

Estudo dos Fatores de Risco Associados à Arteriopatia Periférica em Nipo-brasileiros de Bauru (SP)

Study of Risk Factors Associated with Peripheral Arteriopathy in Japanese-Brazilians from Bauru (SP)

Luciana Garofolo¹, Sandra Roberta G. Ferreira², Fausto Miranda Junior³

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)¹; Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo (USP)²; Departamento de Cirurgia - Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)³, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: As patologias cardiovasculares são a maior causa de morbimortalidade nos países desenvolvidos e emergentes. Sua principal etiologia, a aterosclerose, é doença disseminada acometendo os territórios coronariano, cerebral e periférico. A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), além de suas consequências *per se*, sinaliza o acometimento do território coronariano. Portanto, seu melhor conhecimento permite tratamento adequado, retardando complicações locais e à distância, diminuindo o custo para o sistema de saúde.

Objetivo: Este estudo estima a porcentagem de DAOP em nipo-brasileiros de Bauru (SP), reconhecidos pela alta prevalência de distúrbios metabólicos, como hipertensão arterial (43%), diabetes melito (33%) e hipercolesterolemia (60%), e analisa a associação com biomarcadores de risco.

Métodos: Este estudo transversal populacional avaliou 1.330 nipo-brasileiros de ambos os sexos com idade ≥ 30 anos que foram submetidos a exame físico completo, medidas antropométricas, exames laboratoriais e índice tornozelo-braço (ITB). Participantes com ITB $\leq 0,90$ foram diagnosticados como portadores de DAOP. Após aplicação dos critérios de exclusão, 1.038 indivíduos integraram a análise. Empregou-se regressão de Poisson para análise das associações com DAOP.

Resultados: A idade média foi 56,8 anos e a porcentagem de DAOP foi 21,1%, igual entre os sexos. DAOP associou-se com tabagismo (RP 2,16 [1,33-3,48]) e hipertensão arterial (RP 1,56 [1,12-2,22]).

Conclusão: A porcentagem de DAOP nos nipo-brasileiros foi semelhante à de outras populações de perfil cardiometabólico desfavorável (US PARTNERS e POPADAD). A associação independente de DAOP com tabagismo e hipertensão, mas não com outros clássicos fatores de risco, pode depender das frequências muito elevadas dos distúrbios metabólicos nessa população. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(2):143-150)

Palavras-chave: Fatores de risco; Arteriopatia periférica; Migração; Aterosclerose; Diabetes mellitus; Doença das coronárias.

Abstract

Background: Cardiovascular diseases are the major cause of morbidity and mortality in developed and emerging countries. Their main etiology, atherosclerosis, is a disseminated disease that affects the coronary, cerebral and peripheral territories. The peripheral arterial disease (PAD), as well as its consequences, indicates the involvement of the coronary territory. Therefore, its better understanding enables proper treatment, delaying local and long-term complications, reducing the cost to the health system.

Objective: This study estimates the percentage of PAD in Japanese-Brazilians from Bauru (SP), recognized by the high prevalence of metabolic disorders such as hypertension (43%), diabetes mellitus (33%) and hypercholesterolemia (60%), and examines the association with risk biomarkers.

Methods: This cross-sectional population study evaluated 1,330 Japanese-Brazilians of both genders aged ≥ 30 who underwent a complete physical examination, anthropometric measurements, laboratory tests and ankle-brachial index (ABI). Participants with ABI ≤ 0.90 were diagnosed as having PAD. After applying the exclusion criteria, 1,038 individuals were part of the analysis. We used Poisson regression to analyze associations with PAD.

Results: The mean age was 56.8 years and the percentage of PAD was 21.1%, equal among the genders. PAD was associated with smoking (PR 2.16 [1.33 to 3.48]) and hypertension (PR 1.56 [1.12-2.22]).

Conclusion: The percentage of PAD in Japanese-Brazilians was similar to other populations of adverse cardiometabolic profile (US PARTNERS and POPADAD). The independent association of PAD with smoking and hypertension, but not with other classical risk factors, may depend on the very high frequencies of metabolic disorders in this population. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(2):143-150)

Keywords: Risk factors; Peripheral arterial disease; Migration; Atherosclerosis; Diabetes mellitus; Coronary diseases.

