UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

Marcus Vinícius Martins Cury

Avaliação morfológica pela escala de cinza da aterosclerose carotídea em pacientes assintomáticos portadores ou não da síndrome metabólica

São Paulo

2017

Marcus Vinícius Martins Cury

Avaliação morfológica pela escala de cinza da aterosclerose carotídea em pacientes assintomáticos portadores ou não da síndrome metabólica

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

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Ivan Benaduce Casella

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cury, Marcus Vinícius Martins
Avaliação morfológica pela escala de cinza da aterosclerore carotídea em pacientes assintomáticos portadores ou não da síndrome metabólica / Marcus Vinícius Martins Cury. -- São Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Clínica Cirúrgica.
Orientador: Ivan Benaduce Casella.

Descritores: 1.Síndrome x metabólica 2.Doenças das artérias carótidas 3.Ultrassonografia Doppler 4.Processamento de imagem assistida por computador

USP/FM/DBD-118/17

DEDICATÓRIA

À memória de minha querida avó Lezi, cujas
orações contribuíram para a realização
deste sonho.

Aos meus amados pais, Paulo César e Léia Cury,
pelo apoio em todas minhas decisões e
pelas lições de perseverança.

A meu irmão, Renato, cuja amizade sempre
foi fundamental para meu desenvolvimento.

À Maysa Heineck Cury, minha esposa, que
está a meu lado, me compreende
e faz-me muito feliz.

A meu filho Lucca, que, mesmo
tão pequenino, já me
traz tanta alegria.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Doutores Pedro Puech-Leão e Nelson De Luccia, titulares da Disciplina de Cirurgia Vascular do HC-FMUSP, pela oportunidade no desenvolvimento deste projeto.

Ao Dr. Ivan Benaduce Casella, meu orientador, que, originalmente, convidou-me a participar deste projeto e tanto me auxiliou na concretização deste sonho.

Ao Dr. Calógero Presti, pela ideia que levou ao trabalho desta tese e, acima de tudo, pela sua confiança.

Ao Dr. Erasmo Simão da Silva, pela sua receptividade e pelo seu apoio na execução da pesquisa. Sua dedicação ao trabalho e aos pacientes é exemplar.

À colega Dra. Suellen Bonadiman, sem a qual não teria conseguido realizar este trabalho. Sua ajuda foi fundamental para execução do projeto.

Ao Dr. Joseph Benabou, pela disponibilidade, paciência e excelência na realização dos exames ecográficos dos pacientes.

Ao Prof. Sérgio Salles-Cunha, por ter, gentilmente, autorizado o uso do programa de computação utilizado na execução deste trabalho.

Agradeço também, os professores componentes da banca examinadora do exame de qualificação: Dr. Calógero Presti, Dr. Marcelo Matielo e Dr. Antônio Zerati. Suas observações e experiências foram fundamentais para o êxito desta tese.

Aos funcionários e enfermeiros do ambulatório da Cirurgia Vascular, pela disponibilidade no auxílio ao tratamento dos pacientes.

Aos meus colegas e professores do Hospital do Servidor Público Estadual, Dr. Roberto Sacilotto, Dr. Francisco Brochado Neto, Dr. Katsumi Nakano *(in memoriam)*, Dr. Christiano Pecego e Dr. Marcelo Matielo, cujos ensinamentos, ética e conduta médica norteiam minha vida profissional.

Aos demais colegas, cirurgiões-vasculares do Hospital do Servidor Público Estadual, incluindo os médicos residentes, pelo auxílio diário e pela dedicação ao bem de nossos pacientes.

Ao amigo, Dr. Rafael de Athayde Soares, pelo companheirismo e pelos incentivos na concretização deste projeto. Ao Dr. Rafael, também, e ao Dr. Bruno Yuki pelas agradáveis e relaxantes horas que nos dedicamos à música, tocando em nossa banda.

Aos amigos Dr. Antônio Issa e Dr. Eduardo Barreto (*in memoriam)* que me acolheram em sua equipe, logo que concluí minha residência médica. Obrigado pelas oportunidades, e, acima de tudo, pela confiança. Agradeço, também, a todos os colegas e demais profissionais que trabalham conosco.

Aos pacientes e seus familiares por terem sempre atendido às solicitações e colaborado espontaneamente, sem pedir nada em troca.

À senhora Eliane, funcionária da coordenação de pós-graduação da clínica cirúrgica, por estar sempre disposta e prestativa a auxiliar nas dúvidas e solicitações.

Aos demais que, de alguma forma, contribuíram para a concretização desta tese.

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver)*. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso. 3ª edição. Revisada, ampliada e modificada São Paulo: Universidade de São Paulo – Sistema Integrado de Bibliotecas; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa (Decreto nº 6.583, de 29/09/2008).

SUMÁRIO

Lista de abreviações, siglas e símbolos
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Abstract
1. Introdução 1
2. Objetivo 17
3. Materiais e Métodos 18
3.1 Critério de inclusão 18
3.2 Critérios de não inclusão 18
3.3 Critérios de exclusão 19
3.4 Avaliação clínica, exame físico e exames laboratoriais 19
3.5 Critérios diagnósticos da Síndrome metabólica 21
3.6 Ultrassonografia Doppler 21
3.7 Cálculo da mediana de escala de cinza (GSM) 24
3.8 Cálculo do tamanho da amostra 27
3.9 Análise estatística 27
4. Resultados 29
4.1 Variáveis clínicas 29
4.2 Ultrassonografia de carótidas 33
4.3 Análise da placa carotídea 34
5. Discussão 41
6. Conclusão 53
7. Referências..... 54
Apêndice..... 67

LISTA DE ABREVIAÇÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Percentagem
±	Mais ou menos
<	Menor que
=	Igual
>	Maior que
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
AAS	Ácido acetil salicílico
ACAS	*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*
ACC	Artéria carótida comum
ACI	Artéria carótida interna
ACTP / RVM	Angioplastia coronariana transluminal percutânea / revascularização miocárdica aberta
AHA/NHLBI	*American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute*
AIT	Ataque isquêmico transitório
AVC	Acidente vascular cerebral
CA	Circunferência abdominal
CI	Claudicação intermitente
cm	Centímetro (s)
cm/s	Centímetros por segundos
Cr.	Creatinina
CT	Colesterol total

DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DM	Diabetes mellitus
EGIR	*European Group for Study of Insulin Resistance*
et al.	e outros
EUA	Estados Unidos da América
GSM	Mediana da escala de cinza
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-C	Lipoproteína de alta densidade
HOMA	*Homeostasis model assessment*
IAM	Infarto agudo do miocárdio
$IC^{95\%}$	Intervalo de confiança 95%
ICAROS	*Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke*
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IDF	*International Diabetes Federation*
IMC	Índice de massa corpórea
IMTPC	*Intima-Media Thickness and Plaque Classification*
IRC	Insuficiência renal crônica
ITB	Índice tornozelo-braço
IVUS	Ultrassonografia intravascular
JPEG	*Joint Photographics Experts Group*
Kg	Quilogramas
Kg/m^2	Quilogramas por metro quadrado
LDL-C	Lipoproteína de baixa densidade

m	Metro (s)
mg/dL	Miligramas por decilitro
mg%	Miligramas por cento
mL/min	Mililitros por minuto
mmHg	Milímetros de mercúrio
mUI / mL	Miliunidades por mililitro
n	Número
nanog/mL	Nanogramas por mililitro
NASCET	*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*
NCEP-ATP III	*National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*
OMS	Organização Mundial de Saúde
p	Nível descritivo de probabilidade
PA	Pressão arterial
PAI-1	Plasminogênio tipo 1
PCR	Proteína C reativa
r	Coeficiente de correlação
RMN	Ressonância magnética nuclear
RR	Risco relativo
SM	Síndrome metabólica
software	Programa de computação
SRU	*Society of radiologists in ultrasound*
Stent	Dispositivo metálico endovascular
TAG	Triglicerídeos
TC	Tomografia computadorizada

TFG	Taxa de filtração glomerular
TGC	*Time gain compensation*
UI/dL	Unidades por decilitro
USG-D	Ultrassonografia com Doppler
VDF	Velocidade diastólica final
VLDL-C	Lipoproteína de baixíssima densidade
VPS	Velocidade de pico sistólico
vs.	Versus
α	Alfa
β	Beta
κ	Valor de concordância kappa
τ	Tau
χ^2	Qui-quadrado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fotografia do console do aparelho de ultrassonografia..... 22

Figura 2 - Imagem do bulbo carotídeo esquerdo no modo cores..... 23

Figura 3 - Imagem do bulbo carotídeo esquerdo no modo B..... 23

Figura 4 - Imagem da interface do *software IMTCP*..... 24

Figura 5 - Imagens no modo B antes e após o processo de normalização..... 25

Figura 6 - Delimitação manual dos limites da placa, utilizando o cursor..... 25

Figura 7 - Imagem da análise de distribuição dos *pixels*..... 26

Figura 8 - Análise da mediana de escala de cinza (GSM)..... 35

Figura 9 - Análise da distribuição de *pixels*, segundo o histograma de Lal et al..... 36

Figura 10 - Exemplos de placas de acordo com a composição predominante..... 37

Figura 11 - Correlação da mediana de escala de cinza (GSM) e da distribuição dos *pixels* com a velocidade de pico sistólico na artéria carótida interna..... 38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de síndrome metabólica..... 3

Tabela 2 - Valores de circunferência abdominal de acordo com a etnia. Adaptado das diretrizes IDF para diagnóstico da síndrome metabólica..... 4

Tabela 3 - Critérios diagnósticos de estenose de carótidas – *Society of radiologists in ultrasound*..... 8

Tabela 4 - Classificação de Gray-Weale, modificada por Geroulakos.... 9

Tabela 5 - Histograma de Lal et al. Intervalos de distribuição de *pixels* de acordo com as cores..... 13

Tabela 6 - Variáveis clínicas (comorbidades, hábitos e medicações de uso regular). Valores apresentados em número absoluto com percentual, média com desvio-padrão ou mediana com intervalos mínimo e máximo..... 30

Tabela 7 - Variáveis clínicas (exame físico). Valores apresentados em média com desvio padrão ou mediana com intervalos mínimo e máximo..... 31

Tabela 8 - Variáveis clínicas (exames laboratoriais). Valores apresentados em média com desvio padrão, mediana com intervalos mínimo e máximo ou número absoluto com percentual..... 32

Tabela 9 - Distribuição dos critérios NCEP/ATP III de acordo com a presença ou não da Síndrome metabólica. Valores apresentados em números absolutos de pacientes com o compomente diagnóstico, seguido do percentual correspondente..... 33

Tabela 10 - Grau de estenose das placas carotídeas submetidas a análise computadorizada. Valores apresentados em mediana com intervalos mínimo e máximo ou valor absoluto com percentual..... 34

Tabela 11 - Morfologia de placa. Valores apresentados em mediana com intervalos mínimo e máximo..... 36

Tabela 12 - GSM e morfologia de placa de acordo com os diferentes níveis de estenose. Valores apresentados em mediana com intervalos mínimo e máximo..... 39
Tabela 13 - Avaliação de morfologia de placa de acordo com o gênero, diabetes mellitus, tabagismo e insuficiência renal crônica..... 40

RESUMO

Cury MVM. Avaliação morfológica pela escala de cinza da aterosclerose carotídea em pacientes assintomáticos portadores ou não da síndrome metabólica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: A Síndrome metabólica (SM) é uma condição clínica complexa, onde há associação de obesidade abdominal e distúrbios do metabolismo da glicose e lipídeos. Essencialmente, sua fisiopatologia envolve o aumento da resistência insulínica periférica, a qual acelera o processo de aterosclerose. Sendo assim, a SM apresenta-se como um cofator para aumento da incidência de doenças cardiovasculares, incluindo a doença cerebrovascular. Frequentemente, a aterosclerose carotídea é avaliada pela ultrassonografia Doppler (USG-D), a qual determina apenas o grau de estenose. No entanto, em determinadas situações, a avaliação qualitativa da placa carotídea é importante para conduta terapêutica. OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da síndrome metabólica na morfologia de placa carotídea, acessada pela mediana de escala de cinza (GSM), e análise da distribuição de *pixels* utilizando um *software* dedicado a este propósito. MÉTODO: No período de setembro de 2011 a setembro de 2012, 83 pacientes assintomáticos portadores de estenose de artérias carótidas foram consecutivamente incluídos em um estudo transversal observacional. A coleta de dados envolveu avaliação clínico-laboratorial e USG-D realizada por um único examinador. A análise ultrassonográfica incluiu a obtenção de uma única imagem no melhor segmento longitudinal que demonstrasse a maior porção da placa. As imagens foram gravadas, sendo posteriormente avaliadas em um programa de computador dedicado a medida de GSM e análise da distribuição de *pixels*. RESULTADOS: No grupo total (n = 83), foi identificada média de idade de 72,23 ± 7,9 anos (52 – 90), com predominância do sexo masculino (53 %). A SM foi diagnosticada em 51,8% da casuística. Pacientes com a SM apresentaram maior prevalência de diabetes mellitus (53,5% *vs.* 27,5%, p = 0,016), utilizavam um maior número de classes de anti-hipertensivos (2 [0 – 4] *vs.* 2 [0 – 6], p = 0,009) e usavam estatinas há mais tempo (60 *vs.* 48 meses, p = 0,011) quando comparados aos pacientes sem essa condição. Em ambos os grupos, houve predomínio de estenose carotídea de 50 – 69% (37,3 %) e a análise por distribuição de *pixels* foi realizada em 148 placas carotídeas. Nestas, a mediana do GSM foi superior em pacientes com a SM em relação aos pacientes sem esta condição (71 *vs.* 60,5, p = 0,012). Adicionalmente, o histograma demonstrou que pacientes com a SM apresentaram placas carotídeas mais estáveis, com maiores quantidades de tecido fibrótico (15,8 *vs.* 12, p = 0,015) e menores proporções de sangue (0,5 *vs.* 1,9, p = 0,005) e gordura (7,6 *vs.* 12,4, p = 0,003). CONCLUSÃO: O presente estudo demonstrou que a SM não foi associada a presença de instabilidade da placa carotídea.

Descritores: síndrome x metabólica; doenças das artérias carótidas; ultrassonografia Doppler; processamento de imagem assistida por computador.

ABSTRACT

Cury MVM. Morphologic analysis by grey-scale median of carotid atherosclerosis in asymptomatic patients with and without metabolic syndrome [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: Metabolic syndrome (MetS) is a complex clinical disorder in which abdominal obesity and impairment of glucose and lipid metabolism coexist. In essence, this condition involves increased peripheral insulin resistance, which is associated with atherosclerosis. Accordingly, MetS is a cofactor in atherosclerotic disease, including cerebrovascular disorders. Carotid artery stenosis is generally assessed by Doppler ultrasonography (DUS); however, some patients also require qualitative carotid plaque analysis to aid clinical decision-making. OBJECTIVE: To evaluate the impact of MetS on the morphology of carotid artery plaques as evaluated using DUS with computer-assisted analysis. METHOD: Between September 2011 and September 2012, 83 consecutive asymptomatic patients with carotid artery stenosis were enrolled in this cross-sectional observational study. We collected data from clinical and laboratory evaluations, and DUS conducted by a single operator. All plaques were scanned longitudinally and the best segment was selected, recorded, and evaluated using dedicated software. The main software-based analyses were grey-scale median (GSM) measurements and pixels distribution analysis. RESULTS: Of the total group (n = 83), 53% of subjects were male and the mean age was 72.23 ± 7.9 years (52–90). MetS was identified in 51.8% of patients. Compared with patients without MetS, patients with MetS had a higher incidence of diabetes mellitus (53.5% *vs.* 27.5%, p = 0.016), used more classes of antihypertensive drugs (2 [0 – 4] *vs.* 2 [0 – 6], p = 0.009), and were treated with statins for longer (60 *vs.* 48 months, p = 0.011). Both groups exhibited moderate carotid stenosis of 50% – 69% (37.3%) and MetS was not associated with an increased prevalence of severe carotid artery stenosis. In computer-assisted analysis of 148 carotid plaques, the median GSM was higher in the MetS group than in the non-MetS group (71 *vs.* 60.5, p = 0.012). Additionally, patients with MetS had more stable carotid artery plaques with higher amounts of fibrotic tissue (15.8 *vs.* 12, p = 0.015) and lower quantities of blood (1.9 *vs.* 0.5, p = 0.005) and fat (7.6 *vs.* 12.4, p = 0.003). CONCLUSION: In patients with asymptomatic carotid artery stenosis, MetS was not associated with unstable carotid plaques.

Descriptors: metabolic syndrome x; carotid artery diseases; Doppler ultrassonography; image processing, computer-assisted

1 INTRODUÇÃO

Os avanços tecnológicos mudaram a maneira como a sociedade moderna desempenha suas atividades cotidianas. A mudança no gasto energético diário, associada a uma substituição dos padrões dietéticos, levou a uma epidemia de obesidade. Nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que aproximadamente 32% dos adultos sejam obesos.[1] Nesse mesmo país, a Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstra que as quantidades diárias de calorias ingeridas por indivíduo são superiores a 3.200 calorias/dia.[2] A partir do índice de massa corpórea superior a 30Kg/m^2 como diagnóstico de obesidade, Finucane et al.[3] reportaram que aproximadamente 30% da população da América Latina apresente essa condição. No Brasil, utilizando esse mesmo critério, Silveira et al.[4] identificaram uma prevalência de obesidade de 8,3% em uma coorte com 4.288 indivíduos no estado do Rio Grande do Sul.

A associação entre obesidade abdominal, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e hiperglicemia é denominada síndrome metabólica (SM).[5] Nessa síndrome, ocorre um conjunto de alterações metabólicas consequentes ao acúmulo de gordura visceral, com isso, determinando um aumento na resistência periférica à insulina, elevando o risco do desenvolvimento de diabetes mellitus e eventos cardiovasculares.[6] Sua descrição original é atribuída a Kylin[7] que em 1923 observou a associação entre hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica e gota. Posteriormente, Reaven[8] e Kaplan[9] a denominaram como “Síndrome X” e “Quarteto mortal”, respectivamente. A partir de uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, Haffner[10] denominou-a como “Síndrome da resistência insulínica”.

A prevalência da SM é extremamente variável em relação à população estudada. Nos EUA, em uma avaliação com 8608 indivíduos, Ford et al.[11] identificaram uma prevalência de 23,9% a 25,1%. Contudo, ao avaliar, nesta mesma população, um subgrupo de afro descendentes, a prevalência variou de 16,5% a 24,9%. Em um artigo de revisão sobre a prevalência da SM, Cameron et al.[12] demonstraram que para uma mesma faixa etária houve uma variação da prevalência da SM de 8% (Índia) a 24% (EUA) em homens, e de 7%

(França) a 46,5% (Índia) em mulheres. No Brasil, em um estudo populacional com 1.663 indivíduos, Salaroli et al.[13] reportaram, na cidade de Vitória–ES, uma prevalência de SM de 29,8% (IC $^{95\%}$: 28 – 32%), ao passo que, utilizando os mesmos critérios diagnósticos, Silveira et al.[4] encontraram uma prevalência de apenas 5,9% na população de Pelotas-RS.

A resistência insulínica pode ser comprovada de maneira objetiva com a execução de alguns testes laboratoriais. Desta forma, os critérios diagnósticos da SM são essencialmente agrupados em dois tipos: 1º) dependentes da comprovação laboratorial da resistência insulínica; 2º) não-dependentes desta comprovação. Sumariamente, o teste "padrão-ouro" é o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Trata-se da infusão periférica de insulina até se atingir uma média de 100 mUI/mL, seguido da infusão controlada de glicose para manter um nível de normoglicemia (80-90 mg/dL). Tal procedimento leva à supressão da produção endógena de insulina e, a partir da estabilização de um equilíbrio insulina/glicose, é estabelecida uma curva que avalia a dose de glicose infundida em relação à dosagem da insulina sérica.[14] No entanto, o emprego desse teste envolve a necessidade de uma equipe especializada no método, além de um alto custo para sua execução.[15] Alternativamente, o modelo de avaliação da homeostase (HOMA – "Homeostasis model assessment") propõe um modelo matemático baseado nas dosagens de glicemia de homeostase disponíveis na literatura.[16] Assim, a partir da dosagem de glicemia e insulina em jejum, é possível avaliar a sensibilidade à insulina. Do ponto de vista prático, trata-se de um modelo aplicável a grandes populações, apresentando boa correlação com o método "padrão-ouro"[16], inclusive na população brasileira.[17]

Em 2001, a diretriz do National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)[18] estabeleceu critérios clínicos para o diagnóstico da SM. Esta diretriz apresenta vantagem sobre os critérios anteriormente propostos pela OMS[19] por não haver a obrigatoriedade da comprovação laboratorial da resistência insulínica. Além disso, ao contrário das definições do *European Group for Study of Insulin Resistance* (EGIR)[20], pacientes com antecedente prévio de diabetes mellitus não são excluídos do diagnóstico de SM. Em virtude da simplicidade dos critérios diagnósticos, a I

Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica[5] utiliza a normativa NCEP-ATP III (Tabela 1). Sendo assim, o diagnóstico é estabelecido pela presença de pelo menos três dos cinco critérios.

