

Marcadores Precoces de Doença Aterosclerótica em Indivíduos com Excesso de Peso e Dislipidemia

Early Markers of Atherosclerotic Disease in Individuals with Excess Weight and Dyslipidemia

Eduardo Menti, Denise Zaffari, Thais Galarraga, João Regis da Conceição e Lessa, Bruna Pontin, Lucia Campos Pellanda, Vera Lúcia Portal

Instituto de Cardiologia – Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: O excesso de peso é um fator de risco cardiovascular, pois gera um processo inflamatório crônico que agrava a função endotelial.

Objetivo: Avaliar a função endotelial de indivíduos com excesso de peso e dislipidemia leve através da dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo (DABMF) e sua associação com variáveis antropométricas e bioquímicas.

Métodos: Estudo transversal com inclusão de 74 indivíduos e avaliação de variáveis antropométricas (índice de massa corporal [IMC], razão cintura-quadril [RCQ], circunferência abdominal [CA] e percentual de gordura corporal [PGC]), bioquímicas (glicemia, insulinemia, proteína C reativa ultrasensível, fibrinogênio, colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos e LDL-colesterol) e função endotelial (DABMF, avaliada por ultrassonografia). A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS, versão 16.0. Para estudar a associação entre as variáveis, foram utilizados os testes do qui-quadrado, *t* de Student, Mann-Whitney e correlação de Pearson. Regressão logística analisou a influência independente dos fatores. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados: Os participantes tinham uma média de idade de 50,8 anos e 57% eram do gênero feminino. O IMC, a CA, a RCQ e o PGC não mostraram associação significativa com a DABMF. O gênero masculino ($p = 0,02$) e níveis séricos mais elevados de fibrinogênio ($p = 0,02$) estiveram significativamente e independentemente associados a uma DABMF inferior a 8%.

Conclusões: Em indivíduos com excesso de peso e dislipidemia leve não tratada, o gênero masculino e níveis mais elevados de fibrinogênio foram associados de forma independente com uma pior DABMF. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(6):457-463)

Palavras-chave: Aterosclerose; Biomarcadores; Endotélio; Obesidade; Dislipidemias.

Abstract

Background: Excessive weight is a cardiovascular risk factor since it generates a chronic inflammatory process that aggravates the endothelial function.

Objective: To evaluate the endothelial function in individuals with excess weight and mild dyslipidemia using brachial artery flow-mediated dilation (BAFMD), and the association of endothelial function with anthropometric and biochemical variables.

Methods: Cross-sectional study that included 74 individuals and evaluated anthropometric variables (body mass index [BMI], waist-hip ratio [WHR], waist circumference [AC], and percentage of body fat [PBF]), biochemical (blood glucose, insulinemia, ultrasensitive C-reactive protein, fibrinogen, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, and LDL-cholesterol) and endothelial function (BAFMD, evaluated by ultrasound). The statistical analysis was performed with SPSS, version 16.0. To study the association between the variables, we used chi-square, Student's *t* and Mann-Whitney tests, and Pearson's correlation. Logistic regression analyzed the independent influence of the factors. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results: The participants had a mean age of 50.8 years, and 57% were female. BMI, WC, WHR, and PBF showed no significant association with BAFMD. The male gender ($p = 0.02$) and higher serum levels of fibrinogen ($p = 0.02$) were significantly and independently associated with a BAFMD below 8%.

Conclusions: In individuals with excess weight and mild untreated dyslipidemia, male gender and higher levels of fibrinogen were independently associated with worse BAFMD. (Arq Bras Cardiol. 2016; 106(6):457-463)

Keywords: Atherosclerosis; Biomarkers; Endothelium; Obesity; Dyslipidemias.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Vera Lucia Portal •

Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC). Rua Luciana de Abreu 471, sala 603 – Moinhos de Vento. CEP 90570-080, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: veraportal@cardiol.br; veraportal.pesquisa@gmail.com

Artigo recebido em 12/06/15; revisado em 04/01/16; aceito em 06/01/16.

