

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Relação do Índice de Massa Corporal e Razão Cintura Quadril
com Atividade Fibrinolítica Medida por Dímeros-D**

CARMEM KIELING FRANCO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Relação do Índice de Massa Corporal e Razão Cintura Quadril
com Atividade Fibrinolítica Medida por Dímeros-D**

CARMEM KIELING FRANCO

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Sérgio Saldanha Menna Barreto

Porto Alegre, Brasil

2009

AGRADECIMENTOS

Agradeço a brilhante participação das queridas Ana Cláudia Rippel Vogt, Daniela Monticelli Sayago Martins, Dionéia Brehm Justo Vieira, Luciana Maria Zaniol, Vanessa Bittencourt Pereira, sem as quais teria sido impossível realizar este trabalho

Aos meus pais, Francisco e Carmem Franco, pelo apoio incondicional, e ao Professor Sérgio Menna Barreto pela paciência, carinho, contribuição e dedicação. Foi muito mais que um orientador.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCT	Dobra Cutânea de Tríceps
IMC	Índice de Massa Corporal
PAI-I	Inibidor do Ativador de Plasminogênio tipo I
RCQ	Razão Cintura Quadril
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
TEP	Tromboembolia Pulmonar
TEV	Tromboembolia Venosa
TVP	Trombose Venosa Profunda

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO EM INGLÊS

FIGURA 1.	Gráfico de dispersão entre IMC e dímeros-D –masc	37
FIGURA 2.	Gráfico de dispersão entre IMC e dímeros-D – fem	38
FIGURA 3.	Gráfico de dispersão entre RCQ e dímeros-D – fem	38
FIGURA 4.	Gráfico de dispersão entre RCQ e dímeros-D – masc	39

ARTIGO EM PORTUGUÊS

FIGURA 1.	Gráfico de dispersão entre IMC e dímeros-D –masc	51
FIGURA 2.	Gráfico de dispersão entre IMC e dímeros-D – fem	52
FIGURA 3.	Gráfico de dispersão entre RCQ e dímeros-D – fem	52
FIGURA 4.	Gráfico de dispersão entre RCQ e dímeros-D – masc	53

LISTA DE TABELAS

ARTIGO EM INGLÊS

TABELA 1.	Características da população estudada	37
------------------	---	----

ARTIGO EM PORTUGUÊS

TABELA 1.	Características da população estudada	51
------------------	---	----

RESUMO

Introdução: A coagulabilidade aumentada ou a fibrinólise prejudicada podem explicar, em parte, como a obesidade aumenta o risco de doenças cardiovasculares. Existem, entretanto, controvérsias ao considerar a relação entre medidas antropométricas, como Índice de Massa Corporal (IMC), Razão Cintura-Quadril (RCQ) e dímeros-D. **Métodos:** Foi traçado um estudo transversal com pacientes de um serviço de atenção primária à saúde entre os anos de 2005 e 2007. Foram medidos IMC, RCQ e Dobra Cutânea do Tríceps (DCT). Amostras de sangue foram coletadas de todos os pacientes e obtidos os níveis de dímeros-D. **Resultados:** Um total de 66 pacientes foi incluído na análise. Apresentavam média de idade de 54,6 anos ($\pm 15,3$). Cinquenta e três dos analisados (80,3%) eram do sexo feminino. As médias de IMC, RCQ e DCT foram $30,1 \pm 6,9 \text{ kg/m}^2$, $0,88 \pm 0,08$ e $20,9 \pm 7,6 \text{ mm}$, respectivamente. Dímeros-D estiveram positivamente correlacionados em toda a amostra apenas com RCQ ($r=0,27$, $p=0,038$), apresentando relação moderada dentre as mulheres ($r= 0,40$ $p=0,021$), mas não dentre os homens ($r=0,18$, $p=0,601$). Os valores de dímeros-D não apresentaram correlação com IMC e DCT. **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que obesidade abdominal pode elevar dímeros-D, pelo menos em indivíduos do sexo feminino, o que é indicador de distúrbios na hemostasia,

Palavras chave: Índice de Massa Corporal, dímeros-D, obesidade, fibrinólise, coagulação, Razão Cintura Quadril

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	08
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
2.1 OBESIDADE: CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO	10
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	11
2.3 COMPLICAÇÕES DECORRENTES DA OBESIDADE	12
2.4 OBESIDADE E RISCO PARA TROMBOEMBOLIA VENOSA	13
2.5 TRATAMENTO DA OBESIDADE	14
2.6 CIRURGIA E RISCO DE TEV	16
2.7 COAGULAÇÃO E FIBRINÓLISE	17
2.8 FIBRINÓLISE E DÍMEROS-D	18
2.9 ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA E OBESIDADE.....	20
3 OBJETIVOS	22
3.1 GERAL	22
3.2 ESPECÍFICO	22
4 REFERÊNCIAS	23
ARTIGO (Versão em inglês).....	26
ARTIGO (Versão em português)	40
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
APÊNDICES	55

1 INTRODUÇÃO

A obesidade vem atingindo proporções epidêmicas em todo o mundo. Sua ocorrência está diretamente relacionada com aumento de riscos à saúde, como diabetes, doenças cardiovasculares, hipertensão, hiperlipidemias, aterosclerose, trombozes, apneia do sono, dispneia e embolia pulmonar.

Sua avaliação pode ocorrer relacionando peso e altura (índice de massa corporal – IMC), assim como compartimentalizando a concentração de tecido gorduroso (dobra cutânea de tríceps – DCT e razão cintura quadril – RCQ).

Seu tratamento tende a ser de difícil adesão e manutenção, o que tem acarretado grande procura à cirurgia bariátrica, que tem se demonstrado eficiente na redução de peso.

Os processos de coagulação e fibrinólise atuam em paralelo para recuperação de lesão do endotélio vascular e posterior remoção de coágulos de fibrina, assegurando a desobstrução do sistema vascular.

A ação fibrinolítica conduz à formação de produtos específicos da degradação, incluindo dímeros-D. Assim, a elevação dos níveis de dímeros-D expressa atividade fibrinolítica.

A tromboembolia venosa (TEV) é uma complicação considerável em procedimentos cirúrgicos gerais, e a obesidade, fator predisponente à embolia e trombose.

Diante da busca crescente de tratamentos cirúrgicos da obesidade e dos riscos à TEV a que indivíduos obesos têm sido relacionados, a relação da atividade

fibrinolítica, medida por dímeros-D com IMC e RCQ, pode fornecer elementos importantes para tratamento e profilaxia de tromboembolias.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 OBESIDADE: CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO

A obesidade, mal do século XX ¹, é definida como alteração do estado nutricional com excesso de tecido adiposo, genericamente atribuída ao consumo excessivo de alimentos ².

Foi também definida como doença endócrino-metabólica, crônica, heterogênea e multifatorial, sendo considerados como fatores causais hábitos alimentares, que determinam a seleção qualitativa e/ou quantitativa dos alimentos, além de possíveis distúrbios endócrinos, características corporais determinadas por herança genética, fenômenos ambientais e sedentarismo ³.

Obesidade é um termo subjetivo que em estudos clínicos frequentemente está indefinido. Mesmo quando definida objetivamente, diferentes padrões têm sido usados, dificultando a comparação entre os estudos.

Classifica-se a obesidade conforme a proporção do peso corpóreo com relação ao chamado peso ideal, sendo largamente adotada a estratificação quantitativa proposta pela Organização Mundial da Saúde em 1997 através da determinação do Índice de Massa Corporal (IMC), valor este obtido pela razão entre peso e altura elevada ao quadrado, em que resultados abaixo de $18,5\text{kg/m}^2$ correspondem à magreza; entre $18,5$ e $24,9\text{kg/m}^2$, normalidade; entre 25 e $29,9\text{kg/m}^2$, sobrepeso; entre 30 e $39,9\text{kg/m}^2$, obesidade e iguais ou superiores a 40kg/m^2 , obesidade mórbida ².

A avaliação de obesidade apenas a partir do Índice de Massa Corporal pode ser considerada incompleta por não associá-la à composição corporal, porém não há até o momento método direto de avaliação da gordura corpórea total do indivíduo. O peso corporal total contém a soma de todos os compartimentos corpóreos, sendo forma aproximada de constatação das reservas totais de energia do corpo ³.

A constatação das reservas de gordura subcutâneas a partir da medida de dobras cutâneas tem se demonstrado útil por compartimentalizar os estoques de gordura com relação à massa muscular, embora também apresente limitações que vão da habilidade do mensurador às variações da compressibilidade da dobra em função da idade do indivíduo, podendo ocorrer inclusão de tecido não adiposo ^{3; 4}.

