

## ARTIGO ORIGINAL

## Avaliação da Função Endotelial em Mulheres Climatéricas com Doença Arterial Coronariana

*Evaluation of Endothelial Function in Pre-Menopausal Women With Coronary Arterial Disease*

Wilma Karlla dos Santos Farias, Tania Pavão Oliveira Rocha, Jorgileia Braga de Melo, Erika Joseth Nogueira da Cruz Fonseca, Darci Ramos Fernandes, Leticia Prince Pontes, Maria Valneide Gomes Andrade, José Albuquerque de Figueiredo Neto

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), MA – Brasil

## Resumo

**Fundamentos:** O endotélio desempenha importante função reguladora vascular. Sua disfunção é um marcador precoce de risco cardiovascular. Entretanto, existem poucos estudos em nosso meio que avaliem a função endotelial em mulheres climatéricas.

**Objetivo:** Avaliar a função endotelial em mulheres climatéricas na presença ou ausência de doença arterial coronariana utilizando-se um método biofísico (espessura médio-intimal das carótidas) e um método bioquímico (níveis séricos de PCR-US).

**Métodos:** Estudo transversal que avaliou o espessamento médio-intimal da artéria carótida e níveis séricos de PCR-US de 31 mulheres climatéricas submetidas a cineangiogramia, no Serviço de Hemodinâmica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, no período de março de 2012 a julho de 2013. Os dados foram submetidos à análise estatística. Considerou-se um nível de significância de 5%.

**Resultados:** A amostra foi dividida em dois grupos, de acordo com presença de doença arterial coronariana (DAC): grupo com DAC (n = 13) e grupo sem DAC (n = 18). As médias de idades para os grupos foram  $57,92 \pm 5,17$  e  $51,72 \pm 4,63$  anos, respectivamente ( $p = 0,001$ ). A EMI esteve alterada em 29,03% na população geral. A espessura médio-intimal foi de  $1,55 \pm 0,78$  mm no grupo geral,  $1,92 \pm 0,94$  mm no grupo com DAC e  $1,18 \pm 0,71$  mm no grupo sem DAC ( $p = 0,001$ ). As pacientes com DAC apresentaram predomínio de alteração da EMI quando comparadas aquelas sem DAC: 36,46% vs. 22,22%, respectivamente. Observou-se uma sensibilidade de 38%, especificidade de 77%, com um valor preditivo positivo de 0,55 e valor preditivo negativo de 0,63 com razão de verossimilhança para teste positivo (*likelihood ratio*) de 1,73. As pacientes com EMI alterado apresentaram níveis mais elevados de PCR-US, porém sem significância estatística. As pacientes com DAC apresentaram níveis mais elevados de PCR-US, porém sem significância estatística.

**Conclusão:** Na população estudada, a avaliação da função endotelial pelo método da EMI apresentou maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAC quando comparada a mensuração dos níveis de PCR-US em mulheres climatéricas. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):227-234)

**Palavras-chave:** Doença da Artéria Coronariana, Endotélio / disfunção, Mulheres, Pré-Menopausa, Aterosclerose, Cineangiografia.

## Abstract

**Background:** The endothelium plays an important vascular regulatory function. Its dysfunction is an early marker of cardiovascular risk. However, there are few studies in our community that assess endothelial function in pre-menopausal women.

**Objective:** To assess endothelial function in pre-menopausal women in the presence or absence of coronary artery disease, using a biophysical method (carotid intima media thickness) and a biochemical method (serum levels of hsCRP).

**Methods:** Cross-sectional study that evaluated carotid intima-media thickness and serum levels of hsCRP of 31 pre-menopausal women undergoing coronary angiography at the Hemodynamics Service of Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão from March 2012 to July 2013. The data were sent to statistical analysis and a statistical significance level of 5% was considered.

**Results:** The sample was divided into two groups according to the presence of coronary artery disease (CAD): CAD group (n = 13) and group without CAD (n = 18). The average ages for the groups were  $57.92 \pm 5.17$  and  $51.72 \pm 4.63$  years, respectively ( $p = 0.001$ ). CIMT was abnormal in 29.03% in the general population. Carotid intima-media thickness was  $1.55 \pm 0.78$  mm in the general group,  $1.92 \pm 0.94$  mm in the CAD group and  $1.18 \pm 0.71$  mm in the group without CAD ( $p = 0.001$ ). CAD patients had predominance of abnormal CIMT compared those without CAD: 36.46% vs. 22.22%, respectively. There was a sensitivity of 38%, specificity of 77% with a positive predictive value of 0.55 and a negative predictive value of 0.63 with likelihood ratio of 1.73. Patients with abnormal CIMT presented higher levels of hsCRP, but without statistical significance. CAD patients had higher levels of hsCRP, but without statistical significance.