Tabela 1. Critérios diagnósticos de síndrome metabólica.[5,18]

Componentes	Níveis
I. Circunferência abdominal	≥ 102 cm em Homens ≥ 88 cm em Mulheres
II. Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
III. Lipoproteína de alta densidade (HDL-C)	< 40 mg/dL em Homens < 50 mg/dL em Mulheres
IV. Pressão arterial	≥ 130 x 85 mmHg
V. Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dL

* A presença de diabetes mellitus não excluí o diagnóstico de SM

Em 2003, a Associação americana de diabetes readequou os limites de glicemia para o diagnóstico de tolerância à glicose diminuída. A partir dessa diretriz, o limite da glicemia foi reduzido para 100 mg/dL[21], fazendo com que as normativas da American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI)[22] restabelecessem um novo consenso para o diagnóstico de SM. Basicamente, tratam-se dos componentes estabelecidos pelo NCEP-ATP III, apenas com a mudança do limiar de glicemia de jejum para os 100 mg/dL, mantendo 3 dos 5 critérios para a confirmação diagnóstica.

Em 2005, a Federação internacional de diabetes (IDF) reportou que os critérios da NCEP-ATP III demonstravam-se como uma maneira prática de estabelecer o diagnóstico da SM, principalmente, pelo fato de que não ocorria a obrigatoriedade de testes comprobatórios de resistência insulínica. No entanto, ao contrário dos critérios NCEP-ATP III, a presença da obesidade central foi determinada como obrigatória.[23] Os consultores dessa diretriz consideraram que a presença de obesidade central apresenta alta correlação com resistência insulínica, dispensando exames laboratoriais para sua confirmação. Adicionalmente, o limiar da dosagem de glicemia de jejum também foi reduzido para 100 mg/dL e os valores limites de circunferência

abdominal foram estratificados de acordo com a etnia das populações em estudo (Tabela 2).

Tabela 2. Valores de circunferência abdominal de acordo com a etnia. Adaptado das diretrizes IDF para diagnóstico da síndrome metabólica[23]

País/grupo étnico	Circunferência abdominal (marcador de obesidade central)
Europeus	
Homens	≥ 94 cm
Mulheres	≥ 80 cm
Asiáticos	
Homens	≥ 90 cm
Mulheres	≥ 80 cm
Américas Central e do Sul	
Homens	≥ 90 cm
Mulheres	≥ 80 cm
América do Norte	
Homens	≥ 102 cm
Mulheres	≥ 88 cm

Os valores de referência para o diagnóstico da obesidade central são oriundos das diretrizes de obesidade do Instituto Nacional de Saúde americano.[24] Esses limites derivam do quartil superior de circunferência abdominal da população norte-americana. No entanto, foi identificado que determinados grupos étnicos, principalmente asiáticos, apresentavam resistência insulínica com valores de circunferência abdominal moderadamente elevados, sendo assim, estes seriam beneficiados com um diagnóstico mais precoce da SM. Objetivamente, a não obrigatoriedade da presença de obesidade central parece favorecer o diagnóstico deste grupo de pacientes. Sendo assim, a diretriz NCEP/ATP III demonstra-se como um critério mais sensível na identificação da SM, principalmente em um grupo de indivíduos com evento cardiovascular prévio.[25]

O acúmulo de gordura visceral, também denominada obesidade central, demonstra-se como fator independente de risco cardiovascular.[26] Acredita-se que esse tipo de obesidade seja o principal fator predisponente para a SM.[27] A principal hipótese é que o aumento da quantidade de ácidos graxos livres na circulação portal ative a gliconeogênese, aumentando as concentrações

sistêmicas de glicose. Como consequência, há um incremento da secreção de insulina pelas células β-pancreáticas, levando à hiperinsulinemia. Adicionalmente, a oxidação dos ácidos graxos musculoesqueléticos reduz a captação de glicose e a efetividade da insulina, dessa forma, caracterizando o estado hiperinsulinêmico e hiperglicêmico.[28]

Tais alterações metabólicas predispõem o indivíduo a um estado inflamatório que acelera o processo de aterosclerose.[29,30] A associação entre resistência insulínica e aumento dos níveis séricos de marcadores inflamatórios, incluindo a proteína C reativa (PCR), já foi comprovada em estudos experimentais[31] e epidemiológicos.[30] Paralelamente, outros fatores podem contribuir para o aumento do risco cardiovascular. Acredita-se que a hiperinsulinemia altere o sistema fibrinolítico, principalmente, por aumentar a expressão do gene inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1).[32] Níveis aumentados de lipoproteína de baixíssima densidade (VLDL-C), também, foram relacionados a um incremento da produção do PAI-1[33], que é associado à hipofibrinólise em estudos animais.[34]

Grande parte da associação da SM à aterosclerose provém de estudos sobre doença coronariana.[6] No entanto sabe-se que a aterosclerose é uma condição sistêmica, e o espectro de suas manifestações inclui a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e a doença cerebrovascular. Golledge et al.[35] conduziram uma coorte prospectiva em que a presença de obesidade foi fator independente de gravidade da DAOP, avaliada pelo índice tornozelo-braço. Em um estudo transversal, Zerati et al.[36] identificaram uma prevalência de SM de 57,6% em indivíduos atendidos em um ambulatório especializado no tratamento de claudicação intermitente. Em um estudo prospectivo com 1.836 indivíduos submetidos à revascularização coronariana e seguidos por 10 anos, foi identificado que 45% dos indivíduos apresentavam critérios para SM.[37] A taxa global de acidente vascular cerebral (AVC) neste grupo foi de 7,1%, e a presença da SM foi associada a um maior risco relativo (RR) desses eventos (RR = 1,3, p = 0,045). Em uma meta-análise que incluiu 87 estudos com aproximadamente 950.000 indivíduos, Mottillo et al.[38] identificaram que a presença da SM foi relacionada ao aumento do risco de AVC (RR = 2,27, $IC^{95\%}$ = 1,80 – 2,85).

Sem dúvida, o impacto da doença cerebrovascular na sociedade moderna não pode ser menosprezado. Em uma das análises do estudo Framingham[39], o risco de um adulto de meia-idade em desenvolver AVC, ao longo da vida, foi de um em seis indivíduos. No registro sueco de AVC com aproximadamente 65.000 pacientes, a mortalidade aos 3 e 12 meses foi respectivamente de 13,1% e 18,2%.[40] No Brasil, Curioni et al.[41] reportaram uma redução anual de 4,0% nas mortes por AVC entre 1980 e 2003. Apesar disso, segundo dados do Datasus, ocorreram aproximadamente 65.000 óbitos por AVC no ano de 2008.[42] Outra questão se refere à incapacidade física e social consequente a essa doença. O projeto europeu BIOMED incluiu 12 centros especializados no tratamento do AVC. Em uma análise de 3 meses após o evento, foi identificado que apenas 46% dos indivíduos se encontravam independentes.[43] De forma semelhante, o registro sueco de AVC reportou que o grau de dependência aos 3 e 12 meses foi de 16,2% e 28,3%, respectivamente.[40] No nosso meio, Andrade et al.[44] avaliaram 2.143 indivíduos acima dos 60 anos quanto às limitações da prática de atividades diárias, de acordo com diferentes comorbidades. Após ajuste para fatores socioeconômicos, o principal fator associado à incapacidade grave e/ou necessidade de auxílio para atividades diárias foi o histórico de AVC (razão de risco = 3,37, $IC^{95\%}$ = 2,26 – 5,04, $p < 0,0001$). Além disso, quando associado ao diabetes mellitus, este fator foi ainda maior (razão de risco = 7,34, $I.C^{95\%}$ = 3,73 -14,46, $p < 0,0001$).

Desde a publicação de Gowers[45], em 1875, a relação de doença aterosclerótica carotídea e AVC foi demonstrada. Mais tarde, Hunt associou a presença de estenose carotídea a sintomas neurológicos.[46] Em 1927, Egas Moniz realizou a primeira angiografia de carótida confirmando a oclusão da carótida interna em um paciente vítima de AVC.[47] Como consequência, foi possível uma melhor compreensão da topografia da placa aterosclerótica carotídea. A partir disso, e principalmente com o desenvolvimento da técnica operatória, ocorreram as primeiras publicações demonstrando resultados satisfatórios do procedimento de endarterectomia carotídea.[48,49] Tal entusiasmo com o procedimento cirúrgico, ocasionou um aumento expressivo no número de cirurgias, de modo que, na década de 80, aproximadamente

100.000 endarterectomias carotídeas eram realizadas anualmente nos EUA.[50] Dessa forma, surgiu a necessidade da realização de estudos que comparassem a intervenção cirúrgica versus (*vs.*) a farmacológica. Em indivíduos sintomáticos, o *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET), comprovou que no seguimento de 5 anos, pacientes com estenose carotídea ≥ 70% apresentaram beneficio na prevenção secundária através do tratamento cirúrgico (90% *vs.* 75%, p < 0,001).[51] Paralelamente, em assintomáticos, Norris et al.[52] seguiram 696 pacientes com estenose de carótida superior a 50% identificando que ao término de 41 meses de seguimento, a taxa anual de AVC foi de até 3,3%. Portanto, mesmo em indivíduos assintomáticos, a estenose carotídea pode ser associada ao desenvolvimento de sintomas cerebrovasculares. Em um período de 6 anos, o estudo *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS)[53], seguiu 1662 pacientes assintomáticos com estenose carotídea ≥ 60%, randomizados para tratamento clínico versus cirúrgico. Após uma média de seguimento de 2,7 anos, foi identificado que o tratamento cirúrgico reduziu em 53% ($IC^{95\%}$ = 22% – 72%) a ocorrência de AVC.

Os grandes estudos que avaliaram o benefício do tratamento cirúrgico sobre o clínico na doença carotídea são baseados na execução de angiografia de carótidas pré-tratamento. Tal exame trata-se de um método invasivo, considerado como “padrão-ouro” na estratificação do grau de estenose.[51] Em centros habituados com sua realização, a angiografia de carótidas apresenta taxas de complicações inferiores a 1%.[54] Com atributo de não ser invasiva e dispensar o emprego de contraste iônico, a ultrassonografia com Doppler (USG-D) de carótidas se consolidou como método de rastreio da estenose carotídea.[55] Basicamente, os critérios ultrassonográficos de estenose carotídea foram realizados a partir da correlação das diferentes medidas de velocidade de pico sistólico (VPS), na artéria carótida interna (ACI), em relação à estenose observada no exame angiográfico. Sendo assim, em 2003, o consenso da *Society of radiologists in ultrasound* (SRU) estabeleceu critérios ultrassonográficos para o diagnóstico da estenose de carótidas (Tabela 3).[56]

Tabela 3. Critérios diagnósticos de estenose de carótidas – Society of radiologists in ultrasound[56]

	Parâmetros primários		Parâmetros adicionais	
Grau de estenose	**VPS ACI[1] *(cm/s)***	**Placa (%)[2]**	**Relação VPS ACI/ACC[3]**	**VDF ACI[4] *(cm/s)***
Normal	< 125	Ausência	< 2	< 40
< 50	< 125	< 50	< 2	< 40
50-69	125-230	≥ 50	2 – 4	40 – 100
≥ 70	> 230	≥ 50	> 4	> 100
Suboclusão	Alto, baixo ou indetectável	Lúmen visível	Variável	Variável
Oclusão	Indetectável	Lúmen não visível	Não aplicável	Não aplicável

1 - Velocidade de pico sistólico na artéria carótida interna
2 - Estimativa de redução do diâmetro da artéria
3 - Relação de velocidade de pico sistólico na artéria carótida interna/velocidade de pico sistólico na artéria carótida comum
4 - Velocidades diastólica final na artéria carótida interna

Além da medida do grau de estenose, outro atributo da ultrassonografia é a caracterização da morfologia da lesão carotídea. Nesse sentido, foi introduzido o conceito de placa "vulnerável", no qual a detecção de placa ecolucente ou hipoecogênica correlaciona-se com a presença de conteúdo lipídico, o qual é associado à instabilidade e desenvolvimento de sintomas.[57,58] A caracterização de vulnerabilidade reforça a concepção de que o grau de estenose não é o único fator determinante na ocorrência de ataque isquêmico transitório (AIT) e/ou AVC. Em um estudo prospectivo, Bock et al.[59] acompanharam 242 pacientes com estenose assintomática de carótidas, não operados e acompanhados com USG-D seriada. Após um seguimento de 6 anos (média de 27,4 meses), a taxa anual de evento cerebrovascular para as estenoses de 80 – 99% foi de 5,1%. Além disso, foi detectado que a morfologia de placa foi um fator importante nesta avaliação, visto que a presença de placas carotídeas ecolucentes foram associadas a taxas de eventos cerebrovasculares de 5,7% / ano, enquanto que placas ecogênicas apresentaram taxas de 2,4% / ano.

Com o propósito de estabelecer uma classificação ultrassonográfica para morfologia de placa, Gray-Weale et al.[60] conduziram uma avaliação de 220 pacientes com ultrassonografia, seguida de endarterectomia. Houve uma relação estatisticamente significativa entre a detecção de hemorragia intraplaca e a presença de placas ecolucentes à ultrassonografia. A correlação dos achados operatórios e ultrassonográficos gerou uma classificação da placa carotídea em quatro tipos. Posteriormente, Geroulakos et al.[61] avaliaram 72 pacientes sintomáticos e 49 assintomáticos, exclusivamente com estenose ≥ 70% à USG-D. Este grupo estabeleceu um quinto tipo de placa carotídea, que se trata das placas com sombra acústica posterior ou calcificação intensa (Tabela 4). As conclusões do estudo foram que houve predomínio de placas carotídeas ecolucentes no grupo de pacientes sintomáticos, ao passo que, nos assintomáticos, predominaram as placas ecogênicas.

Tabela 4. Classificação de Gray-Weale[60], modificada por Geroulakos[61]

Tipo	Características da placa
Tipo I	Ecolucente/hipoecoica uniforme (placa homogênea)
Tipo II	Predominantemente ecolucente, com área ecogênica inferior a 50% da área total da placa (placa heterogênea)
Tipo III	Predominantemente ecogênica, com área ecogênica superior a 50% da área total da placa (placa heterogênea)
Tipo IV	Ecogênica uniforme (placa homogênea)
Tipo V	Calcificada

Em outro estudo com 83 pacientes, sendo 63 sintomáticos e 20 assintomáticos, Geroulakos et al.[62] avaliaram 105 placas carotídeas com USG-D. No mesmo dia da ultrassonografia, foi realizado estudo por tomografia computadorizada (TC) de crânio, sendo os achados deste exame correlacionados com a morfologia de placa. Ao término das análises, foi

identificada alta incidência de infartos cerebrais em placas tipo I, se comparada com a dos demais tipos (37% *vs.* 18%, $p < 0,02$).

Em uma avaliação que classifica a placa carotídea em homogênea ou heterogênea, AbuRahma et al.[63] seguiram 391 pacientes com estenose moderada de 60 – 69% por um período de 2 anos. Ambos os grupos não apresentavam indicação de tratamento cirúrgico e foram acompanhados com uso de ácido acetilsalicílico 325 mg/dia ou Clopidogrel 75 mg/dia. Ao término do seguimento, foi identificado que as taxas de AIT ou AVC foram superiores no grupo de pacientes com placa heterogênea. Além disso, a progressão para estenoses superiores a 70% foi superior neste grupo de placas instáveis.

Uma das principais limitações das classificações morfológicas da placa carotídea diz respeito à sua reprodutibilidade. Além disso, outra limitação relaciona-se à subjetividade da classificação, principalmente, entre os quatro subtipos iniciais.[64] O estudo Tromsø[65] avaliou os resultados de concordância entre o mesmo examinador e entre dois examinadores na classificação de Gray-Weale.[60] Foram obtidos valores de concordância aceitáveis intra e interexaminadores com valores kappa (κ) de 0,72 ($IC^{95\%}$ = 0,60 – 0,84) e 0,76 ($IC^{95\%}$ = 0,63 – 0,89), respectivamente. Contudo, o estudo propõe uma metodologia que auxilia na reprodução dos resultados. Trata-se da padronização de áreas de referência para a avaliação da ecogenicidade, sendo assim, antes de classificar a placa, duas áreas de interesse são estabelecidas: adventícia (área hiperecogênica) e lúmen arterial (área hipoecogênica). A partir daí, placas com cor semelhante ao lúmen (cor preta) foram classificadas como tipo I, enquanto que placas com cor semelhante à adventícia (cor branca) foram classificadas como tipo IV. Paralelamente, de Bray et al.[66] avaliaram a reprodutibilidade desta mesma classificação morfológica em 53 placas carotídeas. Foram avaliados os resultados de concordância entre 9 examinadores e, também, foi aplicada a metodologia da referencia do lúmen e adventícia. Apesar disso, o valor κ interobervador foi de apenas 0,47 ± 0,1.

A subjetividade do método pode ser contornada a partir da mensuração automática da ecogenicidade da placa. Nesse sentido, o cálculo da mediana da escala de cinza (*Gray Scale Median* – GSM) é um método que mensura a ecogenicidade da placa em seus diversos segmentos. Habitualmente, as

imagens são obtidas durante a realização da USG-D e, posteriormente, são analisadas em programas de computador (*software*) dedicados a essa análise. Esta avaliação infere a homogeneidade da placa e a predominância de seu conteúdo (lipídeos, células musculares lisas e calcificações), pois valores próximos de zero (escala de 0 a 255) correlacionam-se com placas hipoecóicas ricas em coágulos e lipídeos. Enquanto que valores mais próximos de 255, refletem placas hiperecogênicas ricas em conteúdo fibrótico e cálcio.[67]

Em um estudo com 87 pacientes e 148 placas carotídeas, o método automatizado de mensuração da GSM foi empregado e correlacionado com achados tomográficos de infarto cerebral.[68] As imagens das placas foram gravadas em seu corte longitudinal, sendo, depois, avaliadas no *software* Adobe Photoshop® 2.5.1 (Corporações e Sistemas Adobe, Mountain View, CA 94039, E.U.A.). A partir da delimitação manual dos limites externos da placa carotídea, a GSM foi obtida. Foi identificado que placas com GSM superior a 32 apresentaram 11% de achados de infartos cerebrais na TC, ao passo que, em placas com GSM ≤ 32, essa incidência foi de 55%.

Embora o cálculo da GSM seja automatizado, a execução desta medida também pode ser subjetiva, visto que a delimitação da placa ocorre de forma manual, e a qualidade com a qual as imagens foram capturadas influencia na distribuição da escala de cinza. Com o objetivo de contornar essas limitações na medida da GSM, Sabetai et al.[69] examinaram 232 pacientes assintomáticos por ultrassonografia com cálculo de GSM. Foi adotado o método de normalização da placa[65], sendo selecionada duas áreas de interesse: lúmen arterial (referência hipoecogênica) e adventícia (referência hipercogênica). Tais pontos foram calibrados para os valores de 0 – 5 e 185 – 195, respectivamente. Com o emprego dessa metodologia, houve um adequado nível de concordância intra e interexaminadores. Além disso, foi identificado que pacientes com infarto cerebral silencioso detectado à TC apresentavam GSM inferior ao grupo sem lesões na TC (14 *vs.* 30, p = 0,003).

Fundamentalmente o processo de normalização é baseado no fato de que as densidades dos tecidos interpostos entre a carótida e o transdutor ultrassonográfico são extremamente variáveis entre os indivíduos. Sendo assim, a partir da identificação do ponto de maior ecolucência (sangue) e do

ponto anecóico (adventícia) ocorre uma formatação ou padronização da imagem, viabilizando a comparação entre diferentes imagens de diferentes indivíduos.

O uso da GSM foi expandido ao pré-operatório de intervenções em carótidas. Em 2004, o estudo "Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke" (ICAROS)[70] demonstrou que a presença de placas ecolucentes (GSM ≤ 25) foi associada a aumento da incidência de eventos cerebrovasculares (AVC ou AIT) durante o implante de *stent* em carótidas. Além disso, em uma análise multivariada, foi demonstrado que o grau de estenose e o valor de GSM ≤ 25 foram fatores preditores independentes na ocorrência de AVC intraoperatório. De forma semelhante, Rosenkranz et al.[71] avaliaram, consecutivamente, 37 pacientes candidatos à angioplastia de carótida por estenose crítica ≥ 70%. Todos foram submetidos à USG-D pré-operatório com medida de GSM e, no intraoperatório, foi realizado Doppler transcraniano para detecção de microembolizações. O valor de GSM interexaminador que determinou a menor ou maior probabilidade de microembolização foi 50, de modo que, durante a angioplastia, foi verificado que a taxa de embolização para placas com GSM < 50 e GSM ≥ 50 foram de 85% e 42%, respectivamente ($p = 0,031$).