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

Correspondência: Luciana Garofolo •

Rua Dr. Rafael de Barros, 497, Paraíso. CEP 04003-040, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: lgarofolo@ig.com.br, garofolo@unifesp.br

Artigo recebido em 30/05/13; revisado em 13/10/13; aceito em 16/10/13.

DOI: 10.5935/abc.20140018

Introdução

Apesar das mudanças no estilo de vida e crescente arsenal terapêutico, as doenças cardiovasculares continuam sendo a maior causa de morbimortalidade em países desenvolvidos e emergentes. Dados do Ministério da Saúde mostraram que elas são a principal causa de morte no Brasil, tendo sido responsáveis, em 2006, por 29,4% dos óbitos no país, enquanto as neoplasias foram 15,1%¹.

A DAOP (doença arterial obstrutiva periférica) de etiologia aterosclerótica é cada vez mais prevalente na sociedade moderna devido, em parte, ao aumento da expectativa de vida, acometendo 202 milhões de indivíduos no mundo em 2010. 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 renda². O crescente interesse no diagnóstico precoce da DAOP vem ocorrendo não apenas pelo aumento de sua prevalência associado ao envelhecimento da população, mas também por estar relacionada à doença aterosclerótica em outros territórios, como coronariano e cerebral³.

Sendo doença de evolução crônica, os recursos necessários para tratamento são altos. Na população norte-americana, o custo estimado por ano foi de 5.955 dólares por paciente com DAOP⁴.

Além disso, a progressão da DAOP associa-se à da coronariopatia. Foi observado aumento no risco de eventos cardiovasculares de 2,8 vezes em três anos em portadores de DAOP comparados àqueles sem doença³. Estudo conduzido em pacientes submetidos a angiografia coronariana encontrou concomitância entre DAOP e doença coronariana em 90,7% dos pacientes⁵.

Imigrantes de origem japonesa nas Américas apresentam taxas elevadas de diabetes melito e outros distúrbios metabólicos⁶. Acredita-se que a exposição ao ambiente ocidental deva ter exacerbado uma tendência genética de acumular gordura corporal, aumentando o risco cardiovascular. Populações geneticamente homogêneas, com perfil cardiometabólico desfavorável, representam uma oportunidade para se estudar a DAOP, bem como outras manifestações do processo aterosclerótico e sua relação com os fatores de risco^{6,7}.

Diante desse cenário, justifica-se o interesse de estudo, nessa população, dos fatores de risco tradicionais e não tradicionais para a DAOP, que são semelhantes aos da doença coronariana, permitindo melhor tratamento da doença, retardando complicações e reduzindo o custo para o sistema de saúde.

Métodos

Este estudo de delineamento transversal foi baseado em população nipo-brasileira residente em Bauru (SP). Os dados utilizados nesta análise pertencem à segunda fase do estudo matriz conduzido em 2000. Indivíduos de ambos os sexos, com idade ≥ 30 anos, de origem nipônica de primeira e segunda gerações, foram convidados a participar. Detalhes metodológicos foram previamente descritos⁷. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional, e

o consentimento foi assinado por todos os participantes. O total de 1.330 indivíduos, que correspondeu a um terço da população nipônica local, aceitou participar do estudo, sendo entrevistados com questionários padronizados sobre o estado clínico (tabagismo e história de doenças prévias) e nutricional. Foram agendados para exame clínico (incluindo medidas antropométricas, de pressão arterial e índice de Doppler tornozelo-braço - ITB) e coleta de sangue. Os critérios de exclusão para a presente análise foram dados incompletos dos questionários e da avaliação clínico-laboratorial (255 participantes), ITB $> 1,40$ (um participante) e concentração de proteína C reativa (PCR-us) > 10 mg/L (36 participantes). Dessa forma, 1.038 indivíduos foram analisados.

Peso (balança Filizola®) e altura foram obtidos com o mínimo de roupa e sem sapatos para o cálculo do índice de massa corpórea (IMC)⁸. A circunferência da cintura⁸ foi medida com fita métrica não distensível, no ponto médio entre a última costela flutuante e a crista ilíaca, em plano paralelo ao chão, e a do quadril na altura dos glúteos, passando pela sínfise púbica. A razão cintura-quadril⁹ foi obtida pelo quociente entre essas circunferências. Para diagnóstico de obesidade e obesidade central empregaram-se os valores preconizados pela Japan Society for the Study of Obesity⁸ e, para a razão cintura-quadril, os da Organização Mundial da Saúde⁹.