A medida das circunferências de cintura e quadril vem sendo utilizada para constatação de localização dos estoques gordurosos, atribuindo à concentração predominantemente abdominal maior risco para morbimortalidade cardiovascular por tratar-se de gordura visceral. Tem-se afirmado que o resultado da razão entre as duas medidas não deva ultrapassar o 0,95 para homens, e 0,8 para mulheres ⁴.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Com crescente ocorrência internacional, a obesidade vem atingindo proporções epidêmicas, provocando alerta no meio científico por estar próxima a se tornar um dos principais problemas de saúde pública do mundo moderno ^{4; 5}. Nas duas últimas décadas, a quantidade de adultos com Índice de Massa Corporal elevado aumentou em 300% ⁵. Estima-se que 1,1 bilhões de adultos possam

atualmente ser considerados com sobrepeso ou obesos e, destes, mais de 300 milhões, obesos^{6;7}. Crianças e adolescentes têm sido cada vez mais acometidos de sobrepeso e obesidade, o que leva a acreditar que, em um futuro próximo, o número de obesos adultos ainda aumente⁸.

O Brasil passa a integrar os quadros internacionais de epidemiologia.

Vem sendo percebida transição epidemiológica brasileira desde a década de 1960, compreendendo modificação nos padrões de trabalho da população com menor gasto energético e aumento do consumo de alimentos processados, ricos em açúcar, gordura e sal. A “substituição progressiva dos perfis de saúde” da população tem aumentado a morbimortalidade decorrentes de doenças crônicas não transmissíveis⁹.

Pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE¹⁰ em dezembro de 2004 demonstra o aumento da frequência de excesso de peso na população adulta brasileira, chegando a 40%, e de obesidade, esta atingindo 20% da população, com maior prevalência no sexo feminino (13,1%), ultrapassando a marca do conhecido paradigma brasileiro de déficit nutricional e atingindo todas as fatias da sociedade de diferentes classes de rendimento, zonas urbanas ou rurais e regiões geográficas do país.

2.3 COMPLICAÇÕES DECORRENTES DA OBESIDADE

Atribui-se à obesidade o aumento de riscos à saúde, ocasionado por condições mórbidas a ela associadas. Há maior incidência de diabetes,

hiperinsulinemia, problemas articulares, além de riscos cardiovasculares como hipertensão, hiperlipidemias, aterosclerose, trombozes, apneia do sono, dispnéia, embolia pulmonar, além de conhecidas questões de discriminação social decorrente de sua aparência física ².

Os riscos de tais comorbidades ficam aumentados de forma diretamente proporcional ao aumento do grau de obesidade.

A elevação do Índice de Massa Corporal (IMC) e da Relação Cintura-Quadril (RCQ) têm sido associadas ao aumento de hospitalizações em adultos ¹¹, sendo consideradas como preditoras de aumento da mortalidade em idosos ¹².

O excesso de peso vem sendo considerado o sexto mais importante fator de risco para várias doenças no mundo ⁷. De Maria (2007) ⁶ sugere que o aumento de incidência da obesidade no século XXI trará diminuição na expectativa de vida dos norte-americanos.

2.4 OBESIDADE E RISCO PARA TROMBOEMBOLIA VENOSA

A obesidade é frequentemente citada como fator de risco para tromboembolia venosa (TEV). Segundo De Maria ⁶, a obesidade, particularmente obesidade abdominal, está associada, dentre outras complicações, a acidentes vasculares cerebrais e chegou a contribuir com 400.000 mortes no ano de 2000. Kakkar e colaboradores ¹³ encontraram incidência de trombose venosa profunda (TVP) de 47,9% em pacientes com sobrepeso comparados com 24% em pacientes sem excesso de peso. Outros estudos também mostraram risco aumentado para TEV decorrentes da obesidade, porém não controlaram fatores adicionais de risco ^{14;15}.

Existem, entretanto, relatos de falta de associação direta entre excesso de peso e trombose venosa, demonstrando que estas condições clínicas não estão associadas independentemente e que outros fatores de risco, como idade, história de TEV e grande cirurgia atuam como fatores aditivos ¹⁶.

Estudo de indivíduos morbidamente obesos sugeriu que o risco de TEV subsequente é baixo se baseado apenas em obesidade ¹⁷.

Obesidade consta da lista de fatores de risco para TEV em algumas diretrizes profiláticas ^{18;19}.

Em estudo que avaliou a prevalência de TEV em pacientes hospitalizados nos Estados Unidos (estudo Worcester: em 16 hospitais de agudos, 5 anos de duração entre 1.000 pacientes em Massachusetts, EUA), encontrou-se obesidade presente em 27,6%, sendo arrolada como fator de risco para TEV ²⁰.

Estudo caso-controle de base populacional recentemente publicado, avaliando fatores de risco para trombose venosa profunda e embolia pulmonar, encontrou que o índice de massa corporal apresentava uma razão de chance (*Odds Ratio*) de 0,98 (in 95%: 1,09-1,74) para TEV, o que não lhe conferia ser fator independente de risco²¹.

Então, obesidade pode ser considerada como um fator aditivo de risco, mas não o suficiente por si como fator de risco para justificar profilaxia ²².

2.5 TRATAMENTO DA OBESIDADE

O tratamento da obesidade é de difícil concretização, não somente no período de busca do peso desejado, mas também, ou principalmente, em sua manutenção, em que cuidados permanentes devem ser seguidos independentemente de qual método terapêutico estiver sendo utilizado.

Como tratamento clínico, classicamente busca-se a reeducação do alto consumo calórico através de modificação dos hábitos alimentares, proposta a partir de definição de estimativa do gasto energético individual. Apresenta como fatores limitantes a difícil motivação espontânea, o frequente longo período de envolvimento, além da dificuldade de manutenção do peso perdido ²³.

Em busca de respostas imediatas, o emprego de dietas rápidas que preconizam a semiexclusão de algum nutriente, ou restrição energética extremamente severa, usualmente viabiliza a perda de peso desejada. Em geral, isso ocorre à custa de comprometimento do estado nutricional.

O tratamento medicamentoso considerado de curto prazo tem recebido inúmeros adeptos, apresentando resultados positivos durante sua utilização, entretanto, com frequente recuperação do peso inicial após a suspensão de seu uso. Para esse fim, as drogas mais comumente utilizadas atuam na modificação de comportamento alimentar com efeitos anorexígenos (catecolaminérgicos) e sacietógenos (serotoninérgicos), no aumento da termogênese ou na inibição de absorção de gorduras ²³.

As dificuldades de adesão e sucesso dos tratamentos clínico e medicamentoso têm levado à procura de cirurgia bariátrica, recurso de redução do peso, assim denominado a partir de origem grega, onde “*baros*” significa peso, e “*iatren*”, tratamento ^{24;25}.

O tratamento cirúrgico da obesidade vem buscando método seguro, eficiente e bem tolerado pelos pacientes desde a década de 1950, visando atingir-se a técnica ideal ²⁶. Com isso várias alternativas cirúrgicas já foram propostas, sendo mais utilizadas atualmente as derivações bileopancreáticas de efeito basicamente disabsortivo e as derivações gástricas de efeito restritivo. Adotam-se por parâmetros para sua indicação o acentuado grau da obesidade, a resistência a tratamento clínico, presença de comorbidades, aceitável risco cirúrgico, assim como capacidade e entendimento de suas implicações ¹.

O tratamento cirúrgico tem-se demonstrado mais eficiente na redução de peso em comparação a outros tratamentos convencionais ^{27;28}.

Considerando indivíduos com IMC superior a 35 kg/m² com limitações de suas atividades e indivíduos com 40 kg/m² – obesidade mórbida –, segundo Livingston e Clifford (2004) ²⁹, mais de 5 milhões (ou 2,8%) da população americana poderia ser considerada satisfazendo os critérios para cirurgia bariátrica.

2.6 CIRURGIA E RISCO DE TEV

Sendo a trombose venosa profunda (TVP) uma complicação em considerável percentual de procedimentos operatórios gerais e a obesidade fator aditivo predisponente de embolia e trombose³⁰, os indivíduos tratados cirurgicamente para reversão de obesidade mórbida tornam-se potencialmente expostos a esses riscos.

Geerts WH, Heit JÁ, Clagett GP et al. (2001) ³¹ apresentaram o Consenso da Conferência de terapia antitrombótica, que estratifica os Níveis de Risco para TEV,

(% TVP panturrilha / % TVP proximal / % TEP clínica / % TEP fatal).

