

Biomarcadores inflamatórios circulantes podem ser úteis para identificar doença arterial obstrutiva periférica mais grave

Biomarkers of inflammation may be of use for identification of more severe peripheral arterial occlusive disease

Luciana Garofolo¹, Sandra Roberta Gouvea Ferreira¹, Fausto Miranda Junior¹

Resumo

Contexto: Aterosclerose é doença multifatorial, cuja base fisiopatológica é um processo inflamatório. Estudos são controversos quanto ao papel dos biomarcadores como fatores de risco. A liberação de citocinas durante aterogênese promove síntese hepática de proteína C-reativa (PCR), importante marcador inflamatório. **Objetivo:** Avaliamos se biomarcadores inflamatórios estavam associados à deterioração da doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), em população de risco cardiovascular. **Métodos:** Estudo populacional sobre prevalência de diabetes, em que 1.330 indivíduos com ≥ 30 anos foram submetidos a exames clínico-laboratoriais. Diagnóstico de DAOP foi feito pelo índice tornozelo-braço (ITB) $\leq 0,90$. Após exclusões, 1.038 indivíduos foram analisados. Fatores de risco tradicionais, PCR e interleucina 6 (IL-6) foram comparados também segundo três categorias de ITB ($\leq 0,70$; $0,71-0,90$; $\geq 0,90$). Valores médios das variáveis foram comparados segundo presença de DAOP (teste *t* Student) e categorias do ITB (ANOVA). Utilizou-se modelo de Poisson e regressão logística para avaliar associações da DAOP e categorias do ITB com fatores de risco. Estimou-se coeficiente de correlação linear de Pearson para relação entre os valores de PCR e IL-6. **Resultados:** A idade média foi $56,8 \pm 12,9$ anos, 54% mulheres e prevalência de DAOP 21,0% (IC95% 18,4-24,1). Indivíduos com ITB $\leq 0,70$ apresentaram maiores valores de PCR-us (2,1 vs. 1,8) e IL-6 (1,25 vs. 1,17). Apenas em portadores de DAOP, valores de PCR e IL-6 mostraram-se correlacionados ($p=0,004$). **Conclusão:** O achado de concentrações mais elevadas de PCR e IL-6 apenas em indivíduos com DAOP avançada pode sugerir um papel destes biomarcadores, indicando doença mais grave. Estudos prospectivos são necessários para testar esta hipótese.

Palavras-chave: aterosclerose; doença arterial periférica obstrutiva; biomarcadores.

Abstract

Background: Atherosclerosis is a multifactorial disease with an inflammatory pathophysiological basis. Cytokines released during the atherosclerotic process induce production of C-reactive protein (CRP) in the liver, which is an important marker of inflammation. **Objective:** We tested whether inflammatory biomarkers were associated with deterioration of peripheral arterial occlusive disease (PAOD) in a population at high cardiovascular risk. **Methods:** 1,330 subjects ≥ 30 years of age underwent clinical and laboratory examinations as part of a population-based study of the prevalence of diabetes. PAOD was defined as an ankle-brachial index (ABI) ≤ 0.90 . After application of exclusion criteria, the sample comprised 1,038 subjects. Traditional risk factors, CRP and interleukin 6 (IL-6) were also compared across three ABI categories (≤ 0.70 ; $0.71-0.90$; ≥ 0.90). Mean values for these variables were compared by presence/absence of DAOP (Student's *t* test) and by ABI categories (ANOVA). Poisson regression and logistic regression models were used to test for associations between risk factors and DAOP and between risk factors and the ABI categories. Pearson's linear correlation coefficients were calculated for the relationship between CRP and IL-6 levels. **Results:** Mean age was 56.8 ± 12.9 years, 54% of the sample were women and the prevalence of DAOP was 21.0% (95%CI 18.4-24.1). Individuals with ABI ≤ 0.70 had higher concentrations of CRP-us (2.1 vs. 1.8) and of IL-6 (1.25 vs. 1.17). Concentrations of CRP and IL-6 were only correlated in patients with DAOP, ($p=0.004$). **Conclusions:** The finding that CRP and IL-6 levels were only elevated among people with advanced DAOP may suggest that these biomarkers have a role to play as indicators of more severe disease. Prospective studies are needed to test this hypothesis.

Keywords: atherosclerosis; peripheral arterial occlusive disease; biomarkers.

¹Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: FAPESP.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: 18.03.14. Aceito em: 02.06.14.

O estudo foi realizado na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

■ INTRODUÇÃO

A síntese hepática de proteína C-reativa (PCR) corresponde a um mecanismo de defesa imunológica inato inespecífico¹, ativando o sistema do complemento e promovendo fagocitose. Em grande parte, sua síntese é regulada pela interleucina 6 (IL-6), citocina inflamatória secretada principalmente por macrófagos e adipócitos². Estudos experimentais indicam que também células endoteliais e musculares lisas, tanto de artérias normais como aneurismáticas, podem produzir IL-6³.

Ensaio ultrasensíveis permitem a determinação de discretas elevações nas concentrações sanguíneas de PCR (PCR-us), que caracterizam inflamação crônica subclínica. Em se tratando da doença aterosclerótica, alguns autores acreditam que a PCR possa ser também produzida em células musculares lisas das artérias coronarianas doentes⁴, porém este achado é questionável⁵.

As diferentes etapas da aterogênese envolvem a liberação de citocinas que estimulam a síntese de PCR, cuja determinação sanguínea funciona como marcador inflamatório no monitoramento do risco cardiovascular⁶. Entretanto, meta-análise sobre seu papel na predição de risco cardiovascular concluiu que PCR-us pode ser promissora, porém, até o momento, não há estudos com delineamento e duração adequados que justifiquem sua ampla utilização na prática clínica⁷.