As possibilidades do emprego de GSM foram ampliadas a partir do estudo de Lal et al.[72] Considerando que, em um mesmo segmento da placa carotídea, diferentes intervalos de GSM podem coexistir, este grupo correlacionou estes diferentes níveis com os componentes da placa. Dez voluntários foram estudados com obtenção de imagens do tecido subcutâneo gorduroso (abdômen), músculo (bíceps), sangue (lúmen arterial), tecido fibrótico (trato íliotibial) e estrutura calcificada (tíbia ou crânio). Essas imagens foram arquivadas e avaliadas utilizando o *software* Adobe Photoshop® 6.0 (Sistemas Adobe, *Inc*, San Jose, Califórnia, E.U.A.), dessa forma, determinando-se a mediana com os respectivos intervalos de intensidade de *pixels* dos seguintes pontos de interesse: sangue, gordura, tecido fibrótico, músculo e cálcio. Os valores de mediana deste grupo controle foram: 2 (0 – 4) para o sangue, 12 (8 – 26) para os lipídeos, 53 (41 – 76) para os músculos, 172 (112 – 196) para o tecido fibrótico e 221 (221 – 255) para o cálcio. Outros 19 pacientes, portadores de estenose carotídea com indicação de

endarterectomia, foram avaliados por ultrassonografia pré-operatória. As imagens foram analisadas pelo mesmo programa e a análise da distribuição dos *pixels* foi comparada com os valores padrões do grupo voluntário. Após a realização da endarterectomia, as placas foram submetidas à análise histomorfológica e verificou-se correlação estatisticamente significativa entre essa e a composição determinada pela ultrassonografia. Tal observação permitiu a elaboração de um histograma que apresenta os diferentes componentes da placa, atribuindo cores aos mesmos (Tabela 5).

Tabela 5. Histograma de Lal et al.[72] Intervalos de distribuição de *pixels* de acordo com as cores.

Cor	Representação	Mediana de distribuição de *pixels*	Intervalo de distribuição de *pixels*
Preta	*Default* *		
Vermelho	Sangue	2	0 – 4
Verde	Gordura	12	8 – 26
Azul	Músculo	53	41 – 76
Turquesa	Tecido fibrótico	172	112 – 196
Amarelo	Cálcio	221	211 – 255

* Intervalos que não se enquadram nos valores de mediana de distribuição de *pixels*

A principal vantagem da análise da distribuição de *pixels* refere-se à identificação de áreas de instabilidade da placa carotídea, inadequadamente observadas quando se analisa o valor de GSM isoladamente. Os estudos que utilizaram o GSM como ferramenta para avaliação objetiva da ecogenicidade da placa utilizaram o *software* Adobe Photoshop® (*Adobe Systems Inc.,* San Jose, Califórnia, E.U.A.).[67-70] O *software Intima-Media Thickness and Plaque Classification* (IMTPC) versão 1.0 (desenvolvido por Zhaohui Wang com financiamento de Salles-Cunha; © 2005) foi desenvolvido como uma ferramenta para as análises de espessamento médio-intimal, cálculo de GSM e morfologia de placa por distribuição de *pixels*. Suas principias vantagens em relação ao

Adobe Photoshop® incluem uma interface mais simples e intuitiva, além da automatização do processo de normalização da imagem. Ademais, os valores de GSM são expostos de forma mais clara e o programa traz o histograma de Lal et al.[72] acoplado às suas ferramentas.

Com o objetivo de validar o emprego do IMTPC para o cálculo do GSM, foi realizado um estudo transversal com 42 imagens de placas ateroscleróticas obtidas de voluntários.[73] As imagens foram analisadas por um único examinador, utilizando o programa IMTPC versão 1.0 e o programa Adobe Photoshop® versão 6.0, referido como "padrão-ouro". As imagens gravadas em formato JPEG de alta resolução foram submetidas ao processo de normalização[69,72] em ambas as plataformas. A partir da delimitação manual das placas, foram obtidos os valores de GSM. Os resultados demonstraram alta correlação entre as medidas obtidas pelo IMTPC e o "padrão-ouro" (coeficiente de correlação τ de Kendall = 0,94, $p < 0,0001$).

Sem dúvida, existe uma relação entre a instabilidade da placa e o desenvolvimento de sintomas cerebrovasculares. A partir de uma avaliação histológica, o *The Oxford Plaque Study*[74] identificou que em 526 pacientes sintomáticos submetidos a endarterectomia, ocorria uma mudança progressiva da morfologia de placa de acordo com o tempo decorrido entre os sintomas de AIT ou AVC e o procedimento cirúrgico. Sendo assim, placas removidas após 180 dias de um AVC apresentavam menos infiltrados inflamatórios do que placas removidas até 60 dias deste evento (razão dos produtos cruzados = 0,36, $IC^{95\%}$ = 0,16 – 0,84; p = 0,008).

Em uma avaliação da ecogenicidade da placa em relação ao tempo decorrido do AVC, Russel et al.[75] estudaram imagens de 61 placas carotídeas. Foi identificado que os menores valores de GSM ocorrem nas placas de pacientes com evento cerebrovascular a menos de 30 dias (GSM = 13,1 [6,4-35,3], p = 0,009). A partir daí, ocorre um progressivo aumento da ecolucência, representando um processo de estabilização da placa. Independente disso, mesmo em pacientes assintomáticos, a morfologia da placa carotídea é diferente entre pacientes puramente assintomáticos, ou seja, que nunca apresentaram evento cerebrovascular e pacientes assintomáticos com evento > 6 meses. Em uma pesquisa com 264 pacientes assintomáticos, submetidos a

endarterectomia, foi identificado que pacientes puramente assintomáticos (n = 182) apresentavam ao exame histopatológico, placas carotídeas mais estáveis, comprovadas por maior conteúdo de célula muscular (2,1% *vs.* 1,6%, p = 0,036) e maiores proporções de cálcio (67,7% *vs.* 48,8%, p = 0,005). Além disso, a presença de hemorragia intraplaca foi mais frequente em pacientes com antecedente prévio de AIT e/ou AVC (30,5% *vs.* 11,5%, p = 0,001).[76]

Em um estudo transversal, Kakkos et al.[77] avaliaram 180 pacientes com estenose carotídea ≥ 50%. Destes, 43 eram assintomáticos, ao passo que os demais já haviam apresentando amaurose fugaz (n = 30), AIT (n = 52) ou AVC (n = 55). As análises incluíram a medida do GSM e a avaliação da distribuição de *pixels* de acordo com alguns intervalos de interesse. Os resultados comprovaram que além de apresentarem valores de GSM mais altos, pacientes assintomáticos demonstraram menores proporções de *pixels* distribuídas nos intervalos de 0 – 10 em relação aos pacientes com amaurose fugaz (66,0 *vs.* 19,5, p < 0,001), AIT (40,7 *vs.* 19,5, p < 0,001) ou AVC (49,2 *vs.* 19,5, p < 0,001).

Diante do exposto, se observa que a relação entre a morfologia de placa e o desenvolvimento de sintomas encontra-se bem estabelecida. Contudo, o impacto dos diferentes fatores de risco da aterosclerose sobre a morfologia de placa ainda é pouco compreendida. Com o intuito de estabelecer tal associação, uma das análises secundárias do *The Oxford Plaque*[78] incluiu a avaliação da influência da idade e do tabagismo sobre a morfologia de placa carotídea. A histologia de 526 espécimes de endarterectomia revelou que à medida que ocorre um acréscimo da idade, há um aumento da proporção de cálcio / lipídeos na placa (p < 0,001 e p < 0,01, respectivamente), e uma diminuição da proporção de tecido fibrótico (p = 0,01). Surpreendentemente, placas de tabagistas ativos apresentaram menor incidência de hemorragia intra-placa (p = 0,01) e os componentes histológicos foram similares entre ex-tabagistas e pacientes que nunca apresentaram este hábito.

Em uma base de dados do *Athero Express Study*[79], 1455 placas provenientes de endarterectomia carotídea foram submetidas a histologia. Paciente com histórico de diabetes mellitus, correspondentes a 20% da casuística, apresentavam maior prevalência de evento cardiovascular prévio e

utilizavam tratamento anti-hipertensivo e hipolipemiante mais rigoroso que pacientes sem essa condição. Os resultados do estudo revelaram que não houve diferença na morfologia de placa de pacientes com ou sem diabetes mellitus. Além disso, essa condição não foi associada a maior infiltrado inflamatório nas placas.

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da síndrome metabólica na morfologia de placa carotídea, acessada pela GSM, e análise da distribuição de *pixels* utilizando um *software* dedicado a este propósito.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo clínico observacional, transversal e consecutivo, com pacientes atendidos pelo Ambulatório de Carótidas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

O projeto deste estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do HC-FMUSP, registrado sob protocolo nº 0330/11.

Os pacientes inclusos nesta pesquisa foram selecionados no período de setembro de 2011 a setembro de 2012. Inicialmente, os indivíduos foram informados sobre a participação voluntária na pesquisa, reiterando que não haveria prejuízo no seu tratamento caso não concordassem com sua inclusão no projeto. Além disso, foram informados quanto ao cronograma do estudo, o qual incluía: consulta inicial para preenchimento do protocolo de pesquisa (Apêndice A), coleta de exames laboratoriais e exame ultrassonográfico de carótidas. A partir dessas informações, foi oferecido o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice B).

3.1 Critério de inclusão

Os indivíduos inclusos nesta pesquisa foram referenciados ao ambulatório por apresentarem diagnóstico prévio de estenose de artéria carótida. Portanto, o critério inicial para inclusão foi a documentação de exame prévio de USG-D com estenose ≥ 50% em pelo menos uma das artérias carótidas internas.

3.2 Critérios de não inclusão

Pacientes referenciados ao ambulatório por diagnóstico de AVC recente (≤ 6 meses) não foram inclusos nesta pesquisa, já que a morfologia de placa pode ser alterada pela presença de sintomas recentes, gerando um fator de confusão na análise. Contudo, o histórico de AVC há mais de 6 meses não foi

considerado como critério de não inclusão, visto que, de acordo com os principais estudos, este grupo de pacientes é julgado assintomático.[51,53]

Pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas carotídeas, desde que bilateralmente, seja por endarterectomia ou implante de *stent,* não foram inclusos nesta pesquisa.

Indivíduos portadores de doença oclusiva carotídea não aterosclerótica, como fibrodisplasia ou arterite de Takayasu, também, não foram inclusos.

A impossibilidade de se locomover e/ou a presença de AVC prévio com sequelas incapacitantes, também, foi considerado como critério de não inclusão.

3.3 Critérios de exclusão

Após a realização da ultrassonografia Doppler, o único fator de exclusão foi a identificação da ausência de placas ateroscleróticas detectáveis ao exame. Sendo assim, nas situações em que o exame de triagem revelava estenose ≥ 50% e o exame ultrassonográfico específico para este estudo não identificou placas ateroscleróticas, o paciente foi excluído das análises.

Nos indivíduos com estenose carotídea unilateral, o lado contralateral foi estudado, e caso este apresentasse placa aterosclerótica, mesmo com estenose inferior a 50%, esta, também, foi submetida à análise.

Os fatores de exclusão das artérias carótidas da análise morfológica incluíram:

– presença de *stent*;
– histórico de endarterectomia prévia com ou sem remendo;
– placa aterosclerótica com calcificação intensa que impedisse a visibilização dos limites da placa ou análise do modo doppler;
– oclusão da artéria carótida interna.

3.4 Avaliação clínica, exame físico e exames laboratoriais

Em uma consulta inicial, o protocolo de pesquisa foi preenchido com especial atenção à identificação dos fatores de risco para doença

aterosclerótica, bem como suas manifestações clínicas associadas. Portanto, as principais comorbidades investigadas foram: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo ativo, dislipidemia, insuficiência renal crônica (IRC), insuficiência coronariana e AVC prévio. Para o diagnóstico de IRC, foi utilizada a fórmula de Cockcroft-Gault[80] para estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG ou depuração de creatinina), sendo o diagnóstico estabelecido quando a depuração era inferior a 60 mL/min.[81] Ademais, a anamnese incluiu o registro de todas as medicações que o paciente fazia uso, bem como suas dosagens e o tempo de uso. Os pacientes, também, foram arguidos quanto à prática de atividades físicas programadas e histórico de intervenções cirúrgicas prévias.

O exame físico envolveu exame clínico vascular completo, incluindo a palpação de todos os pulsos e realização do índice tornozelo-braço (ITB).

Com o paciente na posição ortostática, em expiração e com a parede abdominal relaxada, foi obtida a medida da circunferencial abdominal, utilizando uma única fita, posicionada na metade da distância entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca.[82] Para a medida da circunferência do quadril, utilizou-se a mesma fita métrica, posicionada em nível transtrocantérico.[82] Essas medidas foram registradas em centímetros (cm) para o cálculo da relação cintura / quadril.

As medidas de peso e altura foram realizadas em uma única balança com estadiômetro acoplado, sendo os pacientes posicionados com suas vestimentas e sem seus calçados. Os valores foram registrados em quilogramas (Kg) e metros (m) para o cálculo do índice de massa corpórea, dado em Kg/m^2.

Para aferição da pressão arterial sistêmica, os pacientes foram deixados em posição sentada e confortável, com pelo menos 5 minutos de repouso.[83] As medidas foram realizadas duas vezes em ambos os braços.

Os exames de sangue incluíram: glicemia, perfil lipídico (Colesterol – HDL-C, LDL-C, VLDL-C e Triglicerídeos), creatinina, insulina basal e proteína C reativa. Todos os exames foram coletados e realizados no Laboratório Central do HC-FMUSP, com pelo menos 12 horas de jejum.

3.5 Critérios diagnósticos da Síndrome Metabólica

Para o diagnóstico da SM foram utilizados os critérios propostos pelo NCEP-ATPIII[18] (Tabela 1), já que são os critérios adotados pela I diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica.[5] Segundo essas diretrizes, o diagnóstico é estabelecido pela identificação de pelo menos três dos cinco componentes.

3.6 Ultrassonografia Doppler

Todos os exames foram realizados no Instituto de Radiologia do HC-FMUSP, por um único examinador com experiência na execução de exames ultrassonográficos da artéria carótida.

Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal horizontal, com apoio cervical para manutenção da cabeça em posição neutra e confortável, realizando discreta rotação cervical contralateral ao lado examinado.

Todos os exames foram realizados no aparelho GE Logiq 7® (©, *General Eletric Healthcare*, Little Chalfont, Reino Unido), utilizando transdutor linear de 5 – 13 MHz, ajustado para a configuração ("*Preset*") de carótidas.

Inicialmente, foi realizada a varredura das artérias carótidas no modo B, com transdutor em posição transversal, a fim de localizar a bifurcação carotídea, identificando eventuais placas calcificadas que limitassem o exame. Ainda em posição transversa, foi aplicado o modo de cores, confirmando o local da bifurcação carotídea. O exame seguiu para a varredura da artéria carótida com transdutor em posição longitudinal, sendo utilizado o modo de cores para determinação do fluxo no bulbo carotídeo. A partir daí, seguiu-se a análise espectral pelo modo Doppler com o registro das velocidades nas artérias carótidas comum, interna e externa. Para estratificação do grau de estenose, foram utilizados os critérios propostos pela SRU[56] (Tabela 3).

Para a obtenção das imagens ultrassonográficas da placa carotídea, foi novamente selecionado o modo B, seguido da calibragem do controle de ganho regional ou TGC (do inglês, *time gain compensation*) para o centro do console, ou seja, para o valor "0" (Figura 1). A partir daí, iniciou-se a varredura

da carótida com transdutor em posição longitudinal, preferencialmente anterior ao músculo esternocleidomastoideo. Na bifurcação carotídea, o objetivo foi obter uma imagem que apresentasse a maior extensão da placa carotídea em uma única visão longitudinal. Duas imagens nesta mesma posição foram registradas, sendo uma no modo de cores (Figura 2) e outra no modo B (Figura 3). As imagens no modo de cores prestaram-se apenas à adequada identificação dos limites da placa. Para a medida do GSM e análise morfológica por distribuição de *pixels* foram utilizadas apenas as imagens no modo B.

Figura 1 – Fotografia do console do aparelho de ultrassonografia

Observar o posicionamento do TGC ao centro da regulagem (“valor 0”).

Figura 2 – Imagem do bulbo carotídeo esquerdo no modo cores

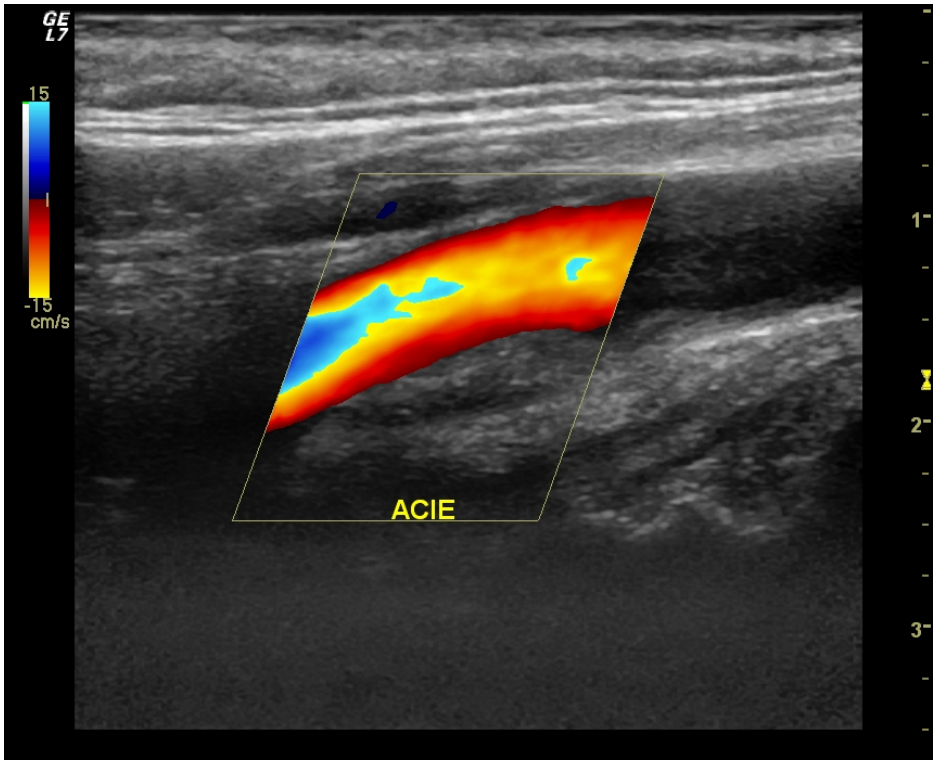
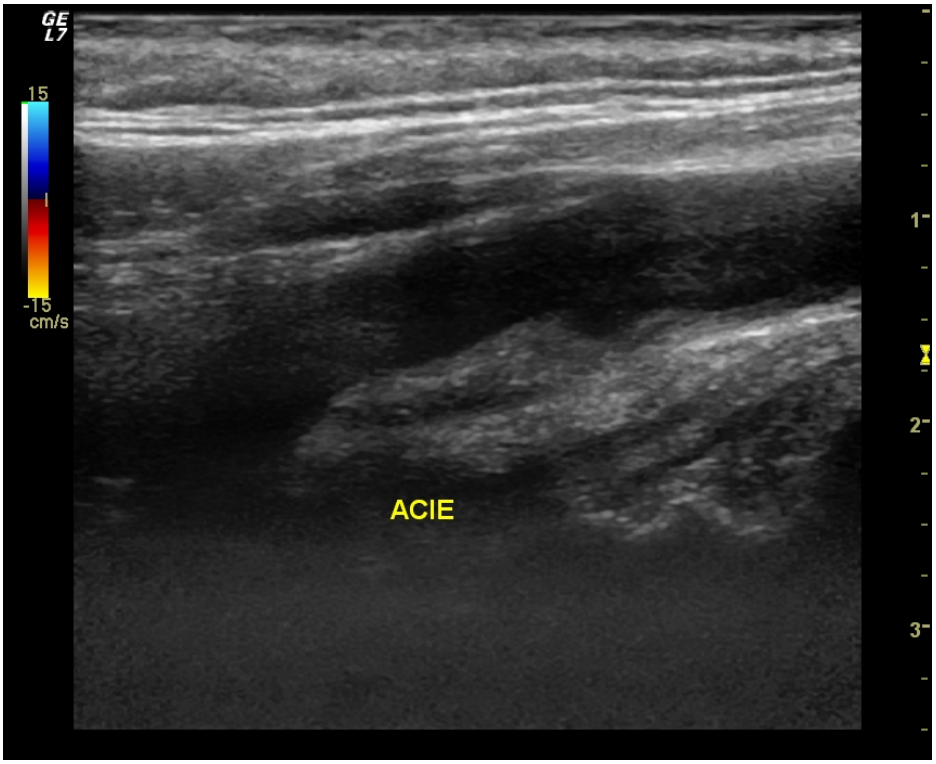


Figura 3 – Imagem do bulbo carotídeo esquerdo no modo B



Notar que se trata da mesma imagem apresentada na figura 2, porém sem o recurso de cores.