- **Baixo risco:** pequena cirurgia em pacientes com idade inferior a 40 anos sem fatores adicionais de risco: **2,0 / 0,4 / 0,2 / 0,02.**
- **Risco moderado:** pequena cirurgia em pacientes com risco adicional, cirurgia média em pacientes de 40 a 60 anos de idade sem fatores adicionais, grande cirurgia em pacientes com menos de 40 anos de idade sem fatores adicionais: **10- 20 / 2- 4 / 1- 2 / 0,1- 0,2.**
- **Risco alto:** cirurgia média em pacientes com idade superior a 60 anos com fatores adicionais de risco; grande cirurgia em pacientes com mais de 40 anos de idade, ou com fatores adicionais de risco: **20 - 40 / 4 - 8 / 2 - 4 / 0,4 - 1,0.**
- **Risco muito alto:** grande cirurgia em pacientes com idade superior a 40 anos de com antecedentes de TEV, câncer ou estado de trombofilia; artroplastia de quadril ou joelho; cirurgia de fratura de colo de fêmur, grande trauma; lesão da medula espinhal: **40 - 80 / 10 - 20 / 4 - 10 / 0,2 - 5.**

2.7 COAGULAÇÃO E FIBRINÓLISE

A coagulação sanguínea é normalmente ativada após lesão do endotélio vascular. A agregação de plaquetas no local da lesão provê um meio adequado para o desenvolvimento de um conjunto de reações envolvendo proteínas plasmáticas, os

chamados fatores de coagulação. A ativação da coagulação conduz à geração de trombina. A trombina une-se ao fibrinogênio e libera fibrinopeptídeos A e B, resultando em formação de monômeros e polímeros de fibrina. A resultante rede de fibrina é subsequentemente estabilizada sob os efeitos do fator XIII .

Posteriormente, um processo complementar, conhecido como fibrinólise, é ativado, conduzindo à formação de plasmina. A plasmina induz lise das ligações cruzadas de fibrina, resultando na formação de vários produtos de degradação. O sistema fibrinolítico, visto que remove coágulos de fibrina, é possivelmente o maior mecanismo homeostático que assegura a desobstrução do sistema vascular.

Os dois sistemas – coagulação e fibrinólise – atuam em paralelo, impedindo perdas sanguíneas e a trombose intravascular.

2.8 FIBRINÓLISE E DÍMEROS-D

A fibrina, como já referido, é o principal componente do trombo. Sua produção é seguida sistematicamente pela ativação do sistema fibrinolítico, resultando em geração de plasmina e lise da fibrina. A dissolução das ligações cruzadas de fibrina conduz à formação de produtos específicos de degradação, incluindo os dímeros-D, os quais podem ser facilmente detectados e medidos no sangue total e no plasma. Assim, a elevação dos níveis de dímeros-D expressa atividade fibrinolítica ³².

Entre todos os marcadores de estados trombóticos, os dímeros-D são os únicos que certificam realmente a presença de fibrina estabilizada. Foi possível sua dosagem direto no plasma através da obtenção de anticorpos monoclonais que

reconheceram os epítomos não expostos no fibrinogênio ou seus produtos de degradação.*

O teste de dímeros-D foi estabelecido como uma ferramenta útil para o diagnóstico de tromboembolia venosa (TEV). Tem sido considerado sensível, mas não específico para TEV, já que outras condições podem desenvolver aumento da atividade fibrinolítica, como doenças inflamatórias crônicas, neoplasias ativas, pós-operatório, idade avançada e outras³³.

A tendência hoje é de se valorizar a determinação de dímeros-D como fator de exclusão de TEV, se em níveis normais. Se em valores aumentados, não define diagnóstico, mas é um recurso adicional para determinar a continuação da investigação e emprego de medidas imediatas, quando associada à alta probabilidade clínica³³.

Considera-se normal nível de dímeros-D abaixo do valor de corte de 0,62 mg/ml, utilizando-se o método Liatest por imunoturbidimetria, sendo que o mínimo detectável é de 0,22 mg/ml e pode ser encontrado em maior concentração entre gestantes ou indivíduos com idade superior a setenta anos. Valores superiores a 0,62 mg/ml sugerem aumento da fibrinólise, o que indica aumento da trombogênese.

Resultados indicam que níveis plasmáticos de dímeros-D podem ser úteis na triagem de pacientes com suspeita de TEV. Valores de dímeros-D abaixo do plano e corte para avaliados pela técnica ELISA (considerada padrão-áureo) podem evidenciar a necessidade de angiografia pulmonar, particularmente entre pacientes em quem a suspeita clínica de TEV é baixa. Então, o valor plasmático de dímeros-D é um teste sensível, mas inespecífico para a presença de TEV aguda³⁴.

* informações dos fabricantes: bioMérieux S.A. RCS Lyon, França e Diagnostica Stago, França

Na comparação com a idade, entre as décadas de menos de 30 e igual ou mais de 80 anos de idade, mantém-se a especificidade ao redor de 100%, e cai a sensibilidade de cerca de 70% para 10%. Observando-se uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) para os níveis de dímeros-D, aumentando-se o valor de corte, aumenta a sensibilidade e diminui a especificidade para TEV em valores aproximados. Para 500 ng/ml a sensibilidade é de 40% e a especificidade de 100%; para um valor de 4.000 ng/ml, a sensibilidade é de 95% e a especificidade de 50%^{32;33}.

2.9 ATIVIDADE FIBRINOLÍTICA E OBESIDADE

O estado nutricional, à medida que aumenta o grau de obesidade ou a razão cintura-quadril, pode influir no equilíbrio homeostático entre coagulação e fibrinólise. Há referências de que em pacientes obesos com diabetes do tipo 2 o estado de hipercoagulação cursa com compensação incompleta da fibrinólise³⁵. Em crianças e adolescentes obesos, níveis de colesterol estiveram associados significativamente com níveis de P-selectina solúvel e dímeros-D, sugerindo intercorrelação desfavorável entre metabolismo e fatores hemostáticos de risco para cardiopatia coronária³⁶.

Estudos têm apresentado a concentração visceral de tecido adiposo, indicado pela relação cintura quadril (RCQ), como fator predisponente a diabetes mellitus e doenças cardiovasculares. Também referem que o tecido adiposo ocasiona a elevação do PAI-I (inibidor do ativador de plasminogênio tipo I), o que contribui para

a patogênese da aterosclerose ³⁷. O PAI-I tem papel de inibir a transformação de plasminogênio em plasmina; conseqüentemente não há atuação sobre a rede de fibrina, não resultando na formação de dímeros-D.

Segundo De Pergola et al ³⁸, obesidade e acúmulo de gordura central são reconhecidos como risco para o desenvolvimento de Trombose Venosa Profunda. Em seu estudo, encontraram que a obesidade é caracterizada pelo aumento da concentração de fatores pró-trombóticos no plasma. Esses achados podem ampliar a discussão sobre o maior risco de trombose em indivíduos obesos e com gordura central.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Estudar a relação entre a atividade fibrinolítica e obesidade.

3.2 ESPECÍFICO

- Comparar a atividade fibrinolítica pela determinação dos níveis de dímeros-D nas diferentes faixas de índice de massa corporal e relação cintura quadril.

4 REFERÊNCIAS

1. Nasser D, Elias AA. Indicação de tratamento cirúrgico da obesidade grave. In: Garrido Jr AB (ed.): Cirurgia da Obesidade. São Paulo, Atheneu, 2002. p.45-6.
2. Coppini LZ, Waitzberg DL. Obesidade: abordagem dietética. In: Waitzberg DL (ed). Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica. 3.ed, SP: Atheneu, 1999,p.1023-35.
3. Waitzberg DL. Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica. 3.ed, SP: Atheneu, 1999.
4. Mancini MC. Noções fundamentais – diagnóstico e classificação da obesidade. In: Garrido Jr AB (ed.): Cirurgia da Obesidade. São Paulo, Atheneu, 2002, p.1-7.
5. Hamilton M. Strategies for the management of patients with obesity. Treat Endocrinol 2002; 1(1):21-36.
6. DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. N Engl J Med 2007; 356:2176-83.
7. Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet 2005; 366(9492):1197-209.
8. Malheiros CA, Freitas Jr WR. Obesidade no Brasil e no mundo. In: Garrido Jr AB (ed.): Cirurgia da Obesidade. São Paulo, Atheneu, 2002,p.19-23.
9. Guia Alimentar para a População Brasileira: promovendo a alimentação saudável. Ministério da Saúde 2006.
10. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. disponível em:[http://www. ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br). Acesso em: 31 mar.2005.
11. Afonso FM, Sichieri R. Associação do índice de massa corporal e da relação cintura/quadril com hospitalizações em adultos do município do Rio de Janeiro, RJ. Rev Bras Epidemiol 2002; 5(2):153-63.
12. Cabrera MAS, Diament J et al.. Relação do índice de massa corporal,da relação cintura-quadril e da circunferência abdominal com a mortalidade em mulheres idosas: seguimento de 5 anos. Cad. Saúde Pública 2005 21(3):767-75.
13. Kakkar V V, Howe CT, Nicolaidis NA et al. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a “high risk group”? Am J Surg 1970; 120:527-300
14. Cogo A, Bernardi E, Pradoni P et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. Arch Intern Med 1994; 154:164-8.
15. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA 1997; 277:642-5.