DOI: 10.5935/abc.20160060

Introdução

Quando as células endoteliais são expostas a fatores de risco como hipertensão, tabagismo, resistência à insulina e obesidade, são estimuladas a expressar moléculas de adesão em sua superfície, recrutando várias classes de leucócitos e promovendo os mecanismos sinalizadores iniciais para alterações celulares e formação de ateroma.¹⁻⁴ A disfunção endotelial pode ser detectada mesmo antes da ocorrência de placas ateroscleróticas obstrutivas.⁵ A quantidade de óxido nítrico liberado pelas células endoteliais depende da integridade do endotélio e determina o grau de dilatação dos vasos.⁶ O método mais utilizado para estimar a disfunção endotelial é a avaliação do diâmetro da artéria braquial antes e após isquemia tecidual distal (reação hiperêmica).⁷ Esta medida tem aplicação em estudos populacionais, mas a sua aplicação individual ainda não foi estabelecida.⁸⁻¹⁰ Valores de dilatação entre 8 e 10% parecem ser os melhores discriminadores entre uma função endotelial normal e alterada.^{8,11}

A obesidade e o excesso de peso são condições capazes de alterar a função do endotélio vascular.^{12,13} Há um reconhecimento crescente de que a obesidade é caracterizada por um baixo grau de inflamação crônica e subclínica.^{14,15} Os mecanismos que estimulam esta inflamação sustentada não foram ainda exatamente elucidados, mas são altamente relevantes para o processo aterotrombótico.^{16,17}

A identificação de variáveis capazes de prever a progressão da doença e a ocorrência de eventos clinicamente significativos em indivíduos obesos é, portanto, crucial. O presente estudo avaliou a ocorrência de associações entre medidas antropométricas e marcadores metabólicos e inflamatórios com a função endotelial medida pela dilatação da artéria braquial em indivíduos com excesso de peso e dislipidemia leve não tratada. O objetivo foi identificar a variável com melhor capacidade de prever a ocorrência de aterosclerose subclínica e, conseqüentemente, com maior utilidade no acompanhamento clínico de indivíduos com excesso de peso.

Métodos

Este estudo é parte de uma pesquisa conduzida no Instituto de Cardiologia envolvendo indivíduos com dislipidemia e excesso de peso. A amostra foi obtida por conveniência e o estudo da função endotelial foi realizado em um a cada quatro participantes em acompanhamento nutricional e antropométrico, em um total de 74 indivíduos.

Critérios de inclusão

O estudo incluiu homens e mulheres com idade entre 35 e 60 anos, com dislipidemia e excesso de peso e sem histórico de doença cardiovascular clinicamente manifesta. Foi considerada como dislipidemia a alteração de pelo menos um dos seguintes parâmetros bioquímicos: colesterol total (CT) > 200 mg/dL e/ou triglicérides (TG) > 150 mg/dL e/ou HDL-colesterol (HDL-C) < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres. O excesso de peso foi avaliado através do índice de massa corporal (IMC) e foram incluídos indivíduos com IMC entre 25 e 35 kg/m².

Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão a ocorrência de neoplasias, infecções e distúrbios hepáticos, renais e gastrointestinais; níveis de LDL-colesterol (LDL-C) > 160 mg/dL e de TG > 400 mg/dL; gestação e lactação; consumo de álcool acima de quatro doses ao dia; uso de estrogênio, anti-inflamatórios não esteroides, agentes antiobesidade e suplementação vitamínica; uso de estatinas, fibratos e outros hipolipemiantes; perda de peso inexplicada (maior do que 2 kg) nos últimos 30 dias.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Fundação Universitária de Cardiologia. Todos os pacientes foram esclarecidos sobre o estudo por meio de leitura e análise do termo de consentimento livre e esclarecido e concordaram em participar do mesmo. O protocolo de pesquisa não interferiu com qualquer recomendação ou prescrição médica.

Protocolo do estudo

Os indivíduos selecionados responderam a um questionário padronizado e seus dados antropométricos (IMC, circunferência abdominal [CA], razão cintura-quadril [RCQ] e percentual de gordura corporal), perfil metabólico (glicemia, insulina, CT, HDL-C e TG) e perfil inflamatório (proteína C reativa [PCR] e fibrinogênio) foram analisados. A avaliação da função endotelial foi realizada através da medida da dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo (DABMF). A técnica utilizada neste estudo foi a recomendada pela *American Society of Echocardiography* e *Society of Vascular Medicine and Biology*, baseada na modificação percentual do diâmetro da artéria braquial mediante hiperemia reativa.⁷

Análise estatística

Os resultados são apresentados como médias \pm desvio padrão para as variáveis contínuas. As variáveis CA, RCQ e IMC foram tratadas de forma qualitativa, utilizando pontos de corte descritos na literatura para valores considerados alterados. Os valores da CA e RCQ foram considerados alterados quando acima de 102 cm e 0,9, respectivamente, em homens e acima de 88 cm e 0,85, respectivamente, em mulheres. Valores de IMC entre 25 e 30 kg/m² foram considerados como sobrepeso e igual ou acima de 30 kg/m² como obesidade. A associação das variáveis foi analisada pelo teste do qui-quadrado para variáveis dicotômicas, teste *t* de Student para variáveis contínuas paramétricas e teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas não paramétricas. O resultado da PCR ultrasensível (PCRus) é apresentado por sua mediana, já que esta é uma variável com distribuição não Gaussiana. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para valores de $p < 0,05$. Adicionalmente, foi realizada regressão logística para avaliar influência independente dos fatores significativamente associados com a resposta vasodilatadora endotelial e o teste de correlação de Pearson para estimar o grau da relação linear entre o nível sérico do fibrinogênio e a porcentagem de dilatação da artéria braquial. O programa estatístico utilizado foi o SPSS, versão 16.0 (SPSS Inc, Chicago, EUA).