Um estímulo inicial para a formação da estria gordurosa é a disfunção endotelial, que pode ser precipitada por tabagismo, hipertensão arterial, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia e mesmo infecções. Moléculas de adesão e a transmigração dos monócitos para o espaço subendotelial, que internalizam lipídeos originando as células espumosas, são passos iniciais da aterosclerose. Estas células secretam mediadores inflamatórios, dentre os quais a IL-6, que atua diminuindo a atividade da lipase de lipoproteína, favorecendo ainda mais a fagocitose dos lipídeos. Há evidências de que PCR e IL-6 amplificam e perpetuam a resposta inflamatória no ateroma⁸.

Entre os principais sítios acometidos pela aterosclerose, destaca-se a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). Sua importância baseia-se no fato de ser cada vez mais prevalente na sociedade moderna, devido ao aumento da expectativa de vida. Estima-se que 202 milhões de indivíduos no mundo estavam acometidos em 2010 pela DAOP. Na última década, foi registrado aumento de 28,7% na sua prevalência nos países de baixa e média renda

per capita, e de 13,1% nos de alta renda⁹. Crescente interesse no diagnóstico precoce da DAOP vem ocorrendo não apenas pelo aumento de prevalência, mas também por estar relacionada à doença em outros territórios, como coronariano e cerebral¹⁰. Dessa forma, é desejável sua identificação, bem como de indicadores de sua gravidade, no sentido de programar intervenções.

Apesar de evidências de que elevações das concentrações de PCR e IL-6 são indicativas de processo inflamatório subclínico presente na doença cardiovascular aterosclerótica, ainda não existe consenso sobre um papel etiopatogênico destas substâncias na lesão arterial, particularmente na investigação da DAOP.

Este estudo se propôs a investigar se concentrações de PCR e IL-6 associam-se aos diferentes graus de DAOP, em estudo de base populacional em nipo-brasileiros, reconhecidos pelo alto risco cardiovascular¹¹⁻¹³.

■ MÉTODOS

A presente análise foi realizada numa população nipo-brasileira residente em Bauru-SP, de ambos os sexos, com idade ≥ 30 anos. Detalhes do estudo matriz sobre prevalência de diabetes e síndrome metabólica foram previamente descritos¹¹⁻¹³. O Comitê de Ética Institucional aprovou o estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os participantes. Um total de 1.330 indivíduos submeteu-se a exame clínico, incluindo medidas antropométricas, de pressão arterial e do índice de Doppler tornozelo-braço (ITB), além de coleta de sangue após 12 horas de jejum. Os critérios de exclusão para esta análise foram dados incompletos da avaliação clínico-laboratorial (255 participantes), ITB $> 1,40$ (um participante) e concentração de PCR-us > 10 mg/L (36 participantes). Dessa forma, 1.038 indivíduos foram incluídos no presente estudo.

Peso e altura foram obtidos com o mínimo de roupa, sem sapatos, e usados para o cálculo do índice de massa corpórea (IMC). A circunferência da cintura foi medida com fita métrica não distensível, no ponto médio entre a última costela flutuante e a crista ilíaca, em um plano paralelo ao chão. A circunferência do quadril foi medida na altura dos glúteos, passando pela sínfise púbica. A razão cintura-quadril foi obtida pelo quociente entre a medida da circunferência da cintura dividida pela do quadril.

Por se tratar de população de origem asiática, para diagnóstico de obesidade e obesidade central, foram utilizados os valores de IMC e circunferência da

cintura preconizados pela *Japan Society for the Study of Obesity (JASO)*¹⁴ e os da razão cintura-quadril da *World Health Organization (WHO)*¹⁵.

A pressão arterial foi medida em aparelho automático (Omron HEM-712C, Omron Health Care, USA), após 5 minutos, na posição sentada. Foram considerados, os valores finais de pressão sistólica e diastólica, as médias aritméticas das duas últimas medidas. Hipertensão arterial foi diagnosticada naqueles que apresentaram valores pressóricos >140×90 mmHg ou que referiram tratamento medicamentoso¹⁶.

Participantes com glicemia capilar após 12 horas de jejum ≥200 mg/dL foram dispensados da realização do teste oral de tolerância à glicose. Amostras de sangue venoso em jejum e após 2 horas da ingestão de 75 gramas de glicose foram coletadas. As categorias de tolerância à glicose foram diagnosticadas segundo os critérios da *American Diabetes Association*¹⁷. Assim, participantes com glicemia de jejum <100 mg/dL ou glicemia após sobrecarga <140 mg/dL foram considerados normoglicêmicos. Aqueles com glicemia de jejum com valor igual ou superior a 100 mg/dL mas <126 mg/dL, e glicemia 2 horas após sobrecarga <140 mg/dL foram considerados portadores de glicemia de jejum alterada (GJA). Tolerância à glicose diminuída (TGD) foi diagnosticada através de glicemia de jejum maior ou igual a 100 mg/dL, porém com glicemia após sobrecarga com valor entre 140 e 199 mg/dL. Foram considerados diabéticos os participantes que apresentassem glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dL, ou glicemia após sobrecarga igual ou superior a 200 mg/dL, ou que estavam em uso de terapias hipoglicemiantes.

Os valores de referência para diagnóstico de dislipidemias foram os preconizados pelo NCEP naquela ocasião¹⁸. Foram considerados normais, quanto ao perfil lipídico, participantes com colesterol total ≤200 mg/dL, LDL-colesterol ≤130 mg/dL, HDL-colesterol ≥35 mg/dL para homens e ≥45 mg/dL para mulheres, e triglicérides ≤200 mg/dL. Foram considerados dislipidêmicos indivíduos com alterações em pelo menos uma destas variáveis.