16. Nicolaides NA, Irving D. Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis. In: Nicolaides NA (ed): *Thromboembolism Etiology, Advances in Prevention and Management*. Baltimore, University Park Press, 1975, p.193-204
17. Priten KJ, Miller EV, Mason E, et al. Venous thromboembolism in morbidly obese. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147:63-4
18. National Heart, Lung, and Blood Institute. Consensus Conference, Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA* 1986; 256:744-9
19. Thromboembolic Risk Factors Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; 305:567-74
20. Anderson FA Jr, Wheeler B, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:1660-64
21. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 809-815
22. Anderson FA Jr, Wheeler B. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995; 16:235-51
23. Cabral MD. Tratamento clínico na obesidade mórbida. In: Garrido Jr AB (ed.): *Cirurgia da Obesidade*. São Paulo, Atheneu, 2002. p. 35-44.
24. Garrido Jr AB, Gama-Rodrigues JJ, Waitzberg DL. Obesidade mórbida: tratamento cirúrgico. In: Waitzberg DL (ed). *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. 3.ed, SP: Atheneu, 1999,p.1041-47.
25. Baltasar A . *Obesidad y cirugía – cómo dejar de ser obeso*. Madrid: Arán, 2000.
26. Leite MAM, Rodrigues MPF. Procedimentos cirúrgicos – introdução histórica. In: Garrido Jr AB (ed.): *Cirurgia da Obesidade*. São Paulo, Atheneu, 2002,p.141-47.
27. Colquitt J, Clegg A, Loveman E, Royle P, Sidhu MK. Surgery for morbid obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003641.
28. Maggard MA, Shugarman LR, et al. Meta Analysis: Surgical treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142(7): 547-59.
29. Livingston EH, Ko CY. Socioeconomic characteristics of the population eligible for obesity surgery. *Surgery* ; 135:288-962004.
30. Aun R. Prevenção e tratamento dos fenômenos tromboembólicos. In: Garrido Jr AB (ed.): *Cirurgia da Obesidade*. São Paulo, Atheneu, 2002,p.81-9.
31. Geerts WH, Heit JÁ, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119:132S-175S.
32. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Miron M-J. D-Dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. *Q J Med* 1997; 90: 437-42

33. Perrier A, Desmarais S, Goehring C et al. D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: 492-6.
34. Goldhaber SZ, Simons GR, Elliott CG, et al. Quantitative plasma D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA* 1993; 270:2819-22.
35. Aso Y, Matsumoto S, Fujiwara Y, et al. Impaired fibrinolytic compensation for hypercoagulability in obese patients with type 2 diabetes: association with increased plasminogen activator. *Metabolism* 2002; 51:471-6.
36. Gallistl S, Sudi KM, Borkenstein M, Weinhandl G, et al. Correlation between cholesterol, soluble P-selectin, and D-dimer in obese children and adolescent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11:755-60.
37. Alessi MC, Peiretti F, et al. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46(5): 860-67.
38. De Pergola G, De Mitrio V, et al. Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution. *International Journal of Obesity* 1997; 21:527-35.
39. Garrido Jr AB. *Cirurgia da Obesidade*. São Paulo, Atheneu, 2002.

ARTIGO

(Versão em inglês)

Submetido à Revista Respiration

Title: Relationship of body mass index and waist-to-hip ratio with fibrinolytic activity measured as D-dimer.

Authors: Carmem Kieling Franco, Denise Rossato Silva, Sérgio Saldanha Menna Barreto.

Institution: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas

ABSTRACT

Introduction: Increased coagulability or impaired fibrinolysis may partly explain how obesity increases cardiovascular disease risk. However, there has been some controversy regarding the relationship of anthropometric measures, like BMI and WHR, and D-dimers. **Methods:** We performed a cross-sectional study with adult patients from an outpatient primary health service, between 2005 and 2007. BMI, WHR and triceps skin fold were measured. Blood samples were collected from all patients and D-dimer levels were obtained. **Results:** A total of 66 patients were included in the analysis. The patients had a mean age of 54.6 ± 15.3 years. Fifty three (80.3%) patients were female. The mean BMI, WHR and triceps skin fold were 30.1 ± 6.9 kg/m², 0.88 ± 0.08 , 20.9 ± 7.6 mm, respectively. For all the study group, D-dimers were positively correlated only with WHR ($r=0.27$, $p=0.038$). D-dimers values were not related to BMI and to triceps skin fold. D-dimers were moderately correlated with WHR in women ($r=0.40$, $p=0.021$), but not in male patients ($r=0.18$, $p=0.601$). **Conclusions:** Our results suggest that abdominal obesity may elevate D-dimer values, at least in female patients, what does indicate disturbances in hemostasis,. **Key words:** Body mass index; D-dimer; Obesity; Fibrinolysis; Coagulation; Waist-to-hip ratio.

Introduction

Overweight and obesity have reached global epidemic proportions and are associated with numerous conditions, including hypertension, type II diabetes mellitus, dyslipidemia, respiratory disorders, certain cancers, and major cardiovascular diseases ¹. Once considered a problem only in high income countries, overweight and obesity are now dramatically on the rise in low- and middle-income countries, particularly in urban settings. In Brazil, the prevalence of overweight and obesity is 40.6% among adults ².

Development of obesity is associated with adipogenesis, angiogenesis and extracellular matrix proteolysis, processes in which the fibrinolytic system plays an important role ³. The relationship between adiposity and D-dimer, an end product product of degradation of cross-linked fibrin by plasmin, is of clinical interest, as D-dimer and body mass index (BMI) are recognized risk factors for venous thromboembolism. Abdominal (central) adiposity, measured as waist-to-hip ratio (WHR), may also contribute to thrombosis by activating intravascular coagulation ⁴⁻⁸.

There has been some controversy regarding the relationship of antropometric measures, like BMI and WHR, and D-dimers. In a cross-sectional study, performed in a highly selected group of healthy non-smoking postmenopausal women without diabetes and not on hormone therapy, they found that D-dimer was positively correlated with WHR, but not BMI ⁹. In a group of healthy, obese children, D-dimer was associated with BM I¹⁰. On the other hand, in a randomized controlled trial with moderately overweight adults, D-dimer showed no significant association with any antropometric characteristic ¹¹.

Given the conflicting results of prior studies, in the present study we aimed to determine the relationship of general and visceral obesity to D-dimer in a group of outpatients with different BMI and WHR ranges. In addition, we compare the D-dimer values between obese (BMI ≥ 30 kg/m²) and non-obese (BMI < 30 kg/m²) patients.

Methods

We conducted a cross-sectional study with patients from an outpatient primary health service (OPHS). The patients were enrolled between 2005 and 2007. We included in the study male and female patients aged > 18 years, that consult the nutrition service for orientation and following of dyslipdemia and overweight, without any complains of other diseases and agree to participate of the study. It wasn't searched for pre existent co morbidities.

The exclusion criteria were: venous thromboembolism in the past 3 months, anticoagulation therapy, hormone therapy or oral contraceptive use. Written informed consent was obtained from each patient prior to participation. The study was approved by the local ethics committee.

The patients were interviewed in the OPHS after the medical visit, and the following data were collected in a standardized questionnaire: age, sex, weight, height, waist and hip circumferences, and cutaneous triceps fold.

All measurements have been taken by the same investigator, specially trained for this purpose. Weight was assessed with a balance scale and height with a stadiometer. BMI was calculated by dividing weight (in kg) by height squared (in m²).

