoso, mantida pela Prefeitura de Salvador; participantes das atividades do programa para o idoso do Instituto de Ação Comunitária da Prefeitura de Salvador (IAC). Trata-se de uma população latino-americana do estado da Bahia, situado no nordeste brasileiro, e sua população é predominantemente resultante da mistura entre as etnias: caucasianos, negros e índios^(118,119).

Foram avaliados 419 idosos por meio de prontuário médico, cadastro médico-social e entrevista com médico da instituição para pré-seleção. Destes, 72 foram considerados idosos “saudáveis” (lúcidos, orientados, funções para atividades de vida diária preservadas, sem diabetes melito, eventos cardiovasculares e neoplasias). A população do estudo constituiu-se de 47 idosos hipercolesterolêmicos, segundo critérios de inclusão e exclusão e que aceitaram participar do estudo, mediante assinatura de consentimento livre e informado.

Os médicos e instituições foram contatados previamente, receberam esclarecimentos em relação à pesquisa e cópias das aprovações dos comitês de ética em pesquisa.

4.1.1 Critérios de Inclusão

- Idade ≥ 65 anos
- Idosos com hipercolesterolemia ($\text{LDL} \geq 130 \text{ mg/dL}$)⁽¹¹¹⁾.

4.1.2 Critérios de Exclusão

- Doença em estágio terminal
- Comprometimento cognitivo
- Limitação à deambulação
- Fístula arterio-venosa periférica
- Amputação de membros superiores
- IM e AVE prévios
- Disfunção da tireóide
- Obesidade ($\text{IMC} \geq 30$)
- Hipertensão arterial grave⁽¹²⁰⁾
- Uso de corticosteróide
- Hepatopatias
- Miopatias
- Alcoolismo
- Diabetes melito ($\text{Glicose} \geq 126 \text{ mg/dL}$)⁽¹²¹⁾
- Nefropatia
- Mulheres em reposição hormonal
- Tabagismo
- Cardiopatia (disfunções valvulares com repercussão hemodinâmica significativa, diminuição da fração de ejeção $\leq 35\%$)
- Utilização de terapia com drogas para redução de lípidos

Figura 2 - Diagrama de seleção da população estudada

4.2 Métodos

Todos os pacientes submeteram-se a:

- 1- exame clínico conduzido por médico, tendo a pressão arterial aferida com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, segundo recomendações das IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁽¹²⁰⁾. Utilizou-se balança antropométrica Filizola para medir peso e altura e fita métrica para circunferência abdominal, cintura e quadril; estimado o índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$);
- 2- mini-exame do estado mental ("Mini Mental Test");
- 3- análises laboratoriais: dosagens séricas em duplicata, realizadas em laboratório de análises clínicas de Salvador-BA, participante do programa de controle de qualidade da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC) por meio do Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ); amostra de sangue total colhida em jejum de 12h, no braço contralateral ao exame da função vasomotora, no mesmo dia ou em, no máximo, uma semana antes.

As dosagens foram:

- a- Colesterol total pelo método enzimático colorimétrico (automação)⁽¹²²⁾;
- b- Colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) pelo método enzimático colorimétrico (automação)^(123,124);
- c- Triglicérides pelo método oxi / peroxidase (automação)⁽¹²⁵⁾;
- d- Colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL), calculado pela equação de Friedewald ($LDL = \text{Colesterol total}$

- HDL – Triglicérides / 5 “não recomendado para triglicérides > 400 mg/dL)⁽¹²⁶⁾ .
 - e- Colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) pela equação de Friedewald;
 - f- Glicose pelo método oxidase (automação)⁽¹²⁷⁾;
 - g- Uréia pelo método enzimático U.V. (automação)⁽¹²⁸⁾;
 - h- Creatinina pelo método picrato (automação)⁽¹²⁹⁾;
 - i- Transaminase Oxaláctica (TGO) e Pirúvica (TGP) pelo método cinética U.V (automação)⁽¹³⁰⁾;
 - j- Creatinofosfoquinase (CPK) pelo método enzimático⁽¹³¹⁾;
 - k- Triiodotironina (T3), Tiroxina Livre (T4) pelo método Quimiluminescência (automação)⁽¹²⁴⁾;
 - l- Proteína C-reativa ultra-sensível (PCR) pelo método de Nefelometria^(132,133).
- 4- Eletrocardiograma de 12 derivações (Eletrocardiógrafo Ecafex Schiller Cardiovit AT-1 e Sistema da Micromed ERGO PC 13 Digital Série 0307209 – Ponte cabo serial / cabo paciente), realizado por técnico e analisado por médico cardiologista;
- 5- Ecodopplercardiograma com mapeamento de fluxo em cores, em equipamento ATL “Medical Systems Company” HDI 5000, com transdutor multifrequencial de 2 a 4 MHz, segundo diretrizes de treinamento em ecocardiografia e recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁽¹³⁴⁾;
- 6- Ultra-som das artérias carótidas (duplex-scan), com equipamento ATL “Medical Systems Company” HDI 5000, com transdutor linear

multifrequencial de 7 a 12 MHz e com imagens obtidas em secção longitudinal, antes da bifurcação, com interfaces lúmen-íntima identificas para medida do espessamento intimal⁽¹³⁵⁾;

- 7- Avaliação da Função Vasomotora: dependente do endotélio, mediada pelo fluxo (hiperemia reativa) e independente do endotélio, mediada pelo nitrato (doador exógeno de NO)⁽⁷¹⁾;
- 8- Randomização (números randômicos gerados por computador “Software” R: “A language and environment for statistical computing”)⁽¹³⁶⁾.
- 9- Intervenção (tratamento com atorvastatina 20 mg ou placebo, ambos administrados por via oral, uma vez ao dia, durante 30 dias).
- 10-Reavaliação clínica, dosagens de lípides (colesterol total, LDL, HDL, VLDL, triglicérides), PCR, TGO, TGP, CPK e função vasomotora.

A atorvastatina (atorvastatina cálcica, comprimidos de 20 mg, lote:50437002 A, validade:01-2008 – doados por Laboratórios Pfizer LTDA, Reg. MS-1.0216.0080, CNPJ nº 46.070.868/0001-69 – Indústria Brasileira) e placebo tiveram apresentações semelhantes – cápsulas de mesma cor e formato, contendo comprimidos de atorvastatina envolvidos em amido em pó e contendo apenas amido em pó (placebo), acondicionados em potes plásticos semelhantes, inclusive, quanto à identificação, sendo diferenciados por código de conhecimento do médico pesquisador (Pharmacia Bioethica – Laboratório de Manipulação – Salvador – BA) (Anexo A).

Após a finalização dos exames, cópias dos resultados foram entregues aos pacientes ou encaminhadas a seus médicos ou instituições.

4.3 Protocolo do Estudo

Após seleção dos pacientes e avaliação inicial (exame clínico, dosagens séricas, ECG, ecocardiograma, função vasomotora), os hipercolesterolêmicos foram randomizados para grupo tratamento (atorvastatina 20 mg ao dia), por 30 dias, ou grupo placebo por igual período e submetidos à reavaliação clínica, dosagens séricas e reavaliação da função vasomotora.

4.3.1 Avaliação da Função Vasomotora

Para avaliação da função vasomotora, empregamos protocolo utilizado no Laboratório de Função Endotelial (reatividade vascular) da Unidade de Aterosclerose do InCor e estabelecido, segundo Diretrizes para a avaliação ultra-sonográfica da artéria braquial^(71,72). Os exames foram realizados em laboratório de ultra-sonografia, em Salvador-Bahia, equipamento ATL "Medical Systems Company" HDI 5000, com transdutor multifrequencial de 7 a 12 MHz (Anexo B). A função vasomotora dependente do endotélio foi avaliada por dilatação mediada pelo fluxo com hiperemia reativa e a independente do endotélio com o uso de nitrato (dinitrato de isossorbida 5 mg) sublingual (sl). Os exames foram realizados com os pacientes em jejum de 12 h, após repouso de 30 min; com temperatura da sala controlada para 20 a 25°C. Foram suspensos, antes do exame, medicações vasoativas por quatro meias-vidas, exercícios vigorosos, ingestão de álcool e tabaco 24, 72 e 12 h, respectivamente. Os pacientes foram examinados em decúbito dorsal, com o braço esquerdo posicionado ergonomicamente; eletrocardiograma sincronizado; verificação da frequência cardíaca e pressão arterial antes, durante e após o exame. A

braçadeira do esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, exercendo a função de um torniquete pneumático (torniquete) envolvendo o braço esquerdo acima da prega do cotovelo; a artéria braquial identificada em secção longitudinal e identificados a luz, o centro e a interface lúmen-íntima da parede anterior e posterior do vaso; a amostra de Doppler posicionada em ângulo de 60°, adequação de controles da escala de cinza, profundidade, filtro e escala do Doppler. O aumento do fluxo foi induzido pela insuflação do torniquete ao redor do braço até 250 mmHg, por 5 min, com monitorização contínua da imagem da artéria, seguido de desinsuflação do torniquete, levando à hiperemia reativa; monitorização dos primeiros 5 fluxos (mensuração da velocidade máxima Doppler) e do diâmetro da artéria, durante 120 s (para medida do diâmetro ao final de 60 s). As imagens foram repetidas após repouso de 20 min, sendo então administrado nitrato 5 mg sublingual. Após 5 min, as imagens foram registradas para posterior medida do diâmetro (Anexo C). Imediatamente, após a avaliação da função vasomotora, realizou-se ultra-sonografia de carótidas. Todos os exames foram gravados em vídeo “casset record” (VCR) para análises e medidas. Após o exame, os pacientes foram mantidos em observação por 1 h, receberam hidratação e alimentação e tiveram a pressão arterial e frequência cardíaca verificadas antes de serem liberados. Receberam a medicação para início no mesmo dia; foram agendados com retorno para o 31º dia, com a finalidade de reavaliação com exame clínico, dosagens laboratoriais e função vasomotora. Os pacientes desconheciam se usavam atorvastatina ou placebo. As medidas foram realizadas no Laboratório de Função Endotelial do Departamento de Aterosclerose do InCor, utilizando-se

“software” específico (Artery Active Contour Detector. V 100.1 – Copyright (C) 2001 – InCor. HCFAMUSP); entre a média-adventícia da parede anterior e posterior do vaso em seu segmento longitudinal; sincronizado com a onda R do ECG, considerando-se a medida final, a média de seis ciclos (Anexo D). A análise das carótidas consistiu na medida do espessamento da íntima.

A DMF foi expressa como a porcentagem de mudança do diâmetro da artéria braquial, após estímulo em relação ao diâmetro basal:

$$\%DMF = \frac{\text{diâmetro na hiperemia reativa} - \text{diâmetro basal}}{\text{diâmetro basal}} \times 100$$

A DNT foi expressa como a porcentagem de mudança do diâmetro da artéria braquial, após 5 min de administração do dinitrato de isosorbida 5 mg sl, em relação ao diâmetro pré-nitrato:

$$\%DNT = \frac{\text{diâmetro após nitrato} - \text{diâmetro pré - nitrato}}{\text{diâmetro pré - nitrato}} \times 100$$

Os exames foram realizados por médico com treinamento em ecocardiografia, segundo diretrizes⁽¹³⁴⁾ e treinamento no Laboratório de Função Endotelial do Departamento de Aterosclerose do InCor^(71,72). Este laboratório mantém uma variabilidade entre medidas do diâmetro arterial de 1 a 2%.

As medidas dos diâmetros arteriais, utilizando o “software” específico, foram realizadas, a partir das imagens gravadas em VCR, por enfermeira do referido laboratório, desconhecendo dados dos pacientes. Em 20% dos casos aleatoriamente selecionados (sorteio simples), as medidas foram

refeitas pelo mesmo observador e por outro observador independentes, para estimativa da concordância intra e inter-observador neste estudo.

Figura 3 - Diagrama do protocolo de avaliação da função vasomotora.

4.4 Análise Estatística

Hipóteses testadas:

H0: A resposta vasomotora dos idosos é igual entre os grupos tratamento (estatina) e placebo depois da intervenção.

H1: A resposta vasomotora dos idosos é diferente entre os grupos tratamento (estatina) e placebo depois da intervenção.

Trata-se de uma hipótese bicaudal.

A análise constou de estatística descritiva, com dados apresentados em valores médios e com os respectivos desvios padrões, valores mínimos

e máximos, medianas, quartis e proporções. As variáveis contínuas, com distribuição normal, foram comparadas por teste *t* de Student e as com distribuição assimétrica por testes não paramétricos de Wilcoxon e Mann-Whitney. A correlação intra e inter-observador foi avaliada por coeficiente de correlação de Spearman. Estimou-se risco relativo para o decréscimo da DMF e aumento da PCR.

Utilizou-se o qui-quadrado de Mantel-Haenzel para testar a interação e a diferença de 20%, como critério para a análise de confundimento, entre a função vasomotora dependente do endotélio, representada pelo incremento da DMF (diferença média das proporções de DMF antes e após o tratamento), e as co-variáveis estratos etários, sexo, LDL, HDL, PAS, PAD, IMC, número de fatores de risco, PCR. Os pontos de corte das co-variáveis testadas foram:

- estratos etários: Idade < 80 anos e ≥ 80 anos;
- sexo: masculino e feminino;
- LDL: < 160 mg/dL e ≥ 160 mg/dL;
- HDL: < 40 mg/dL e ≥ 40 mg/dL;
- pressão arterial sistólica (PAS): < 140 mmHg e ≥ 140 mmHg;
- pressão arterial diastólica(PAD): < 90 mmHg e ≥ 90 mmHg;
- IMC: ≤ 25 kg/m² e > 25 kg/m²;
- Número de fatores de risco: 1 a 2 e ≥ 3;
- PCR: < 0,3 mg/L e ≥ 0,3 mg/L

Adotou-se erro tipo I de 5% e tipo II de 20%. “Softwares” SPSS (“Statistical Package for Social Sciences” v.11.0) e STATA (StataCorp. 2005./ Stata Statistical Software: Release 9/. College Station, TX: StataCorp LP.) foram utilizados para banco de dados e análises^(137,138).

4.5 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo F e G) e da Fundação Osvaldo Cruz – Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz - Bahia (Anexo H).

Todos os pacientes foram admitidos mediante assinatura de consentimento livre e informado, obedecendo às recomendações da Resolução nº196 / 1996 do Conselho Nacional de Saúde (Anexo I).

5. RESULTADOS

5.1 Características da população de idosos “saudáveis”

Este grupo constituiu-se de 72 pacientes com idade ≥ 65 anos e que obedeceram aos critérios de exclusão. A idade média de $75,0 \pm 7,7$ anos, variando de 65 a 92 anos; 64% do sexo feminino e 36% do sexo masculino; 26% mais idosos (idade ≥ 80 anos), dos quais 8% eram nonagenários; todos estavam lúcidos e 90% apresentavam “Mini-mental” ≥ 23 pontos; níveis de PAS médio de $150,0 \pm 18,9$ mmHg, variando de 115 a 190 mmHg e PAD média de $82,0 \pm 8,6$ mmHg, variando de 60 a 100 mmHg. As características demográficas e clínicas são apresentadas na tabela 1. O gráfico 1 apresenta a distribuição dos estratos etários.

Tabela 1. Perfil Demográfico e Clínico dos Idosos “Saudáveis”

N	72
Idade (anos)	$75,0 \pm 7,7$ (65 – 92)
Homens	26 (36,0%)
Mulheres	46 (64,0%)
IMC(kg/m ²)	$25,0 \pm 3,5$ (13 – 29)
C. Abd. (cm)	$93,7 \pm 10,0$ (62,0 – 112,0)
M-mental	$26 \pm 3,3$ (15 – 30)
F. Risco	2 (1 – 3)
PAS (mmHg)	$150,0 \pm 18,9$ (115 – 190)
PAD (mmHg)	$82,0 \pm 8,6$ (60 – 100)
FE (%)	$65,0 \pm 6,0$ (43 – 75)

C. Abd.: circunferência abdominal; M-mental: mini-exame do estado mental (pontos);

F. Risco: número de fatores de risco além da idade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FE: fração de ejeção. Valores absolutos, proporções, médias com desvios padrões, valores mínimos e máximos entre parênteses.