Os valores de ácido úrico foram considerados normais até 6 mg/dL para mulheres e até 7 mg/dL para homens¹⁹. A determinação da homocisteína foi realizada por cromatografia líquida de alto desempenho. Foram considerados normais valores de homocisteína até 15 mmol/L²⁰. As concentrações de PCR-us e IL-6 foram determinadas

por quimioluminescência (*Immulite, Diagnostic Products Corporation, USA*).

Diagnóstico de DAOP

Este diagnóstico foi estabelecido através da utilização de aparelho de Doppler de onda contínua da marca Imbracios® de 8 mHz. O valor do ITB foi calculado pelo quociente da pressão auscultada nas artérias do tornozelo pela maior pressão obtida nas artérias braquiais. Conforme preconizado pelo TASC II (*Transatlantic Society Consensus*)²¹, foi considerado alterado índice ≤0,90 e >1,40. Analisou-se também o ITB após estratificação em três categorias: ≤0,70, 0,71 a 0,90 e >0,90²².

Análise estatística

As variáveis foram apresentadas como percentuais, valores médios e desvios padrão. Os indivíduos foram estratificados por sexo ou segundo a presença de DAOP, diagnosticada com base nos valores do ITB.

Em análise bruta, verificou-se a existência de associações entre as variáveis mediante emprego do qui-quadrado e das razões de prevalências (RP) por ponto e por intervalo, com 95% de confiança. Utilizaram-se, na comparação dos valores médios de variáveis dos indivíduos, segundo a presença de DAOP (sim ou não) ou categorias do ITB (≤0,70; 0,71-0,90; >0,90), respectivamente, o teste t de Student ou a análise de variância (ANOVA) com correção de Bonferroni.

Empregou-se modelo de regressão de Poisson na obtenção das RP de DAOP, segundo fatores de risco cardiovascular. No modelo inicial, incluíram-se todas as variáveis que, em análise bruta, associaram-se com a presença de DAOP (p<0,150). Uma a uma, foram retiradas aquelas cuja saída não alterou a capacidade de predição do modelo. Adotou-se procedimento semelhante na obtenção dos valores das *odds ratios* em modelo de regressão logística ordenado, segundo categorias do ITB (≤0,70; 0,71-0,90; >0,90). Estimou-se o coeficiente de correlação linear de Pearson para examinar possíveis relações entre os valores de PCR e IL-6. Para complementar esta análise, foram comparadas as médias das concentrações de IL-6 nos tercís de PCR-us por meio de ANOVA. O índice P<0,05 foi considerado significativo.

Utilizou-se, nestas análises, o *software Stata 8.0* (Statacorp, 2004. Stata statistical software release 7.0 College Station, TX Stata Corporation).

RESULTADOS

A média de idade dos 1.038 participantes (54% do sexo feminino) foi 56,8 ($\pm 12,9$) anos. Homens apresentaram valores médios mais elevados de IMC, razão cintura-quadril, pressão arterial, glicemia de jejum, triglicérides, ácido úrico, homocisteína e IL-6 do que as mulheres, as quais tiveram maiores concentrações de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e PCR-us (Tabela 1).

As prevalências de fatores de risco estratificadas por sexo estão na Tabela 2. As prevalências de diabetes, tabagismo, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hiper-homocisteinemia, HDL-colesterol baixo e valores elevados de IL-6 foram maiores nos homens, enquanto que valores altos de LDL-colesterol e PCR-us foram mais frequentes nas mulheres. Quanto à antropometria, homens apresentaram maior frequência de IMC elevado, enquanto obesidade abdominal foi mais prevalente nas mulheres (Tabela 2).

A prevalência de DAOP foi 21,1% (IC95% 18,4-24,1), sem diferença entre os sexos (19,2% vs. 22,7%, $p > 0,05$). Estratificando-se por sexo, as variáveis clínicas daqueles com e sem DAOP comportaram-se de modo similar, sendo os resultados apresentados em conjunto. Indivíduos com DAOP eram, em média, mais velhos do que aqueles sem doença (60,0 vs. 56,0 anos, $p < 0,001$), e tinham maiores valores da pressão arterial sistólica e de homocisteína, mas não de PCR-us ou IL-6 (dados não mostrados em tabela). Logo, foram encontradas maiores prevalências de DAOP no grupo etário mais velho, nos hipertensos e portadores de hiperhomocisteinemia. Não foram detectadas diferenças

entre os estratos com e sem DAOP quanto às demais variáveis (Tabela 3).

Ajustando-se as razões de prevalência de DAOP para as variáveis consideradas, somente tabagismo e hipertensão arterial mantiveram-se independentemente associados à doença (Tabela 4).

Ao estratificar o ITB em três categorias, as associações se mantiveram (dados não mostrados nas Tabelas).

Analisando-se isoladamente indivíduos com ITB $\leq 0,70$, estes eram mais velhos, fumavam o maior número de cigarros/dia e apresentavam valores médios de PCR-us e IL-6 mais elevados. Além disso, tinham maiores médias de pressão sistólica, glicemia de jejum e de 2 horas, triglicérides e homocisteína (Tabela 5). Um percentual de 85% dos indivíduos com ITB $\leq 0,70$ eram hipertensos, 70% apresentavam diabetes e razão cintura-quadril aumentada (dados não mostrados nas Tabelas).

Nas Figuras 1 e 2, apresentam-se gráficos de dispersão dos valores de PCR-us e IL-6 entre indivíduos com e sem DAOP, respectivamente. Foi detectada correlação significativa entre estes valores apenas entre os portadores de DAOP ($r = 0,24$, $p = 0,010$). Quando as concentrações de PCR-us foram estratificadas em tercis (Figuras 3 e 4), apenas nos indivíduos com DAOP, houve diferença significativa entre as concentrações médias de IL-6.