A pressão arterial foi medida em aparelho automático (Omron HEM-712C, Omron Health Care, EUA) após cinco minutos na posição sentada. Foi considerado como valor final de pressão sistólica e diastólica a média das duas últimas medidas. Hipertensão arterial foi diagnosticada naqueles com valores pressóricos $> 140 \times 90$ mmHg ou que referiram tratamento medicamentoso¹⁰.

Após jejum de 12 horas e rastreamento prévio com glicemia capilar, os participantes foram submetidos a teste oral de tolerância à glicose com 75 g. Além daqueles que referiram tratamento medicamentoso, foram diagnosticados como diabéticos os que atendiam aos critérios da American Diabetes Association (ADA)¹¹. Dessa forma, participantes com glicemia de jejum < 100 mg/dL e duas horas após sobrecarga < 140 mg/dL foram considerados normais. Aqueles com glicemia de jejum entre 100-125 mg/dL e de duas horas < 140 mg/dL foram considerados portadores de glicemia de jejum alterada (GJA). Tolerância à glicose diminuída (TGD) foi diagnosticada quando a glicemia de jejum era ≥ 100 mg/dL, porém com glicemia após sobrecarga entre 140-199 mg/dL. Diabetes foi diagnosticado por glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou pós-sobrecarga ≥ 200 mg/dL.

Para diagnóstico de dislipidemias foram empregados os critérios do Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program - Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III)¹². Foram considerados normais quanto ao perfil lipídico os 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 aqueles com alteração em pelo menos um desses parâmetros.

Concentrações de ácido úrico até 6 mg/dL para mulheres e até 7 mg/dL para homens foram consideradas normais¹³. Para homocisteína, o valor de corte foi de 15 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁴; para PCR-us, o valor de corte foi correspondente à mediana da população, o valor de 1,1 mg/L.

Glicose plasmática e lipoproteínas foram determinadas por meio de métodos enzimáticos. A determinação da homocisteína baseou-se na metodologia descrita por Pfeiffer e cols.¹⁵. As concentrações de PCR foram determinadas por quimioluminescência.

Diagnóstico de DAOP

Esse diagnóstico foi realizado com a 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 *Transatlantic Society Consensus*¹⁶, foi considerado alterado índice $\leq 0,9$ e $> 1,40$. Assim, diagnosticou-se DAOP no participante que apresentasse índice $\leq 0,9$ em pelo menos uma das artérias analisadas (tibial posterior ou dorsal do pé) e em uma das extremidades.

Análise estatística

Os dados são apresentados em porcentagem ou médias e desvios-padrão. Os participantes foram estratificados segundo a presença de DAOP ou de acordo com os valores do ITB ($\leq 0,70$; $0,71-0,90$; $\geq 0,90$)¹⁷.

As frequências foram comparadas pelo qui-quadrado, e as razões de prevalência (RP) são apresentadas por ponto e intervalo com 95% de confiança. Na comparação de médias foi usado o teste *t* de Student ou a análise de variância complementada de Bonferroni.

Empregou-se o modelo de regressão de Poisson na obtenção das RP de DAOP segundo os fatores de risco. No modelo inicial, incluíram-se todas as variáveis que na análise bruta associaram-se à DAOP com $p < 0,15$. Uma a uma foram sendo retiradas do modelo, considerando as estatísticas de máxima verossimilhança. Adotou-se procedimento semelhante na obtenção dos valores das *odds ratios* na análise de regressão logística ordenada, segundo os valores do ITB ($\leq 0,70$; $0,71-0,90$; $\geq 0,90$).

Nas análises foi usado o *software* Stata 8.0 (Statacorp, 2004. Stata statistical software release 7.0 College Station, TX Stata Corporation). Valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

A média de idade dos 1.038 participantes (46% do sexo masculino) foi 56,8 ($\pm 12,9$ anos). Os homens apresentaram valores mais elevados de IMC, razão cintura-quadril, pressão arterial, glicemia de jejum, triglicérides, ácido úrico e homocisteína, enquanto as mulheres tiveram maiores concentrações de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e PCR (Tabela 1).