Gráfico 1. Estratos etários dos Idosos “saudáveis” (n = 72)

Em relação ao perfil laboratorial dos 72 idosos “saudáveis”, o colesterol total médio foi $223,0 \pm 41,4$ mg/dL; LDL $142,0 \pm 36,6$ mg/dL; HDL $54,0 \pm 15,0$ mg/dL; triglicérides $140,0 \pm 74,0$ mg/dL; glicose $86,0 \pm 11,6$ mg/dL (tabela 2). Destes, 24 pacientes (33%) apresentavam LDL < 130 mg/dL e 48 (67%) LDL $\geq$ 130 mg/dL, e não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao perfil demográfico, clínico e laboratorial em relação aos dois níveis de LDL (tabela 3).

Tabela 2. Perfil Laboratorial dos Idosos “Saudáveis” (n = 72)

Colesterol total (mg/dL)	$223,0 \pm 41,4$ (138,8 – 386,1)
LDL (mg/dL)	$142,0 \pm 36,6$ (74,5 – 304,5)
VLDL (mg/dL)	$26,0 \pm 10,3$ (11,1 – 58,2)
HDL (mg/dL)	$54,0 \pm 15,0$ (28,7 – 105,0)
Triglicérides (mg/dL)	$140,0 \pm 74,3$ (55,6 – 395,0)
Glicose (mg/dL)	$86,0 \pm 11,6$ (58,0 – 110,0)

Valores apresentados em médias com desvios padrões, mínimos e máximos entre parêntese.

Tabela 3. Perfil Clínico e Laboratorial dos Idosos com LDL < 130 mg/dL e LDL ≥ 130 mg/dL

	LDL < 130mg/dL (n=24)	LDL ≥ 130 mg/dL (n=48)	p
Idade (anos)	76,0 ± 7,5 (65 – 92)	74,0 ± 7,9 (65 – 90)	0,352
Homens	9 (37%)	17 (35%)	0,840
Mulheres	15 (63%)	31 (65%)	0,840
IMC (kg/m ²)	24,0 ± 4,6 (13 – 29)	25,0 ± 2,7 (17 – 29)	0,120
C.Abd. (cm)	90,5 ± 11,8 (62,0 – 110,0)	95,0 ± 8,7 (73,0– 112,0)	0,098
F. Risco	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0,515
PAS (mmHg)	146,0 ± 16,7 (120,0 – 180,0)	153,0 ± 19,8 (115,0 – 190,0)	0,122
PAD (mmHg)	80,0 ± 9,0 (60,0 – 100,0)	83,0 ± 8,0 (65,0 – 100,0)	0,180
FE (%)	67,0 ± 5,0 (57,0 – 75,0)	64,0 ± 6,0 (43,0 - 74,0)	0,031
Glicose (mg/dL)	84,9 ± 11,5 (72,0 – 107,0)	86,6 ± 9,9 (69,0 – 110,0)	0,536
Colesterol total (mg/dL)	189,0 ± 25,9 (138,8 – 227,0)	241,0 ± 36,6 (193,0 – 386,1)	< 0,001
LDL (mg/dL)	106,0 ± 14,3 (74,5 – 123,2)	159,4 ± 30,9 (130,0 – 304,5)	< 0,001
VLDL (mg/dL)	25,4 ± 10,8 (11,0 – 47,4)	26,0 ± 10,0 (11,6 – 58,0)	0,759
HDL (mg/dL)	55,9 ± 14,9 (28,7 – 87,0)	52,0 ± 15,2 (32,0 – 105,0)	0,338
Triglicerídeos (mg/dL)	126,8 ± 54,0 (55,6 – 237,0)	146,6 ± 80,4 (57,9 – 395,0)	0,220

IMC: índice de massa corpórea; C. Abd.: circunferência abdominal; F. Risco: número de fatores de risco; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; FE: fração de ejeção. Dados apresentados em valores absolutos, proporções, médias com desvios padrões, valores mínimos e máximos entre parênteses.
p ≤ 0,05 estatisticamente significativa.

O diâmetro basal médio da artéria braquial dos idosos “saúdáveis” foi 4,0 ± 0,7 mm e os valores médios da DMF e DNT foram 6,5 ± 6,3% e 9,6 ± 6,6% respectivamente (tabela 4). A tabela 5 apresenta os valores dos diâmetros da artéria braquial dos idosos com LDL < 130 mg/dL e ≥ 130mg/dL

Tabela 4. Diâmetro da Artéria Braquial, DMF e DNT nos Idosos “Saudáveis” (n = 72)

Basal (mm)	4,0 ± 0,7 (2,6 – 5,8)
Hiperemia (mm)	4,3 ± 0,7 (2,8 – 6,2)
Pré-nitrato (mm)	4,3 ± 0,7 (2,7 – 6,6)
Nitrato (mm)	4,5 ± 0,7 (2,9 – 6,7)
DMF (%)	6,5 ± 6,3 (-4,3 – 34,6)
DNT (%)	9,6 ± 6,6 (-4,9 – 31,4)

Diâmetros em milímetros. DMF e DNT: proporção da dilatação mediada pelo fluxo e mediada pelo nitrato
Valores apresentados em médias com desvios padrões, mínimos e máximos entre parênteses.

Tabela 5. Diâmetros da Artéria Braquial dos Idosos com LDL < 130 mg/dL e LDL ≥ 130 mg/dL

	LDL < 130 mg/dL (n = 24)	LDL ≥ 130 mg/dL (n = 48)	p
Basal (mm)	3,9 ± 0,8 (2,6 – 5,8)	4,1 ± 0,6 (65 – 90)	0,331
Hiperemia (mm)	4,2 ± 0,9 (2,6 – 6,2)	4,3 ± 0,6 (2,9 – 5,7)	0,437
Pré-nitrato (mm)	4,2 ± 1,1 (2,7 – 6,6)	4,3 ± 0,5 (3,1 – 5,8)	0,754
Nitrato (mm)	4,4 ± 0,9 (2,6 – 5,8)	4,6 ± 0,6 (65 – 90)	0,253

Diâmetros em milímetros. Valores apresentados em médias com desvios padrões, valores mínimos e máximos entre parênteses. p ≤ 0,05 estatisticamente significativa

Os pacientes menos idosos (idade < 80 anos), assim como os com menores níveis de LDL (< 130 mg/dL), apresentaram maior DMF e DNT, quando comparados aos mais idosos (idade ≥ 80) e com maiores níveis de (LDL ≥ 130 mg/dL), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. Quanto aos sexos, os valores de DMF e DNT foram semelhantes entre os homens e mulheres (tabela 6 e gráfico 2).

Tabela 6. DMF e DNT em relação a sexo, idade e níveis de LDL

	DMF	DNT
Sexo		
F	6,5±6,5 (-4,3 – 34,6) *5,3	9,5 ± 6,9 (0,3 – 31,4) *8,0
M	6,6±6,1 (-3,8 – 17,7) *4,8	9,8±6,3 (-4,9 – 22,4) *11,2
p	0,855	0,287
Idade (anos)		
< 80	6,8±6,8 (-4,3 – 34,6) *4,7	9,9±6,7 (-4,9 – 31,4) *9,8
≥ 80	5,9±4,6 (-1,7 – 17,7) *5,1	8,9±6,4 (0,3 – 23,9) *8,4
p	0,914	0,527
LDL (mg/dL)		
< 130	7,2±7,3 (-4,3 – 34,6) *6,3	10,2±6,5 (0,3 – 23,9) *10,6
≥ 130	6,2±5,8 (-3,8 – 18,7) *4,4	9,4±6,7 (-4,9 – 31,4) *8,4
p	0,455	0,519

Valores apresentados em médias com desvios padrões, mínimos e máximos entre parênteses. * =medianas
 Sexo: F= feminino M= masculino; idade: estratos etários (<80 e ≥ 80anos); LDL: níveis <130 e ≥ 130mg/dL.
 DMF: proporção de dilatação mediada pelo fluxo; DNT: proporção de dilatação mediada pelo nitrato
 p = valor de p (p ≤ 0,05 estatisticamente significante)

Gráfico 2. DMF e DNT em relação a sexo, idade (estratos etários) e níveis de LDL

DMF: proporção de dilatação mediada pelo fluxo; DNT: proporção de dilatação mediada pelo nitrato.

5.2 População Selecionada

Dos 72 pacientes, previamente avaliados, 47 apresentavam níveis de LDL ≥ 130 mg/dL e aceitaram participar do estudo; estes constituíram a amostra estudada em ensaio clínico randomizado duplo cego. Os grupos placebo e tratamento foram semelhantes em relação às características demográficas e clínicas: idade = $75,8 \pm 6,6$ vs. $72,0 \pm 8,3$ anos, 65% vs. 62% de mulheres, IMC = $25,5 \pm 3,2$ vs. $25,2 \pm 2,4$ kg/m², PAS = $157,0 \pm 20,2$ vs. $150,0 \pm 20,7$ mmHg, PAD = $86,0 \pm 7,1$ vs. $82,0 \pm 6,8$ mmHg, glicose = $86,3 \pm 8,9$ vs. $86,6 \pm 10,5$ mg/dL e FE = $63,6 \pm 5,5$ vs. $66,0 \pm 7,9\%$. A tabela 7 apresenta as características demográficas e clínicas basais dos grupos placebo e tratamento. O gráfico 3 apresenta as faixas etárias nos grupos estudados.

Tabela 7 Perfil Demográfico e Clínico Basal dos Grupos Placebo e Tratamento

	Grupo Placebo (n=23)	Grupo Tratamento (n=24)	p
Idade (anos)	$75,8 \pm 6,6$ (65 – 91)	$72,0 \pm 8,3$ (65 – 90)	0,095
Homens	8 (35%)	9 (38%)	0,846
Mulheres	15 (65%)	15 (62%)	0,846
Branços	7 (30%)	6 (25%)	0,608
Não-branços	16 (70%)	18 (75%)	0,608
IMC (kg/m ²)	$25,5 \pm 3,2$ (17 – 29)	$25,2 \pm 2,4$ (19 – 29)	0,663
Circ.Abd. (cm)	$95,8 \pm 8,3$ (79 – 112)	$94,0 \pm 8,6$ (73 – 110)	0,404
F. Risco	3 (2 – 3)	2 (1 – 3)	0,515
PAS (mmHg)	$157,0 \pm 20,2$ (110,0 – 190,0)	$150,0 \pm 20,7$ (120,0 – 180,0)	0,281
PAD (mmHg)	$86,0 \pm 7,1$ (75,0 – 100,0)	$82,0 \pm 6,8$ (70,0 – 100,0)	0,082
FE (%)	$63,6 \pm 5,5$ (52,0 – 72,0)	$66,0 \pm 7,9$ (43,0 – 69,0)	0,235
Glicose (mg/dL)	$86,3 \pm 8,9$ (72,0 – 107,0)	$86,6 \pm 10,5$ (69,0 – 110,0)	0,910
CE(mm)	$0,76 \pm 0,16$ (0,40 – 1,10)	$0,85 \pm 0,44$ (0,45 – 2,33)	0,821
CD(mm)	$0,78 \pm 0,13$ (0,54 – 1,05)	$0,74 \pm 0,20$ (0,48 – 1,25)	0,446

C. Abd.: circunferência abdominal F. Risco: número de fatores de risco PAS: Pressão arterial sistólica PAD: Pressão arterial diastólica FE: fração de ejeção CE: espessura da íntima da carótida esquerda CD: espessura da íntima da carótida direita. Dados apresentados em valores absolutos, proporções, médias com desvios padrões, valores mínimos e máximos entre parênteses. p = valor de p ($p \leq 0,05$ estatisticamente significativa).

Gráfico 3. Faixas etárias no grupo tratamento(n=24) e grupo placebo (n=23)

5.3 Dosagens Laboratoriais

As dosagens laboratoriais antes (basal) e depois (após a intervenção com placebo ou tratamento com atorvastatina) nos dois grupos são apresentadas na tabela 8.

5.3.1 Perfil Lipídico

Os valores dos lípides, depois da intervenção, apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos placebo e tratamento; houve redução do colesterol em 27% ($161,8 \pm 30,5$ mg/dL vs. $222,8 \pm 27,6$ mg/dL $p < 0,001$); LDL 41% ($84,9 \pm 26,9$ mg/dL vs. $146,6 \pm 24,5$ mg/dL $p < 0,001$); VLDL 20% ($21,3 \pm 8,5$ mg/dL vs. $26,7 \pm 9,1$ mg/dL $p = 0,051$); triglicérides 34% ($106,6 \pm 42,5$ mg/dL vs. $162,3 \pm 98,3$ mg/dL $p = 0,015$); colesterol não-HDL 40% ($106,1 \pm 30,0$ mg/dL vs. $176,3 \pm 26,2$ mg/dL $p < 0,001$); colesterol / HDL 36% ($3,0 \pm 0,8$ vs. $4,7 \pm 1,1$ $p < 0,001$); triglicérides / HDL 66% ($2,1 \pm 1,1$ mg/dL vs. $3,4 \pm 2,4$ mg/dL $p = 0,018$); houve 12% de elevação do HDL ($55,7 \pm 12,8$ mg/dL vs. $48,8 \pm 9,6$ mg/dL $p = 0,046$) no grupo tratamento quando comparado ao grupo placebo.

5.3.2 Perfil Enzimático

As transaminases e CPK apresentaram valores basais semelhantes e aumentaram depois da intervenção no grupo tratamento, em relação ao grupo placebo: TGO 7,0% ($28,3 \pm 7,7$ U/L vs. $26,3 \pm 6,3$ p = 0,362); TGP 31% ($27,9 \pm 9,9$ U/L vs. $19,2 \pm 7,9$ U/L p = 0,002); CPK 8,6% ($133,5 \pm 62,3$ U/L vs. $122,0 \pm 68,4$ U/L p = 0,552); sendo o maior aumento para TGO, TGP e CPK de 1,5, 2,8 e 1,5 vezes o valor basal respectivamente; a diferença foi estatisticamente significativa para os valores de TGP (tabela 8).

Tabela 8 Perfil Laboratorial dos Grupos Placebo e Tratamento

	Grupo Placebo		p antes	Grupo Tratamento		p depois
	Antes	Depois		Antes	Depois	
Colesterol Total (mg/dL)	231,9±23,4 (193,0 – 279,0)	222,8±27,6 (178,0 – 264,5)	0,096	249,8±45,13 (199,0 – 386,1)	161,8±30,5 (126,3 – 250,4)	<0,001
LDL (mg/dL)	155,2±15,7 (132,6 – 198,6)	146,6±24,5 (102,0 – 203,6)	0,020	170,1±38,9 (132,6 – 304,5)	84,9±26,9 (50,2 – 173,0)	<0,001
VLDL (mg/dL)	25,3±7,5 (15,1 – 45,8)	26,7±9,1 (16,5 – 53,4)	0,642	26,8±12,2 (11,6 – 58,2)	21,3±8,5 (10,0 – 40,9)	0,051
HDL (mg/dL)	50,9±13,4 (32,0 – 75,0)	48,8±9,6 (33,9 – 69,1)	0,667	52,9±17,1 (32,0 – 105,0)	55,7±12,8 (35,1 – 89,0)	0,046
Triglicérides (mg/dL)	161,2±97,6 (75,7 – 395,0)	162,3±98,3 (82,5 – 394,0)	0,241	133,0±61,2 (57,9 – 291,1)	106,6±42,5 (49,9 – 204,4)	0,015
Col.-HDL (mg/dL)	180,9±21,4 (154,0 – 230,0)	176,3±26,2 (124,0 – 221,6)	0,125	197,1 ±45,2 (152,2 – 354,1)	106,1±30,0 (66,0 – 194,4)	<0,001
Col. / HDL	4,8±1,2 (3,3 – 8,0)	4,7±1,1 (3,0 – 7,1)	0,474	5,1±2,0 (3,0 – 12,0)	3,0±0,8 (1,7 – 5,5)	<0,001
Trig./ HDL	3,5±2,8 (1,1 – 12,5)	3,4±2,4 (1,4 – 11,8)	0,348	2,9±2,0 (0,8 – 7,8)	2,1±1,1 (0,8 – 4,8)	0,018
PCR (mg/dL)	0,6±0,7 (0,1 – 2,6)	1,1±3,0 (0,1 – 14,6)	0,640	0,5±0,7 (0,1 – 3,8)	0,4±0,9 (0,1 – 4,5)	0,014
TGO (U/L)	25,6±5,8 (13,0 – 39,0)	26,3±6,3 (12,0 – 40,0)	0,306	27,5±7,0 (11,0 – 40,0)	28,3±7,7 (18,0 – 54,0)	0,362
TGP (U/L)	18,7±8,5 (4,3 – 44,0)	19,2±7,9 (9,8 – 40,7)	0,370	20,8±7,4 (11,0 – 35,5)	27,9±9,9 (10,8 – 52,9)	0,002
CPK (U/L)	113,0±75,8 (35,0 – 346,0)	122,0±68,4 (45,0 – 332,0)	0,528	124,6±46,6 (57,0 – 246,0)	133,5±62,3 (40,0 – 258,0)	0,552

valores apresentados em médias com desvios padrões, valores mínimos e máximos entre parênteses.
Col-HDL: colesterol não-HDL; Col / HDL: relação colesterol / HDL; Trig. / HDL: relação triglicérides / HDL
p antes= valor de p antes entre o grupo placebo e tratamento; p depois= valor de p depois entre o grupo placebo e tratamento.