DISCUSSÃO

Neste estudo populacional de nipo-brasileiros, uma prevalência relativamente elevada de DAOP (21,1%) era esperada, considerando o perfil

Tabela 1. Média (DP) de variáveis demográficas, antropométricas, clínicas e bioquímicas, segundo o sexo.

	Homens N=473	Mulheres N=565	Total N=1038	p
Idade (anos)	56,7 (12,9)	56,9(12,4)	56,8(12,6)	0,364
Cigarros por dia*	18,1 (7,5)	16,8(7,7)	17,7(7,6)	0,138
Índice de massa corporal (kg/m ²)	25,2 (3,8)	24,5(3,8)	24,8(3,8)	0,001
Razão cintura-quadril	0,91 (0,06)	0,84(0,07)	0,88(0,08)	<0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	81 (13)	77(13)	79(13)	<0,001
Pressão arterial sistólica (mmHg)	135 (23)	132(25)	133(24)	0,006
Glicose de jejum (mg/dL)*	127 (31)	122 (37)	124 (34)	<0,001
Glicose 2 horas (mg/dL)*	168 (86)	160(69)	164(77)	0,169
Colesterol total (mg/dL)	212 (42)	217 (43)	215 (43)	0,030
Triglicérides (mg/dL)*	279 (244)	199 (139)	232(197)	<0,001
HDL-colesterol (mg/dL)*	49 (12)	52 (10)	51 (11)	<0,001
LDL-colesterol (mg/dL)	127 (38)	133 (380)	130 (38)	0,009
Homocisteína (mg/dL)*	13,1 (7,5)	9,9 (4,1)	11,4 (6,1)	<0,001
Proteína C reativa (mg/L)*	1,6 (1,7)	1,9 (1,8)	1,8 (1,8)	0,015
Ácido úrico (mg/L)*	7,0 (1,8)	5,3 (1,3)	6,1 (1,8)	<0,001
IL-6 (pg/dL)*	1,19 (0,94)	1,03 (1,08)	1,10 (1,02)	0,003

*Valores transformados em logaritmo para análise.

Tabela 2. Prevalências de fatores de risco cardiovascular na população nipo-brasileira, segundo o sexo.

		Masculino		Feminino		Valor de p
		N	%	N	%	
Idade	≤60 anos	284	60,0	335	59,3	0,806
	<60 anos	189	40,0	230	40,7	
Tabagismo	Não	218	46,2	499	88,8	<0,001
	Sim (passado)	91	19,3	39	6,9	
	Sim (atual)	163	34,5	24	4,3	
Obesidade central	Não	350	74,3	153	27,1	<0,001
	Sim	121	25,7	411	72,9	
IMC (kg/m ²)	<23	131	27,8	213	37,7	0,001
	23,0 a 24,9	107	22,6	130	23,0	
	≥25	234	49,6	222	39,3	
Hipertensão arterial	Não	250	52,8	317	56,1	0,295
	Sim	223	47,2	248	43,9	
Tolerância à glicose	Normal	16	3,4	42	7,5	0,008
	GJA	170	35,9	207	36,7	
	TGD	104	22,0	136	24,1	
	DM	183	38,7	179	31,7	
Hipercolesterolemia	Não	189	40,0	203	35,9	0,182
	Sim	284	60,0	362	64,1	
HDL baixo	Não	395	83,5	514	91,0	<0,001
LDL aumentado	Sim	78	16,5	51	9,0	0,002
	Não	269	56,9	267	47,3	
Hipertigliceridemia	Sim	204	43,1	298	52,7	<0,001
	Não	131	27,7	236	41,8	
	Sim	342	72,3	329	58,2	
Homocisteína	≤ 15 mg/dL	286	77,3	414	92,2	<0,001
	> 15 mg/dL	84	22,7	35	7,8	
Hiperuricemia	Não	216	45,7	139	24,6	<0,001
	Sim	257	54,3	426	75,4	
PCR-us (mg/L)	0,00-0,07	184	38,9	197	34,9	0,044
	0,08-0,18	163	34,5	177	31,3	
	0,19-0,99	126	26,6	191	33,8	
IL6 (pg/dL)	0,00-0,73	33	25,0	66	42,0	0,005
	0,74-1,10	42	31,8	46	29,3	
	1,10-9,3	57	43,2	45	28,7	

cardiometabólico desfavorável previamente descrito^{11-13,23}. Apesar de maiores valores médios e frequências de fatores de risco entre os homens, a prevalência de DAOP foi semelhante entre os sexos. Em outras populações de alto risco cardiovascular, cifras semelhantes de DAOP foram observadas. O programa US PARTNERS, desenhado para estudar a prevalência de DAOP e outras doenças cardiovasculares, encontrou prevalência de DAOP de 29% em indivíduos >70 anos ou com idade >50 anos com comorbidades (diabetes e tabagismo)²⁴. O POPADAD, avaliando 8.000 indivíduos diabéticos com idade ≥40 anos, encontrou prevalência de DAOP de 20,1%²⁵.

No nosso meio, estudo multicêntrico sobre prevalência de DAOP, conduzido na população geral de 72 centros urbanos (n=1.170), encontrou prevalência de apenas 10,5%. Vale ressaltar que a faixa etária era mais baixa (≥18 anos) e que aquela amostra melhor representava a população brasileira por não incluir indivíduos geneticamente homogêneos, nem de alto risco cardiovascular²⁶. Publicações do nosso grupo comprovam ser os nipo-brasileiros de alto risco com base nas cifras de obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemias^{11-13,23}.

Encontramos associação significativa da DAOP com dois fatores de risco clássicos: tabagismo e

Tabela 3. Número, porcentagem e razões de prevalências (intervalos com 95% de confiança) de categorias de variáveis demográficas e clínicas de nipo-brasileiros, estratificados segundo a presença de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP).