A população total apresentou alta porcentagem de obesidade abdominal (51,4%), hipertensão arterial (45,4%), diabetes melito (34,9%), hipercolesterolemia (62,2%), aumento

de LDL-colesterol (48,4%) e aumento de triglicérides (64,3%). As porcentagens de fatores de risco estratificadas por sexo estão na Tabela 2. Especialmente entre os homens, observou-se elevada frequência de tabagismo ($p = 0,01$). A de hipertensão arterial não diferiu entre os sexos. Quanto aos distúrbios de tolerância à glicose, a porcentagem de DM foi significativamente maior nos homens (38,7% versus 31,7%, $p = 0,008$). Estes também apresentaram mais frequentemente hipertrigliceridemia, HDL-colesterol baixo, hiperuricemia e hiper-homocisteinemia, mas valores altos de LDL-colesterol e PCR-us foram mais frequentes nas mulheres.

A porcentagem de DAOP foi de 21,1% (IC95% 18,4-24,1; $n = 219$) sem diferença entre os sexos (19,2% versus 22,7%). Estratificando-se por sexo, os resultados de participantes com e sem DAOP mantiveram o mesmo padrão, sendo, portanto, apresentados em conjunto. A média de idade dos participantes com DAOP foi maior comparada à daqueles sem doença (60 versus 56 anos, $p < 0,001$).

Cerca de 53% dos portadores de DAOP eram hipertensos e sua média de pressão sistólica foi estatisticamente maior que naqueles sem a doença (dado não mostrado). Da mesma forma, apresentaram média dos valores de homocisteína maiores (12,2 versus 11,1 mg/dL, $p = 0,004$).

As porcentagens de DAOP foram significativamente maiores no grupo etário mais velho, nos hipertensos e portadores de hiper-homocisteinemia (Tabela 3). Não foram detectadas diferenças na distribuição dos participantes com ou sem DAOP nas categorias de tabagismo, adiposidade corporal, tolerância à glicose e dislipidemias. O mesmo aconteceu com as categorias de PCR-us e ácido úrico.

Na análise ajustada dos dados foram detectadas associações de DAOP com tabagismo e hipertensão arterial (Tabela 4).

Quando estratificamos o ITB em três categorias ($\leq 0,70$, $0,71-0,90$ e $> 0,90$), o comportamento desses resultados se manteve (dado não mostrado). A média da idade dos participantes com ITB $\leq 0,70$ foi estatisticamente maior que nas outras categorias ($p < 0,001$). Com relação aos distúrbios de tolerância à glicose, as maiores médias de glicemia de jejum e glicemia de duas horas foram observadas nos pacientes com ITB $\leq 0,70$ ($p = 0,002$ e $p = 0,001$, respectivamente), sendo que 70% daqueles com ITB $\leq 0,70$ apresentaram diabetes melito. Os tabagistas apresentaram a maior proporção de ITB $\leq 0,70$ (3,9%). Aqueles que apresentaram os menores valores de ITB ($\leq 0,70$) foram os que fumaram o maior número de cigarros por dia (22,5 cigarros). Já com relação à RCQ, 70% daqueles com ITB $\leq 0,70$ apresentaram valores aumentados dessa variável. As médias de pressão sistólica e de homocisteína foram maiores nos participantes com ITB $\leq 0,70$ ($p < 0,001$ e $p = 0,031$, respectivamente) e 85% destes eram hipertensos (dados não mostrados).

Discussão

Neste estudo de base populacional, 21,1% dos nipo-brasileiros avaliados residentes na cidade de Bauru eram portadores de DAOP. Considerando o perfil cardiometabólico desfavorável previamente descrito¹⁸, essa alta porcentagem já era esperada. Apesar de terem sido observadas maiores frequências de fatores de risco cardiovascular entre os homens, a DAOP foi semelhante entre os sexos.