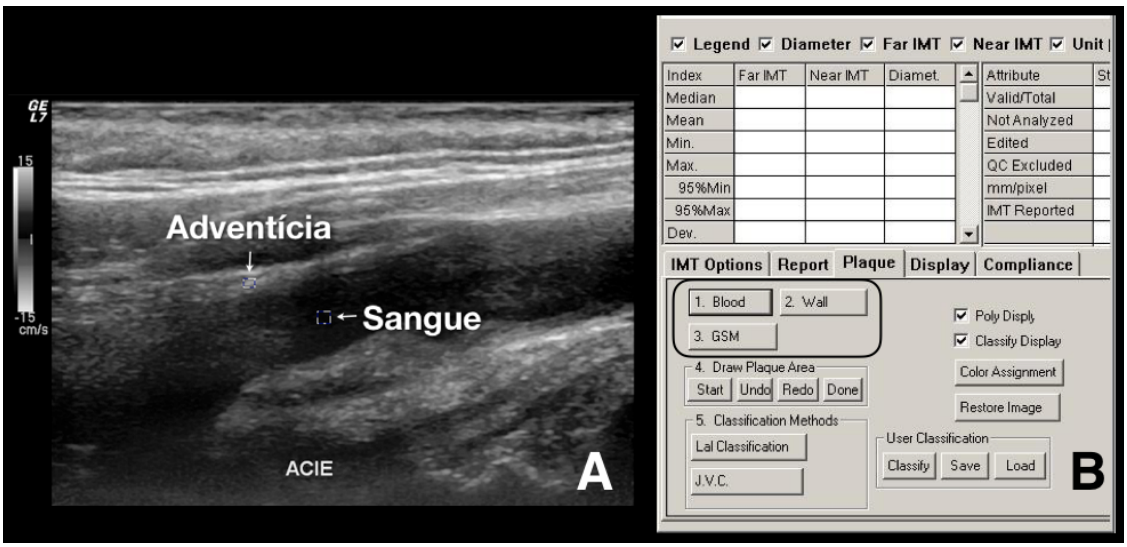
Ao término do exame, as imagens foram processadas pelo *software* do próprio aparelho ultrassonográfico, sendo exportadas para um dispositivo de armazenamento (*pendrive*) no formato de imagens comprimidas "*Joint Photographics Experts Group*" (JPEG).

3.7 Cálculo da mediana de escala de cinza (GSM)

Para o cálculo da GSM e análise da morfologia por distribuição de *pixels* foi utilizado o *software* IMTPC versão 1.0, disponibilizado pelo proprietário, para a realização deste estudo.

As imagens das placas em modo B (Figura 3) foram transferidas no formato JPEG para um computador pessoal, sendo individualmente carregadas no IMTPC. A partir daí, seguiu-se o processo de normalização da placa, identificando dois pontos de referência: lúmen arterial (sangue) e adventícia. Segundo as configurações deste *software*, foram atribuídos os valores "0" (preto) para o lúmen arterial e "200" (branco) para a adventícia (Figura 4).

Figura 4 – Imagem da interface do *software IMTCP*

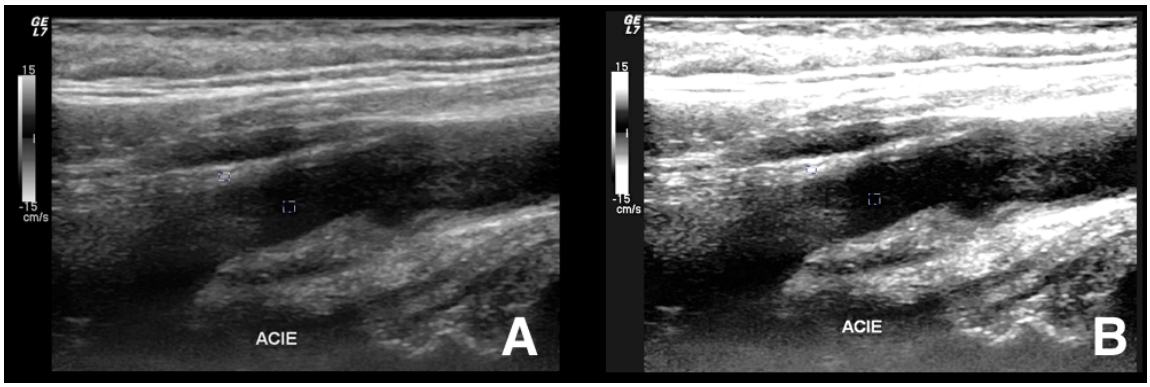


Duas áreas de interesse foram demarcadas (painel A). Os valores de calibragem "0" e "200" são dados pelos comandos "*Blood*" e "*Wall*", respectivamente. Após a seleção do comando "GSM", a imagem é normalizada (painel B).

Após o processo de normalização da imagem (Figura 5), a placa foi delimitada manualmente, com o uso do cursor. Nesse processo, as imagens

em modo de cores foram utilizadas, apenas, como referência para melhor identificação dos limites da lesão.

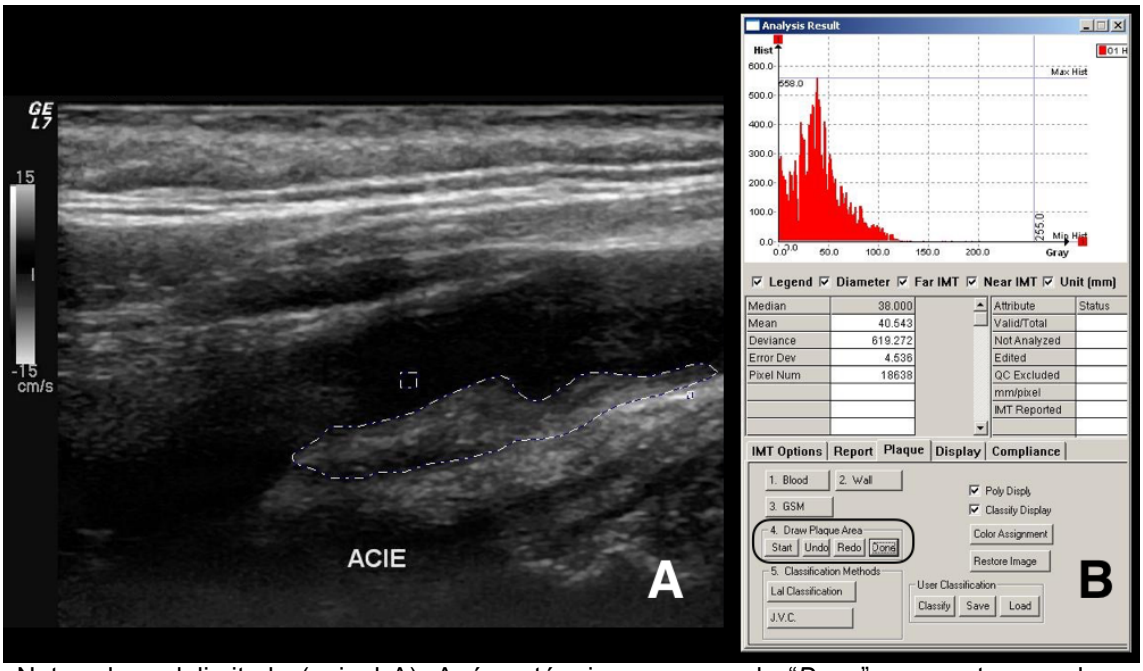
Figura 5 – Imagens no modo B antes e após o processo de normalização



Observar as diferenças de cor e contraste entre as imagens antes (painel A) e após a normalização (painel B).

Ao término da delimitação da placa, o comando "*Done*" realiza o cálculo automático da GSM. Além do valor de mediana, são apresentados as seguintes variáveis: média, desvio padrão, desvio do erro e número de *pixels* (Figura 6).

Figura 6 – Delimitação manual dos limites da placa, utilizando o cursor.

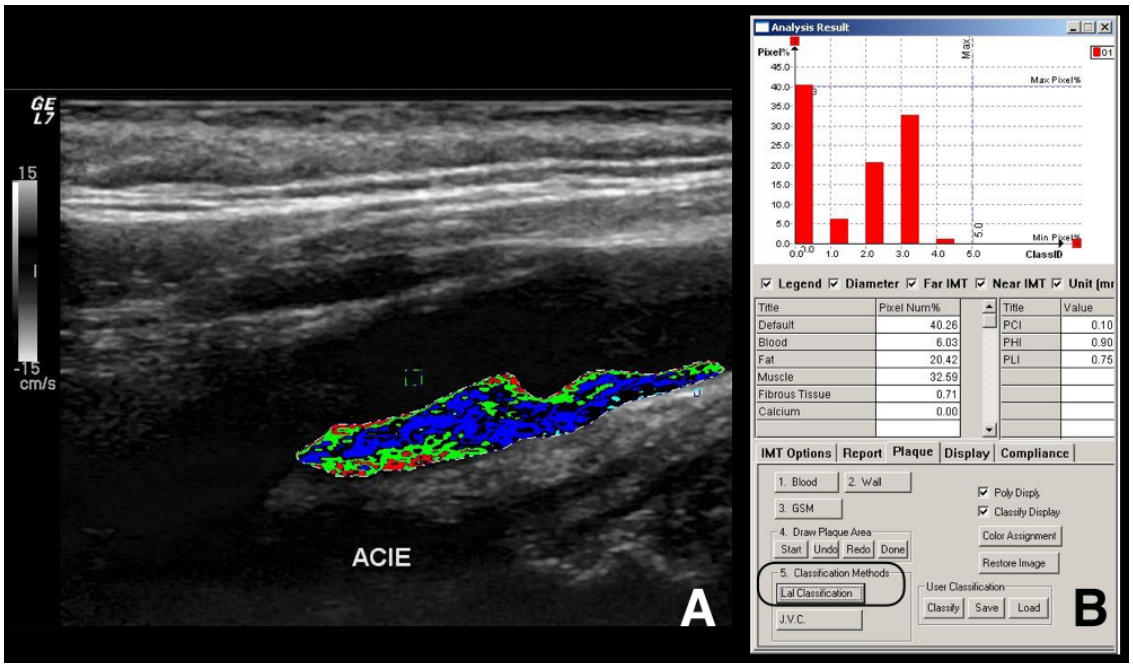


Notar placa delimitada (painel A). Após o término, o comando "*Done*" apresenta os valores. Neste exemplo, o valor de GSM é 38 (painel B).

A análise da distribuição dos *pixels,* de acordo com o histograma de Lal et al.[72], é realizada pelo comando "*Lal Classification*". Com este comando, a placa delimitada é preenchida por diferentes cores (Figura 7), que são representações visuais dos intervalos de distribuição de *pixels* (Tabela 5). Além disso, as proporções de sangue, gordura, músculo, tecido fibrótico e cálcio são apresentadas.

No processo de colorização da placa identifica-se a cor preta, a qual corresponde aos pontos intermediários que não se enquadram em nenhum dos intervalos pré-estabelecidos originalmente por Lal et al.[72] Esses pontos são denominados "default" e representam a proporção da placa onde não foi possível inferir a composição.

Figura 7 – Imagem da análise de distribuição dos *pixels*.



Observar a colorização da placa, representando seus diferentes componentes (painel A). O histograma no painel B apresenta a proporção dos componentes.

Os protocolos foram individualmente preenchidos para cada paciente, incluindo a transcrição dos valores de GSM e de morfologia de placa. Posteriormente, esses dados foram registrados em uma planilha do *Microsoft Excel® 2011 for Mac* (© Microsoft Corporation, Redmond, E.U.A.).

3.8 Cálculo do tamanho da amostra

Não há publicações que apresentem uma referência adequada para o cálculo do tamanho da amostra deste estudo, pois não se identificou estudos que analisassem o impacto de determinados fatores de risco, como a síndrome metabólica na morfologia de placa carotídea.

A expectativa inicial foi de que a diferença entre as médias de GSM entre pacientes com e sem a síndrome metabólica fosse de aproximadamente 10%. Assim, admitindo-se um erro tipo α de 5% e poder estatístico de 80% (erro β de 20%), seriam necessárias, no mínimo, 90 placas de carótidas. Portanto, considerando uma distribuição de pacientes com e sem a SM de 1:1, seriam necessárias 45 amostras em cada grupo. A fórmula utilizada para o cálculo do tamanho amostral foi:

$$n = \frac{(\kappa * \sigma 1^2 + \sigma 2^2) * (Z1 - \alpha / 2 + Z1 - \beta)^2}{\Delta^2}$$

Onde:

n, Tamanho da amostra

κ, Razão entre os grupos (1:1)

$\sigma 1^2$, Desvio padrão para o grupo 1

$\sigma 2^2$, Desvio padrão para o grupo 2

$Z1 - \alpha / 2$, Valor de Z bilateral (Z = 1,96 para $IC^{95\%}$)

$Z1 - \beta$, Poder do estudo ou erro beta

Δ, diferença da média entre os grupos

3.9 Análise estatística

Inicialmente, foi realizada análise descritiva dos dados. As variáveis qualitativas foram expressas em números absolutos, seguidos de seu valor percentual. As variáveis quantitativas foram expressas em média com desvio padrão, ou mediana com intervalos mínimo e máximo.

As variáveis categóricas foram testadas entre os grupos, utilizando o teste do χ^2 com correção de Yates.[84]

Para as variáveis contínuas com distribuição gaussiana, as diferenças entre os grupos foram acessadas pelo teste paramétrico t de *Student*.[84] Para as variáveis com distribuição não-gaussiana, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis.[84] A verificação da distribuição normal foi feita pelo teste de Shapiro-Wilk. Quando a hipótese de normalidade foi aceita, os dados foram apresentados em média com desvio padrão, ao passo que, quando a normalidade foi rejeitada, os dados foram apresentados em mediana com intervalos mínimo e máximo.

A correlação das duas variáveis numéricas com distribuição assimétrica foi determinada pelo coeficiente de correlação de Spearman.[84]

Foram estabelecidos como valor de significância testes bicaudais com valor de $p < 0,05$.

As análises estatísticas foram realizadas com os programas *RStudio® 0.99.893 for Mac* (© 2009-2016 RStudio, Inc.) e *Prism® 7.0a for Mac* (© GraphPad Software, La Jolla, Califórnia, E.U.A.).

4 RESULTADOS

4.1 Variáveis clínicas

Inicialmente, foram recrutados 106 pacientes com diagnóstico de estenose de carótidas. Contudo, durante a realização da ultrassonografia Doppler, 23 pacientes foram excluídos devido a uma ou mais das seguintes situações: ausência de placas ateroscleróticas passíveis de análise computadorizada, presença de sinais de intervenção cirúrgica prévia (*stent* ou endarterectomia) ou oclusão da carótida interna. Sendo assim, a presente casuística incluiu 83 pacientes.

Houve predominância de pacientes do sexo masculino (53%) e a média de idade do grupo total foi de 72,2 ± 7,9 anos (52 – 90). Obedecendo aos critérios NCEP – ATP III[18] (Tabela 1), o diagnóstico de SM foi identificado em 43 (51,8%) indivíduos.

A principal comorbidade associada foi a hipertensão arterial sistêmica (92,8%) e os grupos com e sem a SM foram comparáveis em relação às principais comorbidades. Como reflexo do estado de resistência insulínica, a prevalência de diabetes mellitus foi maior no grupo de pacientes com SM (53,5% *vs.* 27,5%, p = 0,016). A história pregressa identificou que aproximadamente 54% dos pacientes já havia apresentando um ou mais eventos cardiovasculares (IAM ou AVC), porém não houve diferenças entre os grupos com e sem SM (Tabela 6).

Dentre as medicações para tratamento das manifestações ateroscleróticas, as principais foram: Ácido acetilsalicílico 100 mg/dia (94% do grupo total) e Sinvastatina 20 mg/dia (86,7% do grupo total). O número de classes de anti-hipertensivos para controle pressórico foi maior em pacientes com a SM (medianas: 2 [0 – 6] *vs*. 2 [0 – 4], p = 0,009). A mediana de tempo do uso de estatinas foi superior no grupo de pacientes com a SM (60 meses *vs.* 48 meses, p = 0,011). Ademais, indivíduos com a SM, utilizavam mais frequentemente insulina para tratamento do diabetes mellitus (25,6% *vs.* 5%, p = 0,014 – Tabela 6).

Tabela 6. Variáveis clínicas (comorbidades, hábitos e medicações de uso regular). Valores apresentados em número absoluto com percentual, média com desvio-padrão ou mediana com intervalos mínimo e máximo.

Variável	Total (N = 83)	SM + (N = 43)	SM – (N = 40)	p
Idade (anos)	72,23 ± 7,9	71,53 ± 7,3	72,98 ± 8,6	0,412*
Masculino, n (%)	44 (53%)	21 (48,8%)	23 (57,5%)	0,429†
HAS, n (%)	77 (92,8%)	40 (93%)	37 (92,5%)	0,927†
DM, n (%)	34 (41%)	23 (53,5%)	11 (27,5%)	0,016†
Cardiovascular:				
IAM, n (%)	24 (20,4%)	13 (30,2%)	11 (27,5%)	0,784†
ACTP / RVM, n (%)	25 (30,1%)	12 (27,9%)	13 (32,5%)	0,649†
ICC, n (%)	17 (20,4%)	9 (20,9%)	8 (20%)	1,000†
AVC, n (%)	21 (25,3%)	8 (18,6%)	13 (32,5%)	0,146†
CI, n (%)	23 (27,7%)	13 (30,2%)	10 (25%)	0,562†
Tabagismo, n (%)	11 (13,3%)	6 (13,9%)	5 (12,5%)	0,552†
Medicações em uso:				
AAS, n (%)	78 (94%)	41 (95,3%)	37 (92,5%)	0,586†
estatina, n (%)	72 (86,7%)	39 (90,7%)	33 (82,5%)	0,219†
Tempo de uso (m)	60 (2 – 180)	60 (12 – 180)	48 (2 – 132)	0,011‡
nº anti-HAS	2 (0 – 6)	2 (0 – 6)	2 (0 – 4)	0,009‡
uso insulina, n (%)	13 (15,7%)	11 (25,6%)	2 (5%)	0,014†
Atividade física, n (%)	23 (27,7%)	9 (20,9%)	14 (35%)	0,064†

SM +, pacientes com síndrome metabólica; SM –, pacientes sem síndrome metabólica
* – teste t de *Student*; † – teste χ^2; ‡ – teste de Mann-Whitney
Valores de p sublinhados correspondem a valores estatisticamente significantes
Tabagismo refere-se a pacientes tabagistas ativos
HAS, hipertensão arterial sistêmica; DM, diabetes mellitus; IAM, infarto agudo do miocárdio; ACTP / RVM, angioplastia coronariana transluminal percutânea ou revascularização miocárdica aberta; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; AVC, acidente vascular cerebral; CI, claudicação intermitente; AAS, ácido acetil salicílico; nº anti-HAS, número de classes de anti-hipertensivos em uso; Atividade física, exercícios físicos programados

No exame físico, foi identificado que os pacientes com SM apresentaram maior média de peso (71,09 ± 10,9 Kg *vs.* 63,34 ± 12,6 Kg, p = 0,029), maior média de índice de massa corpórea (27,4 ± 3,7 Kg/m^2 *vs.* 24,44 ± 3,8 Kg/m^2, p = 0,0001), maior mediana de circunferência abdominal (102 cm *vs.* 93 cm, p = 0,001), maior mediana de circunferência de quadril (96 cm *vs.* 92 cm, p =

0,002) e maior mediana de relação cintura/quadril (1,06 *vs.* 0,99, p = 0,005 – Tabela 7).

Tabela 7. Variáveis clínicas (exame físico). Valores apresentados em média com desvio padrão ou mediana com intervalos mínimo e máximo.

Variável	Total (N = 83)	SM + (N = 43)	SM – (N = 40)	p
Peso (Kg)	68,3 ± 12	71 ± 10,9	63,3 ± 12,6	0,029*
Altura (m)	1,6 (1,45 – 1,79)	1,6 (1,45 – 1,79)	1,6 (1,5 – 1,76)	0,155†
IMC (Kg/m^2)	25,9 ± 4,0	27,4 ± 3,7	24,4 ± 3,8	0,0001*
Cintura (cm)	98 (61 – 117)	102 (69 – 117)	93 (61 – 116)	0,0001†
Quadril (cm)	95 (80 – 119)	96 (83 – 119)	92 (80 – 110)	0,002†
Relação C/Q	1 (0,7 – 1,2)	1 (0,8 – 1,2)	0,9 (0,7 – 1,1)	0,005†
PAS (mmHg)	158 ± 25,7	160,8 ± 24,3	155 ± 27,1	0,307*
PAD (mmHg)	84,7 ± 14,3	85,1 ± 13,6	84,2 ± 15,2	0,786*
ITB‡	0,8 (0,3 – 1)	0,8 (0,3 – 1)	0,8 (0,4 – 1)	0,170†

SM +, pacientes com síndrome metabólica; SM –, pacientes sem síndrome metabólica;
* – teste t de *Student*; † – teste de Mann-Whitney;
Valores de p sublinhados correspondem a valores estatisticamente significantes
IMC, índice de massa corpórea; Cintura, circunferência abdominal; Quadril, circunferência do quadril; Relação C/Q, relação cintura/quadril; PAS, pressão arterial sistêmica; PAD, pressão arterial diastólica; ITB, índice tornozelo-braço excluindo valores superiores a 1.0 ou incompressíveis

Pacientes com a SM apresentaram maiores dosagens médias de glicemia de jejum (118,6 ± 36,6 mg/dL *vs.* 101,5 ± 33,2 mg/dL, p = 0,029). Além disso, a mediana de insulina sérica basal foi superior em indivíduos com essa condição (15,1 UI/dL *vs.* 8,6 UI/dL, p = 0,012). Quanto ao perfil lipídico, a SM foi associada a maiores medianas de VLDL-C (29 mg/dL *vs.* 19 mg/dL; p = 0,0001) e triglicerídeos (144 mg/dL *vs.* 99 mg/dL, p = 0,0001), ao passo que pacientes sem essa condição apresentaram maiores valores de HDL-C (55 mg/dL *vs.* 47 mg/dL, p = 0.0001 –Tabela 8).