**Conclusion:** In the population studied, assessment of endothelial function using the CIMT method showed higher sensitivity and specificity for the diagnosis of CAD compared to the measurement of hsCRP levels in menopausal women. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(3):227-234)

**Keywords:** Coronary Artery Disease; Endothelium/dysfunction; Women; Premenopause; Atherosclerosis; Cineangiography.

Full texts in English - <http://www.onlinejcs.org>

**Correspondência:** Tania Pavão Oliveira Rocha

Estrada da pimenta, nº 100, Condomínio Costa do Sauípe, Casa 04. Alto do Calhau. CEP: 65071-760. São Luís, MA – Brasil

E-mail: [tpavaorochoa@gmail.com](mailto:tpavaorochoa@gmail.com)

## Introdução

as doenças cardiovasculares (DCV) figuram como a maior causa de mortalidade geral em mulheres, sendo responsáveis por 34% do total de óbitos em 2011. No Brasil, é a primeira causa mortis em mulheres a partir de 60 anos, representando 39% das mortes nesta faixa etária em 2011.<sup>1</sup>

A incidência de DCV aumenta de maneira importante nas mulheres após o climatério. As mudanças hormonais que ocorrem neste período e as suas repercussões vasculares e sanguíneas são reconhecidas como participantes do processo de início e progressão das DCV e, portanto, se relacionam com esse aumento no risco de adoecimento.<sup>2</sup>

O endotélio é o grande regulador da homeostase vascular, pois não só efetua a sua função de barreira, mas também tem papel crucial no controle parácrino da musculatura lisa vascular e na resposta a estímulos circulantes, na coagulação, na adesão leucocitária e na proliferação vascular.<sup>3,4</sup> Sendo um dos principais reguladores da biologia vascular, sua disfunção desempenha papel central na fisiopatologia do desenvolvimento de aterosclerose.<sup>5,6</sup>

A disfunção endotelial é tida como a incapacidade do endotélio de reagir adequadamente aos estímulos, especialmente no que diz respeito à sua função sobre o tônus vascular. Tal disfunção representa um dos marcadores mais precoces para o risco de desenvolvimento de DCV,<sup>7,8</sup> possivelmente contribuindo para o aumento da morbidade cardiovascular no climatério.

O estudo da função endotelial é feito principalmente através de métodos não invasivos, biofísicos e bioquímicos. Entre os métodos biofísicos, a medida ultrassonográfica da espessura médio-intimal da carótida (EMI) mostra-se como forte preditora de eventos cardiovasculares futuros,<sup>9,10</sup> servindo para acompanhar o progresso ou regresso de lesões ateroscleróticas,<sup>11</sup> além de ser útil na identificação de doenças vasculares subclínicas<sup>12</sup> e excelente fator a adicionar na avaliação de risco cardiovascular.

Entre os marcadores bioquímicos, marcadores de ativação plaquetária e inflamação, especialmente a proteína C-reativa ultrasensível (PCR-US), também se mostraram úteis na avaliação da função endotelial.<sup>13</sup> A PCR-US é uma proteína da fase aguda sintetizada pelo fígado em uma resposta sistêmica a um quadro inflamatório. Alguns estudos demonstraram tratar-se de um útil marcador para avaliar a presença de

processos inflamatórios vasculares, tendo relação com o desenvolvimento de eventos adversos vasculares e DCV.<sup>14,15</sup>

Este estudo teve como objetivo avaliar a função endotelial em mulheres climatéricas na presença ou ausência de doença arterial coronariana, utilizando as medidas de EMI e níveis de PCR-US.

