



RELAÇÃO ENTRE ESPESSURA DAS SUBCAMADAS ÍNTIMA E MÉDIA DA ARTÉRIA CARÓTIDA E PARÂMETROS CEREBRAIS OBTIDOS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM HIPERTENSOS

Palavras-Chave: hipertensão; aterosclerose; ressonância cerebral

Autores:

Vitor Monteiro Ferreira de Almeida –
FCM UNICAMP

Pedro Henrique Rosa e Silva – FCM
UNICAMP

Luís F.R.S. Carvalho-Romano –
FCM UNICAMP

Andrei C. Sposito – FCM UNICAMP

José R. Matos-Souza – FCM
UNICAMP

Wagner Mauad Avelar – FCM
UNICAMP

Brunno Machado de Campos –
FCM UNICAMP

Fabiana dos Santos Oliveira – FCM
UNICAMP

Wilson Nadruz – FCM UNICAMP
(Orientador)

1. INTRODUÇÃO:

A doença cardiovascular aterosclerótica é não só uma das principais causas de doença vascular¹ como é a principal causa de morte no Brasil e no mundo^{2,3}, podendo acarretar diversos eventos cardiovasculares como acidente vascular cerebral isquêmico, cardiopatia isquêmica e doença arterial periférica¹. De acordo com dados de 2015 da Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 17 milhões de pessoas morrem anualmente por doenças cardiovasculares, o que representa cerca de 30% de todas as mortes globais e também no Brasil^{3,4}. Dessa forma, torna-se evidente a importância do estudo dessa doença para identificação de marcadores de risco para prevenção e para redução da morbimortalidade da doença.

Existem fatores de risco associados que favorecem a ocorrência de um evento cardiovascular por causa aterosclerótica como o tabagismo, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e hipercolesterolemia⁴. Muitos não são acometidos pelos eventos cardiovasculares, de forma que se torna necessário o desenvolvimento de formas de se estratificar o risco com alta acurácia, por meio de exames complementares.

Um dos exames que se utiliza para estratificação desse risco é a medida da espessura íntima-média (EIM) que pode ser feito através do exame de ultrassonografia e tem alta correspondência com o exame anatomopatológico^{5,6}. Assim, é bem estabelecido que a EIM é uma medida reprodutível que se associa com os fatores de risco cardiovascular e com a presença da doença aterosclerótica, podendo prever eventos cérebro-

vasculares^{5,7}. Outras vantagens desse exame são o baixo custo, baixo risco por ser não invasivo e alta factibilidade e aplicabilidade, sendo usado em muitos estudos para medir a aterosclerose subclínica^{5,8,9}.

No entanto, sabe-se que a aterosclerose é uma doença que acomete primordialmente a camada íntima, de forma que é possível que a EIM não seja a medida mais acurada para avaliar a aterosclerose, uma vez que sua análise não permite discriminar se o aumento é devido a uma hipertrofia muscular da camada média ou pela doença aterosclerótica propriamente dita na íntima. Além do mais, estudos mais recentes da anatomia patológica demonstraram que o espessamento da camada íntima arterial é a primeira manifestação de aterosclerose a ser detectada macroscopicamente^{10,11}, o que favorece a necessidade de se avaliar as subcamadas da parede carotídea separadamente.

É nesse contexto que surge a necessidade da separação e quantificação das camadas íntima e média por ultrassonografia, já que os métodos convencionais são incapazes de desempenhar essa função devido ao fato de que o transdutor vascular utilizado é bidimensional com frequências em torno de 8 MHz, incapazes de diferenciar a interface íntima-média. Nosso grupo demonstrou ser capaz de separar e mensurar individualmente as subcamadas da parede carotídea por meio da ultrassonografia bidimensional utilizando transdutores vasculares de alta resolução, com ótima acurácia e reprodutibilidade^{12,13,14}. Neste contexto, demonstramos que a espessura da camada íntima apresenta relação mais forte com placas ateroscleróticas do que a espessura da camada média, confirmando a maior capacidade da camada íntima em predizer a presença de aterosclerose¹³. Embora os transdutores lineares atuais utilizados para avaliação carotídea atinjam 15MHz de frequência, é importante ressaltar que na prática clínica e em diversos protocolos de pesquisa⁵, os transdutores para avaliação de EIM costumam ser utilizados em frequências menores que 10 MHz, as quais habitualmente não são capazes de diferenciar de forma acurada a interface íntima-média.