Tabela 1 - Média (DP) de variáveis demográficas, antropométricas, clínicas e bioquímicas segundo o sexo de uma amostra de 1.038 nipo-brasileiros da cidade de Bauru (SP)

	Homens N = 473	Mulheres N = 565	Total N = 1.038	p
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
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)	81,5 (13,5)	77,5 (13,0)	79,3 (13,4)	< 0,001
Pressão arterial sistólica (mmHg)	135,5 (23,0)	131,7 (25,5)	133,4 (24,5)	0,006
Glicose de jejum (mg/dL)*	127,2 (31,3)	122,3 (36,8)	124,5 (34,4)	< 0,001
Glicose 2 horas (mg/dL)*	168,5 (85,8)	159,9 (68,8)	163,9 (77,2)	0,169
Colesterol total (mg/dL)	211,9 (41,8)	216,9 (42,9)	214,6 (42,5)	0,030
Triglicérides (mg/dL)*	279,9 (244,0)	198,7 (139,6)	231,6 (197,5)	< 0,001
HDL-colesterol (mg/dL)*	49,7 (12,5)	52,4 (10,3)	51,2 (11,4)	< 0,001
LDL-colesterol (mg/dL)	127,3 (37,8)	132,9 (38,0)	130,4 (38,0)	0,009
Homocisteína (mg/dL)*	13,1 (7,5)	9,9 (4,1)	11,4 (6,1)	< 0,001
PCR-us (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

*Valores transformados em logaritmo para análise.

Similares ao nosso, outros estudos em populações de alto risco cardiovascular encontraram altas cifras de DAOP. 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)¹⁹. Já o programa POPADAD avaliou 8.000 indivíduos diabéticos com idade \geq 40 anos e encontrou prevalência de DAOP de 20,1%²⁰.

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 (\geq 18 anos) e a amostra representava melhor a população brasileira por não incluir indivíduos geneticamente homogêneos nem de alto risco cardiovascular²¹. Publicações do nosso grupo comprovaram ser os nipo-brasileiros da cidade de Bauru de alto risco com base nas cifras de obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial e dislipidemia²².

Fatores de risco clássicos se associaram independentemente à DAOP, como o tabagismo (atual) e a hipertensão arterial na população estudada. O tabagismo tem sido considerado o mais importante fator de risco passível de prevenção de DAOP²³. Esse fator de risco está mais fortemente associado à DAOP que a coronariopatia^{24,25}. Relata-se o risco de DAOP, ajustado para sexo e idade, de 1,9 para tabagistas moderados e de 3,9 para os tabagistas pesados, em contraste com riscos de doença coronariana de 1,6 e 1,7, respectivamente²⁵.

Hipertensão arterial esteve presente em mais da metade da população nipo-brasileira de Bauru portadora de DAOP e associou-se a essa complicação independentemente dos demais fatores de risco. Nossos achados concordaram com Lip e cols.²⁶, que detectaram hipertensão em 55% dos arteriopatas estudados em revisão sistemática. Avaliando isoladamente nossa população de hipertensos, encontramos 25% de arteriopatas, valor estatisticamente superior ao de não hipertensos (25% versus 17%, p < 0,05). Na mesma linha, Wiinberg e cols.²⁷, avaliando uma população de 1.044 indivíduos de 20 centros (591 mulheres, média de idade de 71 anos), também verificaram porcentagem de DAOP maior nos hipertensos (10,5% versus 6,2%; p < 0,05).

O diagnóstico de diabetes melito em si não se associou à DAOP nesse estudo. Porém, as médias de glicemia de jejum e de duas horas pós-sobrecarga foram significativamente maiores nos indivíduos com ITB \leq 0,70, sendo que 70% deles eram diabéticos. Para a American Diabetes Association, diabetes e tabagismo representam os mais importantes fatores de risco para DAOP; havendo diabetes, esse risco aumenta com a idade, o tempo da doença e a presença de neuropatia diabética²⁸. No nosso estudo, 32,3% dos nipo-brasileiros de Bauru diabéticos sabiam ser portadores da doença (n = 117), sendo 11,8 anos o tempo médio de diagnóstico. É possível que a duração da doença na população estudada ainda não tenha causado impacto maior nessa complicação, já que foi descrito 16,2 anos de tempo médio de diabetes para o desenvolvimento da DAOP²⁹.