Resultados

A média da idade dos participantes foi de $50,88 \pm 6,14$ anos, e 57% eram do gênero feminino. Todos apresentavam excesso de peso com um valor médio de IMC de $28,82 \pm 2,60$ kg/m² e algum grau de dislipidemia, com valores médios de CT de $222,67 \pm 34,24$ mg/dL, HDL-C de $45,68 \pm 14,83$ mg/dL, LDL-C de $146,05 \pm 32,02$ mg/dL e TG de $154,66 \pm 29,45$ mg/dL (Tabela 1). A CA esteve aumentada em 46,9% dos homens e 75,0% das mulheres, enquanto a RCQ esteve alterada em 90,5% dos homens e 38,1% das mulheres. O percentual de gordura corporal variou entre 14,81% e 36,14%, com média de $23,19 \pm 4,12\%$. Somente oito indivíduos apresentavam valores de percentual de gordura corporal acima dos compatíveis com obesidade (25% para homens e 32% para mulheres). Os indivíduos foram então subdivididos em grupos de sobrepeso e obesidade. De acordo com este critério, 29,7% da amostra era composta por indivíduos obesos.

Durante a DABMF, a variação do diâmetro da artéria braquial em relação ao seu valor basal foi de $7,80 \pm 6,41\%$ (Tabela 1). A mediana da DABMF foi de 8%, valor que serviu como ponto de corte para uma análise qualitativa entre indivíduos com resposta vasodilatadora acima e abaixo deste valor.

As variáveis CA, RCQ e IMC tratadas de forma qualitativa não mostraram associação com o grau de resposta vasodilatadora tratada como variável contínua (verificada pelo teste *t* de Student) ou qualitativa (verificada pelo teste

do qui-quadrado, com ponto de corte para a DABMF o valor de 8%) (Tabela 2). O gênero masculino mostrou associação significativa com uma pior resposta vasodilatadora, ou seja, homens apresentaram com maior frequência valores de DABMF abaixo de 8% ($p = 0,03$) (Figura 1).

As variáveis bioquímicas correspondentes a parâmetros metabólicos e inflamatórios foram tratadas de forma quantitativa e suas associações com a função endotelial foram verificadas através do teste *t* de Student (Tabela 2). O fibrinogênio foi o único parâmetro bioquímico relacionado significativamente com a função endotelial ($p = 0,02$) (Figura 2). Quando esta associação foi avaliada por quartis de dilatação, observou-se que para valores de dilatação inferiores a 3,7%, a média do fibrinogênio sérico era de $295,50 \pm 50,41$ mg/dL e para valores de dilatação superiores a 13,03%, a média era de $229,41 \pm 48,95$ mg/dL (Figura 3).

Após observada a associação do gênero masculino e do nível sérico de fibrinogênio com uma pior resposta vasodilatadora da artéria braquial, realizou-se análise de regressão logística para verificar se essa associação era independente. Os resultados mostraram que a associação permaneceu significativa entre a função endotelial com o gênero masculino e os níveis séricos de fibrinogênio. O gênero masculino elevou as chances de uma pior resposta vasodilatadora em cerca de três vezes (razão de chances [RC] 3,33; intervalo de confiança [IC] de 95% 1,19 – 9,28, $p = 0,02$), enquanto um acréscimo de 1 mg/dL no nível sérico de fibrinogênio elevou este risco em 1% (RC 1,01, IC95% 1,00 – 1,01, $p = 0,02$). Desta forma, seria esperado que um aumento de 100 mg/dL no nível sérico de fibrinogênio aumentaria cerca de duas vezes o risco de uma pior resposta vasodilatadora da artéria braquial.

As variáveis foram adicionalmente avaliadas através do teste de correlação de Pearson, e o fator de correlação com a dilatação da artéria braquial para o fibrinogênio foi de $-0,31$ ($p = 0,008$).