O marcador inflamatório proteína C reativa ultrassensível foi superior no grupo de pacientes com a SM (2 UI/dL *vs.* 1.1 UI/dL, p = 0.019 – Tabela 8).

Tabela 8. Variáveis clínicas (exames laboratoriais). Valores apresentados em média com desvio padrão, mediana com intervalos mínimo e máximo ou número absoluto com percentual.

Variável	Total (N = 83)	SM + (N = 43)	SM – (N = 40)	p
Cr. (mg/dL)	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,7	1,1 ± 0,3	0,607*
TFG (mL/min)	55,4 ± 19,1	58,9 ± 20,3	51,6 ± 17,2	0,085*
TFG < 60 mL/min	43 (51,8%)	19 (44,1%)	24 (60%)	0,059†
Glicemia de jejum (mg/dL)	111,4 ± 36,8	118,6 ± 36,6	101,5 ± 33,2	0,029*
Insulina sérica basal (UI/dL)	11,9 (2,5 – 69,8)	15,1 (3,1 – 69,8)	8,6 (2,5 – 23,5)	0,012‡
Perfil lipídico:				
CT (mg/dL)	184 (87 – 326)	173 (87 – 326)	187 (115 – 297)	0,240‡
LDL-C (mg/dL)	95 (38 – 235)	89 (38 – 235)	98 (40 – 209)	0,230‡
VLDL-C (mg/dL)	23 (8 – 60)	29 (12 – 60)	19 (8 – 44)	0,0001‡
HDL-C (mg/dL)	49 (27 – 102)	47 (27 – 83)	55 (28 – 102)	0,0001‡
TAG (mg/dL)	118 (40 – 298)	144 (61 – 298)	99 (40 – 219)	0,0001‡
PCR (UI/dL)	1,6 (0,2 – 41)	2,0 (0,4 – 16,8)	1,1 (0,2 – 41)	0,019‡

SM +, pacientes com síndrome metabólica; SM –, pacientes sem síndrome metabólica;
* – teste t de *Student*; † – teste χ^2; ‡ – teste de Mann-Whitney
Valores de p sublinhados correspondem a valores estatisticamente significantes
Cr., Creatinina; TFG, taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de Cockroft-Gault[80]; CT, colesterol total; LDL-C, colesterol fração lipoproteína de baixa densidade; VLDL-C, colesterol fração lipoproteína de baixíssima densidade; HDL-C, colesterol fração lipoproteína de alta densidade; TAG, triglicerídeos; PCR, proteína C reativa.

Nos 83 pacientes, apenas um paciente não apresentava qualquer critério para SM. Em uma avaliação do grupo total, o critério diagnóstico mais presente foi a pressão arterial aumentada (87,9%), seguido da elevação da circunferência abdominal (61,4% – Tabela 9). Observou-se predominância da detecção da síndrome metabólica pela identificação de 3 critérios diagnósticos positivos (37,3 %) e, em nenhum paciente, foi observada a presença dos 5 critérios concomitantes (Tabela 9). Além disso, a tabela 9, apresenta o número de pacientes com cada componente diagnóstico em relação ao número total de componentes diagnósticos presentes.

Tabela 9. Distribuição dos critérios NCEP/ATP III[18] de acordo com a presença ou não da Síndrome metabólica. Valores apresentados em números absolutos de pacientes com o componente diagnóstico, seguido do percentual correspondente.

	Nº de componentes presentes	Nº de pacientes	Componente diagnóstico				
			CA↑	TAG↑	HDL-C ↓	PA↑	Glicose↑
SM –	0	1 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	1	14 (16,8%)	5 / 14 (35,7%)	1 / 14 (7,1%)	0 / 14 (0%)	8 /14 (57,1%)	0 / 14 (0%)
	2	25 (30,1%)	13 / 25 (52%)	6 / 25 (24%)	5 / 25 (20%)	22 / 25 (88%)	4 / 25 (16%)
SM +	3	31 (37,3%)	22 / 31 (70,9%)	13 / 31 (41,9%)	11 / 31 (35,4%)	31 / 31 (100%)	15 / 31 (48,3%)
	4	12 (14,4%)	11 / 12 (91,6%)	6 / 12 (50%)	9 / 12 (75%)	12 / 12 (100%)	10 / 12 (83,3%)
Total (n = 83)			Nº pacientes com determinado componente diagnóstico / grupo total				
			51 / 83 (61,4%)	26 / 83 (31,3%)	25 / 83 (30,1%)	73 / 83 (87,9%)	29 / 83 (34,9%)

SM –, pacientes sem síndrome metabólica; SM +, pacientes com síndrome metabólica;
CA↑ – circunferência abdominal acima de 102 cm nos homens e 88 cm nas mulheres; TAG↑ – triglicerídeos acima de 150 mg/dL; HDL-C ↓ – lipoproteína de alta densidade abaixo de 40 mg/dL nos homens ou 50 mg/dL nas mulheres; Glicose↑ – glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL; PA↑ – pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg.

4.2 Ultrassonografia de carótidas

Das 166 carótidas submetidas à análise ultrassonográfica, foi possível estratificar o grau de estenose em 148 placas, sendo 76 para o grupo de síndrome metabólica e 72 para o grupo sem a síndrome. Os fatores de exclusão das demais 18 amostras incluíram: oclusão de carótida interna (n = 6), intervenção carotídea prévia (n = 7) e calcificação intensa (n = 5).

De acordo com os critérios utilizados para estratificação da estenose carotídea[56] (Tabela 3), houve predominância de lesões intermediárias de 50-69%, não ocorrendo diferenças entre os subgrupos de análise (Tabela 10).

Tabela 10. Grau de estenose das placas carotídeas submetidas a análise computadorizada. Valores apresentados em mediana com intervalos mínimo e máximo ou valor absoluto com percentual.

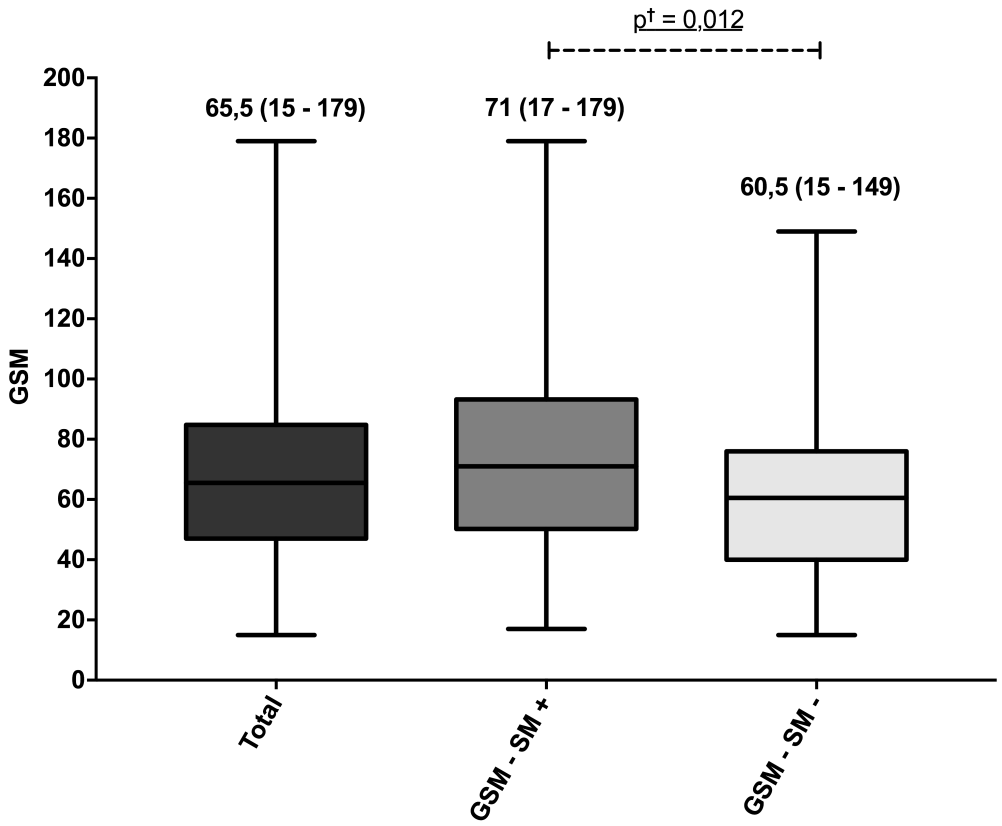
Variável	Total (N = 148)	SM + (N = 76)	SM – (N = 72)	p
VPS ACI (cm/s)	151,6 (45,9 – 821,9)	144,7 (45,9 – 821,9)	158,1 (46,6 – 537,8)	0,721*
VDF ACI (cm/s)	39 (9,4 – 308,7)	39,4 (12,1 – 242,3)	38,8 (9,4 – 308,7)	0,961*
VPS ACI/ACC	1,9 (0,3 – 12,8)	1,9 (0,6 – 12,8)	1,9 (0,3 – 8,3)	0,926*
Grau estenose:				
≤ 50%	50 (33,8 %)	26 (34,2 %)	24 (33,3 %)	1,00†
50 – 69 %	58 (39,2 %)	29 (38,2 %)	29 (40,3 %)	0,923†
≥ 70%	40 (27%)	21 (27,6 %)	19 (26,4 %)	1,00†

SM +, pacientes com síndrome metabólica; SM –, pacientes sem síndrome metabólica
* – teste de Mann-Whitney ; † – teste χ^2
VPS ACI, velocidade de pico sistólico na artéria carótida interna; VDF ACI, velocidade diastólica final na artéria carótida interna; VPS ACI/ACC, relação de velocidade de pico sistólico na artéria carótida interna/velocidade de pico sistólico na artéria carótida comum.

4.3 Análise da placa carotídea

Nas 148 placas, o valor de GSM foi de 65,5 (15 – 179). A presença da SM foi associada a valores superiores aos dos pacientes sem esta condição (71 *vs.* 60,5, p = 0,012 – Figura 8).

Figura 8 – Análise da mediana de escala de cinza (GSM)

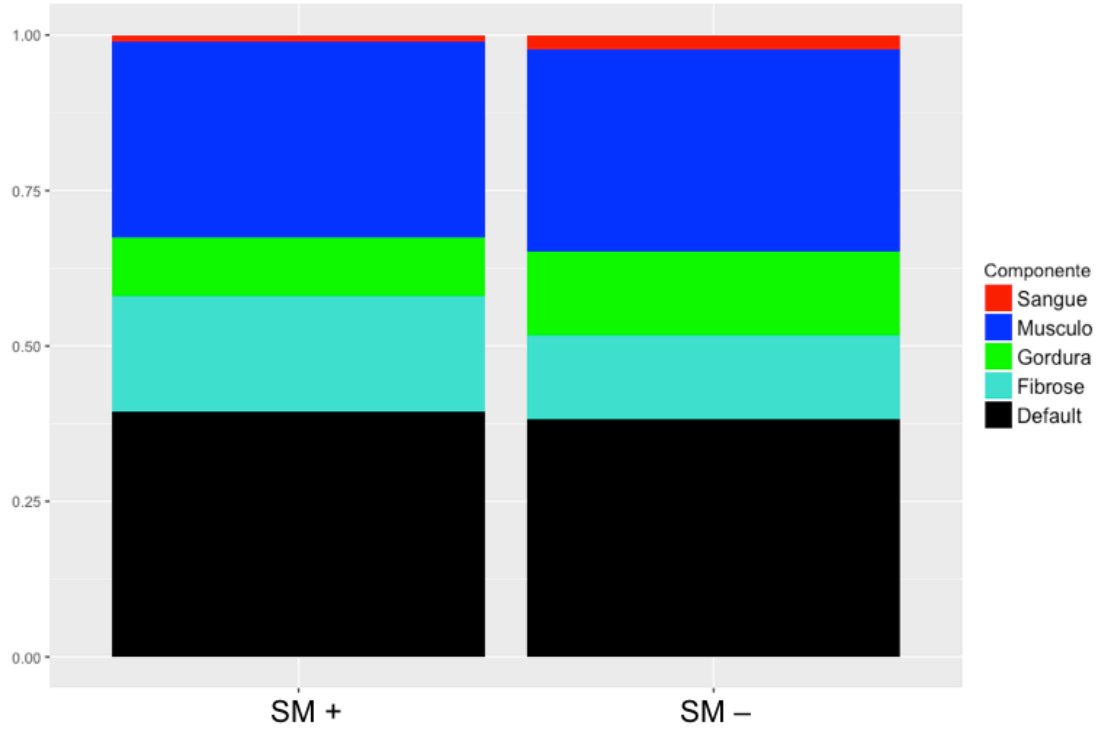


SM +, pacientes com a síndrome metabólica; SM -, pacientes sem a síndrome metabólica
Valor de p sublinhado corresponde a valor estatisticamente significante
† Valor obtido pelo teste de Mann-Whitney

A identificação de valores superiores de GSM nos pacientes com a SM refletiu uma maior estabilidade da placa carotídea. Desse modo, segundo o histograma de Lal et al.[72] (Tabela 5) foi identificado que as placas dos pacientes com a SM apresentaram maior quantidade de tecido fibrótico (15,8 *vs.* 12, p = 0,015) e menores proporções de sangue (0,5 *vs.* 1,9, p = 0,005) e gordura (7,6 *vs.* 12,4, p = 0,003 – Figura 9 e Tabela 11).

Conforme exemplificado na figura 10, diferentes tipos de placas com diferentes tipos de composição foram identificados nas análises. Observar as diferenças dos valores de GSM, em relação à composição predominante da placa.

Figura 9 – Análise da distribuição de *pixels*, segundo o histograma de Lal et al.



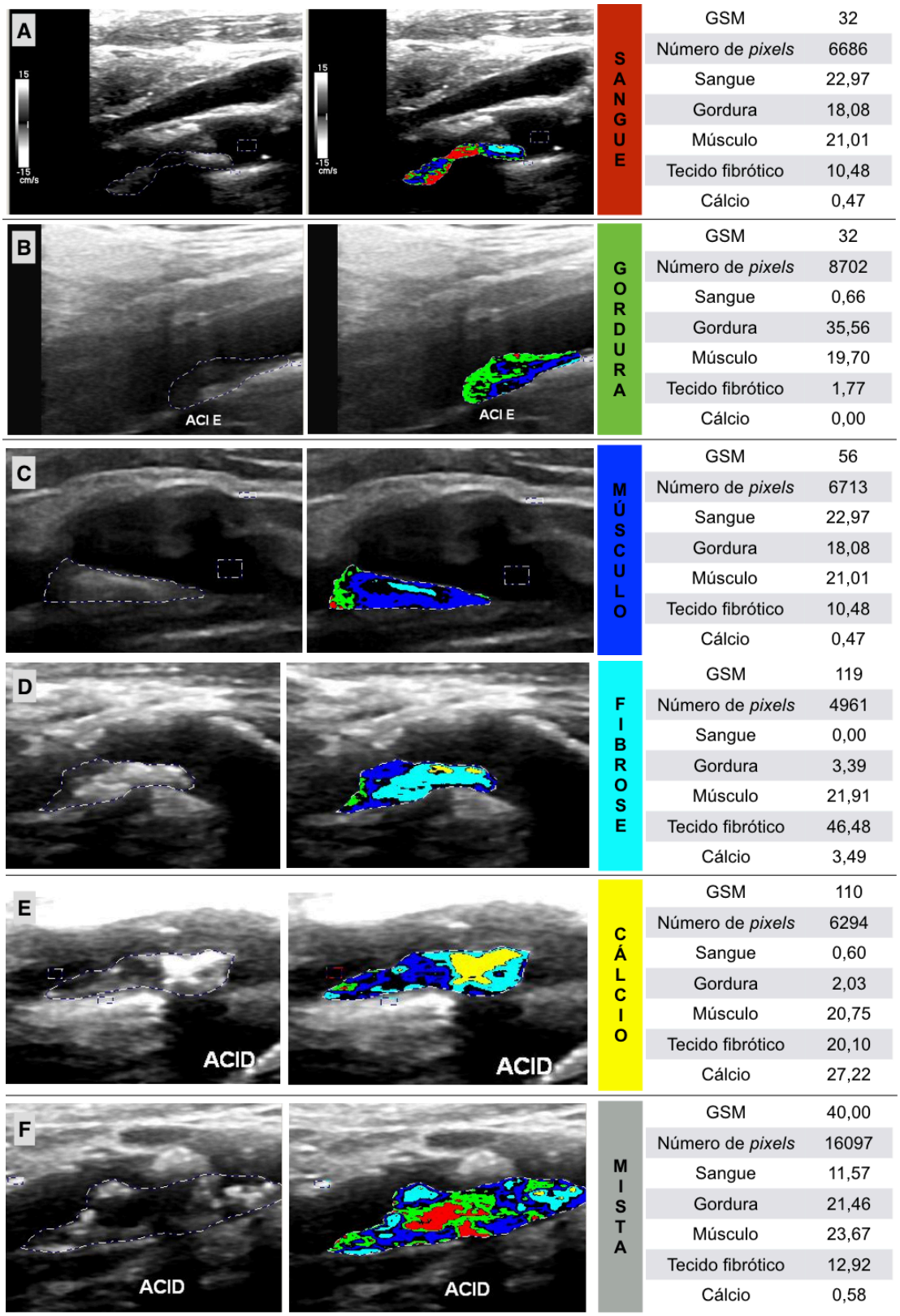
A proporção de cálcio não é apresentada em virtude da baixa proporção deste componente em ambos os grupos
SM +, pacientes com a síndrome metabólica; SM –, pacientes sem a síndrome metabólica

Tabela 11. Morfologia de placa. Valores apresentados em mediana com intervalos mínimo e máximo.