Além disso, a hipertensão arterial é um importante fator de risco não só para doença vascular e aterosclerose¹⁵, como para doença cerebrovascular e demência¹⁵. Contudo, os mecanismos que medeiam as alterações cerebrais associadas à hipertensão ainda não estão estabelecidos, mas sabe-se que a HAS está envolvida no remodelamento das subcamadas carotídeas e em alterações distintas em outros órgãos¹⁴.

Estudos prévios indicam que aumentos na EIM se associam com alterações estruturais e funcionais cerebrais avaliadas por ressonância magnética (RM) cerebral^{16,17,18,19}. De maneira geral, o aumento da EIM está mais associado a micro hemorragias cerebrais profundas, atrofia cerebral e redução do volume da substância cinzenta cerebral e diminuição dos volumes do hipocampo associado^{18,19}. Portanto, nota-se alta correlação de achados de RM cerebral com remodelamento vascular carotídeo. Entretanto, a relação entre as subcamadas da parede carotídea e parâmetros cerebrais ainda permanece desconhecida.

2. MÉTODOS:

Nosso estudo transversal avaliou 30 pacientes hipertensos entre 18 e 80 anos acompanhados no Ambulatório de HAS do HC-UNICAMP. O projeto foi

aprovado pelo CEP-UNICAMP e todos os participantes assinaram o TCLE. Tais pacientes realizaram a ultrassonografia carotídea com coleta de imagens de alta resolução para avaliação de EI, EM e EIM. As artérias carótidas foram avaliadas por meio do ecodoppler Vivid Q (General Eletric, USA) equipado com transdutor vascular de alta frequência (10-14 MHz). As imagens em modo bidimensional foram feitas a tempo real e concomitante à realização de ECG e todas as aferições foram executadas pelo mesmo investigador. Além disso, foi realizado também ressonância magnética com aquisição de dados cerebrais morfológicos e funcionais [volume intracraniano (VIC), volume de substância cinzenta (VSC), volume de substância branca (VSB), volume talâmico (VT), espessura média da substância cinzenta (EMSC) e conectividade global]. Imagens de RM cerebral foram adquiridas em um aparelho de RM de 3Tesla-Achieva (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands), com protocolos para aquisição de dados estruturais e funcionais. Por fim, foram realizadas análises por splines cúbicos relacionando as subcamadas carotídeas com parâmetros cerebrais. Foi considerado significativo um valor de $p < 0,05$.

3. RESULTADOS:

As análises por splines cúbicos com 3 nós ajustadas por idade, sexo, pressão arterial, diabetes, IMC, tabagismo e hipercolesterolemia mostraram que a razão EI/EM teve uma associação inversa com VSC ($p=0,034$), VT ($p=0,033$) e EMSC ($p=0,043$).

A) PARÂMETROS CLÍNICOS:

Idade, anos	62,8 ± 7,9
Sexo masculino, %	23
PA sistólica, mmHg	152,3 ± 34,8
PA diastólica, mmHg	84,7 ± 19,0
IMC, kg/m ²	30,1 ± 6,2
Diabetes, %	53
Hipercolesterolemia, %	70
Tabagismo, %	7
Diuréticos, %	70
IECA, %	27
BRA, %	57
BetaBloqueadores, %	57
BCC, %	60
Estatinas, %	67
Glicemia, mg/dL	116,5 ± 37,5
Triglicérides, mg/dL	144,4 ± 57,6
HDL-colesterol, mg/dL	44,9 ± 9,3
LDL-colesterol, mg/dL	98,7 ± 34,6