5.3.3 Proteína C-Reativa

A PCR diminuiu 64% no grupo tratamento quando comparado com o grupo placebo (valores médios no GP = $1,1 \pm 3,0$ mg/dL, variando de 0,1 a 14,6 mgd/L vs. GT = $0,4 \pm 0,9$ mg/dL, variando de 0,1 a 4,5 mg/dL, com medianas = 0,3 vs. 0,1 $p = 0,014$). A estatina protegeu em relação ao incremento da PCR (RR = 0,42 IC = 95% [0,23 – 0,74]).

A tabela 9 apresenta os valores da PCR nos grupos estudados e os gráficos 3 e 4 mostram as distribuições da PCR.

Tabela 9. Proteína C-Reativa nos grupos Placebo e Tratamento

	PCR (mg/dL)		p
	Placebo	Tratamento	
Antes	0,6±0,7 (0,1-2,6) *0,3 (0,1-0,7)	0,5±0,7 (0,1-3,8) *0,3 (0,2-0,5)	0,640
Depois	1,1±3,0 (0,1-14,6) *0,3 (0,2-0,8)	0,4±0,9 (0,1-4,5) *0,1 (0,1-0,3)	0,014
p	0,417	0,002	

valores apresentados em médias com desvios padrões e mínimos e máximos entre parênteses.

* representam os valores das medianas com intervalos interquartílicos entre parênteses.

p < 0,05 estatisticamente significante.

Gráfico 4. Distribuição da PCR antes e depois nos grupos placebo e tratamento

Gráfico 5 - Distribuição da PCR depois nos grupos placebo e tratamento

5.4 Análise da Função Vasomotora

5.4.1 Diâmetros Arteriais

Os diâmetros da artéria braquial antes e depois da intervenção foram semelhantes nas diferentes etapas do teste, tanto no grupo placebo como no grupo tratamento ($p = \text{NS}$). A tabela 10 apresenta os diâmetros da artéria braquial, nas diferentes etapas do teste de função vasomotora.

Tabela 10 Diâmetros da Artéria Braquial nos Grupos Placebo e Tratamento

	Grupo Placebo		Grupo Tratamento	
	Antes	Depois	Antes	Depois
Basal (mm)	4,1 ± 0,4 (3,2 – 5,0)	4,0 ± 0,4 (3,2 – 4,9)	4,1 ± 0,7 (3,0 – 5,8)	4,0 ± 0,6 (3,0 – 5,6)
Hiperemia (mm)	4,4 ± 0,4 (3,7 – 5,1)	4,3 ± 0,4 (3,6 – 5,3)	4,2 ± 0,7 (2,9 – 5,7)	4,3 ± 0,7 (3,1 – 6,2)
Pré Nitrato (mm)	4,4 ± 0,4 (3,4 – 5,2)	4,3 ± 0,5 (3,6 – 5,2)	4,1 ± 0,7 (2,9 – 5,9)	4,2 ± 0,7 (3,2 – 5,8)
Nitrato (mm)	4,7 ± 0,5 (3,9 – 6,3)	4,6 ± 0,4 (3,9 – 5,5)	4,6 ± 0,7 (3,4 – 6,4)	4,6 ± 0,7 (3,4 – 6,4)

Diâmetros em milímetros, valores médios com desvios padrões, valores mínimos e máximos entre parênteses

5.4.2 Função Vasomotora (vasodilatação dependente do endotélio e independente do endotélio) - Dilatação mediada pelo fluxo e mediada pelo nitrato.

A DMF e DNT não apresentaram diferenças estatisticamente significantes ao comparar o grupo placebo com o grupo tratamento depois da intervenção (DMF = $6,6 \pm 6,2\%$ vs. $5,0 \pm 5,6\%$ $p = 0,551$ e DNT = $7,1 \pm 4,7\%$ vs. $8,6 \pm 5,0\%$ $p = 0,373$). Também não ocorreram modificações significativas em cada grupo, antes e depois da intervenção (placebo: DMF = $7,3 \pm 6,1\%$ vs. $6,2 \pm 6,2\%$ $p = 0,563$ e DNT = $8,1 \pm 5,4\%$ vs. $7,1 \pm 4,7\%$ $p = 0,527$; tratamento: DMF = $4,5 \pm 5,1\%$ vs. $5,0 \pm 5,6\%$ $p = 0,424$ e DNT = $10,8 \pm 7,5\%$ vs. $8,6 \pm 5,0\%$ $p = 0,130$). A tabela 11 apresenta as proporções de DMF e DNT nos grupos estudados.

Os gráficos 6 e 7 demonstram os valores da DNT e DMF em cada paciente, nos dois momentos, em cada grupo. Os gráficos 8 e 9 comparam as distribuições de DMF e DNT antes e depois em cada grupo.

Os gráficos 10, 11 12 e 13 mostram as distribuições de DMF e DNT entre os grupos em cada fase.

Tabela 11. DMF e DNT nos Grupos Placebo e Tratamento

	DMF(%)		p	DNT(%)		p
	Placebo	Tratamento		Placebo	Tratamento	
Antes	$7,3 \pm 6,1$ (0,2 - 17,7) *4,4 (2,1 - 13,9)	$4,5 \pm 5,1$ (-3,8 - 18,7) *4,0 (0,3 - 7,3)	0,202	$8,1 \pm 5,4$ (1,0 - 21,2) *6,1 (3,8 - 12,8)	$10,8 \pm 7,5$ (1,9 - 36,5) *10,4 (4,8 - 15,0)	0,239
Depois	$6,2 \pm 6,2$ (-4,8 - 23,7) *6,4 (1,5 - 10,8)	$5,0 \pm 5,6$ (-5,1 - 18,9) *3,5 (2,1 - 7,7)		$7,1 \pm 4,7$ (-1,3 - 21,1) *6,8 (4,0 - 9,1)	$8,6 \pm 5,0$ (1,4 - 21,6) *6,8 (4,8 - 12,1)	
p	0,563	0,424		0,527	0,130	

Valores médios com desvios padrões, mínimos e máximos entre parênteses; * representa as medianas com intervalos interquartilicos entre parênteses. DMF: proporção de dilatação mediada pelo fluxo; DNT: proporção de dilatação mediada pelo nitrato. p = valor de p ($p \leq 0,05$ estatisticamente significante).

Gráfico 6. DNT e DMF antes e depois em cada indivíduo no Grupo Placebo **Gráfico 7.** DNT e DMF antes e depois em cada indivíduo no Grupo Tratamento

Gráfico 8. Distribuição da DMF antes e depois nos Grupos Placebo e Tratamento **Gráfico 9.** Distribuição da DNT antes e depois nos Grupos Placebo e Tratamento

Gráfico 10. Distribuição da DMF antes nos grupos placebo e tratamento **Gráfico 11.** Distribuição da DMF depois nos grupos placebo e tratamento

Gráfico 12. Distribuição da DNT antes nos grupos placebo e tratamento

DNT: proporção de dilatação mediada pelo nitrato.

Gráfico 13. Distribuição da DNT depois nos grupos placebo e tratamento

DNT: proporção de dilatação mediada pelo nitrato.

5.4.3 Incremento da DMF e DNT

Denominou-se de incremento da DMF e DNT a diferença entre as proporções nos dois momentos da intervenção (antes e depois); esta é uma estimativa do quanto ocorreu de mudança no diâmetro da arterial antes e depois da intervenção; comparando-se, assim, a diferença das médias e diminuindo a influência do diâmetro basal inicial. O incremento para a DMF foi maior no grupo tratamento que no grupo placebo, apesar de não alcançar significância estatística (mediana = 0,3% vs. -1,6% $p = 0,281$), o mesmo ocorreu com a DNT (mediana = -0,5% vs. -0,9% $p = 0,991$). O risco relativo demonstra proteção de 28% para o decremento da DMF no grupo estatina (RR = 0,72 IC = 95% [0,42 – 1,23]).

A tabela 12 e os gráficos 14 e 15 apresentam as proporções e distribuições do incremento da DMF e DNT.

Tabela 12. Incremento da DMF e DNT nos Grupos Placebo e Tratamento

	Grupo Placebo	Grupo Tratamento	p
Dif. DMF(%)	-1,1 ± 7,7 (-20,8 – 10,4) *-1,6 (-4,4 – 6,2)	0,3 ± 5,6 (-15,4 – 10,0) *0,3 (-1,1 – 3,1)	0,281
Dif. DNT(%)	-0,9 ± 8,1 (-17,2 – 17,2) *-0,9 (-6,8 – 4,9)	-1,4 ± 6,8 (-23,4 – 9,6) *-0,5 (-6,4 – 2,7)	0,991

Valores apresentados em proporções médias com desvios padrões, mínimos e máximos entre parênteses; * representa a proporção mediana com intervalos interquartílicos entre parênteses. $p \leq 0,05$ estatisticamente significativo. Dif. DMF = DMF depois – DMF antes; Dif DNT = DNT depois – DNT antes. DMF: proporção da dilatação mediada pelo fluxo; DNT: proporção de dilatação mediada pelo nitrato.

Gráfico 14. Distribuição do incremento da DMF nos grupos placebo e tratamento

DMF: proporção de dilatação mediada pelo fluxo

Gráfico 15. Distribuição do incremento da DNT nos grupos placebo e tratamento

DNT: proporção de dilatação mediada pelo nitrato.

5.5 Análise Estratificada

Não houve confundimento das co-variáveis LDL, HDL, idade (estratos etários), sexo, PAS, PAD, número de fatores de risco, IMC e PCR, com a associação atorvastatina e função vasomotora.

A análise demonstrou que o risco relativo para o decremento da função vasomotora, das co-variáveis estratificadas, LDL < 160 mg/dL foi 10% menor que LDL $\geq$ 160 mg/dL (RR=0,75 vs. 0,83); idade < 80 anos foi 43% menor que idade $\geq$ 80 anos (RR= 0,64 vs. 1,13); as mulheres tiveram risco 30% menor que os homens (RR= 0,62 vs. 0,89); PAS < 140 mmHg 13% menor que PAS $\geq$ 140 mmHg (RR= 0,67 vs. 0,77); PCR $\geq$ 0,3 mg/d 15% menor que PCR < 0,3 mg/L (RR= 0,67 vs. 0,79); 1 a 2 fatores de risco 36% menor que $\geq$ 3 fatores de risco (RR= 0,59 vs. 0,92) . O risco foi menor que 10% para as co-variáveis estratificadas PAD e IMC, e não houve diferença para o HDL. Assim, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa da resposta vasomotora do grupo tratamento (atorvastatina) em relação ao grupo placebo, a análise estratificada sugere potencial modificador de efeito das co-variáveis estratificadas, em relação à associação uso de atorvastatina e resposta da função vasomotora. Sugerindo que o uso de atorvastatina 20 mg ao dia por 30 dias, confere maior proteção para o decremento da função vasomotora, quando os níveis de LDL são menores, nos indivíduos menos idosos, nas mulheres em relação aos homens, quando são menores o número de fatores de risco, nos idosos normotensos e com IMC normal; enquanto que para a PCR os níveis

maiores tiveram maior proteção. A tabela 13 apresenta os riscos relativos e seus respectivos intervalos de confiança.

Tabela 13. Risco Relativo para as Co-variáveis Estratificadas

Co-variáveis estratificadas	RR	IC (95%)
LDL (mg/dL)		
≥160	0,83	[0,39 – 1,44]
<160	0,75	[0,25 – 2,73]
HDL (mg/dL)		
>40	0,71	[0,39 – 1,29]
≤40	0,70	[0,20 – 2,44]
Idade (anos)		
≥ 80	1,13	[0,51 – 2,50]
< 80	0,64	[0,33 – 1,24]
Sexo		
Masculino	0,89	[0,40 – 1,29]
Feminino	0,62	[0,30 – 1,29]
PAS (mmHg)		
≥ 140	0,77	[0,44 – 1,35]
< 140	0,67	[0,11 – 3,99]
PAD (mmHg)		
≥ 90	1,0	[0,20 – 4,95]
< 90	0,93	[0,54 – 1,60]
IMC (kg/m²)		
> 25	1,0	[0,20 – 4,90]
≤ 25	0,93	[0,54 – 1,60]
F. Risco		
1 -2	0,59	[0,29 – 1,12]
≥ 3	0,92	[0,40 – 2,08]
PCR (mg/dL)		
≥ 0,3	0,67	[0,32 – 1,43]
< 0,3	0,79	[0,37 – 1,68]

1.LDL:colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL: colesterol da lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corpórea; F. Risco: número de fatores de risco; PCR: proteína C-reativa ultra-sensível; RR: Risco Relativo; IC: Intervalo de confiança (95%).

2. RRc (risco relativo bruto) = 0,72 [0,42 – 1,23].

5.6 Velocidade do Fluxo na Artéria Braquial

Os idosos submetidos à intervenção (n = 47) não apresentaram diferenças significativas entre as velocidades máximas do fluxo basal antes e depois (antes = $0,53 \pm 0,12$ m/s variando de 0,45 a 0,72 m/s; depois = $0,51 \pm 0,15$ variando de 0,43 a 0,69 m/s, $p = 0,078$), o mesmo ocorreu com as velocidades máximas do fluxo na hiperemia antes e depois (antes =

1,07 ± 0,32 m/s variando de 0,79 a 1,94 m/s; depois = 1,06 ± 0,28 m/s, variando de 0,77 a 1,86 m/s $p = 0,480$). Em relação à proporção de aumento da velocidade do fluxo entre o basal e a hiperemia, o menor aumento antes foi 57% e depois 56% e o maior aumento antes foi 150% e depois 148%.

5.7 Avaliação clínica antes e depois da intervenção.

A frequência cardíaca média basal antes foi 62 ± 7,0 bpm (50 a 74 bpm) e depois 63 ± 7,0 bpm (48 a 74 bpm), com aumento máximo de 10% após a hiperemia reativa.

Apresentavam pressão sistólica maior que 140 mmHg 75% dos indivíduos, enquanto 50 % apresentavam pressão diastólica maior que 90 mmHg em ambos os grupos antes e depois. A tabela 15 apresenta os valores da pressão arterial nos grupos placebo e tratamento antes e depois e observa-se que a pressão arterial não apresentou diferença significativa entre os grupos placebo e tratamento, o mesmo ocorrendo intra-grupo antes e depois ($p = NS$).

Um paciente homem, de 75 anos, apresentou hipotensão e tontura após 5 min do uso de nitrato sl, apresentando rápida melhora com reposicionamento da cabeça e membros inferiores, e hidratação. Nenhum dos pacientes do grupo placebo ou tratamento referiu dores musculares ou sintomatologia atribuível ao uso de atorvastatina.

Tabela 14. Pressão arterial nos grupos placebo e tratamento

	PAS (mmHg)			PAD (mmHg)		
	Antes	Depois	p	Antes	Depois	p
Placebo	158,0±19,9 (110,0 – 190,0)	155,0±22,8 (100,0 – 190,0)	0,105	86,0±6,0 (75,0 – 100,0)	85,0±6,0 (70,0 – 95,0)	0,070
Tratamento	154,0±20,0 (120,0 – 190,0)	154,0±21,40 (115,0 – 189,0)	0,934	83,0±6,9 (70,0 – 100,0)	82,0±6,7 (70,0 – 100,0)	0,783
p	0,513	0,895		0,123	0,354	

valores apresentados em médias com desvios padrões, mínimos e máximos entre parênteses.

p: valor de p ($p \leq 0,05$ estatisticamente significante).