Variável	Total (N = 148)	SM + (N = 76)	SM – (N = 72)	p
Default	34,2 (19,5 – 55,4)	33,8 (19,5 – 55,4)	34,3 (22,1 – 47,6)	0,660*
Sangue	1,2 (0 – 27,3)	0,5 (0 – 27,1)	1,9 (0 – 27,3)	0,005*
Gordura	9,4 (0 – 46,5)	7,6 (0 – 41,1)	12,4 (0 – 46,5)	0,003*
Músculo	27,6 (3,9 – 67,9)	27,4 (3,9 – 58,9)	28,6 (9,5 – 67,9)	0,492*
Fibrose	14,5 (0 – 59,5)	15,8 (0,3 – 59,5)	12 (0 – 46,1)	0,015*
Cálcio	0,2 (0 – 38,2)	0,3 (0 – 38,2)	0,1 (0 – 31,5)	0,176*

SM +, pacientes com síndrome metabólica; SM –, pacientes sem síndrome metabólica
Valores de p sublinhados correspondem a valores estatisticamente significantes
* – teste de Mann-Whitney
Default, proporção da análise que não pode ser enquadrada nos intervalos de distribuição de *pixels*

Figura 10 – Exemplos de placas de acordo com a composição predominante

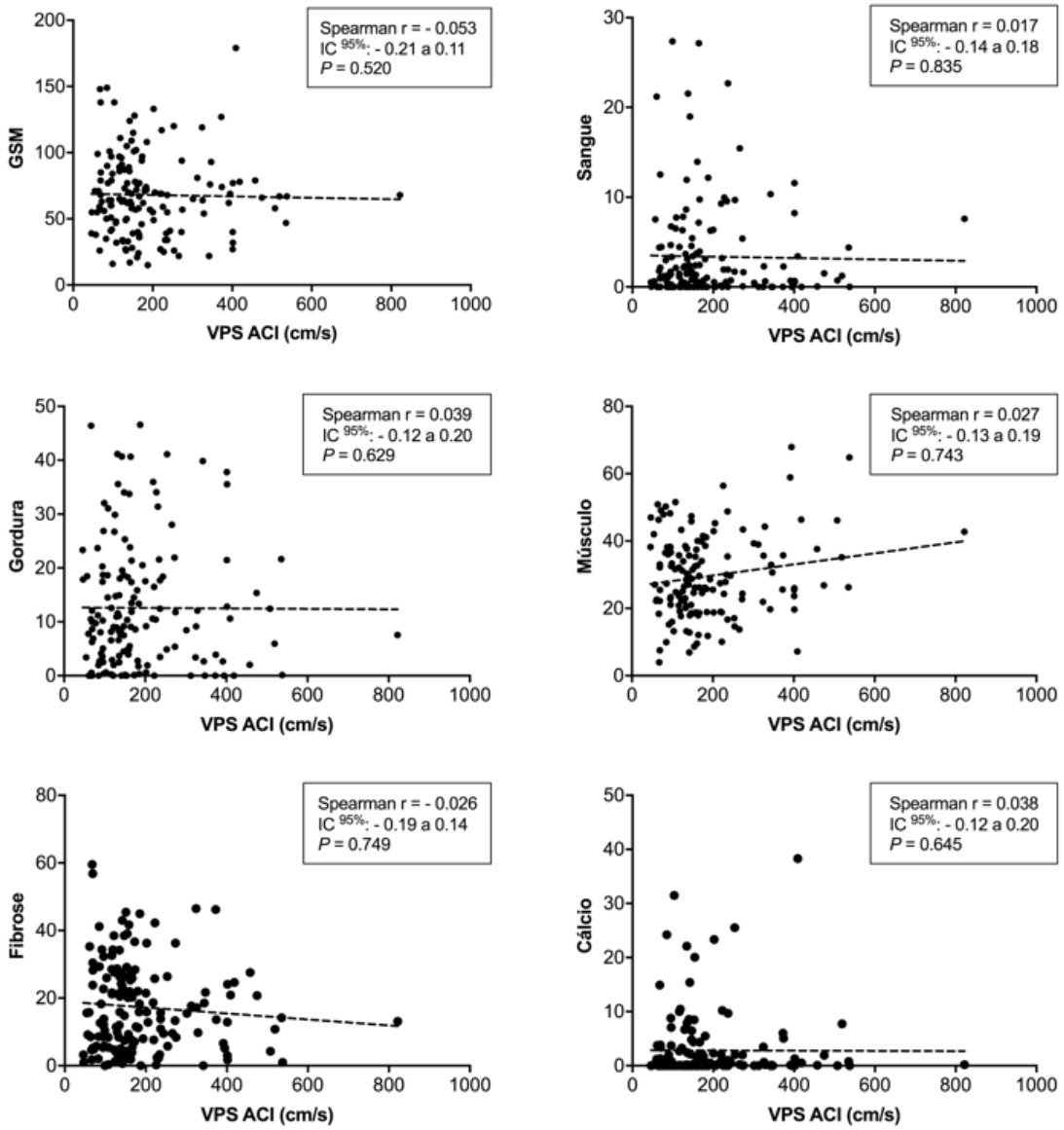


SANGUE	GSM	Número de *pixels*	Sangue	Gordura	Músculo	Tecido fibrótico	Cálcio
	32	6686	22,97	18,08	21,01	10,48	0,47
GORDURA	32	8702	0,66	35,56	19,70	1,77	0,00
MÚSCULO	56	6713	22,97	18,08	21,01	10,48	0,47
FIBROSE	119	4961	0,00	3,39	21,91	46,48	3,49
CÁLCIO	110	6294	0,60	2,03	20,75	20,10	27,22
MISTA	40,00	16097	11,57	21,46	23,67	12,92	0,58

Painéis: A) Sangue; B) Gordura; C) Músculo; D) Fibrose; E) Cálcio; F) Placa heterogênea de componente misto. Valores de GSM, número de *pixels* e proporções pelo histograma de Lal et al.[72] (Tabela 5)

Considerando que o parâmetro primário de estratificação do grau de estenose é a velocidade de pico sistólico na artéria carótida interna (VPS ACI), a possibilidade de que a morfologia de placa poderia ser influenciada pelo grau de estenose foi testada através do método de correlação de Spearman, utilizando o seguinte modelo: variável numérica *X* – VPS ACI; variável *Y* – valor de GSM ou componente isolado da morfologia de placa. Nem os valores de GSM, tampouco os componentes da placa foram influenciados pelo VPS ACI (Figura 11).

Figura 11 – Correlação da mediana de escala de cinza (GSM) e da distribuição dos *pixels* com a velocidade de pico sistólico na artéria carótida interna.



Valores de r e p obtidos pelo método de correlação não-paramétrica de Spearman.

Visto que a velocidade de pico sistólico na carótida interna não é o único fator para estratificação da estenose[56] (Tabela 3), foram realizadas as análises da GSM e da morfologia de placa de acordo com a avaliação conjunta dos outros parâmetros. Essas análises identificaram que não houve diferença da GSM e da morfologia de placa de acordo com os diferentes níveis de estenose (Tabela 12).

Tabela 12. GSM e morfologia de placa de acordo com os diferentes níveis de estenose. Valores apresentados em mediana com intervalos mínimo e máximo

	Grau de estenose SRU[56]			
Variável	**< 50% (N = 50)**	**50 – 69% (N = 58)**	**> 70 (N = 40)**	**p**
GSM	64,5 (16 – 149)	69 (17 – 133)	64,5 (15 – 179)	0,354*
Default	34,7 (21 – 55,4)	33,6 (20,9 – 48,7)	33,3 (19,5 – 47,6)	0,145*
Sangue	1,1 (0 – 27,3)	1,4 (0 – 27,1)	1,3 (0 – 22,6)	0,628*
Gordura	8,4 (0 – 46,4)	10,3 (0 – 41,1)	11,9 (0 – 46,5)	0,465*
Músculo	31,8 (3,9 – 51,7)	26,4 (6,8 – 56,4)	28,8 (7,2 –67,9)	0,390*
Fibrose	12,3 (0 – 59,5)	19,4 (0,2 – 45,4)	13,2 (0 – 46,4)	0,307*
Cálcio	0,1 (0 – 31.5)	0,2 (0 – 23.3)	0,2 (0 – 38.2)	0,758*

* – Teste de Kruskal-Wallis
Default, proporção da análise que não pode ser enquadrada nos intervalos de distribuição de *pixels*

Com o objetivo de identificar se outros fatores poderiam influenciar na morfologia de placa, esta análise foi realizada isoladamente com as seguintes variáveis: gênero, diabetes mellitus, tabagismo ativo e insuficiência renal crônica estágio III (depuração de creatinina < 60 mL/min).[81] Não houve diferenças de valores de GSM nessas variáveis testadas. Adicionalmente, na análise morfológica pela distribuição de *pixels*, também, não houve diferença entre esses grupos, com exceção à quantidade maior de tecido fibrótico nas placas carotídeas de pacientes com diabetes mellitus (Tabela 13).

Tabela 13. Avaliação de morfologia de placa de acordo com o gênero, diabetes mellitus, tabagismo e insuficiência renal crônica.

Variável	Masculino (N = 44)	Feminino (N = 39)	p
GSM	67 (16 – 179)	64 (15 – 148)	0,798†
Default	34 (19,5 – 55,4)	34,6 (20,9 – 48,7)	0,871†
Sangue	1 (0 – 27,3)	1,2 (0 – 21,5)	0,944†
Gordura	9 (0 – 41,1)	10,4 (0 – 46,5)	0,304†
Músculo	27 (7,2 – 67,9)	29,5 (3,9 – 51,5)	0,722†
Fibrose	15,6 (0 – 46,4)	13,8 (0 – 59,5)	0,894†
Cálcio	0,3 (0 – 38,2)	0,1 (0 – 25,5)	0,512†
Variável	**DM + (N = 34)**	**DM – (N = 49)**	**p**
GSM	69 (22 – 149)	64 (15 – 179)	0,232†
Default	33,1 (22,2 – 54,1)	34,5 (19,5 – 55,4)	0,670†
Sangue	0,7 (0 – 27,1)	1,3 (0 – 27,3)	0,501†
Gordura	8,8 (0 – 46,4)	10,3 (0 – 46,5)	0,508†
Músculo	26,1 (6,8 – 58,9)	29,7 (3,9 – 67,9)	0,316†
Fibrose	21,3 (0 – 56,8)	11,9 (0 – 59,5)	0,047†
Cálcio	0,2 (0 – 24,2)	0,1 (0 – 38,2)	0,350†
Variável	**Tabagismo + (N = 11)**	**Tabagismo – (N = 72)**	**p**
GSM	67 (24 – 138)	65 (15 – 179)	0,945†
Default	33,3 (20,9 – 48,7)	34,7 (19,5 – 55,4)	0,061†
Sangue	1,4 (0 – 27,3)	0,8 (0 – 21,5)	0,281†
Gordura	10,7 (0 – 46,5)	9 (0 – 40,7)	0,366†
Músculo	26 (8,6 – 58,9)	30,1 (3,9 – 67,9)	0,122†
Fibrose	14 (0 – 46,1)	15,1 (0 – 59,5)	0,993†
Cálcio	0,4 (0 – 31,5)	0,1 (0 – 38,2)	0,309†
Variável	**IRC + (N = 43)**	**IRC – (N = 40)**	**p**
GSM	63 (15 – 149)	69 (17 – 179)	0,229†
Default	33,3 (20,9 – 48,7)	34,7 (19,5 – 55,4)	0,061†
Sangue	1,4 (0 – 27,3)	0,8 (0 – 21,5)	0,281†
Gordura	10,7 (0 – 46,5)	9 (0 – 40,7)	0,366†
Músculo	26 (8,6 – 58,9)	30,9 (3,9 – 67,9)	0,122†
Fibrose	14 (0 – 46,1)	15,1 (0 – 59,5)	0,993†
Cálcio	0,4 (0 – 31,5)	0,1 (0 – 38,2)	0,309†

DM, diabetes mellitus; IRC, Insuficiência renal crônica (depuração de creatinina < 60 mL/ min).
+, presente; –, ausente
Tabagismo refere-se a pacientes tabagistas ativos
Default, proporção da análise que não pode ser enquadrada nos intervalos de distribuição de *pixels*; Valor de p sublinhado corresponde a valor estatisticamente significante
† – Teste de Mann-Whitney

5 DISCUSSÃO

A síndrome metabólica (SM) é uma condição clínica cujos componentes incluem: obesidade, hipertensão arterial sistêmica e transtornos do metabolismo da glicose e lipídeos. Esses fatores estão intimamente relacionados ao processo de aterosclerose.[85] Portanto, a hipótese inicial deste estudo seria que a associação desses componentes poderia modificar a placa carotídea, acelerando o processo da aterosclerose e/ou aumentando seu componente de instabilidade. Contudo, a doença aterosclerótica carotídea de pacientes sem a SM apresentou-se mais instável, já que a proporção de elementos de instabilidade (sangue e gordura) foi maior nesses pacientes.

Este achado, um tanto surpreendente, pode ser explicado por algumas suposições. Uma delas relaciona-se ao tratamento medicamentoso utilizado pelos pacientes com diagnóstico de SM. Foi identificado que estes pacientes receberam estatinas por um período de tempo maior em comparação aos pacientes sem essa condição. Tal observação poderia contribuir com a mudança da proporção dos elementos da placa carotídea. Provavelmente, pacientes com a SM utilizavam estatina por um tempo maior devido à alta prevalência de diabetes mellitus neste grupo. Essa comorbidade, isoladamente, aumenta de 10 a 20% o risco cardiovascular[86], de modo que as diretrizes para seu manejo recomendam o uso primário de estatinas e antiagregantes plaquetários.[87]

Notadamente, o grupo de pacientes que compôs esta casuística foi de indivíduos de alto risco, já que aproximadamente 54% deles já apresentaram algum evento cardiovascular prévio. Especialmente nessas populações, as metas de redução do colesterol LDL (LDL-C) alcançam níveis inferiores a 70 mg/dL.[86]

Em uma meta-análise com aproximadamente 38.000 pacientes, Boekholdt et al.[88] investigaram o benefício da redução agressiva dos níveis de LDL-C para as metas estabelecidas em populações de alto risco. As análises demonstraram que cerca de 40% dos indivíduos não alcançaram a meta de redução desta fração de colesterol. Contudo, para os pacientes em que essa meta foi alcançada, houve uma redução estatisticamente significante nos

eventos cardiovasculares (risco relativo = 0,51, I.C$^{95\%}$: 0,42 – 0,62). Aplicando modelos preditivos de redução de eventos cardiovasculares, Kaasenbrood et al.[89] estudaram cerca de 2.700 indivíduos, identificando que a variação na queda dos eventos cardiovasculares em 10 anos com terapia moderada a agressiva de estatina variou de 1 a 8%. Nesse sentido, estes autores recomendam que a decisão quanto à redução agressiva do LDL-C seja individualizada, já que, além da aderência ao tratamento prolongado ser baixa, podem ocorrer benefícios inexpressivos.

Em uma avaliação sobre o impacto da não aderência ao tratamento otimizado da doença aterosclerótica, o registro REduction[90] analisou cerca de 37.000 pacientes quanto ao uso regular de medicações para prevenção secundária. A adesão ao esquema pleno de medicações no início e após 01 ano de seguimento foi de apenas 46,7% e 48,2%, respectivamente. Ao término de 04 anos de seguimento, pacientes aderentes ao uso combinado de anti-hipertensivos, estatinas e antiagregantes plaquetários apresentaram menores incidências de novos eventos cardiovasculares e mortalidade. De forma semelhante, uma das análises secundárias do estudo REACH[91], avaliou a adesão ao tratamento clínico otimizado. A adesão foi definida como o uso combinado do tratamento com pelo menos um anti-hipertensivo, uma estatina e um antiagregante plaquetário. Em 04 anos, 25.737 pacientes foram seguidos e 47,5% mostraram-se aderentes ao tratamento. A maior adesão foi para o uso dos anti-hipertensivos (96%), seguido do uso de antiagregantes (84%) e hipolipemiantes (76%). Ademais, pacientes com histórico de IAM ou intervenção coronariana mostraram-se mais propensos a adesão medicamentosa (razão de risco = 1,73, C.I$^{95\%}$: 1,25 – 2,38; e razão de risco = 2,15, C.I$^{95\%}$: 1,72 – 2,67, respectivamente).

Mesmo em indivíduos sem dislipidemia, o uso de estatinas parece apresentar um efeito benéfico na prevenção primária de eventos cardiovasculares. O estudo JUPITER[92] avaliou 17.802 pacientes randomizados para uso de rosuvastatina 20 mg/dia *versus* placebo em 1.315 centros de 26 países. Foram inclusos indivíduos saudáveis, sem antecedentes cardiovasculares, com colesterol LDL-C ≤ 130 mg/dL e com proteína C reativa (PCR) ultrassensível elevada (≥ 2,0 mg/L). O estudo foi interrompido com um

seguimento médio de 1,9 anos devido à superioridade do uso da estatina. Houve redução significativa do LDL-C e da PCR nos indivíduos randomizados para o grupo rosuvastatina. Além disso, na análise de desfechos adversos maiores (IAM, AVC ou morte por evento cardiovascular), esta estatina foi associada como fator protetor na ocorrência destes eventos (razão de risco = 0,53, $C.I^{95\%}$: 0,40 – 0,69; $p < 0,00001$). Uma das análises secundárias deste estudo identificou que o número necessário de indivíduos submetidos ao tratamento com rosuvastatina para a prevenção de um desfecho adverso maior em 5 anos foi de 29 ($C.I^{95\%}$: 19 – 56), valor inferior ao número necessário para os anti-hipertensivos (80 – 160) e ácido acetilsalicílico (> 300).[93]

Com a publicação do estudo REVERSAL[94], os efeitos do uso das estatinas nas artérias coronárias foi melhor compreendido. Trata-se de uma pesquisa multicêntrica que envolveu 654 pacientes com cardiopatia isquêmica e indicação de cineangiocoronariografia. Durante o exame, os pacientes foram submetidos, concomitantemente, à ultrassonografia intravascular (IVUS), seguida da análise do volume total de ateroma. A partir daí, foi estabelecida uma randomização com dois diferentes tipos de estatina (pravastatina e atorvastatina), sendo os resultados reavaliados após 18 meses de tratamento. Os resultados demonstraram que a atorvastatina foi superior na redução do LDL-C e da PCR. Além disso, um novo exame de IVUS identificou que ambas as estatinas diminuíram o volume total de ateroma, porém a pravastatina foi associada à progressão longitudinal da placa de ateroma coronariano.

Com o advento da tomografia computadorizada de feixe de elétrons foi possível avaliar as artérias coronárias por meio de um exame não invasivo. Essa análise estabeleceu o conceito do escore de cálcio, que vem sendo, frequentemente, relacionado com a progressão e gravidade da doença coronariana.[95] Em um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego, Schmermund et al.[96] selecionaram 471 pacientes portadores de pelo menos 2 fatores de risco para aterosclerose, sem antecedentes de cardiopatia isquêmica e com escore de cálcio coronário ≥ 30. Os indivíduos foram alocados para tratamento com atorvastatina em dois regimes: 10 mg *versus* 80 mg por 12 meses. Ao término do estudo, a progressão do escore de cálcio ocorreu invariavelmente ao tratamento instituído, não ocorrendo relação com a queda

dos níveis de colesterol LDL-C. Também utilizando o escore de cálcio coronário, Terry et al.[97] identificaram que não houve correlação entre a queda do LDL-C e este escore em pacientes submetidos ao tratamento randomizado com sinvastatina 80 mg *versus* placebo.

As aplicações desta análise do escore de cálcio foram ampliadas para a avaliação das artérias carótidas. Utilizando este método, Edsfeldt et al.[98] avaliaram 30 pacientes nos quais a tomografia computadorizada de feixe de elétrons foi realizada na véspera da cirurgia de endarterectomia. Os espécimes obtidos foram encaminhados para análise imuno-histológica e os dados correlacionados com o escore de cálcio carotídeo. Foram identificados dois grupos de acordo com o escore de cálcio: < 400 (escore baixo) e ≥ 400 (escore alto). Os resultados demonstraram que houve correlação estatisticamente significativa entre escore alto e concentração de cálcio intraplaca. Contudo, a presença de calcificação foi associada à estabilização da placa, já que as concentrações de fator de necrose tumoral α, paratormônio e glicosaminoglicanos foram inferiores nas artérias com escore elevado.

Na ateromatose carotídea, a terapia com estatina, também, apresenta um efeito benéfico na estabilização da placa. Utilizando a ultrassonografia de carótidas com a mensuração da GSM, Kadoglou et al.[99] submeteram 97 pacientes a 6 meses de tratamento com atorvastatina de 10 – 80 mg/dia. Todos os pacientes apresentavam estenose carotídea ≥ 50%, sem indicação de intervenção cirúrgica e foram tratados com doses progressivas da estatina até atingir colesterol LDL-C ≤ 100 mg/dL. Os desfechos demonstraram que houve um aumento significativo no valor da GSM (de 58,33 ± 24,3 para 79,33 ± 22,3, $p < 0,001$) com uso da atorvastatina. Em outro estudo, este mesmo grupo avaliou as mudanças da GSM de acordo com duas metas de tratamento: terapia moderada com atorvastatina 10-20 mg/dia (meta: LDL-C < 100 mg/dL) ou terapia agressiva com atorvastatina 80 mg/dia (meta: LDL-C < 70 mg/dL). Após 12 meses de tratamento, foi identificado que não houve mudanças do grau de estenose carotídea, no entanto ocorreu aumento significativo do valor da GSM em ambos os grupos, com resposta superior através da terapia agressiva ($p = 0,024$).[100]

Em um grupo de pacientes sintomáticos sem indicação para intervenção cirúrgica, Marchione et al.[101] determinaram o impacto do tratamento com estatina na mudança da ecogenicidade da placa carotídea. Foram inclusos 240 indivíduos com 1º evento de AIT ou AVC, submetidos a avaliação clínica e ultrassonográfica. Os pacientes foram randomizados em três grupos de tratamento: A) atorvastatina 80 mg (n = 80); B) atorvastatina 40 mg (n= 80); C) placebo (n = 80). Posteriormente, esses indivíduos foram submetidos a uma nova avaliação, sendo observado que nos grupos A e B ocorreu elevação da GSM com queda do LDL-C e da PCR. Além disso, foi estabelecida uma correlação negativa entre a queda do LDL-C e o aumento da GSM ($r = -0,456$, $p = 0,007$).

Aparentemente, essa mudança da ecogenicidade da placa ocorre de forma rápida, principalmente quando é realizada terapia agressiva com estatina. Em uma investigação sobre os efeitos precoces das estatinas na GSM, Della-Morte et al.[102] analisaram 27 pacientes com placa carotídea assintomática, submetidos a um curso de 30 dias de tratamento com atorvastatina 80 mg/dia. Ao término dos 30 dias, houve redução significativa das dosagens do LDL-C (de 144 ± 38 mg/dL para 70 ± 25 mg/dL, $p < 0,01$), associada a aumento da GSM (de 73 ± 16 para 89 ± 15, $p < 0,05$).