		Com DAOP n=219		Sem DAOP n=819		Total n=1038		Qui- quadrado	RP	IC95%
		N	%	N	%	N	%			
Sexo	Feminino	128	22,7	437	77,3	565	100	1,80	1	
	Masculino	91	19,2	382	80,8	473	100		0,85	0,67-1,08
Idade	≤60 anos	110	17,8	509	82,2	619	100	10,2	1	
	>60 anos	109	26,0	310	74,0	419	100		1,46	1,16-1,85
Tabagismo	Não	150	20,9	567	79,1	717	100	0,39	1	
	Sim (passado)	38	20,3	149	79,7	187	100		0,97	0,71-1,33
	Sim (atual)	30	23,1	100	76,9	130	100		1,10	0,78-1,56
Razão cintura-quadril elevada	Não	101	20,1	402	79,9	503	100	0,57	1	
	Sim	117	22,0	415	78,0	532	100		1,10	0,86-1,39
Índice de massa corporal (kg/m ²)	<23	76	22,1	268	77,9	344	100	3,10	1	
	23,0 a 24,9	57	24,1	180	75,9	237	100		1,09	0,81-1,47
	≥25	85	18,6	371	81,4	456	100		0,84	0,64-1,11
Hipertensão arterial	Não	101	17,8	466	82,2	567	100	8,1	1	
	Sim	118	25,1	353	74,9	471	100		1,41	1,11-1,78
Tolerância à glicose	Normal	8	13,8	50	86,2	58	100	4,40	1	
	GJA	73	19,4	304	80,6	377	100		1,40	0,71-2,76
	TGD	59	24,6	181	75,4	240	100		1,78	0,90-3,52
	DM	79	21,8	283	78,1	362	100		1,58	0,81-3,10
Hipercolesterolemia	Não	81	20,7	311	79,3	392	100	0,07	1	
	Sim	138	21,4	508	78,6	646	100		1,03	0,81-1,32
HDL baixo	Não	190	20,9	719	79,1	909	100	0,17	1	
	Sim	29	22,5	100	77,5	129	100		1,08	0,72-1,52
LDL elevado	Não	112	20,9	424	79,1	536	100	0,03	1	
	Sim	107	21,3	395	78,7	502	100		1,02	0,81-1,29
Hipertrigliceridemia	Não	76	20,7	291	79,3	367	100	0,05	1	
	Sim	143	21,3	528	78,7	671	100		1,03	0,80-1,32
PCR-us ² (mg/L)	0,00-0,07	72	18,9	309	81,1	381	100	0,38	1	
	0,08-0,18	62	18,2	279	81,8	341	100		0,96	0,71-1,31
	0,19-0,99	64	20,1	255	79,9	319	100		1,06	0,78-1,44
Homocisteína (mg/dL)	≤15	140	20,0	560	80,0	700	100	5,36	1	
IL-6 ² (pg/dL)	>15	35	29,4	84	70,6	119	100	2,59	1,47	1,07-2,02
	0,00-0,73	35	35,4	64	64,6	99	100		1	0,93-1,87
	0,74-1,10	41	46,6	47	53,4	88	100		1,32	0,86-1,73
	1,10-9,3	44	43,1	58	56,9	102	100		1,22	

*Valores transformados em logaritmo para teste estatístico; RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

hipertensão arterial. Com relação aos biomarcadores (não clássicos) PCR-us e IL-6, seus valores se apresentaram mais elevados naqueles com doença mais avançada (ITB ≤0,70). Esse grupo de nipo-brasileiros apresentou o pior perfil cardiometabólico. Apesar do pequeno número de indivíduos neste subgrupo (n=20), diferenças estatisticamente significantes foram detectadas. Vale ressaltar que correlação significativa entre os valores de PCR e IL-6 só foi detectada nos portadores de DAOP (Figura 2). Coerente com este achado, foi o aumento significativo das concentrações de IL-6 nos tercís de PCR (Figura 4).

Tzoulaki et al., avaliando 1592 tabagistas, com idade entre 55 e 74 anos, encontraram prevalência de 23% de DAOP assintomática e observaram aumento dos valores de IL-6 concomitante à queda no ITB no acompanhamento de 5 e 12 anos destes pacientes²⁷. Seus achados são coerentes com a hipótese de que há acentuação do estado pró-inflamatório concomitante com o agravamento da doença. De modo semelhante, encontramos relação entre gravidade da DAOP e valores dos marcadores inflamatórios. Porém, é sabido que o tabagismo influencia os valores de IL-6 e PCR²⁸. Os níveis de IL6 e PCR se associam ao uso cumulativo do tabaco (anos/maço) e, também,

nos ex-usuários, ao tempo livre de tabagismo²⁹. Signorelli et al. também encontraram valores de IL-6 elevados em 20 pacientes não tabagistas, com média de ITB de 0,72 ($p < 0,001$)³⁰.

Os mesmos achados foram descritos por Danielsson et al., analisando cinco grupos de pacientes: portadores de claudicação intermitente e isquemia crítica, ambos com e sem diabetes e grupo

Tabela 4. Razões de prevalências (RP) de DAOP e respectivos intervalos com 95% de confiança (IC95%) em nipo-brasileiros, segundo a presença de variáveis selecionadas (modelo inicial e final).