Tabela 1 – Características da amostra

Característica	n	Estatística
Idade (anos)	74	$50,88 \pm 6,14$
Sexo feminino (%)	74	42 (57%)
Fumantes (%)	74	11 (14,8%)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	74	$28,82 \pm 2,60$
Circunferência abdominal (cm)	74	M: $101,48 \pm 7,25$
		F: $95,90 \pm 12,90$
Razão cintura/quadril	74	M: $0,93 \pm 0,05$
		F: $0,83 \pm 0,06$
Porcentagem de gordura corporal (%)	74	M: $21,53 \pm 3,28$
		F: $24,45 \pm 4,29$
Insulina	74	$10,57 \pm 6,09$
Glicemia (mg/dL)	74	$101,45 \pm 29,45$
Colesterol total (mg/dL)	74	$222,67 \pm 34,24$
		M: $39,52 \pm 8,44$
HDL-C (mg/dL)	74	F: $50,24 \pm 16,73$
		$146,05 \pm 32,02$
LDL-C (mg/dL)	74	$146,05 \pm 32,02$
Triglicerídeos (mg/dL)	74	$154,66 \pm 29,45$
Fibrinogênio (mg/dL)	74	$266,00 \pm 63,06$
Proteína C reativa ultrasensível (mg/L) [*]	74	$0,29 \pm 0,31$

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão, mediana ou contagem (percentual). HDL-C: colesterol de alta densidade; LDL-C: colesterol de baixa densidade; M: masculino; F: feminino.

Discussão

Em uma amostra de indivíduos com excesso de peso, dislipidemia leve e sem doença aterosclerótica clinicamente significativa, nós encontramos que o gênero masculino e os níveis séricos elevados de fibrinogênio estiveram associados com uma pior função endotelial quando determinada pela DABMF. Nosso trabalho sugere a relevância da mensuração dos níveis circulantes de fibrinogênio como marcadores de aterosclerose subclínica em indivíduos com excesso de peso sem doença aterosclerótica manifesta.

A associação do gênero masculino com pior função endotelial está de acordo com observações clínicas e epidemiológicas de que o gênero masculino é um importante fator de risco para doença aterosclerótica. Ao estudar a influência de fatores de risco sobre a função endotelial em indivíduos assintomáticos, diferentes pesquisadores demonstraram a associação independente e significativa do sexo masculino com pior DABMF.¹⁸⁻²⁰ A inclusão de participantes com média de idade de 50 anos em nosso estudo favoreceu a confirmação dessa associação, já que nesta idade o risco cardiovascular é maior em homens do que em mulheres.

Tabela 2 – Associação entre variáveis antropométricas, metabólicas e inflamatórias com a dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo

Variável	DAMBF < 8%	DAMBF ≥ 8%	p
Sexo masculino	21	11	p = 0,03
IMC > 30 kg/m ² †	10	12	p = 0,09
CA alterada † Homens: > 102 cm; Mulheres: > 88 cm	24	29	p = 0,83
RCQ alterada † Homens: > 0,85; Mulheres: > 0,90	21	19	p = 0,51
Percentual de gordura corporal ‡	23,04	23,34	p = 0,22
Insulina ‡	9,60	11,63	p = 0,15
Glicemia	99,60	103,00	p = 0,59
LDL-C ‡	146,50	145,57	p = 0,90
HDL-C ‡	42,63	49,00	p = 0,06
Triglicerídeos ‡	167,11	141,14	p = 0,16
Fibrinogênio ‡	281,55	248,62	p = 0,02
PCRus *	0,17	0,36	p = 0,14

* variável não paramétrica, associação verificada pelo teste de Mann-Whitney; † associação verificada pelo teste do qui-quadrado; ‡ variáveis paramétricas, associação verificada pelo teste t de Student. DAMBF: dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; RCQ: razão cintura/quadril; LDL-C: colesterol de baixa densidade; HDL-C: colesterol de alta densidade; PCRus: proteína C reativa ultrasensível.