Em uma observação histológica da placa carotídea, Redgrave et al.[74] analisaram 526 placas de pacientes sintomáticos tratados por endarterectomia. As análises demonstraram que os sinais de instabilidade da placa carotídea são muito semelhantes aos da placa coronariana. Sendo assim, são parâmetros de instabilidade de placa: diminuição da espessura da capa fibrótica, aumento do núcleo lipídico e presença de hemorragia intraplaca. Tal caracterização também é possível a partir de exames de angiorressonância. Utilizando esse exame, algumas pesquisas determinaram uma correlação positiva entre as concentrações séricas do LDL-C e a progressão do conteúdo lipídico intraplaca.[103] Kwee et al.[104] avaliaram 100 pacientes sintomáticos, submetidos à angiorressonância. Foi identificado que o tempo de uso da estatina apresentou correlação negativa com conteúdo necrótico-lipídico (coeficiente de regressão = –7,91, $C.I^{95\%}$: –13,60 a –2,22; $p = 0,007$) e

correlação positiva com o conteúdo fibrótico da placa (coeficiente de regressão = 7,77, C.I$^{95\%}$: 2,40 a 13,14; p = 0,005).

Outra possível explicação para a presença de valores maiores de GSM em pacientes com a SM relaciona-se com o aspecto de que a resistência insulínica é associada a calcificação arterial. Em uma pesquisa com 840 indivíduos não-diabéticos, Reiley et al.[105] estabeleceram a correlação entre os critérios diagnósticos da SM e testes de detecção da resistência insulínica sobre a calcificação coronariana. Após ajuste de múltiplos fatores, incluindo idade e nível de PCR, foi identificado que o diagnóstico de SM e a presença de testes positivos para resistência insulínica foram fatores independentes para aumento do escore de cálcio coronário (razão de risco = 1,93, C.I$^{95\%}$: 1,43 – 2,60, p < 0,001; e razão de risco = 1,56, C.I$^{95\%}$: 1,14 – 2,15, P = 0,006, respectivamente). Uma das avaliações do *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*[106], envolveu a realização de testes objetivos para resistência insulínica em 1632 indivíduos, os quais também foram submetidos a tomografia computadorizada com medidas dos escores de cálcio nas artérias coronárias, aorta torácica e aorta abdominal. As análises revelaram que houve uma correlação estatisticamente significativa entre o aumento da resistência insulínica e o escore de cálcio coronário, contudo para os demais territórios arteriais pesquisados, essa correlação não foi significativa. De modo geral, o papel da resistência insulínica no aumento da calcificação coronária não pode ser extrapolado para o território carotídeo, já que esta correlação não encontra-se bem estabelecida. Em um estudo com angiografia por tomografia computadorizada, Nabavi et al.[107] examinaram 129 pacientes, quanto aos fatores de risco para aterosclerose e aspectos tomográficos das artérias coronárias e carótidas. Os resultados demonstraram apenas uma correlação moderada entre calcificação coronária e espessamento da parede carotídea (r = 0,48, p = 0,0001).

É notório que o intervalo de distribuição de *pixels* do cálcio é alto (221 – 225) e este componente apresenta característica hiperecogênica, determinando elevação do valor da GSM. Independentemente, a presente casuística não identificou que pacientes com a SM apresentem uma maior proporção de cálcio na placa carotídea em comparação com pacientes sem

essa condição. Na realidade, a proporção deste elemento foi baixa em ambos os grupos (figura 9). Especialmente no território coronariano, o papel do cálcio na estabilidade da placa ainda permanece controverso, já que o comportamento da calcificação difusa da artéria é diferente da calcificação segmentar da placa.[101] Nas artérias carótidas, o cálcio parece exercer um fator de estabilização da placa, contudo há evidências de que o comportamento deste componente seja semelhante ao das artérias coronárias, de modo que a calcificação difusa está implicada no aumento do núcleo necrótico-lipídico e ocorrência de hemorragia intraplaca.[108]

A associação entre estabilidade da placa carotídea e a presença de SM já foi previamente reportada no estudo AIM-HIGH. Inicialmente, esta pesquisa envolveu 3.414 pacientes, avaliados quanto ao impacto do tratamento com estatina mais niacina na doença aterosclerótica, especialmente em portadores da SM. Um dos seus desdobramentos, incluiu a realização de angiorressonância carotídea em um grupo selecionado de pacientes (n = 214). Tal exame foi direcionado para identificação de elementos de instabilidade de placa, incluindo presença de conteúdo necrótico-lipídico e/ou hemorragia intraplaca. Os resultados revelaram que o tabagismo ativo, o gênero masculino, a elevação do LDL-C e a queda do HDL-C foram fatores independentes de instabilidade, ao passo que, a presença da SM foi fator protetor para ocorrência de placas instáveis.[109]

As principais restrições à aplicabilidade da GSM como método adjuvante na análise da estenose carotídea estão ligadas à sua reprodutibilidade. Contudo a adoção da metodologia de normalização das imagens com a padronização de duas áreas de referência (sangue e adventícia) permite que os resultados sejam reproduzíveis intra e interexaminadores.[69,110] Como exposto, a GSM nada mais é do que um reflexo ou uma medida objetiva da ecogenicidade da placa. Outro atributo deste recurso é a possibilidade de analisar a homogeneidade da placa, na qual diferentes medidas são tomadas em diferentes pontos da mesma lesão. [111] Tal observação faz com que, em uma mesma lesão aterosclerótica, diferentes conteúdos possam coexistir. Nesse sentido, uma das possibilidades para se identificar as diferentes regiões de uma mesma placa é a análise por cortes transversais múltiplos. O estudo

inicial com essa técnica incluiu 74 placas ateroscleróticas de artéria carótida interna de indivíduos assintomáticos ou sintomáticos.[112] Foram obtidas imagens em um único corte longitudinal e 5 a 8 aquisições com intervalos de 5 mm no corte transverso. Todas as imagens foram submetidas ao mesmo processo de normalização, sendo os valores do método transverso comparados aos valores do método longitudinal. Os resultados demonstraram que a medida longitudinal única não detectou diferenças entre pacientes sintomáticos e assintomáticos, ao passo que a GSM mínima da medida transversal foi menor nos sintomáticos (7 *vs*. 18,3, p = 0,002). Ademais, o valor de heterogeneidade (GSM transverso máximo – GSM transverso mínimo) foi superior para pacientes sintomáticos (34,5 *vs.* 16, p = 0,0001).

Com o emprego dos métodos de medida longitudinal única e medidas transversais múltiplas, Russel et al.[75] estudaram 61 pacientes sintomáticos com estenose carotídea ≥ 70% agrupados de acordo com o tempo de início dos sintomas (< 30, 31-90, 91-180 e > 180 dias). Paralelamente, estes pacientes foram comparados com outros 47 pacientes assintomáticos também com estenose ≥ 70%. Todos os indivíduos foram submetidos a endarterectomia, seguida de análise histológica dos espécimes com o intuito de classificar as placas em dois grupos: estável ou instável. As análises demonstraram que pacientes sintomáticos apresentaram maior ocorrência de placas instáveis (ruptura da íntima e/ou capa fibrótica afilada). Ambos os métodos de aquisição de imagens identificaram os menores valores de GSM nos indivíduos com menos de 30 dias do início dos sintomas. A partir destes 30 dias iniciais, ocorreu uma progressiva estabilização da placa, com aumento crescente da GSM. A vantagem das medidas múltiplas transversais sobre a medida única longitudinal ocorreu apenas na identificação da heterogeneidade da placa (diferença entre a GSM máxima e mínima).

Com o proposito de estabelecer uma correlação entre a histologia e a GSM, Denzel et al.[110] realizaram um estudo com 107 espécimes de endarterectomia submetidos, *in vitro*, à análise ultrassonográfica. Além disso, foi realizada histologia direcionada à análise dos seguintes aspectos: característica do ateroma, volume do centro necrótico, identificação de hemorragia intraplaca e mensuração das quantidades de fibrose / cálcio. De

acordo com esses aspectos, as placas foram classificadas em três grupos: 1º – placa dura rica em fibrose-cálcio, 2º – placa mista e 3º – placa mole rica em gordura. Paralelamente, os valores de GSM foram divididos em três categorias de acordo com o primeiro e terceiro quartil de todos os espécimes analisados. De maneira geral, houve correlação entre a GSM e a classificação histológica apenas em 46,7% dos espécimes (κ = 0,168, p = 0,013). Dessa forma, esses autores concluíram que a avaliação apenas pela GSM seria insuficiente para estabelecer uma correlação com a análise histológica.

Obviamente, essa metodologia de classificar a placa em três categorias de acordo com os quartis não leva em conta a heterogeneidade da placa. Nesse sentido, a análise por distribuição de *pixels* avalia a placa apresentando os valores quantitativos de cada componente. Utilizando o coeficiente de correlação de Spearman, Lal et al.[72] obtiveram valores significativos entre a distribuição de *pixels* e a histologia (sangue: r = 0,61, $IC^{95\%}$ = 0,15 – 0,85, p = 0,012; lipídeo: r = 0,77, $IC^{95\%}$ = 0,42 – 0,92, p = 0,0006; cálcio: r = 0,85, $IC^{95\%}$ = 0,61 – 0,94, p = 0,0001; fibromuscular: r = 0,53, $IC^{95\%}$ = 0,03 – 0,82, p = 0,035). Assim, a apresentação da análise da placa com a adição de diferentes cores para cada componente é referida como “histologia virtual”.[113] Uma das limitações da análise por distribuição de *pixels* de acordo com o histograma de Lal et al.[72] está no fato de que existem valores de intensidade de *pixels* intermediários entre os intervalos de cada componente. Tais valores correspondem a proporção da placa que não pôde ser categorizada em um dos 5 intervalos. De modo geral, esta proporção não classificada não é desprezível, sendo apresentada nas análises como *default*. Na presente casuística a proporção deste componente não estratificado correspondeu a 34,2 (19,5 – 55,4), não ocorrendo diferenças entre pacientes com ou sem a SM. Apesar desta observação, vale ressaltar que estes valores intermediários encontram-se igualitariamente distribuídos entre os intervalos, portanto, não prejudicando a análise global da composição da placa.

As pesquisas que correlacionaram valores de GSM e sintomas, usualmente alocaram pacientes com estenoses carotídeas de 70 a 99%. No presente estudo, não houve restrição à análise de placas ateroscleróticas que determinassem estenose inferior a 50%. As avaliações não demonstraram uma

correlação entre o grau de estenose, medido pelo VPS, e o conteúdo intraplaca (figura 11). Além disso, os valores de GSM e a composição dada pela distribuição de *pixels* foram semelhantes entre as estenoses < 50%, de 50 a 69% e ≥ 70% (tabela 12). Na realidade, estes achados reforçam o conceito de que a aterosclerose é uma doença sistêmica e os territórios arteriais onde a doença se distribui estão submetidos aos mesmos fatores de risco.[114] Examinando 50 pares de carótidas de doadores cadáveres por RMN e TC, Adams et al.[115] identificaram que o volume de placa, escore de cálcio e volume de cálcio apresentam correlação moderada a elevada entre os lados (coeficientes de correlação de 0,71, 0,95 e 0,94, respectivamente).

Em um estudo com indivíduos com estenose carotídea bilateral, Doonan et al.[116] utilizaram um *software* de análise da textura da placa em lesões com e sem repercussão hemodinâmica. Os resultados demonstraram que a ecoestrutura da placa foi semelhante entre as estenoses < 50% e ≥ 50%. Em outra pesquisa, este mesmo grupo avaliou 160 pacientes com estenose de carótidas e, por meio de regressão logística multivariada, não foi identificado que o grau de estenose apresenta correlação com instabilidade de placa.[117]

Existem dúvidas quanto à importância do papel da SM em indivíduos com doença aterosclerótica claramente estabelecida. Efetivamente, a ocorrência da resistência insulínica é mais importante em indivíduos que ainda não desenvolveram manifestações da aterosclerose, especialmente em não diabéticos. Utilizando os critérios diagnósticos para a SM propostos pela AHA/NHLBI[22], Won et al.[118] avaliaram 2.560 participantes de um estudo que envolvia detecção de manifestações precoces da aterosclerose em relação aos diversos fatores de risco. Foram identificados 4 subgrupos de estudo de acordo com a presença ou não do diabetes mellitus e da SM. As avaliações incluíram as mensurações da onda de pulso tornozelo-braço por pletismografia digital e medida ultrassonográfica do espessamento médio-intimal carotídeo. Os resultados demonstraram que não houve diferenças nestas medidas entre indivíduos diabéticos com ou sem a SM, contudo, nos pacientes não diabéticos, ocorreram diferenças nestes marcadores precoces de aterosclerose em relação à presença ou não da SM. Dessa forma, os autores concluíram que a identificação dos fatores de risco e o tratamento das comorbidades são

particularmente importantes nos indivíduos não diabéticos com a SM. Em uma revisão sobre os aspectos clínicos da SM, Simmons et al.[119] recomendam que pacientes com aterosclerose claramente estabelecida e/ou presença de diabetes mellitus sejam excluídos da caracterização da SM. Independentemente dessas argumentações, o objetivo inicial do presente estudo foi determinar o papel da SM na doença aterosclerótica carotídea. Os resultados demonstraram que não houve um impacto negativo desta condição sobre a gravidade da placa carotídea. A subanálise de pacientes não diabéticos com ou sem a SM não foi possível devido ao número insuficiente de pacientes nessas condições, tornando essas análises não confiáveis. Todavia, os resultados demonstraram que a presença ou não da SM foi o único fator significante para diferença dos valores de GSM e morfologia de placa. Pacientes portadores de diabetes mellitus, por exemplo, não apresentaram diferenças dos não diabéticos quanto à análise de distribuição de *pixels*.

As principais limitações do presente estudo estão relacionadas com o seu desenho transversal. Assim, a comprovação de que pacientes com a SM receberam um tratamento clínico mais intenso fica difícil devido à falta de dados de seguimento em médio prazo. Independentemente, pode ter ocorrido um viés de seleção dos indivíduos que compuseram esta casuística, pois se tratavam de pacientes de alto risco cardiovascular, submetidos a múltiplas intervenções medicamentosas. A explicação desse fato relaciona-se com o aspecto terciário do ambulatório de carótidas do HCFMUSP. Com frequência, pacientes atendidos nesta unidade são encaminhados para avaliação especializada após um evento isquêmico, ou mesmo devido a um achado ocasional de estenose carotídea à ultrassonografia. Desse modo, habitualmente, esses pacientes já iniciaram o tratamento de suas principais comorbidades pelas unidades básicas de saúde. Nesse sentido, chama atenção que 94% dos indivíduos que compuseram esta casuística já utilizavam AAS e 86,7% utilizavam estatinas por período médio de 60 meses.

As perspectivas futuras do presente estudo incluem a execução de uma pesquisa que comprove a melhor adesão ou terapêutica clínica mais intensa por pacientes com a SM. Além disso, seria possível executar um estudo que avaliasse a morfologia de placa carotídea antes e após intervenções com tipos

e doses variadas de estatina, levando a uma melhor compreensão dos efeitos dessas medicações sobre a doença aterosclerótica carotídea.

6 CONCLUSÃO

A presente pesquisa demonstrou que entre pacientes assintomáticos, atendidos no ambulatório de carótidas do HC-FMUSP, a presença da síndrome metabólica não foi associada a instabilidade de placa, avaliada pelo GSM e análise de distribuição de *pixels.*

7 REFERÊNCIAS

1 Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295(13):1549-55.

2 Ahima RS. Digging deeper into obesity. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2076-9.

3 Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557-67.

4 Silveira VM, Horta BL, Gigante DP, Azevedo Junior MR. Metabolic syndrome in the 1982 Pelotas cohort: effect of contemporary lifestyle and socioeconomic status. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(4):390-7.

5 I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Diabetes; Sociedade Brasileira de Estudos da Obesidade. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84 (Suppl 1):1-28.

6 Gang H, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men in women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066–76.

7 Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyca “mie-Hyperurika” miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin*. 1923;44:105–127.

8 Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabtes.* 1988;37(12):1595-607.

9 Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med.* 1989; 149(7):1514-20.

10 Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes.* 1992;41(6):715-22.

11 Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care.* 2003;26:575–81.

12 Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004;33(2):351-75.

13 Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MCB. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES - Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(7):1143-52.

14 Wajchenberg BL, Santomauro ATMG, Nery M, Santos RF, Silva MELE, Ursich MJM, Rocha DM. Resistência à insulina: métodos diagnósticos e fatores que influenciam a ação da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1999; 43(2):76-85.

15 Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23(1):57-63.

16 Mattews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.

17 Pereira JA, Lazarin MACT, Carvalho OMF, Pareja JC, Geloneze B, Chain EA. Evaluation of insulin sensitivity in morbid obese patients due to euglycemic hyper-insulinemic clamp. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1999;43(suppl. 2):S60.

18 Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. *JAMA.* 2001; 285:2486–97.

19 Alberti FGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539–53.

20 Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16(5):442-3.

21 Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3160-7.

22 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.

23 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469-80.

24 Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.

25 Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, Grundy SM. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):541-8.

26 Engström G, Hedblad B, Stavenow L, Jonsson S, Lind P, Janzon L, Lindgärde F. Incidence of obesity-associated cardiovascular disease is related to inflammation-sensitive plasma proteins: a population-based cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(8):1498-502.

27 Rosenbaum P, Ferreira SRG. An update on cardiovascular risk of metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47(3): 220-227.

28 Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S, Kim SP, Van Citters GW, Dea MK, Bergman RN. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005;288(2):E454-61.

29 Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997;349(9050):462-6.

30 Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 2000;102(1):42-7.

31 Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.* 1993;82(2):513-20.

32 Juhan-Vague I, Vague P, Alessi MC, Badier C, Valadier J, Aillaud MF, Atlan C. Relationships between plasma insulin triglyceride, body mass index, and plasminogen activator inhibitor 1. *Diabete Metab.* 1987;13(3 Pt 2):331-6.

33 Stiko-Rahm A, Wiman B, Hamsten A, Nilsson J. Secretion of plasminogen activator inhibitor-1 from cultured human umbilical vein endothelial cells is induced by very low density lipoprotein. *Arteriosclerosis.* 1990;10(6):1067-73.

34 Samad F, Pandey M, Bell PA, Loskutoff DJ. Insulin continues to induce plasminogen activator inhibitor 1 gene expression in insulin-resistant mice and adipocytes. *Mol Med.* 2000;6(8):680-92.

35 Golledge J, Leicht A, Crowther RG, Clancy P, Spinks WL, Quigley F. Association of obesity and metabolic syndrome with the severity and outcome of intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2007;45(1):40-6.

36 Zerati AE, Wolosker N, Ayzin Rosoky RM, Fernandes Saes G, Ragazzo L, Puech-Leão P. Prevalence of metabolic syndrome in patients with intermittent claudication and its correlation with the segment of arterial obstruction. *Angiology.* 2010;61(8):784-8.

37 Kasai T, Miyauchi K, Kajimoto K, Kubota N, Yanagisawa N, Amano A, Daida H. Relationship between the metabolic syndrome and the incidence of stroke after complete coronary revascularization over a 10-year follow-up period. *Atherosclerosis.* 2009;207(1):195-9.

38 Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113-32.

39 Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, Wolf PA. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke.* 2006;37(2):345-50.

40 Ullberg T, Zia E, Petersson J, Norrving B. Changes in functional outcome over the first year after stroke: an observational study from the Swedish stroke register. *Stroke.* 2015;46(2):389-94.

41 Curioni C, Cunha CB, Veras RP, André C. The decline in mortality from circulatory diseases in Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;25(1):9-15.

42 Datasus (site da Internet) Ministério da Saúde do Brasil (registro geral de mortalidade hospitalar pelo SUS em 2008). http://www.datasus.gov.br.

43 Wolfe CD, Tilling K, Beech R, Rudd AG. Variations in case fatality and dependency from stroke in western and central Europe. The European BIOMED Study of Stroke Care Group. *Stroke.* 1999;30(2):350-6.

44 Andrade FC, Guevara PE, Lebrão ML, Duarte YA. Correlates of the incidence of disability and mortality among older adult Brazilians with and without diabetes mellitus and stroke. *BMC Public Health.* 2012;12:361.

45 Gowers WR. On a case of simultaneous embolism of central retinal and middle cerebral arteries. *Lancet.* 1875;2:794.

46 Hunt JR. The role of the carotid arteries in the causation of vascular lesions of the brain, with remarks on certain special features of the symptomatology. *Am J Med Sci.* 1914; 147:704.

47 Moniz, ACAFE. *L'angiographie cérébrale, ses applications et résultats en anatomic, physiologie et clinique*, Paris, 1934.

48 Baker WH, Littooy FN, Greisler HP, Dorner DB, Ford JJ Jr, Mungas JE, Saletta CW, Stern ME, Van Speybroeck JA, Halstuk KS. Carotid endarterectomy in private practice by fellowship-trained surgeons. *Stroke.* 1987;18(5):957-8.

49 Sundt TM Jr, Whisnant JP, Houser OW, Fode NC. Prospective study of the effectiveness and durability of carotid endarterectomy. *Mayo Clin Proc.* 1990;65(5):625-35.

50 Pokras R, Dyken ML. Dramatic changes in the performance of endarterectomy for diseases of the extracranial arteries of the head. *Stroke.* 1988; 19(10):1289-90.

51 Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1998;339(20):1415-25.

52 Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke.* 1991;22(12):1485-90.

53 Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA.* 1995;273(18):1421-8.

54 Thiex R, Norbash AM, Frerichs KU. The safety of dedicated-team catheter-based diagnostic cerebral angiography in the era of advanced noninvasive imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(2):230-4.