## Métodos

estudo transversal e analítico que avaliou 31 mulheres climatéricas, com idade entre 40 e 65 anos, submetidas a cineangiocoronariografia, no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), no período entre março de 2012 e julho de 2013, e que aceitaram participar da pesquisa após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

No período do estudo, foram realizados 2.046 procedimentos de cineangiocoronariografia, sendo 815 em mulheres. Destas, 447 estavam no climatério, sendo que 368 não atenderam aos critérios de inclusão. Das 79 mulheres aptas a participar da pesquisa, 48 abandonaram o protocolo da pesquisa por motivos diversos, não sendo consideradas na amostra, que foi definida em 31 participantes que concluíram todas as avaliações.

Não se incluiu na amostra as pacientes gestantes, em uso de estatinas, as já submetidas à angioplastia coronariana ou com stents coronarianos, ou com história de infarto agudo do miocárdio prévio. Com base no resultado da cineangiocoronariografia, foram identificadas as pacientes portadoras de doença arterial coronariana (DAC), sendo a amostra então dividida em dois grupos: grupo I, com DAC (n = 13); grupo II, sem DAC (n = 18).

Para caracterização sociodemográfica, coletamos dados sobre idade, cor de pele autodeclarada, escolaridade e renda familiar. Todos os dados coletados das pacientes foram registrados em fichas-protocolo padronizadas para este estudo.

Para mensuração da espessura médio-intimal das carótidas comuns (EMI), utilizou-se o método inicialmente descrito por Pignoli et al.,<sup>16</sup> Com a paciente em posição supina, expôs-se o pescoço com inclinação e rotação oposta ao lado examinado para melhorar a visualização dos vasos. Posicionando-se o transdutor, a parede carotídea é então visualizada, e a espessura medida através da distância entre duas linhas ecogênicas bem definidas separadas por discreta faixa anecóica.<sup>16</sup> Consideraram-se anormais os valores maiores que 0,9 mm.<sup>17</sup>

As medidas de EMI foram feitas por ultrassonografista capacitado, cego em relação aos resultados das angiografias coronárias, que utilizou aparelho de ultrassonografia bidimensional com Doppler pulsado, mapeamento com fluxo de cores e transdutor linear operando a 7,5 MHz (Philips Ultrasound®, modelo HD7, software Revision 2.0.1, Bothell - EUA).

As dosagens de PCR-US foram realizadas no laboratório do HU-UFMA, sendo as amostras coletadas após as pacientes passarem por jejum de 12 horas.

Os valores de corte para normalidade da PCR-US foram: baixo risco cardiovascular ( $< 1$  mg/L), risco moderado ( $1$  a  $3$  mg/L) e alto risco ( $> 3$  mg/L).<sup>18</sup>

### Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa Data Analysis and Statistical Software (STATA®) versão 12.0 (Stata Corp., College Station, Estados Unidos). As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências e porcentagem e as numéricas por meio de média  $\pm$  desvio padrão. Para investigar a associação de dados categóricos, foram utilizados o teste exato de Fisher e o qui-quadrado. A normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste de Mann-Whitney ou o teste t não-pareado para amostras independentes foi utilizado para identificar diferenças estatísticas entre os grupos. Todas as análises consideraram um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

Este artigo integra um grupo de projetos de um estudo transversal mais amplo denominado "Disfunção endotelial e avaliação do risco cardiovascular em mulheres climatéricas", aprovado pelo comitê de ética institucional, sob parecer nº 182/11, seguindo a Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde (CNS/MS).

### Resultados

nesse estudo, 31 mulheres climatéricas satisfizeram os critérios de inclusão e participaram de todas as suas etapas. A média da idade de todo o grupo foi  $54,32 \pm 5,70$  anos, sendo a média da idade dos grupos com e sem DAC de  $57,92 \pm 5,17$  e  $51,72 \pm 4,63$  anos, respectivamente, com significância estatística ( $p = 0,001$ ).

Houve predomínio de mulheres pardas (70,97%), com renda familiar mensal menor que dois salários mínimos (58,06%) e escolaridade de mais de 8 anos (51,61%) (Tabela 1).

A EMI esteve alterada em 29,03% na população geral. A espessura médio-intimal foi de  $1,55 \pm 0,78$  mm no grupo geral,  $1,92 \pm 0,94$  mm no grupo com DAC e  $1,18 \pm 0,71$  mm no grupo sem DAC ( $p = 0,001$ ) (Tabela 2). As pacientes com DAC apresentaram predomínio de alteração da EMI quando comparadas com aquelas sem DAC: 36,46% vs. 22,22%, respectivamente (Tabela 1).