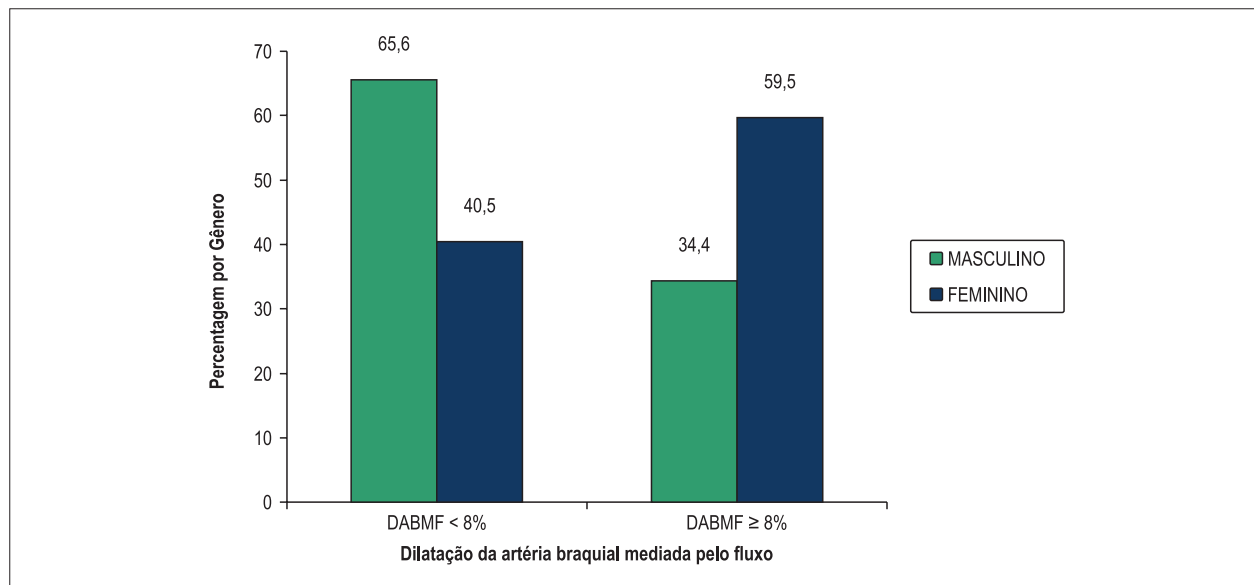


Figura 1 – Associação entre gênero e dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo. DAMBF: dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo.

Níveis elevados de fibrinogênio são fortemente associados com doença aterosclerótica. O estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) demonstrou aumento do risco de doença coronariana com níveis mais elevados de fibrinogênio, alcançando um risco relativo de 1,76.²¹ No estudo PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster*), a ocorrência de morte por doença coronariana e infarto não fatal foi maior entre indivíduos com níveis mais elevados de fibrinogênio. Neste estudo, os níveis de fibrinogênio foram melhores preditores de risco do que o IMC e os níveis de LDL-C.²² Em uma metanálise que incluiu 22 estudos

sobre a associação entre a concentração sérica de fibrinogênio e doença cardiovascular, a estimativa de risco de eventos em indivíduos com níveis de fibrinogênio situados no tercil mais alto foi duas vezes maior do que a em indivíduos cujos níveis estavam no tercil mais baixo (RC 1,99, IC95% 1,85 – 2,12).²³ Em crianças ou adolescentes com obesidade ou sobrepeso, o fibrinogênio também esteve associado com elevação da PCRus e com a presença de quatro ou mais fatores de risco cardiovasculares.²⁴ Por outro lado, a associação do fibrinogênio com marcadores de aterosclerose precoce já foi demonstrada em estudos que

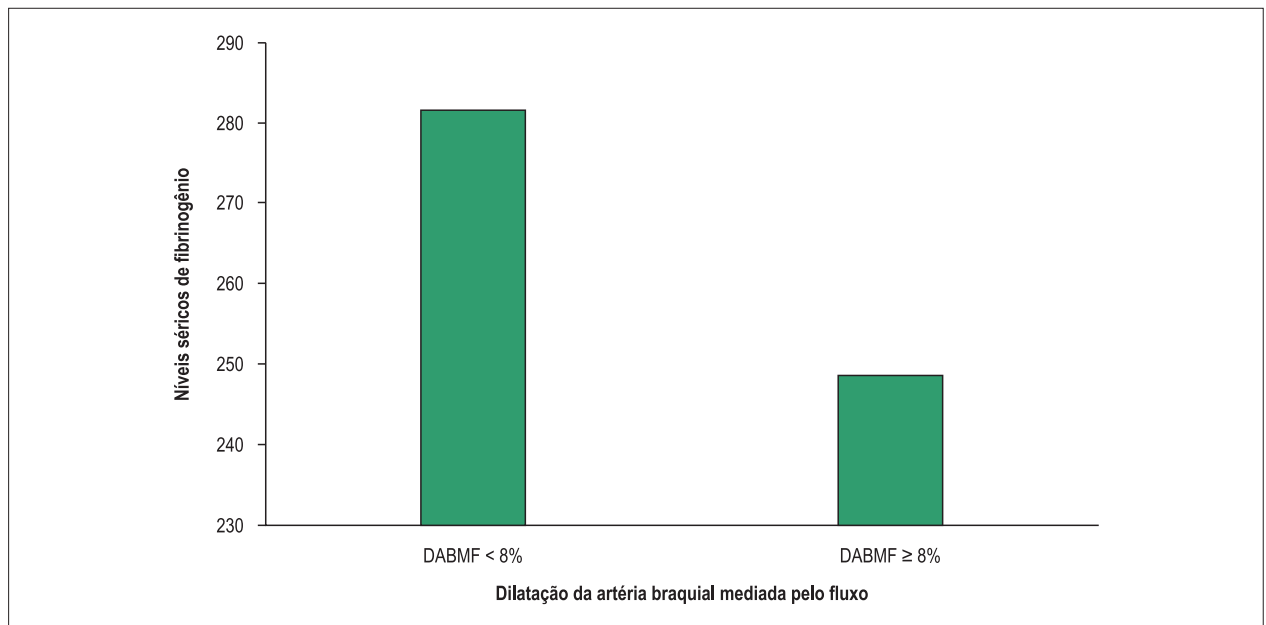


Figura 2 – Associação entre os níveis de fibrinogênio e a dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo. DABMF: dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo.