Interessante foi o encontro de RCQ aumentada em 70% dos nipo-brasileiros de Bauru com ITB \leq 0,70, diferentemente do IMC, que não mostrou associação com a DAOP. Nossos achados

Tabela 2 - Porcentagens dos principais fatores de risco cardiovascular de uma amostra de 1.038 nipo-brasileiros da cidade de Bauru (SP) segundo o sexo

		Masculino n = 473		Feminino n = 565		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	
Índice de massa corporal	< 23 kg/m ²	131	27,8	213	37,7	0,001
	23,0-24,9 kg/m ²	107	22,6	130	23,0	
	≥ 25 kg/m ²	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
	Sim	78	16,5	51	9,0	
LDL aumentado	Não	269	56,9	267	47,3	0,002
	Sim	204	43,1	298	52,7	
Hipertrigliceridemia	Não	131	27,7	236	41,8	< 0,001
	Sim	342	72,3	329	58,2	
PCR-us	≤ 1,1 mg/L	252	53,3	257	45,5	0,012
	1,1-9,9 mg/L	221	46,7	308	54,5	
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	

GJA: glicemia de jejum alterada; TGD: Tolerância à glicose diminuída; DM: Diabetes mellitus.

concordaram com os de Planas e cols.³⁰, que encontraram associação positiva entre DAOP e RCQ, mas não com IMC em europeus. Esses autores consideraram não ser o IMC um bom indicador de doença aterosclerótica, principalmente na população de faixa etária mais avançada, pois a massa adiposa pode aumentar sem alterar ou até mesmo reduzir o peso corporal devido à perda de massa magra. Na nossa população, os participantes com ITB ≤ 0,70 de fato eram os mais idosos, supostamente com alguma redução de massa magra.

As concentrações de homocisteína associaram-se à DAOP na análise bruta e também foram maiores nos indivíduos com ITB ≤ 0,70. Vários estudos demonstraram tal associação,

inclusive no nosso grupo. Em homens nipo-brasileiros também residentes em Bauru havíamos detectado associação positiva e independente entre essas variáveis¹⁴. Uma metanálise concluiu que os portadores de DAOP apresentaram concentrações mais elevadas de homocisteína que controles sem a doença, embora uma relação causal ainda não possa ser assegurada³¹.

Seria esperada associação de anormalidades do perfil lipídico com DAOP. Porém, publicação anterior do nosso grupo mostrou quão elevada é a frequência de dislipidemia nessa população de nipo-brasileiros de Bauru, o que pode ter dificultado atingir significância estatística³². A literatura é escassa quanto às evidências de relação de variáveis

Tabela 3 - Número, porcentagem e razões de prevalência (intervalos com 95% de confiança) de categorias de variáveis demográficas e clínicas de uma amostra de 1.038 nipo-brasileiros da cidade de Bauru (SP) estratificados segundo a presença de DAOP

		Com DAOP n = 219		Sem DAOP n = 819		Total n = 1.038		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	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	< 23 kg/m ²	76	22,1	268	77,9	344	100	3,10	1	
	23,0-24,9 kg/m ²	57	24,1	180	75,9	237	100		1,09	0,81-1,47
	≥25 kg/m ²	85	18,6	371	81,4	456	100		0,84	0,64-1,11
Hipertensão	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	≤ 1,1 mg/L	100	19,6	409	80,4	509	100	1,26	1	
	1,1-9,9 mg/L	119	22,5	410	77,5	529	100		1,15	0,90-1,45
Homocisteína	≤ 15 mg/dL	140	20,0	560	80,0	700	100	5,36	1	
	> 15 mg/dL	35	29,4	84	70,6	119	100		1,47	1,07-2,02

RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança. DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; GJA: glicemia de jejum alterada; DM: Diabetes mellitus.

lipídicas com o território periférico. Murabito e cols.³³ encontraram relação positiva da DAOP apenas com baixas concentrações de HDL-colesterol.

A PCR-us não se mostrou associada à DAOP no nosso estudo. Apenas os pacientes com ITB ≤ 0,70 apresentaram valores mais elevados, porém sem significância estatística. A PCR-us tem sido empregada como marcador de inflamação crônica subclínica, que está presente precocemente na história natural da aterosclerose, bem como do diabetes melito, hipertensão arterial, dislipidemias e outras. Há

muita controvérsia sobre a relação entre PCR-us e DAOP na literatura. Os indivíduos incluídos no presente estudo apresentam-se na maioria em fase adiantada da evolução dessas doenças, de modo que seu valor prognóstico pode estar reduzido. A grande maioria dos estudos da literatura que avalia a relação da PCR-us com doença aterosclerótica tem focado as artérias coronárias. Um estudo realizado na Clínica Mayo, em 247 indivíduos encaminhados para pesquisa de DAOP assintomática por meio do ITB, também não encontrou associação entre níveis elevados de PCR-us e DAOP³⁴.