5.8 Variação Intra e Inter-observador

Em 20% dos pacientes selecionados aleatoriamente (sorteio), repetiu-se as medidas dos diâmetros da artéria braquial pelo mesmo observador e por outro observador independentes. A variação intra e inter-observador foi $\leq 0,53\%$. O coeficiente de correlação intra-observador variou entre 0,85 a 0,98 com $p < 0,001$ e inter-observador entre 0,86 a 0,98 com $p < 0,001$; o que sugere boa concordância entre os observadores.

6. DISCUSSÃO

Os dados encontrados neste estudo mostraram que os idosos estudados não apresentaram diferenças estatisticamente significantes da função vasomotora, tanto a dependente do endotélio quanto a independente do endotélio, com o uso de atorvastatina 20 mg diários por 30 dias, apesar da significativa redução do colesterol total, do LDL e elevação do HDL. As co-variáveis estratificadas, LDL, sexo, idade (estratos etários), número de fatores de risco, PAS, PAD, PCR e IMC, sugerem interferir na associação uso de atorvastatina e função vasomotora. O risco relativo para decremento da função vasomotora foi menor para os menores níveis de LDL, os menos idosos, as mulheres, os idosos com menor número de fatores de risco, os idosos normotensos, IMC normal, e maiores níveis de PCR. Houve redução significativa da PCR no grupo tratamento quando comparado ao grupo placebo.

Estes achados podem ser explicados, provavelmente, por alterações do vaso, relativas à própria senescência, como a diminuição, síntese e liberação de NO e o enrijecimento da parede arterial^(26,36). Com o aumento da idade, as artérias começam a espessar-se e perdem gradualmente a distensibilidade, e os estudos que avaliaram as propriedades visco-elásticas da parede arterial, demonstraram que há diferenças nas artérias de jovens e de indivíduos com mais idade, onde a retração longitudinal, o incremento circunferencial e a complascência diminuem com o aumento da idade⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾.

Outros estudos encontraram taxas de DMF e DNT maiores^(37,74,75), porém os limites de idade dos pacientes foram inferiores aos do presente estudo. A melhora da função vasomotora tem sido referida com algumas intervenções, inclusive com estatinas^(59,61,107), entretanto, no presente estudo, não houve restauração da função vasomotora e atribuímos isso à elevada faixa etária dos pacientes estudados e conseqüentes alterações da parede vascular, pois com o enrijecimento, altera o coeficiente elástico^(139,140), levando a menor capacidade de dilatação ao estímulo, seja por NO endógeno ou exógeno.

Celermajer et al.⁽³⁷⁾, em 1994, ao estudarem a função endotelial analisando a resposta vasomotora, em relação ao envelhecimento, em homens e mulheres saudáveis, encontraram associação progressiva do envelhecimento com a disfunção endotelial, enquanto no presente estudo as proporções médias para a DMF e DNT foram menores e não houve diferenças significativas na resposta vasomotora entre os estratos etários. Essa diferença pode ser atribuída à idade dos pacientes, pois esse estudo incluiu grandes longevos. O estudo referido propõe um decréscimo anual da função dependente do endotélio, de 0,21% nos homens a partir dos 41 anos e 0,49%, nas mulheres, a partir dos 53 anos; assim sendo, o maior decréscimo encontrado no presente estudo está de acordo com tal expectativa. E mais, a expressiva diminuição dos valores da DNT, observados no presente estudo, fortalece a idéia de comprometimento senescente do vaso. Os referidos autores ainda observaram relação independente da DMF com os sexos e progressão da idade, em contraste com a DNT, e que os níveis de colesterol relacionam-se à idade.

Confrontando os últimos dados com os do presente estudo, também se encontrou diferença na função vasomotora em relação aos níveis de LDL e estratos etários, apesar de não detectar significância estatística; enquanto, para os sexos, os valores foram semelhantes. Em suma, os achados do presente estudo concordam com os dos autores citados, no que se refere à presença de disfunção vasomotora em idosos, devem ser assinalados como diferenças, nos dois estudos, as características demográficas e o tamanho das populações estudadas.

Weverling-Rijnsburger et al.⁽¹⁰⁶⁾, em 2004, compararam a resposta vasomotora com o uso de atorvastatina 40 mg por seis semanas entre homens saudáveis idosos e jovens, e observaram que não há restauração da função vasomotora dos homens idosos, apesar da significativa redução do colesterol total e LDL. Os achados do presente estudo são concordantes quanto à ausência de restauração da função vasomotora com o uso de atorvastatina, e com a diminuição significativa do colesterol total e LDL. Também, no presente estudo, houve redução de triglicérides e aumento do HDL, não observados no estudo citado. Vale ressaltar que o presente estudo sugere potencial modificador de efeito das co-variáveis estratificadas LDL, sexo, estratos etários, PAS, PAD, IMC, número de fatores de risco e PCR, em relação à associação uso de atorvastatina e função vasomotora. O presente estudo diferencia-se do estudo referido, por incluir um número maior de idosos e com faixa etária mais ampla, homens idosos e mulheres idosas, utilizar técnica não invasiva para avaliação da função vasomotora, administrar dose menor de atorvastatina, além de diferenças demográficas

entre as duas populações. A concordância dos resultados reforça a idéia de que outros prováveis mecanismos estariam envolvidos na alteração da função vasomotora dos idosos e que a ação das estatinas melhorando a resposta vasomotora, observada em outros estudos^(62,108), deve envolver outros mecanismos além da diminuição de lípides.

Adams et al.⁽³⁸⁾ demonstram que a resposta do músculo liso vascular ao NO exógeno encontra-se deteriorada em humanos com fatores de risco para a aterosclerose. Os dados do presente estudo são consistentes com os desses autores no que se refere à presença de disfunção vasomotora dependente e independente do endotélio em idosos, assim como em relação aos valores limites das proporções de dilatação encontrados. Aspectos clínicos e demográficos conferem algumas distinções às populações dos dois estudos, como a idade que, no presente estudo, foi mais avançada, podendo justificar algumas diferenças nos resultados.

Comparando os dados deste estudo com os de Schroeder et al.⁽⁷⁴⁾, constatamos que, apesar de os autores terem estudado uma população com predomínio de homens e menos idosa, os resultados são concordantes em relação aos valores médios para os diâmetros dos vasos. Estes autores referem também ausência de interferência significativa do IMC e idade na função vasomotora, enquanto no presente estudo o IMC e idade (estratos etários) sugerem interferir na resposta vasomotora, provavelmente relacionada à idade mais avançada, e parte dos indivíduos apresentarem sobrepeso.

Vários estudos têm demonstrado a ação de fatores que deterioram ou melhoram a função endotelial em indivíduos portadores de fatores de risco para a aterosclerose e em portadores de DAC^(33,49,51,53,63,72,141,142), porém o presente estudo investigou fatores também em indivíduos mais idosos e sem eventos cardiovasculares prévios.

Anderson et al.⁽⁵⁹⁾ encontraram melhora da vasomotricidade dependente do endotélio e redução significativa do colesterol nos grupos que utilizaram terapia redutora do colesterol. Ao confrontar os achados desses autores com os do presente estudo, nota-se concordância na redução dos lípides, porém discordância quanto à melhora da vasomotricidade. Essa discordância, provavelmente, se explica por diferenças na técnica utilizada para o acesso à avaliação da função vasomotora dos dois estudos (angiografia quantitativa com infusão intracoronária de acetilcolina e nitroglicerina vs. ultra-sonografia da artéria braquial com hiperemia reativa e nitrato sublingual), também são diferentes quanto ao regime de tratamento (droga e duração de 12 meses vs. 1 mês), além de diferenças demográficas com indivíduos menos idosos e predomínio de homens no estudo citado.

Os dados do estudo RECIFE⁽⁶¹⁾ sugerem que a redução do colesterol, iniciada precocemente após síndromes coronarianas agudas, rapidamente melhora a função endotelial (vasomotricidade) após seis semanas de terapia. No estudo atual não houve melhora significativa da função vasomotora dependente do endotélio e independente do endotélio, mesmo

com reduções de lípidos, o que pode ser justificado por diferenças das idades entre as populações e duração do tratamento, visto que os estudos utilizaram inibidores da HMG-CoA em doses que se equiparam, porém o estudo citado utilizou pravastatina por duas semanas a mais.

Backman et al.⁽¹⁰⁷⁾, em 2004, ao testarem a hipótese de que as estatinas podem restaurar a função endotelial por mecanismos não-lipídicos, concluem que as estatinas apresentam potencial para restaurar a função endotelial em fumantes de cigarros normocolesterolêmicos. Ao confrontar os dados, constatamos que, apesar das diferenças nos dois estudos como idade mais avançada, metade da dose de atorvastatina e ausência de fumantes no presente estudo, concordam quanto à não-melhora da DNT e também da DMF no grupo sem tabagismo.

O estudo de Framingham⁽⁶⁴⁾ buscou avaliar as correlações clínicas e hereditárias da função endotelial, visto que ainda não haviam sido descritas, utilizando a metodologia seccional de base populacional na cohort de Framingham e a técnica de ultra-sonografia da artéria braquial, em participantes da cohort “Offspring”, com idade média de 61 ± 10 anos e 52,9% de mulheres. Os autores encontraram uma DMF média de $3,3 \pm 3,0\%$ em mulheres e $2,4 \pm 2,4\%$ em homens; correlação inversa com a idade, pressão sistólica, IMC, medicação redutora de lípidos e tabagismo; associação modesta com hereditariedade. Os resultados sugerem que estudos futuros permitirão caracterizar o valor prognóstico da função vasomotora em comunidades. Embora mais idosa, a população do presente

estudo, a taxa de DMF foi maior que no estudo de Framingham, também ocorreu provável interferência de co-variáveis como pressão sistólica, idade (estratos etários), sexo, IMC. É provável que os critérios de inclusão e exclusão, como diabetes melito, obesidade, hipertensão grave e tabagismo possam ter contribuído para taxas de DMF maiores.

No estudo de Benjó & da Luz⁽¹⁴²⁾, que avaliaram 30 homens com idade máxima de 70 anos ($35 \pm 11,9$ anos), HDL baixo, outros lípides nos limites e 11 controles, encontraram melhora da função vasomotora dependente do endotélio, com o uso de niacina por 3 meses. O presente estudo, frente a esses dados, justifica a discordância, quanto à melhora da função vasomotora, não apenas pela diferença dos regimes de tratamento, mas pelas diferenças clínicas e demográficas das populações.

Em relação aos lípides, no presente estudo, foi significativa a redução do colesterol total, LDL, VLDL, triglicérides, colesterol não-HDL, colesterol / HDL, triglicérides / HDL e o aumento do HDL, no grupo estatina, o que não ocorreu no grupo placebo. Esses achados concordam com os relatados na literatura^(82, 89, 97-101, 111).

No estudo de prevenção primária AFCAPS / TexCAPS⁽⁹⁵⁾, que avaliou homens e mulheres com idade máxima de 73 anos, usando lovastatina, foram constatados redução de lípides e risco com a mesma magnitude em idosos e não-idosos. Vale assinalar que, mesmo com claras diferenças nos dois estudos quanto aos objetivos, regime de tratamento e a inclusão de octagenários,

verifica-se concordância em relação à redução significativa de lípidos com o uso de estatina.

O estudo 4S⁽⁸⁹⁾ e o CARE⁽¹⁰¹⁾ utilizaram sinvastatina e pravastatina, respectivamente, e a idade para inclusão não ultrapassou 75 anos no segundo e menor no primeiro. O PROSPER^(96, 97) utilizou a pravastatina e avaliou indivíduos com idade entre 70 e 82 anos; o HPS⁽⁹⁸⁾ utilizou a sinvastatina e incluiu pessoas com idade entre 40 e 80 anos; o ALLHAT⁽¹⁴³⁾ utilizou pravastatina e a idade foi > 55 anos (média = 66 anos), também incluiu negros e hispânicos. Essas pesquisas foram de prevenção secundária, avaliaram como desfechos principais eventos cardiovasculares maiores e mortalidade, sendo que houve redução significativa de colesterol total, LDL e aumento do HDL. A presente pesquisa difere quanto aos objetivos e trouxe a oportunidade de estudar indivíduos com idades mais avançadas, e a resposta da função vasomotora e PCR ao uso de atorvastatina. Apesar das diferenças, os resultados são concordantes quanto à redução significativa do colesterol total, LDL e aumento do HDL.

Nos estudos ASCOT-LLA⁽⁹⁹⁾, a redução do LDL foi de 29%; no PROVE-IT-TIMI 22⁽¹⁰⁵⁾, a redução do LDL foi de 22% no grupo pravastatina e 51% no grupo atorvastatina, e o tratamento foi bem tolerado. Também, no atual estudo, houve boa tolerabilidade ao tratamento e significativa redução do LDL.

O estudo REVERSAL⁽¹⁰⁰⁾, além de avaliar o volume do ateroma coronário, também avaliou níveis de lípidos e PCR, e, apesar do regime de tratamento com duas estatinas, período de seguimento maior e idade dos

pacientes menor, observa-se concordância com os resultados do presente estudo no que se refere à redução de lípidos e PCR.

Em relação ao estudo TNT⁽¹⁰⁴⁾, houve redução do LDL para 100 mg/dL com 10 mg e 77 mg/dL com 80 mg de atorvastatina e, no presente estudo, a redução do LDL foi significativa com 20 mg de atorvastatina. Portanto, apesar das diferenças relativas ao critério de inclusão do LDL < 130 mg/dL e faixa etária de 35 a 75 anos, no primeiro estudo, os níveis de redução são concordantes.

Newman et al., em 2006⁽¹⁰⁵⁾ avaliaram a segurança da atorvastatina 10 mg, 80 mg e placebo. Houve mialgia em 1,4%, 1,5% e 0,7% respectivamente, enquanto elevação persistente de transaminases > 3 vezes, em 0,1%, 0,6% e 0,2%, não houve rabdomiólise. No presente estudo, o tratamento foi bem tolerado, não houve mialgia ou elevação de transaminases e CPK > 3 vezes o valor limite.

Outros estudos já haviam abordado o papel da inflamação na aterosclerose e demonstraram maiores níveis de PCR associados a fatores de risco para DAC, eventos cardiovasculares e sua redução com o uso de estatina^(100,113,114,115, 144,145).

Cushman et al.⁽¹⁴⁵⁾ avaliaram homens e mulheres com idade ≥ 65 anos, quanto à PCR e à incidência de desfechos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular em dez anos; o risco foi maior para a PCR > 3 mg/dL quando comparado a < 1mg/dL e concluíram que, em idosos, a elevação de PCR associa-se a maior risco cardiovascular em 10 anos,

fortalecendo, assim, a importância de determinar o comportamento da PCR em diferentes populações. Vale ressaltar que, no presente estudo, apesar de indivíduos com idades mais avançadas, esses não apresentavam complicações de doença aterosclerótica ou manifestações de doenças inflamatórias agudas ou crônicas, o que pode ter contribuído para a boa resposta da PCR ao uso de atorvastatina.

É interessante destacar que os estudos citados foram, em sua maioria, de prevenção secundária, tendo como objetivos avaliar eventos cardiovasculares e mortalidade a partir da redução de lípides com estatinas; outros buscaram avaliar diferentes regimes de tratamento no que se refere à dose. Outro ponto a ressaltar nesses estudos diz respeito às características das populações constituídas predominantemente de pacientes brancos, em sua maioria de outros continentes, e os que incluíram idosos não contemplaram o subgrupo dos mais idosos. O presente estudo avaliou homens e mulheres idosos sem eventos cardiovasculares previamente diagnosticados e não diabéticos, incluiu também grandes longevos, estudou idosos sul-americanos. A significativa redução da PCR, no presente estudo, enfatiza a possibilidade de ação anti-inflamatória das estatinas^(116,146), e isso é importante, pois a participação da inflamação tem sido descrita em diferentes estágios da aterosclerose. A PCR foi demonstrada em lesões ateroscleróticas, além do que concentrações elevadas de marcadores inflamatórios, como a PCR entre outros, em indivíduos aparentemente saudáveis, têm mostrado valor preditivo para eventos vasculares futuros^(146,147).