55 Derdeyn CP, Powers WJ. Cost-effectiveness of screening for asymptomatic carotid atherosclerotic disease. *Stroke.* 1996;27(11):1944-50.

56 Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology.* 2003;229(2):340-6.

57 El-Atrozy T, Nicolaides AN, Tegos T, Griffin M. The effect of B-mode ultrasonic image standardisation on the echodensity of symptomatic and asymptomatic carotid bifurcation plaques. *Int Angiol.* 1998; 17:179-86.

58 Biasi GM, Sampaolo A, Mingazzini P, De Amicis P, El-Barghouty N, Nicolaides AN. Computer analysis of ultrasonic plaque echolucency in identifying high risk carotid bifurcation lesions. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1999 Jun;17(6):476-9.

59 Bock RW, Gray-Weale AC, Mock PA, App Stats M, Robinson DA, Irwig L, Lusby RJ. The natural history of asymptomatic carotid artery disease. *J Vasc Surg.* 1993;17(1):160-9.

60 Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1988;29(6):676-81.

61 Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A, James K, Labropoulos N, Belcaro G, Holloway M. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg.* 1993;80(10):1274-7.

62 Geroulakos G, Domjan J, Nicolaides A, Stevens J, Labropoulos N, Ramaswami G, Belcaro G, Mansfield A. Ultrasonic carotid artery plaque structure and the risk of cerebral infarction on computed tomography. *J Vasc Surg.* 1994;20(2):263-6.

63 Aburahma AF, Thiele SP, Wulu JT Jr. Prospective controlled study of the natural history of asymptomatic 60% to 69% carotid stenosis according to ultrasonic plaque morphology. *J Vasc Surg.* 2002;36:437-42.

64 Hayward JK, Davies AH, Lamont PM. Carotid plaque morphology: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995;9(4):368-74.

65 Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E. Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology. The Tromsø Study. *Stroke.* 1997;28(11):2201-7.

66 de Bray JM, Baud JM, Delanoy P, Camuzat JP, Dehans V, Descamp-Le Chevoir J, Launay JR, Luizy F, Sentou Y, Cales P. Reproducibility in ultrasonic characterization of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis.* 1998;8(5):273-7.

67 el-Barghouty N, Nicolaides A, Bahal V, Geroulakos G, Androulakis A. The identification of the high risk carotid plaque. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;11(4):470-8.

68 el-Barghouty N, Geroulakos G, Nicolaides A, Androulakis A, Bahal V. Computer-assisted carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995;9(4):389-93.

69 Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaides AN, Dhanjil S, Pare GJ, Stevens JM. Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we overcome the subjectivity? *Stroke.* 2000;31(9):2189-96.

70 Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, Nicolaides AN, Griffin M, Raithel D, Reid DB, Valsecchi MG. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation.* 2004;110(6):756-62.

71 Rosenkranz M, Wittkugel O, Waiblinger C, Thomalla G, Krutzelmann A, Havemeister S, Zeumer H, Gerloff C, Fiehler J. Cerebral embolism during carotid artery stenting: role of carotid plaque echolucency. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):443-9.

72 Lal BK, Hobson RW 2nd, Pappas PJ, Kubicka R, Hameed M, Chakhtoura EY, Jamil Z, Padberg FT Jr, Haser PB, Durán WN. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg.* 2002 Jun;35(6):1210-7.

73 Casella IB, Fukushima RB, Marques AB, Cury MV, Presti C. Comparison between a new computer program and the reference software for gray-scale median analysis of atherosclerotic carotid plaques. *J Clin Ultrasound.* 2015;43(3):194-8.

74 Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ, Rothwell PM. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study. *Circulation.* 2006;113(19):2320-8.

75 Russell DA, Wijeyaratne SM, Gough MJ. Changes in carotid plaque echomorphology with time since a neurologic event. *J Vasc Surg.* 2007;45(2):367-72.

76 van Lammeren GW, den Hartog AG, Pasterkamp G, Vink A, de Vries JP, Moll FL, de Borst GJ. Asymptomatic carotid artery stenosis: identification of subgroups with different underlying plaquecharacteristics. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(6):632-6.

77 Kakkos SK, Nicolaides AN, Kyriacou E, Daskalopoulou SS, Sabetai MM, Pattichis CS, Geroulakos G, Griffin MB, Thomas D. Computerized texture analysis of carotid plaque ultrasonic images can identify unstable plaques associated with ipsilateral neurological symptoms. *Angiology.* 2011;62(4):317-28.

78 Redgrave JN, Lovett JK, Rothwell PM. Histological features of symptomatic carotid plaques in relation to age and smoking: the Oxford plaque study. Stroke. 2010;41(10):2288-94.

79 Scholtes VP, Peeters W, van Lammeren GW, Howard DP, de Vries JP, de Borst GJ, Redgrave JN, Kemperman H, Schalkwijk CG, den Ruijter HM, de Kleijn DP, Moll FL, Rothwell PM, Pasterkamp G. Type 2 diabetes is not associated with an altered plaque phenotype among patients undergoing carotidrevascularization. A histological analysis of 1455 carotid plaques. Atherosclerosis. 2014;235(2):418-23.

80 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.

81 National Kidney Foundation – NKF K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:1-266.

82 Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ.* 1995;311(6998):158-61.

83 VI Brazilian Guidelines on Hypertension. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Jul;95(1 Suppl):1-51.

84 Callegari-Jacques, SM. Bioestatística: princípios e aplicações – Porto Alegre: Artmed, 2003.

85 Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito A C, Fonseca FA, dos Santos JE, Santos RD, Bertolami, MC, Faludi AA, Martinez TLR, Diament J, Guimarães A, Forti NA, Moriguchi E, Chagas ACP, Coelho O R, Ramires JAF. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2013; 101(4, Suppl. 1): 1-20.

86 Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman M, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011; 217(1):3-46.

87 Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, Deedwania P, Eckel RH, Ershow AG, Fradkin J, Inzucchi SE, Kosiborod M, Nelson RG, Patel MJ, Pignone M, Quinn L, Schauer PR, Selvin E, Vafiadis DK; American Diabetes Association. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015; 38(9):1777-803.

88 Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(5):485-94.

89 Kaasenbrood L, Poulter NR, Sever PS, Colhoun HM, Livingstone SJ, Boekholdt SM, Pressel SL, Davis BR, van der Graaf Y, Visseren FL; CARDS, ALLHAT, and ASCOT Investigators. Development and Validation of a Model to Predict Absolute Vascular Risk Reduction by Moderate-Intensity Statin Therapy in Individual Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, and Collaborative Atorvastatin Diabetes Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016; 9(3):213-21.

90 Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Hoffman E, Goto S, Ohman EM, Bhatt DL; REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Adherence to secondary prevention medications and four-year outcomes in outpatients with atherosclerosis. *Am J Med.* 2013; 126(8):693-700.

91 Rodriguez F, Cannon CP, Steg PG, Kumbhani DJ, Goto S, Smith SC, Eagle KA, Ohman EM, Umez-Eronini AA, Hoffman E, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. Predictors of long-term adherence to evidence-based cardiovascular disease medications in outpatients with stable atherothrombotic disease: findings from the REACH Registry. *Clin Cardiol.* 2013; 36(12):721-7.

92 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359(21):2195-207.

93 Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009; 2(6):616-23.

94 Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(9):1071-80.

95 Rodriguez-Granillo GA, Carrascosa P, Bruining N. Progression of coronary artery calcification at the crossroads: sign of progression or stabilization of coronary atherosclerosis? *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016; 6(3):250-8.

96 Schmermund A, Achenbach S, Budde T, Buziashvili Y, Förster A, Friedrich G, Henein M, Kerkhoff G, Knollmann F, Kukharchuk V, Lahiri A, Leischik R, Moshage W, Schartl M, Siffert W, Steinhagen-Thiessen E, Sinitsyn V, Vogt A, Wiedeking B, Erbel R. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2006; 113(3):427-37.

97 Terry JG, Carr JJ, Kouba EO, Davis DH, Menon L, Bender K, Chandler ET, Morgan T, Crouse JR 3rd. Effect of simvastatin (80 mg) on coronary and abdominal aortic arterial calcium (from the coronary artery calcification treatment with zocor [CATZ] study). *Am J Cardiol.* 2007; 99(12):1714-7.

98 Edsfeldt A, Dias N, Elmståhl B, Müller MF, Berg K, Nitulescu M, Persson A, Ekberg O, Gonçalves I. Low carotid calcium score is associated with higher levels of glycosaminoglycans, tumor necrosis factor-alpha, and parathyroid hormone in human carotid plaques. *Stroke.* 2011; 42(10):2966-9.

99 Kadoglou NP, Gerasimidis T, Moumtzouoglou A, Kapelouzou A, Sailer N, Fotiadis G, Vitta I, Katinios A, Kougias P, Bandios S, Voliotis K, Karayannacos PE, Liapis CD. Intensive lipid-lowering therapy ameliorates novel calcification markers and GSM score in patients with carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008; 35(6):661-8.

100 Kadoglou NP, Sailer N, Moumtzouoglou A, Kapelouzou A, Gerasimidis T, Liapis CD. Aggressive lipid-lowering is more effective than moderate lipid-lowering treatment in carotid plaque stabilization. *J Vasc Surg.* 2010; 51(1):114-21.

101 Marchione P, Vento C, Morreale M, Izzo C, Maugeri A, Manuppella F, Romeo T, Giacomini P. Atorvastatin treatment and carotid plaque morphology in first-ever atherosclerotic transient ischemic attack/stroke: a case-control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015; 24(1):138-43.

102 Della-Morte D, Moussa I, Elkind MS, Sacco RL, Rundek T. The short-term effect of atorvastatin on carotid plaque morphology assessed by computer-assisted gray-scale densitometry: a pilot study. *Neurol Res.* 2011; 33(9):991-4.

103 Wagenknecht L, Wasserman B, Chambless L, Coresh J, Folsom A, Mosley T, Ballantyne C, Sharrett R, Boerwinkle E. Correlates of carotid plaque presence and composition as measured by MRI: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009; 2(4):314-22.

104 Kwee RM, van Oostenbrugge RJ, Prins MH, Ter Berg JW, Franke CL, Korten AG, Meems BJ, van Engelshoven JM, Wildberger JE, Mess WH, Kooi ME. Symptomatic patients with mild and moderate carotid stenosis: plaque features at MRI and association with cardiovascular risk factors and statin use. *Stroke.* 2010; 41(7):1389-93.

105 Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Mehta N, Rader DJ. Measures of insulin resistance add incremental value to the clical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation.* 2004;110(7):803-9.

106 Ong KL, McClelland RL, Rye KA, Cheung BM, Post WS, Vaidya D, Criqui MH, Cushman M, Barter PJ, Allison MA. The relationship between insulin resistance and vascular calcification in coronary arteries, and the thoracic and abdominal aorta: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014; 236(2):257-62.

107 Nabavi V, Ahmadi N, Bhatia HS, Flores F, Ebrahimi R, Karlsberg RP, Budoff MJ. Increased carotid wall thickness measured by computed tomography is associated with the presence and severity of coronary artery calcium. *Atherosclerosis.* 2011; 215(1):103-9.

108 van den Bouwhuijsen QJ, Bos D, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, Franco OH, van der Lugt A, Vernooij MW. Coexistence of Calcification, Intraplaque Hemorrhage and Lipid Core within the Asymptomatic Atherosclerotic Carotid Plaque: The Rotterdam Study. *Cerebrovasc Dis.* 2015; 39(5-6):319-24.

109 Zhao XQ, Hatsukami TS, Hippe DS, Sun J, Balu N, Isquith DA, Crouse JR 3rd, Anderson T, Huston J 3rd, Polissar N, O'Brien K, Yuan C; AIM-HIGH Carotid MRI Sub-study Investigators. Clinical factors associated with high-risk carotid plaque features as assessed by magnetic resonance imaging in patients with established vascular disease (from the AIM-HIGH Study). *Am J Cardiol.* 2014; 114(9):1412-9.

110 Denzel C, Balzer K, Müller KM, Fellner F, Fellner C, Lang W. Relative value of normalized sonographic in vitro analysis of arteriosclerotic plaques of internal carotid artery. *Stroke.* 2003; 34(8):1901-6.

111 Tegos TJ, Stavropoulos P, Sabetai MM, Khodabakhsh P, Sassano A, Nicolaides AN. Determinants of carotid plaque instability: echoicity versus heterogeneity. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001; 22(1):22-30.

112 Wijeyaratne SM, Jarvis S, Stead LA, Kibria SG, Evans JA, Gough MJ. A new method for characterizing carotid plaque: multiple cross-sectional view echomorphology. *J Vasc Surg.* 2003; 37(4):778-84.

113 Wallis de Vries BM, van Dam GM, Tio RA, Hillebrands JL, Slart RH, Zeebregts CJ. Current imaging modalities to visualize vulnerability within the atherosclerotic carotid plaque. *J Vasc Surg.* 2008; 48(6):1620-9.

114 Vink A, Schoneveld AH, Richard W, de Kleijn DP, Falk E, Borst C, Pasterkamp G. Plaque burden, arterial remodeling and plaque vulnerability: determined by systemic factors? *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(3):718-23.

115 Adams GJ, Simoni DM, Bordelon CB Jr, Vick GW 3rd, Kimball KT, Insull W Jr, Morrisett JD. Bilateral symmetry of human carotid artery atherosclerosis. *Stroke.* 2002; 33(11):2575-80.

116 Doonan RJ, Dawson AJ, Kyriacou E, Nicolaides AN, Corriveau MM, Steinmetz OK, Mackenzie KS, Obrand DI, Daskalopoulos ME, Daskalopoulou SS. Association of ultrasonic texture and echodensity features between sides in patients with bilateral carotid atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 46(3):299-305.

117 Doonan RJ, Gorgui J, Veinot JP, Lai C, Kyriacou E, Corriveau MM, Steinmetz OK, Daskalopoulou SS. Plaque echodensity and textural features are associated with histologic carotid plaque instability. *J Vasc Surg.* 2016; 64(3):671-678.

118 Won KB, Chang HJ, Kim HC, Jeon K, Lee H, Shin S, Cho IJ, Park SH, Lee SH, Jang Y. Differential impact of metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis according to the presence of diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12:41.

119 Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, Ramachandran A, Tajima N, Brajkovich Mirchov I, Ben-Nakhi A, Reaven G, Hama Sambo B, Mendis S, Roglic G. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia.* 2010; 53(4):600-5.

APÊNDICES

APÊNDICE A: Protocolo de coleta de dados

Etiqueta	Protocolo nº:_____ Grupo:_____ Admissão: _____ / _____ / _____

FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome completo:_____

Data de nascimento:_____Idade:_____Sexo:_____ Masc (1) Fem (2)

RG HC:_____

Endereço:_____

CEP:_____Cidade:_____UF:_____

Telefones: Pessoal: _____

Contato 1:_____

Contato 2:_____

Antecedentes clínicos:

HAS:_____ Sim (1) Não (2) DM:_____ Sim (1) Não (2) Especificar:_____

Arritmia:_____ Sim (1) Não (2) ICC:_____ Sim (1) Não (2) Classe:_____

IAM:_____ Sim (1) Não (2) Angina:_____ Sim (1) Não (2)

AVC:_____ Sim (1) Não (2) Último episódio:_____

IRC:_____ Sim (1) Não (2) DPOC:_____ Sim (1) Não (2) Asma:_____ Sim (1) Não (2)

Claudicação: _____ Sim (1) Não (2) ; Distância: _____

Hipotireoidismo:_____ Sim (1) Não (2) Dislipidemia:_____ Sim (1) Não (2)

Alergias:_____ Sim (1) Não (2) Especificar:_____

Outras:_____

_____

At. Física: _____ Sim (1) Não (2) Leve/Mod/Intenso_____

Tabagismo atual:_____ Sim (1) Não (2) Carga tabágica:_____

Ex-tabagista:_____ Sim (1) Não (2) Parou há _____Carga tabágica:_____

Medicações em uso:

AAS:_____ Sim (1) Não (2) Estatinas:_____ Sim (1) – Tempo: _____Não (2)

Anti-hipertensivos:_____ 1 classe (1) 2 classes (2) 3 classes (3) > 4 classes (4) Não (5)

Insulina:_____ Sim (1) Não (2) Nitratos _____ Sim (1) Não (2)

β-bloqueador: _____ Sim (1) Não (2)

Especificar medicações: _____

_____

_____

Cirurgias/intervenções carotídeas prévias:_____ Sim (1) Não (2)

Especificar com data:_____

_____

Outras cirurgias/intervenções prévias:_____ Sim (1) Não (2)

Especificar com data:_____

_____

Exame Físico:

Peso:_____ Altura:_____ IMC:_____ Perímetro cintura:_____

Perímetro quadril_____ Relação cintura/quadril:_____

Pressão arterial – Braço D:_____/_____ Braço E:_____/_____

Pulsos				
	Fe	Po	Tp	DP
D				
E				

ITB		
CD		
PP		
Tp		
DP		
Braq.		
	D	**E**

Exames laboratoriais:

Hemograma							
GV	Ht	Hb	Plaq	Leuco	Neut	Linf	Mon

Lipidograma				
Colest. T	HDL	LDL	VLDL	Trig.

Creatinina	Glicemia	Insulina	PCR	

Imagem: Ultrassonografia Doppler de carótida:

Lado Direito					
Segmento	VPS (cm/s)	VDF (cm/s)	Fluxo	EMI	Estenose (%)
ACC					
ACI					
ACE					
Vertebral					
Índice ACI/ACC:					

Lado Esquerdo					
Segmento	VPS (cm/s)	VDF (cm/s)	Fluxo	EMI	Estenose (%)
ACC					
ACI					
ACE					
Vertebral					
Índice ACI/ACC:					

Análise morfologia de placa

Placa artéria carótida direita		Placa artéria carótida esquerda	
GSM		GSM	
Número de pixels		Número de pixels	
Default		Default	
Sangue		Sangue	
Gordura		Gordura	
Músculo		Músculo	
Tecido Fibrótico		Tecido Fibrótico	
Cálcio		Cálcio	

APÊNDICE B: Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .:..... .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA PELA ESCALA DE CINZA DA ATEROSCLEROSE CAROTÍDEA EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS PORTADORES OU NÃO DA SÍNDROME METABÓLICA"

PESQUISADOR: Marcus Vinícius Martins Cury

CARGO/FUNÇÃO: Médico pesquisador

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA Nº 118.928

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

3.DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo que avalia a presença de placas nas artérias carótidas. O motivo que nos leva a estudar este problema é identificar a presença de alterações ecográficas (ultra-som) que predisponham os pacientes portadores e não portadores de Síndrome metabólica a eventos cérebro-vasculares ("Derrame" ou Acidente Vascular Cerebral – AVC). Sendo assim, a pesquisa se justifica, pois o diagnóstico de certas alterações ao exame ecográfico determina o tratamento precoce destas lesões.

1 – Objetivo(s): O objetivo desse projeto é comprovar a presença de aspecto inflamatório nas placas de pacientes portadores de Síndrome metabólica. Os procedimentos de coleta de material (dados clínicos, laboratoriais e de imagem) e de aplicação da terapia serão da seguinte forma: O paciente será submetido a um questionário clínico e exame físico na admissão, além de exames laboratoriais (medidos por coleta de sangue) e um exame de imagem (Ultra-som / USG – Doppler das artérias carótidas).

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados: Serão utilizados anamnese (entrevista), exame físico, exames de sangue colhidos por punção e ultra-som Doppler das artérias carótidas.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:
- Coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço: Os exames de sangue serão feitos mediante retirada de aproximadamente 15 (quinze) mililitros (mL) de amostra em veia do braço;
- Ultrassonografia com Doppler de artérias carótidas: Será realizado exame ultrassonográfico com análise espectral (Doppler) e colorida das artérias carótidas comum, interna e externa bilateralmente de cada paciente participante no início da pesquisa;
- Não será realizada nenhuma cirurgia, endoscopia ou qualquer outro procedimento além dos citados.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3: A coleta de sangue pode ocasionar pequena dor local ou acúmulo de sangue (hematoma); Os questionários e exame físico devem durar em torno de 20 - 30 minutos; O ultra-som consiste num método diagnóstico de aproximadamente 20 minutos, não invasivo e não está associado a riscos para o paciente;

5 – Benefícios para o participante: O estudo visa identificar lesões da artéria carótida e avaliar o potencial de eventos cérebro-vasculares relacionados com a doença aterosclerótica carotídea.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: Existe a alternativa de não participar do estudo, se não desejar

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Marcus Vinícius Martins Cury que pode ser encontrado na Rua Pedro de Toledo n. 1800 e telefone 5088-8156. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em

Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

10 – Direitos: Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores; Todos os achados deste estudo poderão ser informados ao paciente caso solicitados.

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Esta pesquisa será direcionada unicamente aos fins científicos a que se destina.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA PELA ESCALA DE CINZA DA ATEROSCLEROSE CAROTÍDEA EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS PORTADORES OU NÃO DA SÍNDROME METABÓLICA".

Eu discuti com o Dr. Marcus Vinícius Martins Cury sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

_____

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___