Waist circumference was measured over the unclothed abdomen at the midpoint of the lower thoracic cage and iliac crest in the mid-axillary line using the

method recommended by the World Health Organization ¹², with the participant standing erectly. Hip circumference was measured at the level of the widest diameter around the buttocks. The waist-to-hip ratio was calculated as a measure of fat distribution.

Cutaneous triceps fold thickness was measured on the right arm halfway between the olecranon process of the elbow and the acromial process of the scapula. Triceps skin folds have been measured with a caliper with a measurement scale graded in tens of millimeters and using techniques previously described¹³. A fold of skin was firmly lifted and held between thumb and forefinger. The caliper was then applied at 1-2 cm distance from fingers. An effort was made to ensure that surfaces of both sides of skinfolds were parallel during measurements. The reading was taken as soon as the needle movements had stopped, usually 3-5 s after application of the caliper. Each measurement was taken three times.

Blood samples were collected from all patients and D-dimer levels were obtained by the automated STA LIATEST immunoturbidimetric D-dimer assay performed on the STA-Compact analyzer (Liatest D-Dimer Diagnostica Stago, Asnières, France).

Data analysis was performed using SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois). Data were presented as number of cases, mean \pm standard deviation (SD), or median with interquartile range (IQR). Categorical comparisons were performed by chi-square test using Yates's correction if indicated or by Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the *t*-test or Mann-Whitney test. Spearman's correlation was used for variables not meeting the assumption of bivariate normality. A two-sided *p* value < 0.05 was considered significant for all analyses.

Results

A total of 66 patients met the inclusion criteria and were included in the analysis, after have gave signed, informed consent. The characteristics of the study population are shown in Table 1.

The patients had a mean age of 54.6 ± 15.3 years. Fifty three (80.3%) patients were female because was a significant less men that agree to participate the study

. The mean BMI, WHR and triceps skin fold were 30.1 ± 6.9 kg/m², 0.88 ± 0.08 , 20.9 ± 7.6 mm, respectively. Eighteen (27.3%) patients were overweight (BMI < 30 kg/m²) and 32 (48.5%) patients were obese (BMI \geq 30 kg/m²). BMI was not statistically different between male and female patients ($p=0.112$). Triceps skin fold was higher in female patients (22.5 ± 7.4 mm) than in male (13.6 ± 3.6 mm) patients ($p<0.0001$). Male patients had a higher WHR (0.94 ± 0.05) than female patients (0.86 ± 0.08) ($p=0.004$).

The median of D-dimers was 0.27 ng/mL (IQR: 0.22-0.52 ng/mL). D-dimers measurements were not different between male and female patients ($p=0.967$). Obese patients (BMI \geq 30 kg/m²) had not D-dimers levels higher than non-obese patients (BMI < 30 kg/m²) ($p=0.469$).

For all the study group, D-dimers were positively correlated only with WHR ($r=0.27$, $p=0.038$). D-dimers values were not related to BMI ($r= -0.12$, $p=0.355$) and to triceps skin fold ($r=0.12$, $p=0.380$). When we analyze the correlation between D-dimers and BMI and D-dimers and WHR dividing the study group by sex, the results obtained were different. D-dimers were negatively associated with BMI in males ($r= - 0.68$, $p=0.011$) (Figure 1), but not in females ($r=0.02$, $p=0.891$) (Figure 2). In the

other hand, D-dimers were moderately correlated with WHR in women ($r=0.40$, $p=0.021$) (Figure 3), but not in male patients ($r=0.18$, $p=0.601$) (Figure 4).

Discussion

In this study, we aim to determine relationship of general and visceral obesity to D-dimers in a group of outpatients with different BMI and WHR ranges. We found a positive correlation between D-dimers and WHR, especially in women. In contrast, D-dimers exhibited no relation to BMI and triceps skin fold.

Obesity is a major risk factor for premature atherosclerosis, cardiovascular mortality, and also sudden death¹⁴. Increased coagulability or impaired fibrinolysis may partly explain how obesity increases cardiovascular disease risk. D-dimer is found in higher concentrations in adults with atherosclerosis than in healthy individuals¹⁵, and individuals with atherosclerosis are more commonly overweight¹⁶. However, similarly to previous reports^{9,11}, we found no relationship between BMI and D-dimers, except for male patients, in whom we showed a moderately and negative correlation. Nevertheless, the interpretation of this finding is difficult considering the small sample size of men (13 patients).

Attention has also focused on the importance of abdominal (or central) obesity as a determinant of increased cardiovascular morbidity and mortality, independent of the BMI. Abdominal adiposity, characterized by a high WHR, may contribute to atherothrombosis by activating intravascular coagulation^{9, 17-21}. In our study, when we analyze only female patients, we found a moderately correlation of WHR and D-dimers. In a study that evaluated specifically postmenopausal women⁹, WHR was also positively associated with D-dimers. Other studies have evaluated the influence

of body fat distribution on haemostatic pattern in women with different WHR, and have found associations between several pro-thrombotic and anti-thrombotic factors and WHR ^{22,23}. One hypothesis to explain such heterogeneity in the results is that there may be gender differences in the relationship of anthropometric measures of adiposity and D-dimers, as occur in cardiovascular disease ²⁴.

Our study has some methodological limitations. First, this is a cross-sectional study, which cannot prove evidence of cause-effect relationship. Second, it must be considered that this is a single center study with small sample size, especially for male patients. Perhaps a combined analysis of male and female patients may not be appropriate. Despite these limitations, this study provides important implications on the association between abdominal obesity, measured as WHR, and D-dimers.

Given the rising incidence of obesity worldwide, our findings provide further insight into the adverse risk profile associated with central obesity in adults. Furthermore, the association between D-dimers and WHR is of clinical interest, as D-dimer is a known risk factor for venous thromboembolism ^{4,5}.

Our results suggest a direct relation between abdominal obesity and the growth of d-dimers, at least in female patients. Considering that D-dimers indicate disturbances in hemostasis, becomes clear the need to continuing the investigation. The small sample size may have lacked sufficient statistical power to reveal a correlation of some of the variables. However, these results, if confirmed in a larger prospective study, could contribute to a better understanding of the relationship between adiposity and D-dimers.

References

1. Colquitt J, Clegg A, Loveman E, et al. Surgery for morbid obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003641.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brazil, 2009. (http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=278&id_pagina=1). Accessed 2 august 2009.
3. Lijnen HR. Role of fibrinolysis in obesity and thrombosis. *Thromb Res* 2009;123:S46-S49.
4. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007;139:289-296.
5. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89:493-498.
6. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997;277:642-645.
7. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: 'the study of men born in 1913'. *Arch Intern Med* 1999;159:1886-1890.
8. Cushman M, Folsom AR, Wang L, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood* 2003;101:1243-1248.
9. Peverill RE, Teede HJ, Malan E, Kotsopoulos D, Smolich JJ, McGrath BP. Relationship of waist and hip circumference with coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Clin Sci* 2007;113:383-391.
10. Ferguson MA, gutin B, Owens S, Litaker M, Tracy RP, Allison J. Fat distribution and hemostatic measures in obese children. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1136-1140.
11. Folsom AR, Qamhieh HT, Wing RR, Jeffery RW, Stinson VL, Kuller LH, Wu KK. Impact of weight loss on plasminogen activator (PAI-1), factor VII, and other hemstatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscler Thromb* 1993;13:162-169.
12. WHO (1995). *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. World Health Organization, Geneva.
13. Weinera JJ, Lourie JA. *Human Biology; A Guide to Field Method*. Oxford, Blackwell Ltd, 1969.