Limitações do Estudo

Este estudo apresenta limitações inerentes ao próprio delineamento de ensaio clínico randomizado, como a menor extrapolação dos resultados em consequência da alta seletividade do grupo, resultante das exigências quanto às características de inclusão e exclusão; necessidade de uma população estável e cooperativa a fim de limitar grandes perdas de seguimento e recusas em participar. Alguns pacientes não receberam o tratamento potencialmente benéfico, contudo isso foi compensado com a orientação e entrega de resultados dos exames aos pacientes e médicos assistentes, após a intervenção e resultados dos exames controles. A necessidade de uma estrutura minuciosa, de custo elevado e com cronologia determinada conferiu limitação do número de indivíduos estudados, e isso pode ter interferido nos resultados, sobretudo no que se refere a demonstrar pequenas diferenças e significância estatística. Contudo, reconhecemos vantagens em relação ao delineamento, como ser um estudo prospectivo, onde tratamento e procedimentos foram decididos a “priori” e uniformizados em sua aplicação; a validade interna é alta e a credibilidade como produto de evidência científica é elevada.

As limitações também são decorrentes da técnica de avaliação da função vasomotora com ultra-sonografia da artéria braquial, por se tratar de uma técnica dependente da qualidade das imagens, do observador e de variações biológicas. No estudo, procuraram-se minimizar tais limitações ao

controlar, por exemplo, fatores como o jejum, temperatura da sala de exame, ingestão de álcool, tabagismo, atividade física e medicações que, sabidamente, interferem na função endotelial previamente ao exame. As medidas dos diâmetros arteriais foram realizadas em “software” que detectou automaticamente as bordas das artérias e considerou a média de seis ciclos cardíacos sincronizados com a onda R do eletrocardiograma; os exames foram realizados por observador com treinamento segundo diretrizes⁽⁷²⁾ e protocolo de treinamento do Laboratório de Função Endotelial do Departamento de Aterosclerose do InCor⁽⁷²⁾ e a concordância intra e interobservador foi muito boa.

O tamanho amostral não permitiu a realização de análise multivariada. Outra limitação pode ser a duração do tratamento de 30 dias, e este período não ser suficiente para reverter as alterações pré-existentes da função vasomotora.

Considerações Finais

Apesar de estar bem estabelecida a associação de fatores de risco com as doenças cardiovasculares, que a DAC é a primeira causa de morte em pessoas idosas, o AVE, freqüentemente, se acompanha de demência vascular e altas taxas de incapacidades, que a terapia redutora de lípidos diminui o risco cardiovascular, também no subgrupo de idosos^(83,93,95,97,98,148), e estudos demonstrando restauração da função vasomotora sob

intervenções, como as estatinas em adultos de meia idade^(59,61,62), não está claro e não é consensual o tratamento da dislipidemia em idosos e especialmente os mais idosos com poucos fatores de risco e sem eventos cardiovasculares prévios. O presente estudo nos possibilitou analisar a resposta da função vasomotora, lípides e PCR em idosos (65 a 91 anos) com poucos fatores de risco e sem eventos cardiovasculares prévios ao uso de atorvastatina 20 mg por 30 dias, além de demonstrar a boa tolerabilidade ao tratamento no curto período de utilização. Sendo escassos os estudos neste tipo de análise em população sul-americana idosa, o presente estudo contribui ao demonstrar nos idosos estudados que o uso de atorvastatina, sugere provável proteção ao decremento da função vasomotora, apesar de não encontrar diferença estatisticamente significativa na resposta vasomotora entre os grupos tratamento (atorvastatina) e placebo. Também houve redução significativa de lípides e PCR fortalecendo a idéia de outros prováveis mecanismos, como a resposta anti-inflamatória, os quais devem estar envolvidos nos resultados benéficos, já demonstrados com o uso das estatinas em outros estudos.

Reconhecemos a necessidade de que outros estudos sejam realizados com amostra populacional maior, em ensaio cruzado, com período de seguimento maior e estudo de “cohort” que permita avaliar outros desfechos.

7. CONCLUSÕES

- Não houve diferença estatisticamente significativa da resposta vasomotora dependente do endotélio e independente do endotélio, entre os grupos tratamento (atorvastatina) e placebo nos idosos estudados.
- A análise estratificada sugere potencial modificador de efeito das co-variáveis estratificadas LDL, idade (estratos etários), sexo, PAS, PAD, IMC, número de fatores de risco e PCR, em relação à associação uso de atorvastatina e resposta vasomotora, nos idosos estudados.
- Houve redução significativa do colesterol total, LDL, VLDL, triglicérides, e elevação do HDL no grupo tratamento (atorvastatina) nos idosos estudados.
- O uso de atorvastatina 20 mg por 30 dias reduziu significativamente a PCR nos idosos estudados.
- Os idosos estudados toleraram bem o tratamento com atorvastatina 20 mg por 30 dias.

ANEXO A

Apresentação do Placebo e Atorvastatina

ANEXO B

Laboratório de Ultra-sonografia (realização de ultra-sonografia da artéria braquial – função vasomotora)

ANEXO C

Imagens ultra-sonográficas (diâmetro e velocidade de fluxo) da artéria braquial

ANEXO D

Medidas da artéria braquial (“software” no Laboratório de Função Endotelial (reatividade vascular) do Departamento de Aterosclerose do InCor – HC – Faculdade de Medicina - USP

ANEXO E

Solicitação de mudança do título da pesquisa sugerida pela Banca de Qualificação e acatada pela autora e seu orientador.

À
COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA FMUSP

ASSUNTO: MUDANÇA DE TÍTULO
Preencher à máquina ou em letra de forma

Nome: Luciola Maria Lopes Crisostomo

Programa: Cardiologia Curso () ME/ (X) DO

Informo V.S. a mudança do título da minha () DISSERTAÇÃO DE MESTRADO / (X) TESE DE DOUTORADO.

DE: Avaliação da função endotelial em idosos antes e após o uso de estatina

PARA: Análise da resposta vasomotora e parâmetros metabólicos em idosos "saudáveis" ao uso de estatina

 Luciola Maria Lopes Crisostomo
 Doutoranda

De acordo: _____ / _____ / _____

Orientador (a)

Coordenador (a) do Programa

Coordenadoria de Pós-Graduação

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Cerqueira César - São Paulo - SP- Cep: 05403-900

Fone: (11) 3069-5413 ou fone/fax: (11) 3069-5539 pgmusa@incor.usp.br

www.incor.usp.br

ANEXO F

Aprovação da Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração – Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo

AE - INSTITUTO DO CORAÇÃO DE HEMODIÁLISE FAX : 30695447 06 ABR. 2004 05:03 Pág. 1

INSTITUTO DO CORAÇÃO
(Fundação E. J. Zerbin)

Hospital das Clínicas
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Mem CC 0447

São Paulo, 1º de abril de 2004

Ao
Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz (m. Lemos)

A Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração, aprova na sessão 447/04/05 de 1º 4.2004, o Protocolo de Pesquisa SDC 2399/04/019 "Avaliação da Função Endotelial em Indivíduos idosos: Antes e Após uso de Estatina", e foi o seguinte parecer: "Aprovado no mérito científico, sem ônus para a Instituição".

Atenciosamente,

Selma C. Quana Fortunato
Secretaria da Comissão Científica e de Ética
InCor - HC/FMUSP

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 45 - CEP: 05403-900 - São Paulo - SP - Brasil - Fone (011) 3069-5000

ANEXO G

Aprovação da 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

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A 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, em sessão de 29.04.04, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 273/04, intitulado: "Avaliação da função endotelial em indivíduos idosos antes e após uso de estatina", apresentado pela COMISSÃO CIENTÍFICA E DE ÉTICA DO INSTITUTO DO CORAÇÃO, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz

Pesquisador(a) Executante: Dra. Lucíola Maria Lopes Crisostomo

CAPPesq, 29 de Abril de 2004.

 PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
 Presidente da Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

ANEXO H

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM/FIOCRUZ) – Salvador – Bahia

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

PARECER Nº 32/2003

Protocolo: 119

Projeto de Pesquisa: “Avaliação da Função Endotelial em Indivíduos Idosos Hipercolesterolêmicos Antes e Após Uso de Vastatina”

Pesquisador Responsável: Dra. Lucíola Maria Lopes Crisostomo

Instituição ou Departamento: Fundação para o Desenvolvimento das Ciências/Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Considerações:

Após a análise ética do projeto, tendo sido feitos pelo responsável os esclarecimentos solicitados e pelo mesmo adequadas às pendências apontadas, o CEP considera que o projeto atende aos princípios éticos de autonomia, beneficência, não maleficência, equidade e justiça.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM/FIOCRUZ), conforme atribuições conferidas pela CONEP/CNS/MS (Carta Doc.32/04/97), com base na Resolução 196/96, julga aprovado o projeto supracitado.

Salvador, 21 de maio de 2003

Dr. Ítalo A. Sherlock
Coordenador do
CEP-CPqGM/FIOCRUZ

Comitê de Ética em Pesquisa - Rua Waldemar Falcão, nº 121, Brotas, Salvador, Bahia, CEP 40295-001, Brasil

Tel: (71) 356-0129 Fax: (71) 356-2155
e-mail: sherlock@cpqgm.fiocruz.br

ANEXO I

Termo de Consentimento Livre e Informado

PESQUISA: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM INDIVÍDUOS IDOSOS ANTES E APÓS USO DE ESTATINA.

INSTITUIÇÃO: INCOR – UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA / FDC / FIOCRUZ

O objetivo desta pesquisa é avaliar a função endotelial em idosos com colesterol elevado antes e após uso de estatina.

O (a) Sr(a) será avaliado (a) por um médico clínico, e responderá perguntas como: idade, atividades que faz, o que sente, se tem familiares com pressão elevada ou doenças cardíacas; será verificada sua pressão arterial nos braços, escutado o coração; fará exames de sangue para verificar, por exemplo, a quantidade de gordura (colesterol) e açúcar (glicemia) do sangue, que será retirado com uma agulha e seringa esterilizada e descartável através de uma punção em uma das veias do braço.

Também fará eletrocardiograma, ecocardiograma e ultra-som de uma artéria do braço para avaliar o diâmetro e o fluxo, esses três exames não agredem o paciente (são não-invasivos); utilizaremos um aparelho de pressão para comprimir o braço por 5 minutos e colocaremos embaixo da língua um medicamento chamado nitrato (o nome comercial é isordil ou sustrate), que poderá dar dor de cabeça ou baixar a pressão, sendo estes sintomas controlados pelo médico pesquisador.

A metade dos participantes que apresentar colesterol elevado, receberá medicação para baixar a gordura no sangue (colesterol), chamada estatina; a outra metade receberá um comprimido que não contém medicação (placebo). Isto será feito de forma aleatória (semelhante a um sorteio quando metade dos participantes receberá a medicação estatina e metade receberá placebo); os participantes saberão se usaram estatina ou placebo no final do estudo. A estatina é uma medicação já testada, usada largamente em vários países inclusive no Brasil, pode causar dor de cabeça, dores musculares ou elevar uma substância produzida no fígado. Estes efeitos ocorrem pouco frequente e serão controlados pelo médico, através da informação do paciente, do exame clínico e de novos exames de sangue e, se necessário, será suspensa a medicação. O fornecimento da medicação será de responsabilidade do pesquisador. Os benefícios desta pesquisa se estenderão aos participantes e à população de idosos e os dados obtidos serão utilizados para tese de doutorado do pesquisador e publicados em revista médica, guardando sigilo em relação à identidade dos participantes.

Os participantes têm a garantia de esclarecimento em relação a qualquer dúvida, antes e durante o curso da pesquisa, encontram-se livres para recusar-se a participar da pesquisa, assim como retirar este consentimento a qualquer momento, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

O pesquisador responsável chama-se Lucíola Maria Lopes Crisostomo, é médica, CRM 7241, endereço: Av. Garibaldi, 1987- Ondina. Salvador-BA, Tel. (71)245-9635.

Salvador, -----de-----de 200----

PACIENTE _____

PESQUISADOR _____

TESTEMUNHA _____

Este termo é composto de duas vias de igual conteúdo, sendo a primeira via para arquivamento pelo pesquisador e a segunda para o paciente ou representante legal.

9. REFERÊNCIAS

1. Bíblia Sagrada. Tradução, introduções e notas – Storniolo I & Balancin EM. Edição Pastoral. São Paulo. Editora Paulus; 1991. Gênesis 5:3-32;9:29.
- 2.: De Méis L, Leta J. A institucionalização da ciência e a explosão do saber. In: De Méis L, Leta J. O perfil da ciência brasileira. Rio de Janeiro. Editora UFRJ; 1996. p.20-3.
3. Berquó E. Algumas considerações demográficas sobre o envelhecimento da população no Brasil. Anais do I Seminário Internacional Envelhecimento populacional: uma agenda para o final do século, Brasília; 1996.
4. World Health Organization launches new initiative to address the health needs of a rapidly ageing population. Available from: <<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/br>>.[cited 2006 mar 6].
5. População de idosos vai dobrar no Brasil até 2025. Disponível em: <http://www.onu-brasil.org.br/view_news.php>. [Acesso em 17 jan 2007].
6. Camarano AA, Beltrão LI, Araújo HE, Pinto MS. Transformação no padrão etário da mortalidade brasileira em 1979-1994 e no impacto da força de trabalho. Texto para discussão, nº12. Rio de Janeiro: IPEA, setembro 1977.

7. Hayflick L. Theories of biological aging. *Experimental Gerontol.* 1985;20:145-5.
8. Weindruch RH, Walford RL, Fligiel S, Guthrie D. The retardation of aging in mice by dietary restriction: longevity, cancer, immunity, and lifetime energy intake. *J. Nutr.* 1986; 116:641-54.
9. Rine J, Herskowitz I. Four genes responsible for a position effect on expression from HML and HMR in *Scharomyces cerevisiae*. *Genetics.* 1987;116:9-22.
10. Guarente L & Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature.* 2000;408(9):255-62.
11. Jazwinski SM. The genetics of aging in the yeast. *Sccharomyces cerevisiae*. *Genetics.* 1993;91:35-53.
12. Wolkow CA, Kimura KD, Lee MS, Ruvkun G. Regulation of elegans life-span by insulin like signaling in the nervous system. *Science.* 2000;290:147-50.
13. Papaléo Neto M, Pont JR. Envelhecimento: desafio da transição do século. In: Papaléo Neto M, editor. *Gerontologia*. São Paulo: Atheneu; 1996. p.3-12.
14. Papaléo Neto M. O estudo da velhice no século XX: histórico, definição do campo e termos básicos. In: Freitas EV, PY L, Néri AL, Cançado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM, editores. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.2-12.
15. Jeckel-Neto EA, Cunha GL. In: Freitas EV PY L, Néri AL, Cançado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM, editores. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.13-9.
16. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boachi F, Cicognani A, Bernardi M, Pratelli L, Pizzoferrato A, Porcu S, Gasbarrini G. Determinants of

- functional status in healthy Italian nonagenarians and centenarians: a comprehensive functional assessment by the instruments of geriatric practice. *J Am Geriatrics Soc.* 1997;45:1196-202.
17. Marafon LP. *Predição de mortalidade em idosos longevos* [dissertação]. Porto Alegre: PUCRS; 2001.
 18. Correia MBS. *Estudo comparativo de longevos de duas populações de etnias distintas: Salvador (BA) e Veranópolis (RS)* [dissertação]. Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública-FBDC; 2002.
 19. Stevens J, Jianwen C, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med.* 1998;338:1-7.
 20. I Diretrizes do Grupo de Estudos em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(I):4-46.
 21. Wajngarten M, Nussbacher A. *Alterações endoteliais no envelhecimento.* In: da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. *Endotélio & doenças cardiovasculares.* São Paulo: Atheneu; 2003. p.369-80.
 22. Schwartz JB, Zipes DP. Cardiovascular disease in the elderly. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine.* 7thed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005. p.1925-49.
 23. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes III J. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
 24. United Nations Population Division, World Population Prospects: The 1998 Revision, forthcoming. 1998/default.htm# Available from: <<http://www.undp.org/popin/wdtrends/pop>> [cited 2003 mar 16].

25. Harris D, Douglas P. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung and Blood Institute. *N Engl J Med*. 2000;343:475.
26. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: The aging heart in health: Links to heart disease. *Circulation*. 2003;107:346-54.
27. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith Jr S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A Statement for Healthcare Professional from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:1348-59.
28. Nascimento CA, Patriarca G, Heimann JC. Estrutura orgânica do endotélio vascular. In: Da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP, editores. *Endotélio & doenças cardiovasculares*. São Paulo: Atheneu; 2003. p.1-16.
29. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-6.
30. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL. Paradoxal vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med* 1986;315:1046-51.
31. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood K. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res*. 1987;61:866-79.
32. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327:524-6.

33. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
34. Rubany GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22(4):1-4.
35. Carvalho MHC, Fortes ZB, Passaglia RCAT, Nigro D. Funções normais do endotélio: uma visão geral. In: Da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP, editores. *Endotélio & doenças cardiovasculares*. São Paulo: Atheneu; 2003. p.17-32.
36. Furchgott RF. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA*. 1996; 276(14):1186-8.
37. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos JR, Deanfield JE. Aging Is Associated With Endothelial Dysfunction in Healthy Men Years Before the Age-Related Decline in Women. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24:471-6.
38. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:123-7.
39. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1468-74.
40. Yataco AR, Corretti MC, Gardner AW, Womack CJ, Katzel LI. Endothelial reactivity and cardiac risk factors in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 1999;83:754-8.

41. Saka B, Oflaz H, Erten N, Bahat G, Dursun M, Pamukcu B, Mercanoglu F, Meric M, Karan MA. Non-invasive evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients. *Arch Gerontol Geriatrics*. 2005;40:61-71.
42. Da Luz PL, Unit L. Endotélio na aterosclerose: Interações celulares e vasomotricidade. In: da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP, editores. *Endotélio & doenças cardiovasculares*. São Paulo: Atheneu; 2003. p.133-55.
43. Schwartz SM, Gajdusek EM, Selden SC. Vascular wall growth control: the role of endothelium. *Arteriosclerosis* 1981;1:107-61.
44. Hariri RJ, Hajjar DP, Coletti D, Alonso DR, Weksler ME, Rabellino E. Aging and arteriosclerosis cell cycle kinetics of young and old arterial smooth muscle cells. *Am J Pathol*. 1988;131:132-6.
45. Dartsch PC, Voisard R, Bauriedel G, Hofling B, Betz E. Growth characteristics and cytoskeletal organization of cultured smooth muscle cells from human primary stenosing and restenosing lesions. *Arteriosclerosis*. 1990;10:62-75.
46. Chang E, Harley CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1995;92:11190-4.
47. Da Luz PL, Unit L, Serrano Jr. CV, Pillegi F. Endotélio e aterosclerose. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1996;2:160-70.
48. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM..Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range (CARE TRIAL). *Ann Intern Med*. 1998;129:681-89.
49. Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, Mosekilde L. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related

- decline in endothelium-dependent vasomotor function. *Circulation*. 1998;97:1234-8.
50. Marks DS, Vita JA, Folts JD, Keaney JF JR, Welch GN, Loscaalzo J. Inhibition of neointimal proliferation in rabbits after vascular injury by a single treatment with a protein adduct of nitric oxide, *J Clin Invest*. 1995;96:2630-8.
 51. Fukai T, Egashira K, Hata H, Numaguchi K, Ohara Y, Takahashi T, Tomoike H, Takeshita A. Serotonin-induced coronary spasm in a swine model. A minor role of detective endothelium-derived relaxing factor. *Circulation*. 1993;88(1):1922-30.
 52. Egashira K, Inou T, Yoshitaka H, Yamada A, Yoshitoshi U, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 1993;328:1659-64.
 53. Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J*. 1997;18:60-8.
 54. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes Jr DR, Lerman A. Long-term follow-up of with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948-54.
 55. Neunteufl T, Heher S, Kostner K, Mitulovic G, Lehr S, Khoschsorur G, Schmid RW, Maurer G, Stefenelli T. Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:251-6.
 56. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, Tsuda M, Kodama I, Kimura M, Chayama K, Ohama K. Hormone Replacement effects on endothelial function measured in the forearm resistance artery in

normocholesterolemic and hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4634-41.

57. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher Geoffrey, Bettemrodge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest.* 1994;93:50-5.
58. Leug WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1993;341:1496-500.
59. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Eng J Med.* 1995;332:488-93.
60. Treasure CB, Klein LJ, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1995;332:481-7.
61. Dupois J, Tardif JC, Cernacek P, Thérioux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes – The RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) Trial. *Circulation.* 1999;99:3227-33.
62. Wilson PWF, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.
63. Gokce N, Vita JA, Bader DS, Sherman DL, Hunter LM, Holbrook M, O’Malley C, Keaney-Jr JF, Balady GJ. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;90:124-7.

64. Benjamin EJ, Martin GL, Keyes KJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community. *Circulation*. 2004;109:613-9.
65. Williams IL, Chowienczyk PJ, Wheatcroft SB, Patel AG, Sherwood RA, Momin A, Shah AM, Kearney MT. Endothelial function and weight loss in obese humans. *Obes Surg*. 2005;15(7):1055-60.
66. Pulerwitz T, Grahme-Clarke C, Rodríguez CJ, Miyake Y, Sciacca RR, Kumiko H, DiTullio MR, Boden-Albala B, Sacco RL, Homma S. Association of Increased Body Mass Index and Impaired Endothelial Function Among Hispanic Women. *Am J Cardiol*. 2006;97:68-70.
67. Pedro MA, Coimbra SR, Colombo FMC. Métodos de investigação do endotélio. IN: Da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP, editores. *Endotélio & doenças cardiovasculares*. São Paulo: Atheneu; 2003. p.53-68.
68. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Scafar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol*. 1990;258:1004-11.
69. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE. Non-invasive measurement of human dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*. 1995;74(3):247-53.
70. Kopel L, Lage SG. Avaliação das propriedades elásticas arteriais utilizando a ultra-sonografia de alta resolução vascular em indivíduos normais. *Radiol Brás*. 1995;28:131-5.
71. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charboneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Herman MG, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial

- artery. A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257-65.
72. Coimbra SR. *Ação do vinho tinto e suco de uva sobre a reatividade vascular, lípides plasmáticos, agregação plaquetária e moléculas de adesão em pacientes hipercolesterolêmicos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2002.
 73. Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in human: effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest*. 1993;92:652-62.
 74. Schroeder S, Enderle MD, Baumbach A, Ossen R, Herdeg C, Kuettner A, Karsch KR. Influence of vessel size, age and body mass index on the flow-mediated dilatation (FMD%) of brachial artery. *Inter J Cardiol*. 2000;76:219-25.
 75. Herrington DM, Drum M, Riley WA, Pusser BE, Crouse JR, Burke GL, McBurnie MA, Morgan TM, Espeland MA. Brachial flow-mediated vasodilator responses in population-based research: methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. *J Cardiovasc Risk*. 2001; 8(5):319-28.
 76. Doshi SN, Naka KK, Payne N, Jones CJH, Ashton M, Lewis MJ, Goodfellow J. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in human: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci*. 2001; 10:629-35.
 77. Reyes MSS, Cuevas Ada MM, Romanik MCP, Stromilli GV, Germain AA. Función endotelial: evaluación ultrasonográfica e implicancias fisiopatológicas. *Rev Chil. Ultrason*. 2003;6(3):72-94.

78. Pyke KE, Dwyer EM, Tschakovsky ME. Impact of controlling shear rate on flow-mediated dilation responses in the brachial artery of humans. *J Appl Physiol*. 2004;96:499-508.
79. Brook R, Grau M, Kehrer C, Dellegrottaglie S, Khan B, Rajagopalan S. Intrasubject variability of radial artery flow-mediated dilatation in healthy subjects and implications for use in prospective clinical trials. *Am J Cardiol*. 2005;96:1345-8.
80. Defesche JC, Ferreira Jr JR, Martinez TLR. Dislipidemias primarias. In: Martinez TLR. *Manual de condutas clínicas em dislipidemias*. Rio de Janeiro: MED Line; 2003. p.121-32.
81. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP. Lipoproteins cardiovascular disease and death: The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1981;141:1128-31.
82. Shepherd J, Coble SM, Ford I, Isles G, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group(WOSCOPS). *N Engl J Med*. 1995; 333:1301-7.
83. Kronmal RA, Cavin CC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A Report Based on the Framingham Data. *Arch Intern Med*. 1993;153:1065-73.
84. Lloyd-Jones DM, O'Donnell CO, D'Agostino RB, Massaro J, Silbershatz H, Wilson PWF. Applicability of cholesterol-lowering primary prevention trial to a general population. *Arch Intern Med*. 2001; 161:949-54.
85. Weverling-Rijnsburger AWE, Blaum GJ, Lagaay AM, Kook DL, Meinders AE, Westendorp RGJ. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet*. 1997;350:1119-23.

86. Li Jian-Zhai, Chen Man-li, Wang Shu, Dong jun, Zeng Ping, Hou Lu-wei. A long-term follow-up study of serum lipid levels and coronary heart disease in the elderly. *Chin Med J*. 2004;117(2):163-7.
87. Cendoroglo MS, Araújo LMQ. Tratamento das dislipidemias no idoso. In: Martinez TLR, editor. *Manual de condutas clínicas em dislipidemias*. Rio de Janeiro: Méd Line; 2003. p.251-8.
88. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun C-C, Davis BR. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
89. Miettinen TA, Pyorala K, Anders GO, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, Berg K, Padersen T, Kjekshus J. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris-Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*. 1997;96:4211-18.
90. The Long-Term Intervention With Pravastatin In Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
91. Gould AL, Rossouw JE, Santanillo NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit – Impact of Statin Trials. *Circulation*. 1998;97:946-52.
92. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice-Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Task Force Report. *Eur Heart J*. 1998;19:1434-503.
93. 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*. 2001;285:2486-97.
94. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer Jr HB, ClarckLT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith Jr SC, Stone NJ. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
 95. Downs JR, Clearfield M, Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in man and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS, Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study. *JAMA*. 1998;272:1615-22.
 96. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Cobbe SM, Ballen ELEM, Buckley BM, Ford I, Jukema Jw, Hyland M, Gaw A, Lagaay AM, Perry IJ, Macfarlane PW, Meinders AE, Sweeney BJ, Packard CJ, Westendorp RGJ, Twomey C, Stott DJ. The Design of a Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Am J Cardiol*. 1999;84:1192-7.
 97. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Ballen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema Jw, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RGJ. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
 98. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
 99. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average ou lower-than-average cholesterol concentrations, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes

- Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
100. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis (REVERSAL): a Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
 101. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moyé LA, Piller LB, Rutherford J, Simpson LM, Braunwald E. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. The cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation*. 1999;99:216-23.
 102. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely DG, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. evidence for a protective treatment effects in the west of Scotland coronary prevention study. *Circulation*. 2001;103:357-62.
 103. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statin after acute coronary (PROVE IT-TIMI 22.). *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
 104. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Bator P, Fruchart J-C, Gotto AM, Phil D, Greten H, Kastelein JJP, Shepherd J. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease (TNT). *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
 105. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80mg versus 10mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 Patients. *Am J Cardiol*. 2006;97:61-7.

106. Weverling-Rijnsburger AWE, Blauw GJ, Meinders AE. Effect of atorvastatin on impaired vascular function in healthy old men. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29(2):157-64.
107. Beckman JA, Liao JK, Hurley S, Garrett LA, Chui D, Mitra D, Creager MA. Atorvastatin restore endothelial function in normocholesterolemic smokers independent of changes in low-density lipoprotein. *Circ Res.* 2004;95(2):217-23.
108. Martinez TLR, Barcellini A. Dislipidemias: diagnóstico e tratamento. In: Prado FC, Ramos J, Valle JR. *Atualização Terapêutica. Manual prático de diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Artes Médicas; 1993.
109. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Eng J Med.* 1995;332:488-93.
110. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet.* 1996;348:1079-82.
111. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(III):4-48.
112. Topol EJ. Intensive statin therapy: a sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med.* 2004;350:1562-4.
113. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, Pravastatin, and Risk of Coronary Events After Myocardial Infarction in Patients With Average Cholesterol Levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998;98:839-44.
114. Chasman D I, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA.* 2004;291:2821-7.

115. Mozaffarian D, Minami E, Letterer RA, Lawler RL, McDonald GB, Levy WC. The effects of atorvastatin (10mg) on systemic inflammation in heart failure. *Am J Cardiol.* 2005;96:1699-704.
116. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier D. Statins and sepsi in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet.* 2006;367:413-18.
117. Moriguchi EH, Michelon E, Vieira JLC. Dislipidemia em Idosos. In: Freitas EV, Py L, Neri AL, Cançado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM. *Tratado de Geriatria e Gerontologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.240-8.
118. Krieger H, Morton NE, Azevêdo ES, Maia AF, Yasuda N. Racial admixture in north-eastern Brasil. *Ann. Hum. Genet.* 1965;29:113-25.
119. Azevêdo ES, Fortuna CMM, Silva KM, Sousa MGF, Machado MA, Lima AMVD, Aguiar ME, Abe K, Eulalio MCMN, Conceição MM, Silva MCBO, Santos MG. Spread and diversity of human populations in Bahia, Brazil. *Hum Biol.* 1982;54(2):329-41.
120. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Brás Cardiol.* 2004;82(IV):1-14.
121. Report of the Expert Committe on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183-97.
122. Allain CC, Ponn LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem.* 1974;20:470-5.
123. Warnick GR, Nauck M, Rifai N. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. *Clin Chem.* 2001;47:1579-96.
124. Herry RCJ, Winkelman JSC. *Clinical chemistry principles and techiniques.* 2 ed. New York. Hoper and Row; 1974.

125. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem*. 1973;19:476-82.
126. Friedwald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultra centrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
127. National Diabetes Data Group: classification and diagnosis of diabetes *mellitus* and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979;28:1039-57.
128. Bergmeyer HU. *Methods of enzymatic analysis*. 3^a ed. Deerfield Beach: Verlag Chemie; 1985.444-9.
129. Fabiny DL, Ertingshausen G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with Centrifugation Chem. *Clin Chem*. 1971; 17:696-700.
130. The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended methods for the determination of four enzymes in blood. *Scan J Clin Lab Invest*. 1974; 33:291.
131. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes: IFCC method for creatine kinase. *JIFCC*. 1989;1:130-9.
132. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem*. 2001; 47:444-50.
133. Koenig W, Sund M, Froelich M. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984. *Circulation*. 1999;99:237-42.

134. Pearlman AS, Gardim JM, Martin RP, Parisi AF, POPP RL, Quinones MA, Stevenson JG. Guidelines for optimal physician training in echocardiography. Recommendations of the American Society of Echocardiography Committee for Physician Training in Echocardiography. *Am J Cardiol.* 1987;60:158-63.
135. Normatização dos equipamentos e das técnicas para a realização de exames de ultra-sonografia vascular do Departamento de Ecocardiografia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Brás Cardiol.* 2004;8(VI):1-14.
136. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Viena, Austria; 2004. Available from: url=<http://www.R-project.org>.
137. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 2nd ed. Massachusetts: PWS Publishers; 1986. p.320-333.
138. Soares JF, Siqueira AL. *Introdução à estatística médica*. 2^a ed. Belo Horizonte: Departamento de Estatística - Pró-Reitoria de Graduação – UFMG; 2001. p.174-211.
139. Peterson LH, Jensen RE, Parnell MS, Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ Res.* 1960;8:622-39.
140. Learoyd BM & Taylor MG. Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls. *Circ Res.* 1966;28:278-92.
141. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation.* 1983;68(1):50-8.
142. Benjó AM, Maranhão RC, Coimbra SR, Andrade AC, Favarato D, Molina MS, Brandizzi LI, da Luz PL. Accumulation of chylomicron remnants impaired vascular reactivity occur in subjects with isolated

- low HDL cholesterol: effects of niacin treatment. *Atherosclerosis*. 2006;187(1):116-22.
143. ALLHAT Officers and Coordinators for LLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002; 88:2998-3007.
 144. Haelst PL van, Doormaal JJ van, Asselbergs FW, Roon AM van, Veeger NJGM, Henneman MM, Smit AJ, Tervaert JWC, May JF, Gans ROB. Correlates of endothelial function and their relationship with inflammation in patients with familial hypercholesterololaemia. *Clin Sci*. 2003;104:627-32.
 145. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, Polak JF, Tracy RP. C-Ractive Protein and the 1—Year Incidence of Coronary Heart Disease in Older Men and Women. *Circulation*. 2005; 112:25-31.
 146. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-43.
 147. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
 148. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.