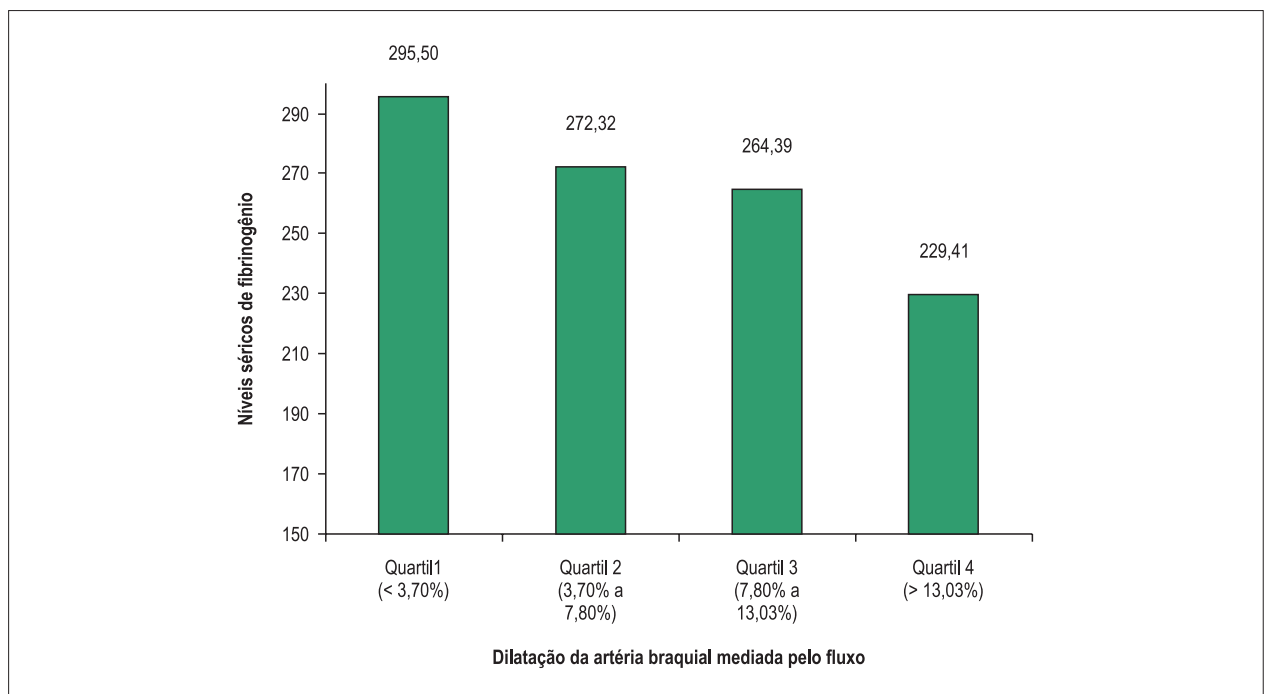


Figura 3 – Distribuição dos níveis séricos de fibrinogênio por quartis de valores de dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo.

utilizaram avaliação do espessamento miointimal carotídeo e DABMF. Em uma série de indivíduos assintomáticos, os níveis elevados de fibrinogênio foram relacionados com um maior espessamento miointimal, de forma significativa e independente de outras variáveis com potencial de confusão.²⁵ O mesmo foi observado em outro estudo que avaliou o fibrinogênio e a PCRus como marcadores de aterosclerose carotídea subclínica.²⁶

De modo semelhante, um maior espessamento miointimal carotídeo, pior DABMF e concentrações mais elevadas de E-selectina e trombosmodulina mostraram relação com os níveis de fibrinogênio plasmático em crianças obesas.²⁷ O fibrinogênio foi descrito também como elevado mais frequentemente em indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 com síndrome metabólica do que aqueles

sem síndrome metabólica. Além disso, o fibrinogênio aumenta o risco de doenças microvasculares como a retinopatia diabética.²⁸ Um pequeno estudo que avaliou apenas a influência do fibrinogênio na vasodilatação endotélio-dependente observou uma relação inversa entre os níveis plasmáticos de fibrinogênio e o grau de DABMF.²⁹ Quando considera-se indivíduos com doença cardíaca manifesta, o fibrinogênio também surge como marcador de pior resposta vasodilatadora da artéria braquial.³⁰