Variável	Modelo inicial		Modelo ajustado		
	RP	IC95%	RP	IC95%	
Sexo	Feminino	1	1		
	Masculino	0,66	0,42-1,02	0,66	0,44-1,01
Idade	≤60 anos	1	1		
	>60 anos	0,98	0,71-1,36	0,94	0,69-1,23
Tabagismo	Não	1	1		
	Sim (passado)	1,45	0,91-2,31	1,44	0,92-2,33
	Sim (atual)	2,14	1,32-3,50	2,16	1,34-3,48
Hipertensão arterial	Não	1	1		
	Sim	1,61	1,12-2,31	1,56	1,12-2,22
Tolerância à glicose	Normal	1			
	GJA	0,67	0,38-1,21	0,71	0,40-1,32
	TGD	0,76	0,42-1,38	0,65	0,43-1,44
	DM	0,66	0,37-1,17	0,65	0,39-1,23
Homocisteína (mg/dL)	≤15	1	1		
	>15	1,25	0,88-1,77	1,26	0,89-1,78
PCR-us# (mg/L)	0,00-0,07	1	1		
	0,08-0,18	0,62	0,35-1,10	0,77	0,52-1,14
IL-6# (pg/dL)	0,19-0,99	0,72	0,40-1,30	0,97	0,66-1,41
	0,00-0,73	1	0,70-2,26	1	0,76-1,05
	0,74-1,10	1,26		0,88	
	1,10-9,3	1,09	0,60-1,98	0,91	0,88-1,18

*Valores transformados em logaritmo para teste estatístico.

Tabela 5. Valores médios e do desvio padrão (DP) de variáveis demográficas, antropométricas e clínicas de nipo-brasileiros, segundo valores do índice tornozelo-braquial.

Variável	Índice tornozelo-braquial			Estatística F (Anova)	p
	≤0,70	0,71-0,90	>0,90		
Idade (anos)	65,1 (12,7)	59,3 (13,2)	56,0 (12,3)	10,14	<0,001
Número de cigarros/dia*	22,5 (6,1)	17,9 (6,7)	17,3 (7,8)	1,99	0,141
Perímetro da cintura (cm)	86,0 (10,3)	82,5 (9,4)	84,2 (10,5)	2,56	0,078
Razão cintura-quadril	0,91 (0,08)	0,87 (0,07)	0,88 (0,08)	3,06	0,047
IMC (kg/m ²)	25,2 (4,8)	24,4 (3,7)	24,9 (3,8)	1,34	0,263
PAD (mm/Hg)	85,2 (11,7)	79,7 (13,9)	79,1 (13,2)	2,09	0,125
PAS (mm/Hg)	151,3 (23,0)	137,6 (27,5)	131,0 (23,4)	9,86	<0,001
Glicemia de jejum (mg/dL)*	148,0 (49,1)	120,5 (28,3)	124,9 (35,2)	6,56	0,002
Glicemia de 2 horas (mg/dL)*	239,2 (115,9)	164,1 (70,4)	162,2 (77,0)	7,45	0,001
Colesterol total (mg/dL)	209,3 (31,2)	214,3 (40,8)	214,8 (43,1)	0,17	0,840
HDL (mg/dL)*	49,5 (10,8)	50,4 (10,2)	51,4 (11,7)	0,65	0,523
LDL (mg/dL)	126,1 (26,5)	130,0 (38,8)	130,6 (38,1)	0,15	0,864
Triglicérides (mg/dL)*	282,0 (226,1)	227,3 (185,1)	231,4 (199,7)	1,09	0,336
PCR*(mg/L)	0,21 (0,23)	0,18 (0,16)	0,18 (0,18)	0,21	0,813
IL6*(pg/dL)	1,25 (0,64)	0,98 (0,50)	1,17 (1,27)	0,74	0,478
Homocisteína*	12,3 (5,8)	12,2 (6,5)	11,1 (6,0)	3,48	0,031

*Valores transformados em logaritmo para teste estatístico.

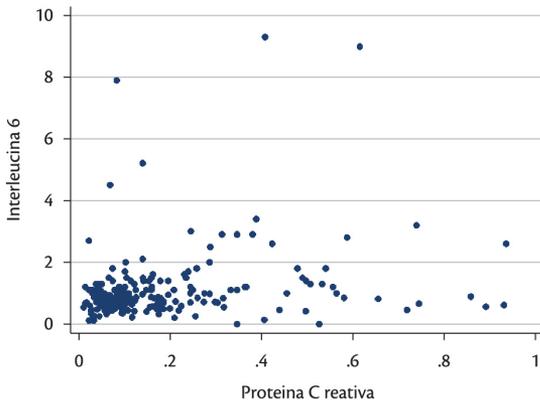


Figura 1. Correlação entre valores de PCR e IL-6 em indivíduos sem DAOP. $r=0,04$ ($p=0,624$).

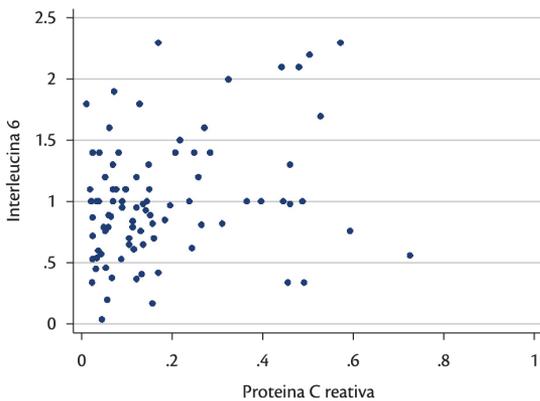


Figura 2. Correlação entre valores de PCR e IL-6 em indivíduos com DAOP. $r=0,24$ ($p=0,010$).

controle. Em análise ajustada para múltiplos fatores, encontraram relação dos marcadores inflamatórios (IL-6 e PCR-us) apenas com isquemia crítica. Os autores concluíram que a relação depende da gravidade da DAOP, independentemente da presença de outros fatores de risco³¹.