As pacientes com EMI alterado apresentaram níveis mais elevados de PCR-US, porém sem significância estatística (Tabela 3).

As pacientes com DAC apresentaram níveis mais elevados de PCR-US, porém sem significância estatística (Tabela 3).

### Discussão

a doença aterosclerótica é a maior causa de morbidade e mortalidade em comunidades ocidentais.<sup>19</sup> A sua incidência nas mulheres vem aumentando juntamente com as mudanças no estilo de vida.<sup>20</sup>

Outra peculiaridade relacionada ao acometimento de sexo feminino pela DAC é que o início da doença é tipicamente tardio, principalmente após o climatério. Tal característica exige meios diagnósticos confiáveis que possam indicar disfunção precoce e fatores de risco para doenças cardiovasculares.

Um estudo realizado na Europa em 2008 por Allender et al,<sup>21</sup> demonstrou que a doença coronariana foi responsável por 23% das mortes em mulheres. Diversos estudos já demonstraram o aumento da incidência de DAC com o aumento da idade e climatério. Tremollieres et al,<sup>22</sup> encontrou uma prevalência 36% maior de DAC em mulheres na pós-menopausa.

O endotélio tem na sua disfunção uma enorme importância na fisiopatologia do processo aterosclerótico.<sup>23</sup> Os principais métodos disponíveis atualmente para avaliação da função endotelial consistem na medição da resposta endotelial a estímulos físicos ou farmacológicos.

Marcadores de ativação plaquetária e inflamação, especialmente a proteína C-reativa ultrasensível (PCR-US), também se mostraram úteis na avaliação da saúde do endotélio.<sup>24</sup>

A EMI tem-se demonstrado como uma técnica útil e de baixo custo efetivo na detecção precoce de aterosclerose e como preditora de risco de eventos cardiovasculares.<sup>25</sup>

Kablak-Ziembicka et al,<sup>26</sup> em estudo que envolveu 558 pacientes de ambos os sexos, dentre esses 120 mulheres, com média de idade de  $58,8 \pm 9,2$  anos, demonstraram que

Tabela 1 – Características sociodemográficas e de saúde de mulheres climatéricas – HUUFMA. São Luís – MA, 2013

Variáveis	Geral	DAC				p-valor	
		Presente		Ausente			
		N	%	n	%	N	%
<b>Escolaridade</b>							
≤ 8 anos	15	48,39	6	46,15	9	50,00	0,833 <sup>B</sup>
> 8 anos	16	51,61	7	53,85	9	50,00	
<b>Cor da pele</b>							
Branca	6	19,35	3	23,08	3	16,67	0,443 <sup>A</sup>
Negra	3	9,68	0	-	3	9,68	
Parda	22	70,97	10	76,92	12	66,67	
<b>Renda familiar</b>							
< 1 salário mínimo	6	19,35	4	30,77	2	11,11	0,157 <sup>A</sup>
Entre 1 e 2 salários mínimo	12	38,71	6	46,15	6	33,33	
> 2 salários mínimos	13	41,94	3	23,08	10	55,56	
<b>Hipertensão</b>							
Ausente	10	32,26	4	30,77	6	33,33	0,880 <sup>A</sup>
Presente	21	67,74	9	69,23	12	66,67	
<b>Diabetes mellitus</b>							
Ausente	27	87,10	10	76,92	17	94,44	0,151 <sup>A</sup>
Presente	4	12,90	3	23,08	1	5,56	
<b>Colesterol alto</b>							
Ausente	22	70,97	11	84,63	11	61,11	0,155 <sup>A</sup>
Presente	9	29,03	2	15,38	7	38,89	
<b>DCV</b>							
Ausente	24	77,42	10	76,92	14	77,78	0,955 <sup>A</sup>
Presente	7	22,58	3	23,08	4	22,22	
<b>Etilismo</b>							
Ausente	27	87,10	12	92,31	15	83,33	0,621 <sup>A</sup>
Presente	4	12,90	1	7,69	3	16,67	
<b>Tabagismo atual</b>							
Não	30	96,77	12	92,31	18	100	0,232 <sup>A</sup>
Sim	1	3,23	1	7,69	0	0	