Níveis séricos elevados de fibrinogênio podem promover doença vascular por aumentar a viscosidade sanguínea, estimular a formação de fibrina, aumentar a interação plaqueta-plaqueta. O fibrinogênio pode também ser simplesmente um marcador de doença vascular sem, no entanto, contribuir para sua progressão.³¹ A produção de fibrinogênio pelo fígado é regulada por citocinas cujas concentrações se elevam em resposta a diferentes processos inflamatórios. Neste contexto, o excesso de peso tem sido relacionado a uma maior produção de citocinas inflamatórias pelo tecido adiposo. Este estado inflamatório se deve a uma disfunção na interação entre adipócitos e macrófagos teciduais.^{4,15,32} A PCR também é uma proteína inflamatória de fase aguda e seus níveis basais predizem independentemente o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, apresentando correlação com os níveis de fibrinogênio.^{33,34} Nosso estudo não confirmou uma relação entre a PCR e o fibrinogênio, o que pode ser explicado em parte pela distribuição não normal e baixos níveis séricos de PCR. Da mesma forma, o estudo não teve poder suficiente para testar a associação dos níveis de fibrinogênio com o grau de excesso de peso. Esta relação já foi demonstrada em estudos prévios que consideraram a CA,³⁵ gordura corporal,³⁶ IMC e RCQ.³⁷ A faixa estreita de variação dos parâmetros antropométricos em nossa amostra parece ter influenciado a falta de associação das medidas de adiposidade com a vasodilatação endotélio-dependente.

Indivíduos obesos apresentam um estado inflamatório crônico de baixo grau que se manifesta com uma pior resposta de vasodilatação mediada pelo fluxo.^{38,39} Já se demonstrou a relação entre marcadores de um estado protrombótico, como o fibrinogênio e a atividade de protrombina, e o grau de adiposidade visceral e outros fatores de risco cardiovasculares.⁴⁰

A redução de peso é capaz de reverter o efeito deletério do excesso de peso sobre a função endotelial através de mecanismos ainda não conhecidos completamente.⁴¹⁻⁴³ Estas observações sobre os níveis de fibrinogênio em indivíduos obesos trazem um elemento adicional para a

consideração final de que o fibrinogênio esteja intimamente relacionado à doença aterosclerótica subclínica em indivíduos com excesso de peso.⁴⁴

Limitações do estudo

Os resultados deste estudo sugerem uma associação entre o gênero masculino e os níveis de fibrinogênio com a função endotelial em indivíduos com excesso de peso e dislipidemia. Porém, por este estudo ser transversal, ele não é capaz de determinar uma relação de causa-efeito entre estas variáveis.

A verificação da associação entre os marcadores inflamatórios e os graus de excesso de peso, bem como entre os graus de excesso de peso e a disfunção endotelial pode ter sido comprometida pela uniformidade dos graus de adiposidade e o tamanho da amostra.

Conclusão

Os resultados deste trabalho sugerem que o fibrinogênio está associado com aterosclerose subclínica entre indivíduos com excesso de peso. Novos estudos devem esclarecer essa associação e estabelecer o benefício de incluir na prática clínica o fibrinogênio como um marcador de avaliação neste grupo de pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Menti E, Zaffari D, Galarraga T, Pontin B, Portal VL. Obtenção de dados: Menti E, Zaffari D, Galarraga T, Conceição e Lessa JR, Portal VL. Análise e interpretação dos dados: Menti E, Pellanda LC, Portal VL. Análise estatística: Menti E, Pellanda LC, Portal VL. Obtenção de financiamento: Menti E, Zaffari D, Portal VL. Redação do manuscrito: Menti E, Portal VL. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Menti E, Portal VL.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Eduardo Menti pela Fundação Universitária de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

Referências

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
2. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract*. 2008;62(8):1246-54.
3. Ministério da Saúde. Datasus. Morbidade hospitalar do SUS. Por local de internação. Brasil. [Acesso em 2011 jul 7]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nuf.def>
4. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54(1):124-38.
5. Kharbanda RK, Deanfield JE. Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis*. 2001;12(6):485-1.
6. Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation*. 2003;107(25):3243-7.