Tabela 4 - Razões de prevalência (RP) de DAOP e respectivos intervalos com 95% de confiança (IC95%) em uma amostra de 1.038 nipo-brasileiros da cidade de Bauru (SP) 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	≤ 15mg/dL	1		1	
	> 15mg/dL	1,25	0,88-1,77	1,26	0,89-1,78

RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança; GJA: glicemia de jejum alterada; TGD: Tolerância à glicose diminuída; DM: Diabetes mellitus.

Há evidências de que a concentração da PCR tem componente hereditário. Verificou-se que certos polimorfismos no gene da PCR foram capazes de influenciar suas concentrações sanguíneas³⁵. A epidemiologia genética tem auxiliado na obtenção de evidências sobre o envolvimento da PCR na doença aterosclerótica porque, estando a PCR causalmente envolvida na aterosclerose, indivíduos portadores de alelos que promovam elevação das concentrações plasmáticas de PCR apresentariam risco aumentado de doença cardiovascular, sendo esse risco proporcional ao aumento da PCR^{35,36}. Entretanto, os estudos publicados^{35,36} ainda não são capazes de assegurar um papel causal da PCR na doença aterosclerótica.

Nossos dados indicaram que, com a gravidade da DAOP, ocorreu aumento das cifras dos principais fatores de risco cardiovascular, sendo os indivíduos com valores de ITB ≤ 0,70 os que apresentaram o pior perfil cardiometabólico. Há necessidade de se antecipar o diagnóstico e o tratamento da DAOP, já que sua presença indica processo aterosclerótico disseminado, comprometendo a sobrevivência do indivíduo. Belch e cols.³⁷ consideraram a DAOP uma síndrome aterotrombótica distinta, capaz de predizer a ocorrência de AVC, IAM e óbito. Na ausência da concomitância com a doença coronariana, a DAOP tem sido subtratada e pouco controlada³⁸.

O REACH Registry³⁹, estudo multicêntrico de portadores de doença arterial estabelecida (doença coronariana, cerebrovascular ou periférica), concluiu que o perfil dos fatores de risco é semelhante nas diversas regiões analisadas, com alta proporção de hipertensos (81,8%), diabéticos (44,3%) e portadores de hipercolesterolemia (72,4%). O tratamento desses fatores está inadequado e há disparidade entre as diretrizes estabelecidas e a prática clínica em doentes ou portadores de risco para doença aterotrombótica.

Conclusão

Nosso estudo aponta alta porcentagem de doença aterosclerótica subclínica semelhante à de outras populações de perfil cardiometabólico desfavorável. As frequências muito elevadas de distúrbios metabólicos nessa população podem explicar a relação independente da DAOP apenas com tabagismo e hipertensão, mas não com os outros clássicos fatores de risco. As associações encontradas com fatores de risco modificáveis (tabagismo e hipertensão) devem servir para motivar e orientar intervenções e, consequentemente, diminuir o custo para o sistema de saúde.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Garofolo L, Ferreira SRG; Análise e interpretação dos dados: Garofolo L, Ferreira SRG, Miranda Junior F; Análise estatística: Garofolo L; Obtenção de financiamento: Ferreira SRG.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Luciana Garofolo pela UNIFESP.