Creatinina, mg/dL	1,0 ± 0,5
-------------------	-----------

B) PARÂMETROS CAROTÍDEOS E DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA:

Espessura íntima (EI), mm	0,255 ± 0,048
Espessura média (EM), mm	0,479 ± 0,094
Espessura íntima-média (EIM), mm	0,734 ± 0,111
Razão EI/EM	0,553 ± 0,152
Volume intracraniano, mL	1305,7 ± 142,6
Volume substância cinzenta, mL	562,7 ± 48,7
Volume substância branca, mL	455,1 ± 58,6
Volume talâmico	9,4 ± 0,8
Espessura média substância cinzenta, mm	2,4 ± 0,1
Conectividade global, Z-score	0,17 ± 0,12

4. CONCLUSÃO:

Pacientes com maiores valores de razão EI/EM carotídea apresentam menor quantidade de substância cinzenta cerebral e menor volume talâmico, indicando que esta medida carotídea possa ser um possível marcador de alterações estruturais cerebrais associadas a disfunções cognitivas em hipertensos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1) Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016;118:535-46.
- 2) WHO | The top 10 causes of death [Internet]. WHO [citado em março de 2023]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- 3) Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation.* 2016;133:422–33.
- 4) Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:56.
- 5) Van den Oord SCH, Sijbrands EJG, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AFW, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2013;228:1–11.
- 6) 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;74:1399-406.
- 7) Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR 3rd, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L.

- Prevention Conference V:, Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention:, noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000;101:E16-22.
- 8) Zhang Y, Guallar E, Qiao Y, Wasserman BA. Is carotid intima-media thickness as predictive as other noninvasive techniques for the detection of coronary artery disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1341.
 - 9) O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. julho de 2010;31:1682–9.
 - 10) Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, Virmani R. Is pathologic intimal thickening the key to understanding early plaque progression in human atherosclerotic disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. maio de 2007;27(5):986–9.
 - 11) Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Fevereiro de 2010;30(2):177–81.
 - 12) Sardeli AV, Gáspari AF, Rossi G de, Souza GV de, Souza TMF de, Cavaglieri CR, et al. Carotid intima-media thickness is associated with media rather than intima thickness. *Atherosclerosis*. 2017;261:169–71.
 - 13) Carvalho-Romano LFRS, Bonafé RP, Paim LR, Marques ER, Vegian CFL, Pio-Magalhães JA, et al. Association of carotid wall layers with atherosclerotic plaques and cardiac hypertrophy in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2022;36:732-737.
 - 14) Carvalho-Romano LFRS, Bonafé RP, Paim LR, Marques ER, Vegian CFL, Pio-Magalhães JA, et al. Association of left ventricular strain and E/e' ratio with carotid wall layers. *Atherosclerosis*. 2020 Oct;310:109-110
 - 15) Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116:516-658.
 - 16) Wang W, Norby FL, Alonso A, Gottesman RF, Jack CR Jr, Meyer ML, Knopman DS, Sullivan KJ, Hughes TM, Lakshminarayan K, Lutsey PL. Association of Carotid Intima-Media Thickness with Brain MRI Markers in the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022 May;31(5):106388.
 - 17) Duan S, Zhang S, Li L, Ren C, Xie J. Carotid artery intima-media thickness associated with prognosis of intracranial branch atheromatous disease. *Int J Neurosci*. 2017;127(4):361- 367.
 - 18) Inoue K, Matsumoto M, Shono T, Toyokawa S, Moriki A. Increased intima media thickness and atherosclerotic plaques in the carotid artery as risk factors for silent brain infarcts. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007;16:14-20.
 - 19) Baradaran H, Gupta A. Brain imaging biomarkers of carotid artery disease. *Ann Transl Med*. 2020;8(19):1277.