7. Corretti C, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2002;39(6):1082.
8. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E; American Society of Echocardiography; Society of Vascular Medicine and Biology. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(8):943-54.
9. Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK, Donald AE. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):647-52.
10. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzolan JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1769-75.
11. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(3):505-10.
12. Williams IL, Chowiecnyk PJ, Wheatcroft SB, Patel AG, Sherwood RA, Momin A, et al. Endothelial function and weight loss in obese humans. *Obes Surg*. 2005;15(7):1055-60.
13. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasani RS, Keaney JF, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;109(5):613-9. Erratum in: *Circulation*. 2004;109(25):3256.
14. Hajer GR, van Haften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(24):2959-71.
15. Avogaro A, de Kreutzenberg SV. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. *Clin Chim Acta*. 2005;360(1-2):9-26.
16. Grover-Pàez F, Zavalza-Gómez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84(1):1-10.
17. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol*. 2001;88(11):1264-9.
18. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1468-74.
19. Juonala M, Kähönen M, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, et al. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Eur Heart J*. 2008;29(9):1198-206.
20. Perregaux D, Chaudhuri A, Mohanty P, Bukhari L, Wilson MF, Sung BH, et al. Effect of gender differences and estrogen replacement therapy on vascular reactivity. *Metabolism*. 1999;48(2):227-32.
21. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997;96(4):1102-8.
22. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(1):54-9.
23. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(6):1368-77.
24. Azevedo WF, Cantalice AS, Gonzaga NC, Simões MO, Guimarães AL, Carvalho DF, et al. Fibrinogen: cardiometabolic risk marker in obese or overweight children and adolescents *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(5):464-70.
25. Páramo JA, Orbe J, Belouqui O, Benito A, Colina I, Martínez-Vila E, et al. Prothrombin fragment 1 + 2 is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Stroke*. 2004;35(5):1085-9.
26. Kawase Ishihara K, Kokubo Y, Yokota C, Hida E, Miyata T, Toyoda K, et al. Effect of plasma fibrinogen, high-sensitive C-reactive protein, and cigarette smoking on carotid atherosclerosis: the Suita study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(10):2385-9.
27. Meyers MR, Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(5):365-9.
28. Mahendra JV, Satish KD, Anuradha TS, Prashanth T, Nagaraj RS, Vishali V. Plasma Fibrinogen in Type 2 Diabetic Patients with Metabolic Syndrome and its Relation with Ischemic Heart Disease (IHD) and Retinopathy. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(1):BC18-21.
29. Allen JD, Wilson JB, Tulley RT, Lefevre M, Welsh MA. Influence of age and normal plasma fibrinogen levels on flow-mediated dilation in healthy adults. *Am J Cardiol*. 2000;86(6):703-4.
30. Bosevski M, Borozanov V, Peovska I, Georgievska-Ismael L. Endothelial dysfunction correlates with plasma fibrinogen and HDL cholesterol in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Bratisl Lek Listy*. 2007;108(7):297-300.
31. Lu P, Liu J, Liu N, Guo F, Ji Y, Pang X. Pro-inflammatory effect of fibrinogen and FDP on vascular smooth muscle cells by IL-6, TNF- α and iNOS. *Life Sci*. 2011;88(19-20):839-45.
32. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005;96(9):939-49.
33. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(18):1477-82.
34. Dhangana R, Murphy TP, Pencina MJ, Zafar AM. Prevalence of low ankle-brachial index, elevated plasma fibrinogen and CRP across Framingham risk categories: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):174-9.
35. Rana JS, Arsenault BJ, Després JP, Côté M, Talmud PJ, Ninio E, et al. Inflammatory biomarkers, physical activity, waist circumference, and risk of future coronary heart disease in healthy men and women. *Eur Heart J*. 2011;32(3):336-44.
36. Saito I, Yonemasu K, Inami F. Association of body mass index, body fat, and weight gain with inflammation markers among rural residents in Japan. *Circ J*. 2003;67(4):323-9.
37. Maple-Brown LJ, Cunningham J, Nandi N, Hodge A, O'Dea K. Fibrinogen and associated risk factors in a high-risk population: urban indigenous Australians, the DRUID study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:69-75.
38. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(4):332-41.
39. Fain J. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:513948.
40. Montilla M, Santi MJ, Carrozas M, Ruiz FA. Biomarkers of the prothrombotic state in abdominal obesity. *Nutr Hosp*. 2014;31(3):1059-66.
41. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105(7):804-9.
42. Pierce GL, Beske SD, Lawson BR, Southall KL, Benay FJ, Donato AJ, et al. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older overweight/obese adults. *Hypertension* 2008;52(1):72-9.
43. Rallidis LS, Lekakis J, Kolomvoutsou A, Zampelas A, Yamvakou G, Efstathiou S, et al. Close adherence to a Mediterranean diet improves endothelial function in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(2):263-8.
44. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G. Fibrinogen in obesity before and after weight reduction. *Obes Res*. 1995;3(1):43-8.