APENDICES

Protocolo I

PROTOCOLO I		
PESQUISA: IDOSO / F. ENDOTELIAL		
Pesquisador: Dr.ª Luciola Lopes Crisostomo		Instituição: USP/FBDC-EBMSP
Grupo: N ☐	COL. ☐	
Nº _____	DATA: ____/____/200____	
Nome: _____		
Endereço: _____		
Bairro: _____	Cidade: _____	Estado: _____
Cep: _____	Referencia: _____	
Tel: (____) _____		
Acompanhante ou Cuidador: _____		
Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos Gênero: M ☐ F ☐		
Raça: B ☐ PD ☐ N ☐ Estado Civil: _____		
Ocupação: _____ Renda Mensal: R\$ _____		
Escolaridade: Não ☐ Alfabetizado ☐ Fundamental I ☐		
Fundamental II ☐ Médio ☐ Superior ☐		
Residência: Própria ☐ Pensionato ☐ Casa Parente ☐ Asilo ☐ Acompanhante: Com ☐ Sem ☐		
Grupo de Convivência: Sim ☐ Não ☐		
Atividade Física: Sedentário ☐ Não sedentário ☐		
Tipo de atividade/Freqüência: _____		
Lazer: Leitura ☐ TV ☐ Música ☐ Cinema ☐ Outros: _____		
Religião: Católico ☐ Evangélico ☐ Espírita ☐ Outros: _____		
DISLIPIDEMIA S ☐ N ☐	D. TIREÓIDE S ☐ N ☐	
HIPERTENSÃO S ☐ N ☐	HEPATOPATIA S ☐ N ☐	
DIABETES S ☐ N ☐	MIOPATIA S ☐ N ☐	
TABAGISMO S ☐ N ☐	NEFROPATIA S ☐ N ☐	
Nº cigarros/período: _____	NEOPLASIA S ☐ N ☐	
AF DAC: _____	A. CHAGAS S ☐ N ☐	
DAC S ☐ N ☐	CIRÚRGIAS S ☐ N ☐	
OBESIDADE S ☐ N ☐	DISPNÉIA S ☐ N ☐	
AVC S ☐ N ☐	PALPITAÇÕES S ☐ N ☐	
CORTICÓIDE S ☐ N ☐	DOR TORACICA S ☐ N ☐	
MENOPAUSA (IDADE): _____	CARDIOPATIA S ☐ N ☐	
TRH S ☐ N ☐		
OUTROS: _____		
AF: _____		
Medicação em uso: _____		
Queixa: _____		
PESO: _____ kg ALTURA: _____ m IMC: _____		
SC: _____ CIRC. ABDOMINAL: _____ cm CINTURA: _____ cm		
QUADRIL: _____ cm C/Q: _____ TEMP.: _____ °C		
FC: _____ bpm PA: _____ mmHg		
Ausculta Cardíaca: _____		
Outros: _____		

Protocolo II

PROTOCOLO II.					
PESQUISA: IDOSO / F. ENDOTELIAL					
Pesquisador: Dr.ª Luciola Lopes Crisostomo					
Grupo: N ☐ COLEST ☐		DATA: ____ / ____ / 200 ____			
Nº ____		PRÉ ☐ PÓS ☐			
Instituição: USP/FBDC-EBMSP					
Nome: _____					
Idade: ____ anos		G: F ☐ M ☐		Raça: B ☐ PD ☐ N ☐	
Peso: ____ Kg		Alt.: ____ m		IMC: ____	
REATIVIDADE VASCULAR (ARTÉRIA BRAQUIAL)					
HORA: ____		TEMP. SALA: ____ °c			
FREQUÊNCIA CARDÍACA E PRESSÃO ARTERIAL					
	REPOUSO	HR	PRÉ NT	APÓS NT	
FC					
PA					
DIÂMETRO (mm) E FLUXO (m/s) DA ARTÉRIA BRAQUIAL					
	REPOUSO	HR	REPOUSO	PRÉ NT	APÓS NT (5)
DIÂMETRO					
FLUXO					
% DMF (HR) = _____					
% DNT5 = _____					
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> 1. HR: Hiperemia Reativa DMF: Dilatação Mediada pelo Fluxo NT: Nitrato </div> <div> 2. % DMF = $\frac{\text{Diâmetro na Hiperemia Reativa} - \text{Diâmetro Basal}}{\text{Diâmetro Basal}} \times 100$ % DNT5 = $\frac{\text{Diâmetro após Nitrato} - \text{Diâmetro Basal}}{\text{Diâmetro Basal}} \times 100$ </div> </div>					

Manipulação do Placebo e Atorvastatina

Pharmacia BIOETHICA

PHARMÁCIA

BIOETHICA

LABORATÓRIO DE MANIPULAÇÃO

Salvador, 04 de maio de 2005.

Ilma. Profª Lucíola Crisostomo,

De acordo com entendimentos anteriores, estou enviando-lhe o material requisitado:

35 potes de 30 cápsulas, cada uma contendo apenas excipiente, semelhante ao encontrado nos comprimidos de Atorvastatina. Este material está identificado como FEND 01.

35 potes de 30 cápsulas, cada uma contendo um comprimido de Atorvastatina de 20mg e excipiente em quantidade suficiente para preenchimento total do volume das cápsulas. Este material está identificado como FEND 02.

É importante ressaltar que a validade dos produtos é de no máximo 06 meses.

Encontro-me à sua inteira disposição para esclarecimentos, ou quaisquer outras circunstâncias que se fizerem necessárias.

Desejo-lhe Boa Sorte nos trabalhos.

Wilson Saback

Wilson Saback Jr.
Farmacêutico - CRF-BA 25677

Lista de dados

Lista de Dados dos Idosos "Saudáveis" n = 72																								
rg	ident	g	idade	col	ldl	vldl	hdl	trig	glic	imc	cq	abdo	mme	pas	pad	fr	b	hr	pnt	nt	dmf	dnt	fe	
1	ES	F	69	212,4	141,8	19,6	51	98	98	19	0,8	73	26	150	80	3	3,06	3,24	3,06	3,36	5,88	9,8	70	
2	MO	F	83	208,2	121,8	31,4	55	157	157	20	0,8	85	30	160	80	3	3,63	3,57	3,63	4	-1,65	10,19	73	
3	AOB	M	73	164,1	99,3	20,4	44,4	102	102	25	1	97	28	140	80	1	5,75	5,96	5,75	6,01	3,65	4,52	61	
4	LAC	M	84	164,4	103,1	20,2	41,1	101	101	20	0,8	78	27	140	80	1	4,17	4,36	4,16	4,58	4,56	9,83	68	
5	LMP	F	78	256,2	163,4	27,8	65	139	139	24	1	96	28	140	80	2	3,1	3,1	3	3,54	0	14,19	67	
6	UCS	F	66	163,9	74,5	34,4	52	172	172	24	0,9	93	27	160	100	2	3,41	3,78	3,4	3,93	10,85	15,24	72	
7	VO	F	70	221,3	108,4	27,8	51	139	139	27	0,9	100	28	130	70	1	3,63	3,75	3,63	3,82	3,31	5,23	71	
8	MLN	F	65	262,7	176,5	18,2	68	91	91	23	0,8	84	26	120	80	2	2,96	2,87	2,96	3,89	-3,04	31,4	73	
9	DALS	F	71	214,7	120,3	33,4	61	167	167	29	0,8	104	30	130	80	1	2,57	3,46	2,57	2,88	34,63	12,06	71	
10	EAF	F	65	224,3	149,1	32,4	42,8	164	164	26	0,8	102	30	120	75	2	3,29	3,77	3,29	4,09	14,59	24,32	70	
11	ESP	F	82	206,1	110,5	44,8	50,8	224	224	22	0,8	89	28	140	80	1	3,35	3,8	3,35	4,15	13,43	23,88	71	
12	LMSS	F	71	191,3	118,2	11,1	62	55,6	55,6	27	0,9	91	29	130	70	2	3,69	3,99	3,69	4,16	8,13	12,73	75	
13	RPS	F	72	304,1	217,4	28,7	58	143,7	143,7	25	0,8	92	30	160	80	3	3,63	3,75	3,62	3,79	3,31	4,4	63	
14	GAS	M	76	193,9	121,8	29,4	42,7	147	147	22	1	89	30	130	80	2	4,17	4,54	4,09	4,54	8,87	11	68	
15	GFO	F	90	209	135	17	57	82	82	23	0,9	83	19	155	75	1	3,87	4,15	3,87	4,18	7,24	8,01	74	
16	RB	F	84	213	133,4	21,6	58	108	108	22	0,8	89	25	180	90	2	3,69	3,85	3,68	3,9	4,34	5,69	65	
17	GFS	F	74	196	112,4	16,6	67	83	83	29	0,8	94	24	140	70	1	3,91	4,09	3,9	4,59	4,6	17,39	71	
18	DdeO	M	81	144,6	101,5	14,4	28,7	72	72	18	0,9	82	28	160	80	2	3,97	4,21	3,97	4,63	6,05	16,62	62	
19	NMS	F	65	197	119,9	22,6	54,5	113	113	13	0,8	62	26	120	80	2	3,2	3,22	3,2	3,86	0,63	20,62	67	
20	SAS	F	78	208,4	123,2	17,8	67,4	88,9	88,9	22	0,8	79	27	170	90	2	3,7	3,95	3,7	4,25	6,76	14,86	70	
21	JSG	F	90	227,6	134,3	28,3	65	141,3	141,3	28	0,9	104	30	160	80	2	3,87	4,3	3,87	4,44	11,11	14,72	61	
22	AMJ	F	92	184,6	87,6	18,7	78,3	93,6	93,6	28	0,9	102	20	145	70	1	3,42	3,74	3,4	3,77	9,36	10,23	60	
23	AJS	F	91	227,1	120,7	28,6	77,8	142,9	142,9	21	0,8	88	26	160	80	1	3,93	4,21	3,86	3,87	7,12	0,26	69	
24	AMC	F	68	308	220	24,4	63	122	122	27	1	92	30	120	70	2	3,87	4,26	4,13	4,45	10,08	7,75	71	
25	JAS	F	71	208	106	15	87	75	75	16	0,8	66	27	120	60	2	3	2,87	3,14	3,26	-4,33	3,82	70	
26	JMA	M	73	220	103,6	45,4	71	227	227	27	1	110	26	140	70	2	5,07	5,31	5,28	5,34	4,73	1,14	64	
27	ASM	F	73	253	183,8	18,2	51	91	91	27	0,9	95	28	160	100	3	4,07	4,25	4,19	4,76	4,42	13,6	61	
28	JSA	M	81	236	159,4	19,6	57	98	98	21	0,8	85	25	115	70	2	3,73	3,75	3,38	3,98	0,54	17,75	65	
29	JSA	M	84	210	135,4	33,6	41	168	168	28	1,1	104	24	170	85	3	4,59	4,82	4,64	5,26	5,01	13,36	71	
30	LPS	M	65	241	156,4	20,6	64	103	103	23	0,8	95	25	140	90	3	4,2	4,36	4,25	4,76	3,81	12	67	
31	JA	M	81	270	150	.	40	381	381	27	0,9	106	27	170	90	3	3,9	4,59	4,31	4,67	17,69	8,35	69	
32	EPS	F	82	138,8	76,6	15,9	46,3	79,3	79,3	29	0,9	104	26	150	90	3	3,21	3,39	3,26	3,35	5,61	2,76	64	
33	JBA	F	75	211	149,4	19,8	41,8	99,2	99,2	29	1	112	30	140	80	3	4,36	4,47	4,63	4,69	2,52	1,3	72	
34	JBSF.	M	65	234,2	135,1	58,2	41,1	291,1	291,1	26	0,9	100	26	140	85	3	5,79	5,73	4,82	5,44	-1,04	12,86	63	
35	MCPA	M	79	196	135	25	36	125,3	125,3	22	0,9	79	26	150	100	3	4,03	4,53	4,19	4,54	12,41	8,35	52	
36	MPG	F	91	246,9	168,8	22,1	74	110,5	110,5	25	0,9	96	16	140	80	2	3,82	3,91	3,92	3,96	2,36	1,02	58	
37	HAS	M	77	243	168,4	33,6	41	168	168	24	1	104	25	160	85	3	4,19	4,03	4,07	4,53	-3,82	11,3	60	
38	RMS	F	90	311	165,4	40,6	105	203	203	27	0,9	99	15	180	90	3	4,14	4,35	4,25	4,33	5,07	1,88	58	
39	JC	F	65	250	173	23	54	115	115	24	0,8	89	23	130	70	1	3,8	3,9	4,1	4,41	2,63	7,56	68	
40	IPO	F	73	235	130	33,2	72	166	166	25	0,8	102	25	140	80	2	4,16	4,19	4,07	4,53	0,72	11,3	71	
41	ECM	F	87	279	144	.	55	395	395	17	0,9	89	17	145	65	1	4,06	4,34	4,2	4,47	6,9	6,43	65	
42	EO	F	86	315,5	232,7	49,2	33,6	246,1	246,1	24	0,9	89	22	160	80	3	4,31	4,37	4,38	4,49	1,39	2,51	69	
43	ASA	F	84	211	146,5	26	38,5	129	129	29	0,9	107	28	180	100	3	5	5,07	5,15	5,36	1,4	4,08	63	
44	ZPS	F	65	248,5	158,4	11,6	76,5	57,9	57,9	25	0,7	93	27	160	80	1	3,64	4,1	3,95	4,28	12,64	8,35	71	
45	ATMS	F	65	210,2	149,8	25	35,4	124,9	124,9	28	0,9	102	24	180	100	3	4,07	4,91	4,61	5,39	4,47	16,92	62	
46	TRPC	F	69	256	144	.	32	394	394	23	0,9	89	29	160	80	3	4,02	4,19	4,36	4,91	4,23	12,61	67	
47	AS	F	69	158	93,4	15,6	49	78	78	27	0,7	105	28	135	75	1	2,61	2,78	2,67	3,05	6,51	14,23	64	
48	VS	F	65	225	147,6	29,4	48	147	147	29	0,9	94	28	150	90	3	4,34	4,7	4,48	4,92	8,29	9,82	59	
49	MC	F	76	200	119,8	14,2	66	71	71	29	0,8	97	29	180	90	2	4,2	4,26	3,98	4,3	1,43	8,04	69	
50	MS	M	77	201	132,6	26,4	42	132	132	27	1	92	20	140	85	2	4,33	4,42	4,35	4,98	2,08	14,48	60	
51	TG	F	66	220,9	138,9	45,8	36,2	228,9	228,9	29	0,9	90	29	170	90	3	3,24	3,69	4,03	4,16	13,89	3,23	67	
52	AL	F	70	232,7	168,3	20,7	43,7	103,6	103,6	28	0,9	105	30	190	90	3	4	4,27	4,21	4,5	6,75	6,89	56	
53	VR	F	77	259,1	153,7	37,8	67,7	188,9	188,9	24	0,9	95	24	180	80	3	4,28	4,45	4,63	4,75	3,97	2,59	60	
54	IR	F	77	245,8	136,2	34,6	75	172,8	172,8	29	0,9	96	29	180	85	3	3,99	4,04	4,12	4,28	1,25	3,88	64	
55	DM	M	66	238,2	174,7	20	43,5	100	100	26	0,9	93	27	130	80	2	4,17	4,48	4,59	4,71	7,43	2,61	62	
56	CS	M	65	218	164,8	18,2	35	91	91	28	0,9	99	29	120	75	2	4,52	4,96	5,06	4,81	9,73	-4,94	63	
57	TT	M	69	170,4	102,2	33,9	34,3	169,4	169,4	28	0,9	98	29	140	90	2	5,4	6,23	6,56	6,71	15,37	2,29	57	
58	AL	M	83	217,3	114,9	33,7	68,7	168,7	168,7	21	0,9	84	28	170	90	1	4,39	4,59	4,53	5,07	4,56	11,92	71	
59	MJ	F	74	242,3	158,2	15,5	68,6	77,3	77,3	28	0,9	109	26	140	80	2	4,01	4,38	3,98	4,58	9,23	15,08	70	
60	RM	F	65	386,1	304,5	49,6	32	248	248	29	1	110	23	140	80	2	3,58	4,25	3,47	3,74	18,72	7,78	58	
61	JFG	M	73	221,4	152,9	26,1	42,4	130	130	25	1	108	25	140	75	2	4,19	4,86	4,87	5,12	15,99	5,13	53	
62	MM	M	70	245	167,6	19,4	58	97	97	24	1	91	25	145	90	2	4,23	4,92	4,56	4,82	16,31	5,7	67	
63	VMS	M	76	175	89,6	47,4	38	237	237	19	1	85	26	145	85	2	4,27	4,71	4,46	5,12	10,3	14,8	58	
64	AT	M	69	233	171,6	20,4	41	102	102	27	0,9	90	28	145	80	1								