14. Pietrasik G, Goldenberg I, McNitt S, Moss AJ, Zareba W. Obesity as a risk factor for sustained ventricular tachyarrhythmias in MADIT II patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(2):181-184.
15. Fowkes FGR, Lowe GDO, Housley E, et al. Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary heart disease. *Lancet* 1993;342:84-86.
16. Kortelainen ML, Särkioja T. Extent and composition of coronary lesions and degree of cardiac hypertrophy in relation to abdominal fatness in men under 40 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:574-579.
17. Landin K, Stigendal L, Eriksson E, Krotkiewski M, Risberg B, Tengborn L, Smith U. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism* 1990;39(10):1044-1048.
18. Sundell IB, Nilsson TK, Ranby M, Hallmans G, Hellsten G. Fibrinolytic variables are related to age, sex, blood pressure, and body build measurements: a cross-sectional study in Norsjö, Sweden. *J Clin Epidemiol* 1989;42:719-723.
19. Folsom AR, Wu KK, Davis CE, Conlan MG, Sorlie PD, Szklo M. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1991;91:191-205.
20. Lee AJ, Smith WCS, Lowe GDO, Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990;9:913-919.
21. Iso H, Folsom AR, Wu KK, Finch A, Sato S, Munger RG, Shimamoto T, Terao A, Komachi Y. Hemostatic variables in Japanese and Caucasian men: tissue plasminogen activator, antithrombin III, protein C, and their relations to coronary risk factors. *Am J Epidemiol* 1990;132:41-46.
22. De Pergola G, De Mitrio V, Giorgino F, Sciaraffia M, Minenna A, Di Bari L, Pannacciulli N, Giorgino R. Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(7):527-535.
23. Avellone G, Di Garbo V, Cordova R, Raneli G, De Simone R, Bompiani G. Coagulation, fibrinolysis and haemorrhology in premenopausal obese women with different body fat distribution. *Thromb Res* 1994;75(3):223-231.
24. Silander K, Alanne M, Kristiansson K, Saarela O, Ripatti S, Auro K, Karvanen J, Kulathinal S, Niemelä M, Ellonen P, Vartiainen E, Jousilahti P, Saarela J, Kuulasmaa K, Evans A, Perola M, Salomaa V, Peltonen L. Gender Differences in Genetic Risk Profiles for Cardiovascular Disease. *PLoS One* 2008;3(10):e3615.

Table 1. Characteristics of the study population.

Variables	Mean \pm SD, n (%) or median (IQR)
Age (years)	54.6 \pm 15.3
Male sex	13 (19.7%)
BMI (kg/m ²)	30.1 \pm 6.9
WHR	0.88 \pm 0.08
Triceps skin fold (mm)	20.9 \pm 7.6
D-dimers (ng/mL)	0.27 (0.22-0.52)

SD=standard deviation; IQR=interquartile range; BMI=body mass index; WHR=wais-to-hip ratio.

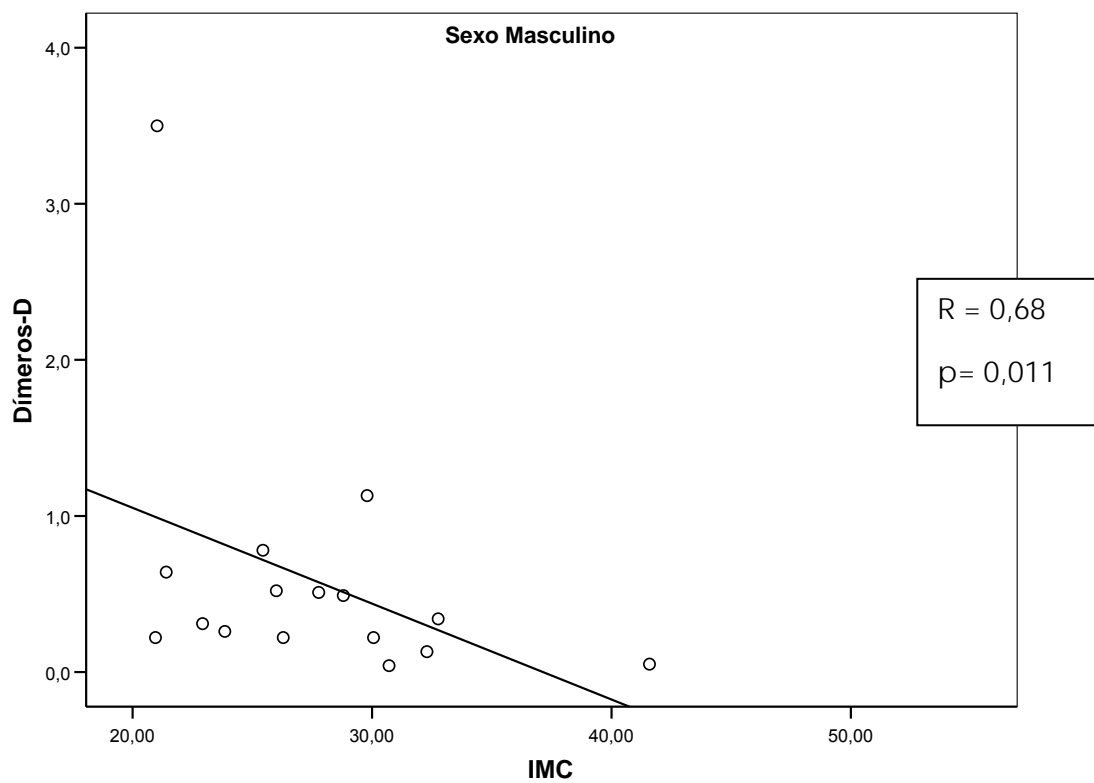


Figure 1. Scatter plot of body mass index (BMI) versus D-dimers - male masc.

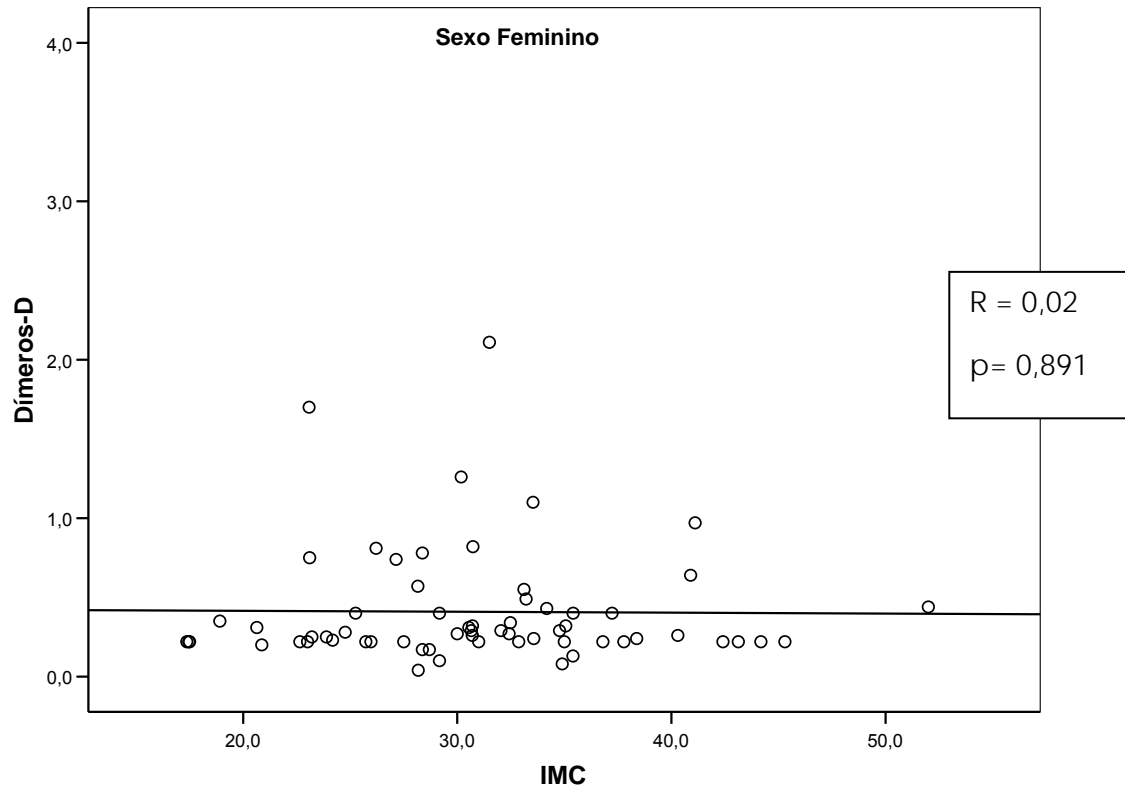


Figure 2. Scatter plot of body mass index (BMI) versus D-dimers - female.