Continua

## Continuação

<b>Tabagismo anterior</b>							0,331 <sup>A</sup>
Não	22	75,86	8	66,67	14	82,35	
Sim	7	24,14	4	33,33	3	17,65	
<b>Atividade física</b>							0,641 <sup>A</sup>
<b>Ausente</b>	20	64,52	9	69,23	11	61,11	
<b>Presente</b>	11	35,48	4	30,77	7	38,89	
<b>Menopausa</b>							0,260 <sup>A</sup>
Ausente	8	25,81	2	15,38	6	33,33	
Presente	23	74,19	11	84,62	12	66,67	
<b>Reposição hormonal</b>							0,268 <sup>A</sup>
Não	26	89,66	11	100	15	83,33	
Sim	3	10,34	-	-	3	16,67	
<b>EMI</b>							0,433 <sup>A</sup>
Normal	22	70,97	8	61,54	14	77,78	
Alterado	9	29,03	5	36,46	4	22,22	
Idade (média ± desvio padrão)		54,32 ± 5,70		57,92 ± 5,17		51,72 ± 4,63	0,001 <sup>#</sup>
PAS (mediana; Q3 – Q1)		135 (170 – 120)		135 (180 – 125)		135 (160 – 120)	0,400 <sup>*</sup>
PAD (média ± desvio padrão)		84,74 ± 11,27		84,23 ± 11,87		85,11 ± 11,15	0,834 <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Teste t; <sup>\*</sup> Teste de Mann-Whitney; <sup>A</sup> Teste exato de Fisher; <sup>B</sup> Teste do qui-quadrado; Q3- Q1- quartil 3 e quartil 1.

Tabela 2 – Relação da EMI com DAC em mulheres climatéricas – HUUFMA. São Luís – MA, 2013

Característica	Geral	DAC		p-valor
		Presente	Ausente	
		Média ± DP	Média ± DP	
EMI	1,55 ± 0,78	1,92 ± 0,94	1,18 ± 0,71	0,001 <sup>#</sup>

HUUFMA: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão; EMI: espessura médio-intimal; DAC: doença arterial coronariana; <sup>#</sup> Teste t.

há uma relação de maior alteração da EMI da carótida em pacientes com comprovação angiográfica de DAC do que em pacientes que possuíam artérias coronárias normais.

Trindade et al.,<sup>27</sup> em estudo realizado na Universidade Estadual do Rio de Janeiro com 116 mulheres hipertensas com idade entre 40 e 65 anos, mostraram PCR-US correlacionada

à EMI. Diversos estudos têm sugerido uma correlação entre os níveis de PCR-US e EMI.<sup>28-31</sup> Da mesma forma, resultados da pesquisa desenvolvida por Blackburn et al.,<sup>28</sup> com 1051 indivíduos com dislipidemia, mostraram correlação entre PCR-US e EMI. Os estudos de Wang et al.,<sup>29</sup> e Sitzer et al.,<sup>30</sup> também apontaram correlações entre essas variáveis.

Tabela 3 – Relação da PCR-US com EMI e DAC em mulheres climatéricas – HUUFMA. São Luís – MA, 2013

Variáveis	PCR-US	
	mg/L	p-valor
EMI		0,1282 <sup>#</sup>
Normal	3,22 ± 3,76	
Alterado	4,66 ± 4,35	
DAC		0,836 <sup>#</sup>
Ausente	3,80 ± 3,10	
Presente	4,00 ± 4,40	

HUUFMA: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão; PCR-US: proteína C reativa ultrasensível; EMI: espessura médio-intimal; DAC: doença arterial coronariana; <sup>#</sup> Teste t.

Kawamoto et al.,<sup>31</sup> em um estudo com 440 pacientes de ambos os sexos, dentre esses 201 mulheres com idade de 75 ± 10 anos observaram que os níveis de PCR-US foram associados com EMI de carótidas aumentado.

Parildar et al.,<sup>32</sup> encontraram uma correlação positiva e significativa entre EMI e PCR-US em estudo que envolveu 110 pacientes pré-diabéticos e 76 saudáveis com média de idade 51,1 ± 9,9 anos, com percentual de pacientes do sexo feminino de 68,1%.

Além disso, Amer et al.,<sup>33</sup> em estudo caso-controle envolvendo idosos hipertensos, observaram que EMI da carótida teve correlação positiva e significativa com os níveis de PCR-US.