A relação entre os marcadores inflamatórios e a gravidade da DAOP também foi avaliada no território carotídeo. Não foi detectada associação entre IL-6 e PCR-us com aterosclerose subclínica avaliada em 1.111 indivíduos com espessamento miointimal carotídeo³², achado semelhante ao nosso, uma vez que não encontramos relação entre marcadores inflamatórios naqueles com DAOP em fase inicial. Entretanto, relação positiva foi encontrada entre estenose carotídea ($\geq 25\%$) e PCR-us. Estes autores também não encontraram relação entre o marcador e a hiperplasia miointimal carotídea, sugerindo ser a PCR-us um marcador de doença mais avançada³³.

Os mesmos achados foram observados no território coronariano. Estudo de caso controle, envolvendo

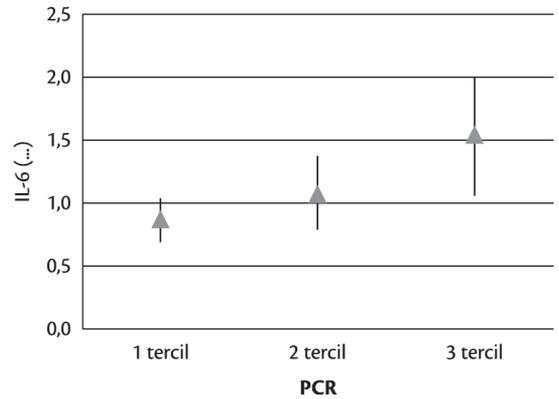


Figura 3. Valores de IL-6 segundo tercis de PCR em indivíduos sem DAOP. ($p=0,658$).

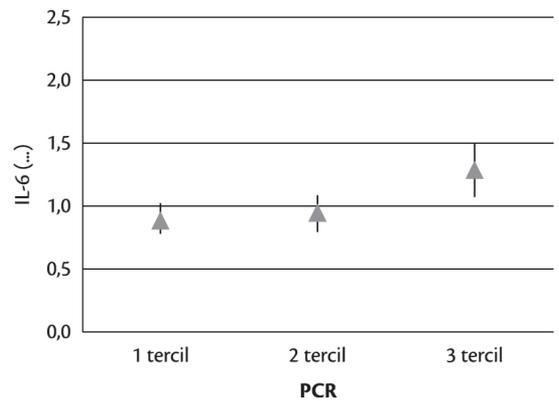


Figura 4. Valores de IL-6 segundo tercis de PCR em indivíduos com DAOP. ($p=0,004$).

926 homens com idade entre 50 e 59 anos, encontrou níveis aumentados de IL6 e PCR no início do estudo naqueles que, durante acompanhamento de cinco anos, evoluíram com infarto ou morte súbita. Os pacientes que apresentaram apenas quadro anginoso na evolução apresentavam níveis normais desses marcadores no início do estudo. Ainda, o risco relativo de infarto e morte aumentou conforme o aumento dos valores de IL6³⁴.

Outro estudo prospectivo, analisando a associação entre de IL-6 e mortalidade em 718 pacientes com doença coronariana, mostrou que os níveis séricos de IL-6 eram significativamente mais elevados, no início do estudo, nos pacientes que morriam por doença coronariana durante acompanhamento de 2,3 anos. O valor de IL-6 se mostrou associado à mortalidade cardiovascular com uma razão de risco de 2,04 (IC 95% 1,34-3,68). Os achados dão suporte à hipótese de que processo inflamatório crônico subclínico tem papel no prognóstico da doença aterosclerótica, sinalizando pacientes com

pioir evolução³⁵. Concordantemente, Biasucci et al., avaliando portadores de angina instável, encontraram aumento nos níveis de IL-6 após internação naqueles que evoluíram com complicação da doença³⁶.

Nossos achados estão coerentes com a revisão da literatura. As concentrações de IL-6 e PCR-us parecem refletir a intensidade da inflamação oculta na placa aterosclerótica, podendo determinar a vulnerabilidade desta à ruptura e, conseqüentemente, a gravidade da doença³⁷.

Apesar de limitações decorrentes do delineamento transversal, que nos impede de assegurar relações do tipo causa-efeito, a fortaleza do nosso estudo está na base populacional e na homogeneidade da população investigada.

Em suma, nossos dados sugerem existir uma relação entre aterosclerose nas artérias periféricas e marcadores inflamatórios, e que esta sinaliza para a gravidade da doença. Na DAOP, pacientes com doença avançada podem ser pouco sintomáticos ou assintomáticos, se apresentarem pouca ou nenhuma atividade, como no caso dos pacientes acamados. O mesmo pode acontecer na doença aterosclerótica nos territórios cerebral e coronariano. A sinalização destes doentes com doença avançada é de grande valia, merecendo a hipótese ser testada em estudos prospectivos, uma vez que esta informação pode auxiliar no mapeamento de pacientes com prognóstico mais desfavorável da doença aterosclerótica e no planejamento terapêutico mais agressivo.