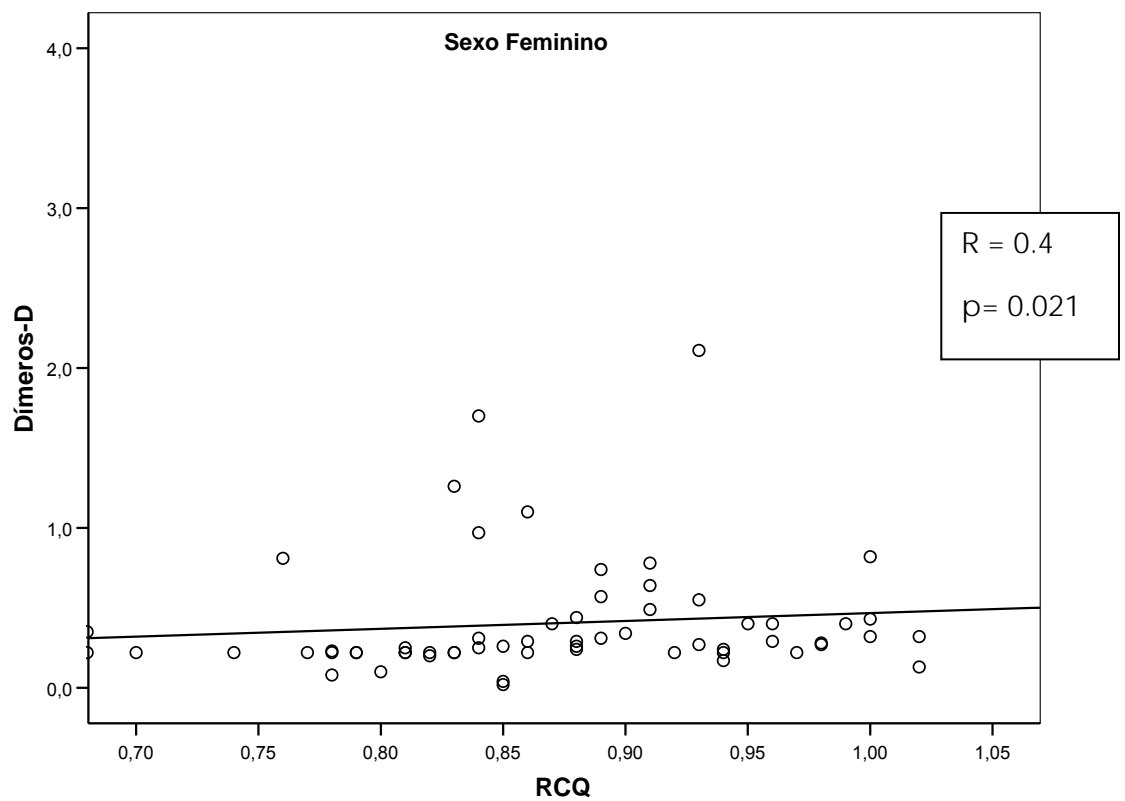


Figure 3. Scatter plot of waist-to-hip ratio (WHR) versus D-dimers - female.

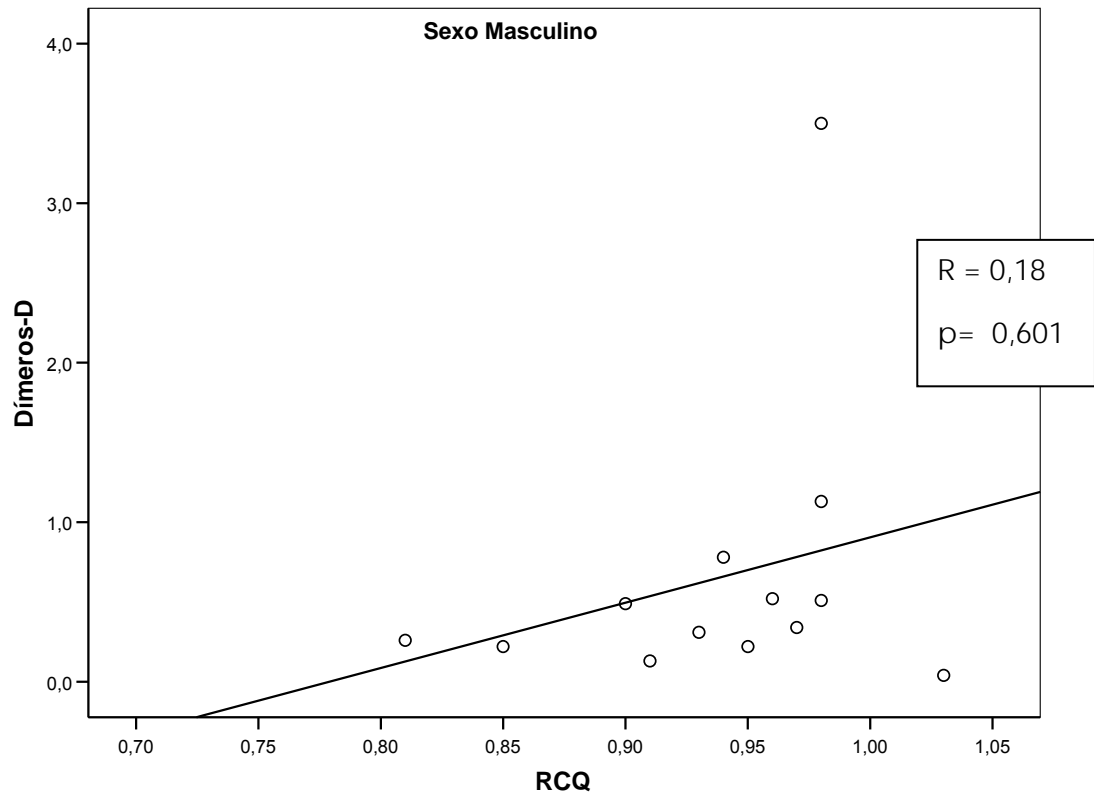


Figure 4. Scatter plot of waist-to-hip ratio (WHR) versus D-dimers - male.

ARTIGO

(Versão em Português)

Relação do Índice de Massa Corporal e da Razão Cintura Quadril com atividade fibrinolítica medida por dímeros-D

Autores: Carmem Kieling Franco, Denise Rossato Silva, Sérgio Saldanha Menna Barreto.

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas

RESUMO

Introdução: A coagulabilidade aumentada ou a fibrinólise prejudicada podem explicar, em parte, como a obesidade aumenta o risco de doenças cardiovasculares. Existem, entretanto, controvérsias ao considerar a relação entre medidas antropométricas, como Índice de Massa Corporal (IMC), Razão Cintura-Quadril (RCQ) e dímeros-D. **Métodos:** Foi traçado um estudo transversal com pacientes de um serviço de atenção primária à saúde entre os anos de 2005 e 2007. Foram medidos IMC, RCQ e Dobra Cutânea do Tríceps (DCT). Amostras de sangue foram coletadas de todos os pacientes e obtidos os níveis de dímeros-D. **Resultados:** Um total de 66 pacientes foi incluído na análise. Apresentavam média de idade de 54,6 anos ($\pm 15,3$). Cinquenta e três dos analisados (80,3%) eram do sexo feminino. As médias de IMC, RCQ e DCT foram $30,1 \pm 6,9\text{kg/m}^2$, $0,88 \pm 0,08$ e $20,9 \pm 7,6\text{mm}$, respectivamente. Dímeros-D estiveram positivamente correlacionados em toda a amostra apenas com RCQ ($r=0,27$, $p=0,038$), apresentando relação moderada dentre as mulheres ($r= 0,40$ $p=0,021$), mas não dentre os homens ($r=0,18$, $p=0,601$). Os valores de dímeros-D não apresentaram correlação com IMC e DCT. **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que obesidade abdominal pode elevar dímeros-D, pelo menos em indivíduos do sexo feminino, o que é indicador de distúrbios na hemostasia.

Palavras chave: Índice de Massa Corporal, dímeros-D, obesidade, fibrinólise, coagulação, Razão Cintura Quadril

Introdução

Sobrepeso e obesidade têm atingido proporções epidêmicas no mundo e são associadas com numerosas doenças, incluindo hipertensão, diabetes mellitus tipo II, dislipidemias, desordens respiratórias, alguns tipos de câncer e, principalmente, doenças cardiovasculares ¹. Inicialmente considerado um problema em países de alto poder aquisitivo, sobrepeso e obesidade estão hoje, dramaticamente, surgindo em países de média e baixa renda, especialmente em centros urbanos. No Brasil a prevalência de sobrepeso e obesidade atinge 40,6% entre os adultos ².

O desenvolvimento da obesidade está associado com adipogênese, angiogênese e proteólise da matriz extracelular, processo no qual o sistema fibrinolítico exerce um importante papel ³. A relação entre adiposidade e dímeros-D, produto final da degradação das ligações cruzadas de fibrina pela plasmina, é de interesse clínico, pois dímeros-D e IMC são reconhecidos fatores de risco para tromboembolia venosa. A adiposidade central, medida pela RCQ, pode também contribuir para trombose pela ativação da coagulação intravascular ⁴⁻⁸.