Por outro lado, a relação entre EMI e os níveis de PCR-US não foram significantes em alguns estudos. Folsom et al.,<sup>34</sup> ao examinarem a associação de PCR-US com marcadores de doença aterosclerótica em estudo realizado na Universidade de Minnesota, EUA, em 2001, envolvendo 875 homens e 948 mulheres, concluíram não haver correlação significativa entre essas variáveis.

Da mesma forma, os resultados do estudo de Hak et al.,<sup>35</sup> realizado em 186 mulheres saudáveis de média idade, selecionadas da população geral, indicaram que a PCR-US não está associada a EMI com significância.

Cao et al.,<sup>36</sup> realizaram uma coorte de 5.417 participantes para avaliar a correlação entre PCR-US e EMI em idosos de alto risco de AVC. Eles concluíram que níveis elevados de PCR-US representam um fator de risco independente para AVC, não se correlacionando com a gravidade da placa aterosclerótica medida pela EMI.

A literatura considera bem estabelecida a relação entre níveis mais elevados de PCR-US com o risco de eventos cardiovasculares na população em geral. Em meta-análise de 160.309 pacientes, publicada em 2009 pelo grupo Emerging Risk Factors Collaboration, os níveis de PCR-US associaram-se linearmente com a presença de vários fatores de risco cardiovascular e marcadores inflamatórios, e apresentaram forte associação com o risco de doenças vasculares isquêmicas.<sup>14</sup>

No presente estudo, apesar dos níveis séricos de PCR-US se apresentarem mais elevados entre as mulheres com DAC, não se encontrou relação entre essas variáveis. Deve-se levar em conta que em ambos os grupos as pacientes já apresentavam fatores de risco cardiovascular, podendo ter levado à convergência dos valores de PCR-US.

Diversos estudos mostraram os níveis basais de PCR-US como preditores independentes para doença arterial coronariana.<sup>15,37-39</sup> Um estudo caso-controle prospectivo realizado por Boekholdt et al.,<sup>37</sup> com 25.663 homens e mulheres entre 45 e 79 anos que faziam parte do estudo EPIC-Norfolk, observou que os níveis de PCR-US estavam entre os maiores preditores de incidência de doença arterial coronariana e mortalidade.

Em outro estudo caso-controle prospectivo realizado por Ridker et al.,<sup>39</sup> avaliou-se por 3 anos os níveis de marcadores inflamatórios de 28.263 mulheres na pós-menopausa, aparentemente saudáveis, observando-se também a ocorrência de eventos cardiovasculares no período estudado. Os níveis de PCR-US demonstraram-se os preditores independentes mais importantes de risco de eventos cardiovasculares neste grupo.<sup>15</sup>

As discordâncias citadas entre a literatura médica disponível e parte dos nossos resultados podem ser explicadas pela amostra de tamanho limitado, resultado das perdas durante o estudo, além de nossa amostra ser composta apenas por pacientes com indicação clínica para realização de cineangiocoronariografia, possuindo características diferentes da população geral de mulheres climatéricas.

### Implicações clínicas

Este estudo vem preencher uma lacuna de poucos estudos nacionais avaliando a função endotelial em pacientes climatéricas.

### Limitação do estudo

Este estudo teve como limitação amostra não probabilística com um número relativamente pequeno de indivíduos, tornando necessários estudos com maior tamanho amostral.

### Conclusão

Na população estudada, a avaliação da função endotelial pelo método da EMI apresentou maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAC, quando comparada à mensuração dos níveis de PCR-US em mulheres climatéricas.