■ REFERÊNCIAS

1. Ablj H, Meinders A. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med.* 2002;13(7):412-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0953-6205\(02\)00132-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0953-6205(02)00132-2). PMID:12384129
2. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101(15):1767-72. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.15.1767>. PMID:10769275
3. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al, and the Centers for Disease Control and Prevention, and the American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45>. PMID:12551878
4. Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation.* 2003;108(16):1930-2. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000096055.62724.C5>. PMID:14530191
5. Sun H, Koike T, Ichikawa T, et al. C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance. *Am J Pathol.* 2005;167(4):1139-48. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61202-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61202-3). PMID:16192648
6. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* 2000;148(2):209-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00463-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00463-3). PMID:10657556
7. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25, Suppl 2):S49-73. <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>. PMID:24222018.
8. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al, and the Centers for Disease Control and Prevention, and the American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45>. PMID:12551878
9. Fowers FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;38(9901):1329-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0).
10. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 1992;326(6):381-6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199202063260605>. PMID:1729621
11. Lerario DD, Gimeno SG, Franco LJ, Lunes M, Ferreira SRG. [Weight excess and abdominal fat in the metabolic syndrome among Japanese-Brazilians]. *Rev Saude Publica.* 2002;36(1):4-11. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102002000100002>. PMID:11887223
12. Gimeno SG, Ferreira SR, Franco LJ, Hirai AT, Matsumura L, Moisés RS. Prevalence and 7-year incidence of Type II diabetes mellitus in a Japanese-Brazilian population: an alarming public health problem. *Diabetologia.* 2002;45(12):1635-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-002-0963-x>. PMID:12488952
13. Siqueira AFA, Franco LJ, Gimeno SGA, et al, and the JBDSG. Macrovascular disease in a Japanese-Brazilian population of high prevalence of metabolic syndrome: associations with classical and non-classical risk factors. *Atherosclerosis.* 2007;195(1):160-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.012>. PMID:17064712
14. Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan, Japan Society for the Study of Obesity (JASO). New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J.* 2002;66(11):987-92.
15. International Diabetes Institute, Regional Office of the Western Pacific Region – WPRO, World Health Organization – WHO, International Association for the Study of Obesity – IASO, International Obesity Task Force. *The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment.* Melbourne: Health Communications Australia Pty; 2000. www.wpro.who.int/nutrition. Acessado: 10/01/2014.
16. U.S. Department of Health and Human Services. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.* Bethesda: NIH Publications; 2004. (NIH Publication, no. 04-5230). www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf. Acessado: 10/01/2014.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl. 1):S11-S61.
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 Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>. PMID:11368702
19. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450-61. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050373>. PMID:16339094
 20. Garofolo L, Barros N Jr, Miranda F Jr, D'Almeida V, Cardien LC, Ferreira SR. Association of increased levels of homocysteine and peripheral arterial disease in a Japanese-Brazilian population. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;34(1):23-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.02.008>. PMID:17482486
 21. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, and the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45(1, Suppl S):S5-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>. PMID:17223489
 22. McDermott MM, Green D, Greenland P, et al. Relation of levels of hemostatic factors and inflammatory markers to the ankle brachial index. *Am J Cardiol*. 2003;92(2):194-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00537-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00537-X). PMID:12860223
 23. Ferreira SRG, Almeida-Pittito B, and the Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. Reflexão sobre a imigração japonesa no Brasil sob o ângulo da adiposidade corporal. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):175-82. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000200009>. PMID:19466210
 24. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317-24. PMID:11560536
 25. Elhadd T, Robb R, Jung R, Stonebrigde P, Belch J. Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. *Pract Diab Int*. 1999;16(6):163-6. <http://dx.doi.org/10.1002/pdi.1960160605>.
 26. Makdisse M, Pereira AC, Brasil DP, et al, and the Hearts of Brazil Study and Peripheral Arterial Disease Committee of the Brazilian Society of Cardiology/Funcon. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6):370-82. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2008001800008>. PMID:19142364
 27. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 2005;112(7):976-83. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.513085>. PMID:16087797
 28. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103(16):2055-9. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.103.16.2055>. PMID:11319194
 29. Sunyer J, Forastiere F, Pekkanen J, et al, and the AIRGENE Study Group. Interaction between smoking and the interleukin-6 gene affects systemic levels of inflammatory biomarkers. *Nicotine Tob Res*. 2009;11(11):1347-53. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntp144>. PMID:19828434
 30. Signorelli SS, Mazzarino MC, Di Pino L, et al. High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNFalpha), adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after a treadmill test. *Vasc Med*. 2003;8(1):15-9. <http://dx.doi.org/10.1191/1358863x03vm4660a>. PMID:12866607
 31. Danielsson P, Truedsson L, Eriksson K-F, Norgren L. Inflammatory markers and IL-6 polymorphism in peripheral arterial disease with and without diabetes mellitus. *Vasc Med*. 2005;10(3):191-8. <http://dx.doi.org/10.1191/1358863x05vm6170a>. PMID:16235772
 32. Chapman CM, Beilby JP, McQuillan BM, Thompson PL, Hung J. Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2004;35(7):1619-24. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000130857.19423.ad>. PMID:15155967
 33. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, 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. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000034543.78801.69>. PMID:12377746
 34. Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, et al, and the PRIME Study Group. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(7):1255-61. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000079512.66448.1D>. PMID:12775578
 35. Su D, Li Z, Li X, et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:726178. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/726178>. PMID:23818744
 36. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999;99(16):2079-84. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.99.16.2079>. PMID:10217645
 37. Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2003;1(1):65-70. <http://dx.doi.org/10.2174/1570161033386727>. PMID:15320854

Correspondência

Luciana Garofolo

Rua Dr. Rafael de Barros, 497

CEP 04003-040 – São Paulo (SP), Brasil

Tel: +55 (11) 999039505 / +55 (11) 38873271

Fax: +55 (11) 38870868

E-mail: lgarofolo@ig.com.br

Informações sobre os autores

LG é Doutora em Ciência Cirúrgica Interdisciplinar, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil.

SRGF é Professora da Faculdade de Ciências Públicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil.

FMJ é Professor Titular em Cirurgia Vasculiar, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil.

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: LG, SRGF

Análise e interpretação dos dados: LG, SRGF

Coleta de dados: LG, SRGF

Redação do artigo: LG, SRGF

Revisão crítica do texto: SRGF, FMJ

Aprovação final do artigo*: LG, SRGF, FMJ

Análise estatística: LG, SRGF

Responsabilidade geral do estudo: LG

Informações sobre financiamento: FAPESP.

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao *J Vasc Bras*.