Lista de dados dos idosos participantes do Ensaio Clínico Randomizado (n=47)

Lista de Dados dos Idosos - Ensaio Randomizado																																												
rg	ident	g	idade	r	ran	mead	ome	pas	pad	fr	glic	col1	col2	ldl1	ldl2	vidl1	vidl2	hdl1	hdl2	trig1	trig2	per1	per2	lgo1	lgo2	ltp1	ltp2	cpk1	cpk2	b1	b2	hr1	hr2	pnt1	pnt2	nt1	nt2	dmf1	dmf2	dnt1	dnt2			
1	EAF	2	65	b	2	26	102	30	149	85	2	87	224,3	173	149,1	77,2	32,4	32,8	42,8	63	162	164	0,19	0,12	20	27	25	27,1	160,9	134	36	3,7	3,9	3,7	3,8	4,4	4,2	7,2	2,9	18,4	11,9			
2	EAF	2	60	p	2	23	102	30	149	85	2	87	209	155	135	50,2	79	83	57	89	82	79	0,33	0,12	20	24	25	27,1	160,9	134	36	3,7	3,9	3,8	4,2	4,2	7,2	2,1	8	13				
3	RPS	2	72	p	2	25	92	30	160	90	3	86	304,1	250,4	217,4	173	28,7	21,4	58	56	143,7	106,8	0,29	0,21	36	31	17,6	52,9	111	86	3,6	4,2	3,8	4,3	3,8	4,2	3,3	3,6	2,4	1,4				
4	RPS	2	72	p	2	25	92	30	160	90	3	86	213	187	143,4	127	21,6	17	58	63	108	85	0,29	0,21	36	31	17,6	52,9	111	86	3,6	4,2	3,8	4,3	3,8	4,2	3,3	3,6	2,4	1,4				
5	MPG	2	61	p	1	27	96	16	140	80	2	74	246,9	231	168,8	157,7	22,1	23,7	74	49	110,5	118,6	0,05	0,06	21	18	10	45,8	51	38	3,8	3,9	3,8	3,9	4	4	2,4	0,8	1	1,8				
6	AMP	2	68	p	2	27	92	30	130	80	3	69	303	170,3	207,4	21,7	24	49	42	105	108	136	116	0,05	0,06	21	18	10	45,8	51	38	3,8	3,9	3,8	3,9	4	4	2,4	0,8	1	1,8			
7	HAS	1	77	b	2	24	104	25	170	100	3	77	243	136	168,4	63,1	33,6	33,1	41	39	168	165,6	0,81	0,43	27	22	24	17	116	120	42	4,5	4	4,3	4,1	4,2	4,5	4,4	-3,8	-4,9	11,3	3,8		
8	AM	2	73	n	1	27	95	25	110	80	2	80	236	182,9	159,4	114,9	19,6	24,5	47	43,5	98	122,4	0,1	0,1	32	30	17	17,5	55	78	3,7	3,5	3,8	3,6	3,6	4	3,9	0,5	4	17,8	4,8			
9	JSA	1	81	b	1	27	95	25	110	80	2	80	311	210	165,4	111,9	40,6	28	105	70,8	203	122,4	0,1	0,1	32	30	17	17,5	55	78	3,7	3,5	3,8	3,6	3,6	4	3,9	0,5	4	17,8	4,8			
10	RMS	2	60	p	2	27	99	15	170	90	3	98	311	210	165,4	111,9	40,6	28	105	70,8	203	122,4	0,1	0,1	32	30	17	17,5	55	78	3,7	3,5	3,8	3,6	3,6	4	3,9	0,5	4	17,8	4,8			
11	JWSC	2	65	p	2	24	88	23	140	70	2	89	250	128	173	74	23	16,1	54	37,9	115	80,7	0,14	0,08	34	26	12	18	89	128	3,9	4,2	4,6	4,3	4,3	4,5	4,1	4,4	4,2	2,6	8,8	7,6	6,3	
12	JAR	1	81	b	1	27	106	27	170	90	3	94	270	142	150	78	23	16,1	54	37,9	115	80,7	0,14	0,08	34	26	12	18	89	128	3,9	4,2	4,6	4,3	4,3	4,5	4,1	4,4	4,2	2,6	8,8	7,6	6,3	
13	PO	2	73	p	2	23	95	25	145	90	2	75	235	127,2	137	141,7	33,2	31,3	72	46,2	166	195,7	0,27	0,31	27	24	16	13,5	35	45	4,2	4	4,2	4,4	4,3	4,5	4,7	0,7	9	11,3	9,2			
14	LFS	1	65	p	2	23	95	25	145	90	2	75	241	130	156,4	65,2	10,8	12,8	64	52	103	132,6	0,03	0,03	26	21	11,3	10,8	124	72	4,3	4,2	4,4	4,2	4,4	4,3	4,5	4,5	4,4	0,5	2,5	4,7		
15	SA	2	84	b	1	27	104	24	160	90	3	93	210	126,3	135,4	57,8	33,6	33,4	41	35,1	168	167	0,23	0,06	24	25	13	18,9	82	82	4,7	4,4	4,5	4,3	4,8	4,8	5	3,8	-5,1	12	3,7			
16	ESM	2	84	b	1	27	104	24	160	90	3	93	210	126,3	135,4	57,8	33,6	33,4	41	35,1	168	167	0,23	0,06	24	25	13	18,9	82	82	4,7	4,4	4,5	4,3	4,8	4,8	5	3,8	-5,1	12	3,7			
17	ESM	2	84	b	1	27	104	24	160	90	3	93	210	126,3	135,4	57,8	33,6	33,4	41	35,1	168	167	0,23	0,06	24	25	13	18,9	82	82	4,7	4,4	4,5	4,3	4,8	4,8	5	3,8	-5,1	12	3,7			
18	JFSF	1	60	b	2	23	100	26	140	85	2	85	211	197,9	146,5	116,2	26	28,3	38,5	53,4	129,9	141,6	0,24	0,26	25	20	12	18	89	128	3,9	4,2	4,6	4,3	4,3	4,5	4,1	4,4	4,2	2,6	8,8	7,6	6,3	
19	MCA	1	78	n	1	23	102	30	149	85	2	87	232,7	177,1	135,1	107,4	56,2	26,4	41,1	43,3	291,1	132	0,07	0,03	33,7	32	29,4	36,1	211	241	5,8	5,6	5,7	6,2	4,8	5,8	5,4	6,4	10,4	12,2	12,9	9,1		
20	JBA	2	78	n	1	23	102	30	149	85	2	87	232,7	177,1	135,1	107,4	56,2	26,4	41,1	43,3	291,1	132	0,07	0,03	33,7	32	29,4	36,1	211	241	5,8	5,6	5,7	6,2	4,8	5,8	5,4	6,4	10,4	12,2	12,9	9,1		
21	VRS	2	65	n	1	29	112	30	150	80	3	87	195	126	155	168,5	25	23,6	36	33,9	92,3	132,6	0,03	0,03	26	21	11,3	10,8	124	72	4,3	4,2	4,4	4,2	4,4	4,3	4,5	4,5	4,4	0,5	2,5	4,7		
22	ENO	2	65	n	1	29	112	30	150	80	3	87	195	126	155	168,5	25	23,6	36	33,9	92,3	132,6	0,03	0,03	26	21	11,3	10,8	124	72	4,3	4,2	4,4	4,2	4,4	4,3	4,5	4,5	4,4	0,5	2,5	4,7		
23	ZPS	2	65	p	2	25	93	27	170	85	3	69	245	182,9	159,4	114,9	19,6	24,5	47	43,5	98	122,4	0,1	0,28	32	19	12,5	36,5	246	118	3,6	3,5	4,1	3,9	4	4	4,3	4,3	12,6	12,4	8,4	6		
24	ARMS	2	65	n	1	28	102	24	180	100	3	91	210,2	135,1	148,6	94,9	11,6	10	76,5	61	57,9	159	0,1	0,26	32	19	12,5	36,5	246	118	3,6	3,5	4,1	3,9	4	4	4,3	4,3	12,6	12,4	8,4	6		
25	TPC	2	69	b	1	23	89	29	160	90	3	93	256	237	144	102	45,8	41,8	36,2	62,8	228,9	208,9	0,05	0,26	34	26	16,3	24,3	249	178	3,2	3,2	3,7	3,9	4	3,7	4,2	4,1	4,3	4,2	4,3	12,6	2,1	
26	TRC	2	66	n	1	29	105	29	170	90	3	84	220,9	243	140,9	148,4	20,7	45,8	41,8	36,2	62,8	228,9	208,9	0,05	0,26	34	26	16,3	24,3	249	178	3,2	3,2	3,7	3,9	4	3,7	4,2	4,1	4,3	4,2	4,3	12,6	2,1
27	ACL	2	70	n	1	28	105	29	170	90	3	84	220,9	243	140,9	148,4	20,7	45,8	41,8	36,2	62,8	228,9	208,9	0,05	0,26	34	26	16,3	24,3	249	178	3,2	3,2	3,7	3,9	4	3,7	4,2	4,1	4,3	4,2	4,3	12,6	2,1
28	MAS	1	77	n	1	27	92	20	140	85	2	100	201	179,2	132,6	113,3	26,4	20,7	42	45,2	132	103,5	0,5	0,49	29	26	23,1	18	238	332	4	4,3	4,9	4,4	5,3	4,4	5,2	5	5,5	2,1	8,5	14,5	5,9	
29	EJS	2	77	p	2	19	73	26	150	80	2	78	212,4	138	141,8	85	19,6	12,2	51	40,8	98	78	0,38	0,3	20	26	21,8	28	64	95	3,1	3,4	3,1	3,2	3,4	3,4	5,9	5,8	9,8	7,2	3,1	10,9		
30	LMFP	2	78	p	2	24	96	28	140	80	3	83	256,2	160	163,4	81,4	27,8	15,6	65	63	139	78	0,38	0,3	20	26	21,8	28	64	95	3,1	3,4	3,1	3,2	3,4	3,4	5,9	5,8	9,8	7,2	3,1	10,9		
31	MLN	2	66	b	2	23	84	30	120	80	2	80	282,3	139	176,5	66,8	16,2	18	68	54	91	91	0,11	0,1	23	24	11	28	67	72	3	3,6	2,9	2,9	3,6	3,9	4,1	-3	2,5	38,5	13,1			
32	DVM	1	66	p	2	26	93	27	130	80	2	105	239,2	169	174,7	78	20	25,5	43,5	65,5	100	127,5	0,19	0,22	33	31	17	36,1	118	110	4,2	4,1	4,											

Análise estratificada (“software” STATA)

```
-----
      log:  C:\consulta\Cardiologia\Luciola\difdmf.doc
    log type:  text
  opened on:  31 May 2006, 20:59:10
```

```
. use "C:\consulta\Cardiologia\Luciola\fend estatina.dta"
```

```
. gen difdmfc=1 if difdmf<=0
(22 missing values generated)
```

```
. replace difdmfc=0 if difdmf>0
(22 real changes made)
```

```
. replace difdmfc=. if difdmf==.
(1 real change made, 1 to missing)
```

```
. tab difdmfc
```

difdmfc	Freq.	Percent	Cum.
0	21	45.65	45.65
1	25	54.35	100.00
Total	46	100.00	

```
. recode ran 1=0 2=1
(ran: 47 changes made)
```

```
. cs difdmfc ran
```

	grupo estudo [randomização]		Total
	Exposed	Unexposed	
Cases	11	14	25
Noncases	13	8	21
Total	24	22	46
Risk	.4583333	.6363636	.5434783
	Point estimate		[95% Conf. Interval]
Risk difference	-.1780303		-.4611263 .1050657
Risk ratio	.7202381		.4207545 1.232887
Prev. frac. ex.	.2797619		-.2328873 .5792455
Prev. frac. pop	.1459627		

	chi2(1) =		1.47 Pr>chi2 = 0.2259

```
. gen ldlc=1 if ldl1>=160
(30 missing values generated)
```

```
. replace ldlc=0 if ldl1<160
(30 real changes made)
```

```
. cs difdmfc ran,by(ldlc)
```

ldlc	RR	[95% Conf. Interval]		M-H Weight
0	.75	.3902361	1.441435	4.8
1	.8333333	.2543259	2.73053	1.5
Crude	.7202381	.4207545	1.232887	
M-H combined	.7698413	.4342528	1.364771	

```
Test of homogeneity (M-H)      chi2(1) =      0.023  Pr>chi2 = 0.8788
```

```
.
. gen hdlc=1 if hdl1<40
(35 missing values generated)
```

```
. replace hdlc=0 if hdl1>=40
(35 real changes made)
```

```
. cs difdmfc ran,by(hdlc)
```

hdlc	RR	[95% Conf. Interval]		M-H Weight
-----+-----				
0	.7105263	.3923383	1.286766	5.588235
1	.7	.2004313	2.444728	1.666667
-----+-----				
Crude	.7202381	.4207545	1.232887	
M-H combined	.7081081	.4126595	1.215087	
-----+-----				
Test of homogeneity (M-H)		chi2(1) =	0.000	Pr>chi2 = 0.9830

```
.
. gen idac=1 if idade>=80
(37 missing values generated)
```

```
. replace idac=0 if idade<80
(37 real changes made)
```

```
. cs difdmfc ran,by(idac)
```

idac	RR	[95% Conf. Interval]		M-H Weight
-----+-----				
0	.64	.3316487	1.235042	5.555556
1	1.125	.5054183	2.504114	1.6
-----+-----				
Crude	.7202381	.4207545	1.232887	
M-H combined	.7484472	.444764	1.259484	
-----+-----				
Test of homogeneity (M-H)		chi2(1) =	1.214	Pr>chi2 = 0.2705

```
.
. gen gc=real(g)
```

```
. recode gc 2=0
(gc: 30 changes made)
```

```
.
. cs difdmfc ran,by(gc)
```

gc	RR	[95% Conf. Interval]		M-H Weight
-----+				
0	.6222222	.2991	1.294418	4.655172
1	.8888889	.4020258	1.965355	2.647059
-----+				
Crude	.7202381	.4207545	1.232887	
M-H combined	.7188889	.4191481	1.23298	
-----+				
Test of homogeneity (M-H)		chi2(1) =	0.424	Pr>chi2 = 0.5148

```
. recode fr 1=0
(fr: 1 changes made)
```

```
. recode fr 2=0
(fr: 24 changes made)
```

```
. recode fr 3=1
(fr: 22 changes made)
```

```
. cs difdmfc ran,by(fr)
```

número fatores d	RR	[95% Conf. Interval]		M-H Weight
0	.5892857	.2912151	1.192444	4.48
1	.9166667	.4030495	2.0848	2.857143
Crude	.7202381	.4207545	1.232887	
M-H combined	.7167705	.4209771	1.220399	

Test of homogeneity (M-H) chi2(1) = 0.641 Pr>chi2 = 0.4234

```
.
.
. gen pcrc=1 if pcrl>=.3
(26 missing values generated)
```

```
. replace pcrc=0 if pcrl<.3
(26 real changes made)
```

```
. cs difdmfc ran,by(pcrc)
```

pcrc	RR	[95% Conf. Interval]		M-H Weight
0	.6734694	.3175087	1.428499	3.92
1	.7857143	.3659838	1.686815	3.333333
Crude	.7202381	.4207545	1.232887	
M-H combined	.7250525	.4243407	1.238866	

Test of homogeneity (M-H) chi2(1) = 0.079 Pr>chi2 = 0.7780

```
.
.
. gen pasc=1 if pas>=140
(8 missing values generated)
```

```
. replace pasc=0 if pas<140
(8 real changes made)
```

```
. cs difdmfc ran,by(pasc)
```

pasc	RR	[95% Conf. Interval]		M-H Weight
0	.6666667	.1113965	3.989752	.75
1	.7692308	.4381263	1.35056	6.157895
Crude	.7202381	.4207545	1.232887	
M-H combined	.7580952	.4429875	1.297347	

Test of homogeneity (M-H) chi2(1) = 0.022 Pr>chi2 = 0.8810

```
.
.
end of do-file
```

```
. log close
log: C:\consulta\Cardiologia\Luciola\difdmf.doc
log type: text
closed on: 31 May 2006, 20:59:16
```

Palestra para os Idosos

Abrigo do Salvador – Salvador – BA