### Referências

1. Ministério da Saúde. Indicadores e dados básicos. Brasília; 2012. (online) [Citado em 2016 out 10]. Disponível em: [tabnet.datasus.gov.br/cgi/idx2012/matriz.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idx2012/matriz.htm) – 2012.
2. De Lorenzi DRS, Basso E, Fagundes PdO, Saciloto B. Prevalence of overweight and obesity among climacteric women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(8):479-84.
3. Caramori PRA, Zago AJ. Disfunção endotelial e doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(2):163-82.
4. Vita JA, Keaney JF. Endothelial function a barometer for cardiovascular risk? *Circulation.* 2002;106(6):640-2.
5. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III-27-III-32.
6. Gimbrone Jr MA, García-Cardeña G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22(1):9-15.
7. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003;108(17):2054-9.
8. Garcia MM, Lima PR, Correia LC. Prognostic value of endothelial function in patients with atherosclerosis: systematic review. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(3):857-65.
9. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grabee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96(5):1432-7.
10. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459-67.
11. De Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, Mewese MC, Akdim F, Boots ML, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(5):280-8.
12. Stein JH, Korcarz CF, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111.
13. Kusche-Vihrog K, Urbanova K, Blanque A, Wilhelmi M, Schillers H, Kliche K, et al. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight. *Hypertension.* 2011;57(2):231-7.
14. Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132.
15. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836-43.
16. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74(6):1399-406.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Farias WKS, Figueiredo Neto JA. Obtenção de dados: Farias WKS, Melo JB, Fonseca EJNC, Pontes LP, Andrade MVG. Análise e interpretação dos dados: Farias WKS, Rocha TPO, Fonseca EJNC, Fernandes DR. Análise estatística: Fernandes DR. Obtenção de financiamento: Figueiredo Neto JA. Redação do manuscrito: Farias WKS. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Farias WKS, Rocha TPO, Melo JB, Fonseca EJNC, Figueiredo Neto JA.

### Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Wilma Karlla dos Santos Farias pela Universidade Federal do Maranhão.

17. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;45(1 supl 1):1-51.
18. Fernandes DdC, Laurindo FRM. Endothelial function and oxidative stress biomarker. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2010;20(2):182-94.
19. Chan DC, Watts GF. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *QJM*. 2006; 99(5):277-87.
20. Da Luz PL, Solimene MC. Peculiaridades da doença arterial coronária na mulher. *Rev Ass Med Bras*. 1999;45(1):45-54.
21. Allender S, Scarborough P, Viv P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics. 8<sup>th</sup> ed. Boston: British Heart Foundation Health Promotion Research Group; 2008.
22. Trémollières FA, Pouilles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis*. 1999;142(2):415-23.
23. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.
24. Kusche-Vihrog K, Urbanova K, Blanqué A, Wilhelmi M, Schillers H, Kliche K, Pavenstadt H, et al. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight. *Hypertension*. 2011;57(2):231-7.
25. Chua SK, Kilung A, Ong TK, Fong AY, Yew KL, Khiew NZ, et al. Carotid intima media thickness and high sensitivity C-reactive protein as markers of cardiovascular risk in a malaysian population. *Med J Malaysia*. 2014;69(4):166-74.
26. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(11):1286-90.
27. Trindade M, Martucci RB, Burlá AK, Oigman W, Neves MF, Araújo DV. Avaliação de fatores de risco para o espessamento médio-intimal da carótida em mulheres hipertensas. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)*. 2012;11(1):55-63.
28. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, André JM, Gonbert S, Bernard M, et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001.21(12):1962-8.
29. Wang TJ, Nam B-H, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(10):1662-7.
30. Sitzer M, Markus HS, Mendall MA, Liehr R, Knorr U, Steinmetz H. C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population. *Eur J Cardiovasc Risk*. 2002;9(2):97-103.
31. Kawamoto R, Tomita H, Inoue A, Ohtsuka N, Kamitani A. Impact of C-reactive protein on the likelihood of carotid atherosclerosis in Japanese adults. *J Atheroscler Thromb*. 2006.13(4):175-82.
32. Parildar H, Gulmez O, Cigerli O, Dogruk Unal A, Erdal R, Guvener Demirag N. Carotid artery intima media thickness and HsCRP; predictors for atherosclerosis in prediabetic patients? *Pak J Med Sci*. 2013;29(2):495-9.
33. Amer MS, Elawam AE, Khater MS, Omar OH, Mabrouk RA, Taha HM. Association of high-sensitivity C-reactive protein with carotid artery intima-media thickness in hypertensive older adults. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(5):395-400.
34. Folsom A, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong JM, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol*. 2001.88(2):112-7.
35. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(8):986-91.
36. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly the cardiovascular health study. *Circulation*. 2003;108(2):166-70.
37. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, Luben R, Bingham SA, Wareham NJ, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis*. 2006;187(2):415-22.
38. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98(8):731-3.
39. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease). Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237-42.