Referências

1. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, Brasília/DF, 2009. [Citado em 2013 ago 10]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ra_t_brasil_2008_web_20_11.ppf
2. Fowkes F, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, 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;382(9901):1329-40.
3. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326(6):381-6.
4. Margolis J, Barron JJ, Grochulski WD. Health care resources and costs for treating peripheral arterial disease in a managed care population: results for analysis of administrative claims data. *J Manag Care Pharm*. 2005;11(9):727-34.
5. Gabriel S, Serafim P, Freitas C, Tristão CK, Taniguchi RS, Beteli CB, et al. Doença arterial obstrutiva periférica e índice tornozelo-braço em pacientes submetidos à angiografia coronariana. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2007;22(1):49-59.
6. Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL, Newell-Morris L, Shuman WP, Storov WC, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among second generation Japanese American men. *Diabetes*. 1987;36(6):721-9.
7. Lerario DD, Gimeno SG, Franco LJ, Lunes M, Ferreira SR. Weight excess and abdominal fat in the metabolic syndrome among Japanese-Brazilians. *Rev Saúde Pública*. 2002;36(1):4-11.
8. 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.
9. Steering Committee of the Western Pacific Region of the World Health Organization. The International Obesity Task Force (2000). The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Melbourne, Australia: Health Communications Australia Pty Limited. [Cited in 2013 Jan 10]. Available from: <http://www.diabetes.com.au/research/reportobesity.htm>
10. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: (JNC VII) 2004. [Cited in 2013 Aug 8]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>
11. Basevi V, Di Mario S, Morciano C, Nonino F, Magrini N. Comment on: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 1):S11-S61. *Diabetes Care*. 2011 May;34(5):e53. Erratum in *Diabetes Care*. 2011 Aug;34(8):1887.
12. Executive Summary of the Report of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
13. Becker MA, Schumacher Jr. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450-61.
14. 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 Japanese-Brazilian population. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;34(1):23-8.
15. Pfeiffer CM, Huff DL, Gunter EW. Rapid and accurate HPLC assay for plasma total homocysteine and cysteine in a clinical laboratory setting. *Clin Chem*. 1999;45(2):290-2.
16. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FC, TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45 Suppl S:S5-67.
17. McDermott MM, Green D, Greenland P, Liu K, Criqui MH, Chan C, et al. Relation of levels of haemostatic levels and inflammatory markers to the ankle brachial index in of hemostatic factors and inflammatory markers to the ankle brachial index. *Am J Cardiol*. 2003;92(2):194-9.
18. Ferreira SR, Almeida-Pittito B, Japanese-Brazilian Diabetes Study Group (JBDS Group). Reflexão sobre a imigração japonesa no Brasil sob o ângulo da adiposidade corporal. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(2):175-82.
19. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317-24.
20. Elhadd TA, Robb R, Jung RT, Stonebrigde PA, Belch JJ. Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. *Practical Diabetes Int*. 1999;16(6):163-6.
21. Makdisse M, Pereira AC, Brasil DP, Borges JL, Machado-Coelho JL, Krieger JE, et al. Prevalência dos fatores de risco associados à doença arterial periférica no Projeto Corações do Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6):402-14.
22. Siqueira AF, Franco LJ, Gimeno SG, Matsumura LK, Barros-Junior N, Ferreira SR. 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.
23. Erb W. Klinische beiträge zur Pathologie des intermittierenden Hinkens. *Munch Med Wochenschr*. 1911;2:2487.
24. Fagerström K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs*. 2002;62 Suppl 2:1-9.
25. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Edinburgh artery study*. *Eur Heart J*. 1999;20(5):344-53.
26. Lip GY, Makin AJ. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD003075.
27. Wiinberg N, Mehlsen J. High prevalence of peripheral arterial disease in hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:46A-47A.
28. Clark N. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-41.
29. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med*. 2004;116(4):236-40.
30. Planas A, Clará A, Pou JM, Vidal-Barraquer F, Gasol A, de Moner A, et al. Relationship of obesity distribution and peripheral occlusive disease in elderly men. *Int J Obes*. 2001;25(7):1068-70.
31. Khandanpour N, Loke YK, Meyer F, Jennings B, Armon MP. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(3):316-22.
32. Siqueira AF, Harima HA, Osiro K, Hirai AT, Gimeno SG, Ferreira SR. Distúrbios do perfil lipídico são altamente prevalentes em população nipo-brasileira. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(1):40-6.
33. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002;143(6):961-5.
34. Santos S, Rooke TW, Bailey KR, McConnell JP, Kullo I. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, white blood cell count, and lipoprotein associated phospholipase A2) to the ankle-brachial index. *Vasc Med*. 2004;9(3):171-6.
35. Brul DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, Rumley A, et al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(11):2063-9.
36. Elliot P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2009;302(1):37-48.
37. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Caloff RM, Clement DL, et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management. *Arch Intern Med*. 2003;163(8):884-92.
38. Selvin E, Hirsch AT. Contemporary risk factor control and walking dysfunction in individuals with peripheral arterial disease: NHANES 1999-2004. *Atherosclerosis*. 2008;201(2):425-33.
39. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9.