Têm havido algumas controvérsias considerando a relação de medidas antropométricas como IMC e RCQ com dímeros-D. Em estudo transversal, utilizando um grupo altamente selecionado de mulheres saudáveis, não fumantes em período pós-menopausa, sem diabetes mellitus (DM) e sem uso de Terapia de Reposição Hormonal, foi encontrada correlação positiva entre dímeros-D e RCQ, mas não com IMC ⁹. Em um grupo de crianças obesas saudáveis, dímeros-D foram associados ao IMC ¹⁰. Por outro lado, em estudo controlado randomizado com adultos com

sobrepeso moderado, não demonstraram associação significativa com qualquer característica antropométrica ¹¹.

Dados os resultados conflitantes entre os estudos anteriores, o presente estudo visou determinar a relação entre obesidade e obesidade visceral com dímeros-D em um grupo de pacientes ambulatoriais com diferentes IMC e RCQ. Foram comparados ainda os valores de dímeros-D entre obesos e não obesos.

Métodos

Foi conduzido um estudo transversal com pacientes de ambulatório de Unidade Básica de Saúde (UBS Santa Cecília) . Os pacientes foram arrolados entre os anos de 2005 e 2007. Foram incluídos homens e mulheres com idade superior a 18 anos que consultaram o Setor de Nutrição para orientação e acompanhamento por dislipidemia e excesso de peso, sem queixas correspondentes a doenças outras e que concordaram em participar do estudo. Não foi realizado rastreamento de comorbidades. Os critérios de exclusão foram: tromboembolia venosa nos últimos 3 meses, terapia anticoagulante, terapia de reposição hormonal ou uso de contraceptivos orais. Obteve-se consentimento escrito de cada paciente antes de sua participação. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG nº 02-439).

Os pacientes foram entrevistados na UBS após sua consulta médica ou com nutricionista. Seus dados foram coletados em um questionário simplificado: idade, sexo, peso altura, circunferência de cintura e quadril e dobra cutânea de tríceps.

Todas as medidas foram feitas pelo mesmo investigador treinado especialmente para esse propósito. O peso foi verificado em balança e a altura com

estadiômetro. O IMC foi calculado pela divisão do peso (kg) pela altura elevada ao quadrado (m²).

A circunferência da cintura foi medida, com o abdômen despido, no ponto médio entre a caixa torácica e a crista ilíaca, na linha média axilar usando método recomendado pela OMS ¹², com o participante em posição ereta. A circunferência do quadril foi medida no maior diâmetro. A razão cintura quadril é utilizada como medida da distribuição de gordura.

A dobra cutânea do tríceps foi medida no braço direito, no ponto médio entre o processo do olécrano no cotovelo e do acromial na escápula. Foi utilizado um plicômetro graduado em escala de 10mm e utilizada técnica descrita ¹³. A DCT foi firmemente erguida e mantida entre o indicador e o polegar. O plicômetro foi aplicado a 1 ou 2 cm dos dedos. Foi feito um esforço para assegurar que as superfícies de ambos os lados da dobra estivessem paralelas durante a medida. A leitura foi feita usualmente 3 a 5 segundos após a aplicação do plicômetro tão logo o aparelho tenha estabilizado. Cada medida foi tomada 3 vezes.

Amostras de sangue foram coletadas de todos os pacientes e os níveis de dímeros-D obtidos pelo método imunoturbidimétrico, realizado no analisador STA-compacto (Liatest D-Dimer Diagnostica Stago, Asnières, France).

A análise de dados foi submetida ao SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois). Os dados foram apresentados como número de casos, média \pm desvio padrão ou mediana com amplitude interquartis. Comparações categóricas foram submetidas ao teste qui-quadrado, usando correção de Yates, se indicado, ou o teste exato de Fischer. Variáveis contínuas foram comparadas usando teste-t ou teste Mann-Whitney. Correlação de Spearman foi usada para

variáveis não satisfazendo a presunção de distribuição bivariada normal. Foi considerado significativo para todas as análises $p \text{ value} < 0,05$.

Resultados

Um total de 66 pacientes preencheu os critérios de inclusão e compuseram a análise após terem preenchido e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. As características da população estudada estão demonstradas na tabela 1.

Os pacientes tinham idade média de 54,6 anos ($\pm 15,3$). Cinquenta e três deles (80,3%) eram do sexo feminino, pois houve recusa significativa por parte dos homens. Dezoito pacientes (27,3%) apresentavam sobrepeso ($IMC > 25 > 30 \text{ kg/m}^2$) e 32 (48,5%) eram considerados obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$). As dobras cutâneas de tríceps foram superiores em mulheres ($22,5 \text{ mm} \pm 7,4$) comparando com os homens ($13,6 \text{ mm} \pm 3,6$) ($p < 0,0001$). Os homens apresentaram RCQ superior às das mulheres ($0,94 \pm 0,05$ e $0,8 \pm 0,08$) ($p = 0,004$).

A mediana de dímeros-D foi $0,27 \text{ ng/ml}$ (IQR: $0,22-0,52 \text{ ng/ml}$). A medida de dímeros-D não foi diferente entre homens e mulheres ($p = 0,967$). Pacientes obesos não apresentaram dímeros-D superiores a não obesos ($p = 0,469$).

Para todos os grupos estudados, dímeros-D foi positivamente relacionado com RCQ ($r = 0,27$, $p = 0,038$). Os valores de dímeros-D não estiveram relacionados com IMC ($r = -0,12$, $p = 0,355$) e dobra cutânea de tríceps ($r = 0,12$, $p = 0,380$). Ao analisar a correlação entre dímeros-D e IMC ou dímeros-D e RCQ, dividindo os grupos estudados por gênero, os resultados obtidos foram diferentes.

Dímeros-D estiveram negativamente associados com IMC em homens ($r=-0,68$; $p=0,011$) (figura 1), mas não em mulheres ($r=0,02$; $p=0,891$) (figura 2). Por outro lado, estiveram moderadamente correlacionados com RCQ em mulheres ($r=0,40$; $p=0,021$) (figura 3), mas não em homens ($0,18$; $p=0,601$) (figura 4).

Discussão

Neste estudo visamos determinar a relação de obesidade geral e visceral com dímeros-D em grupos de pacientes de diferentes faixas de IMC e RCQ. Encontramos correlação positiva entre dímeros-D e RCQ, especialmente entre as mulheres. Entretanto, não se percebeu relação entre dímeros-D e IMC ou DCT.

A obesidade é um importante fator para aterosclerose prematura, mortalidade cardiovascular e morte súbita ¹⁴. A coagulabilidade aumentada ou a fibrinólise prejudicada podem explicar parcialmente como a obesidade aumenta os riscos de doença cardiovascular. Dímeros-D são encontrados em maior concentração em adultos com aterosclerose do que em indivíduos saudáveis ¹⁵, e indivíduos com aterosclerose apresentam mais frequentemente sobrepeso ¹⁶. Entretanto, semelhante a estudos anteriores ^{9, 11}, não encontramos relação entre IMC e dímeros-D, exceto em pacientes do sexo masculino, com os quais verificamos correlação negativa moderada. Todavia, a interpretação desses achados é dificultada pela pequena amostra de pacientes do sexo masculino (13 pacientes).

Nossas atenções também foram focadas na obesidade central (ou abdominal) como um determinante no aumento da morbimortalidade cardiovascular, independentemente do IMC. Adiposidade abdominal, caracterizada por uma alta RCQ, pode contribuir com aterotrombose pela ativação da coagulação

intravascular^{9, 17 – 21}. No presente estudo, quando analisamos apenas pacientes do sexo feminino, encontramos uma correlação moderada de RCQ e dímeros-D. Em um estudo com avaliação especificamente com mulheres pós-menopausa⁹, RCQ também foi positivamente associada com dímeros-D. Outros estudos que avaliaram a influência da distribuição de gordura corporal no padrão hemostático em mulheres com diferentes RCQs encontraram associação entre vários fatores pró-trombóticos e anti-trombóticos e RCQ^{22, 23}. Uma hipótese para explicar tanta heterogeneidade nos resultados pode ser as diferenças de gêneros na relação de medidas antropométricas de adiposidade e dímeros-D, como ocorre nas doenças cardiovasculares²⁴.

Nosso estudo apresentou algumas limitações metodológicas. Primeiro, é um estudo transversal, o qual não consegue provar evidência de relação causa-efeito. Segundo, é importante considerar que é um estudo de um único centro, com amostra pequena, especialmente de pacientes do sexo masculino. Talvez uma análise combinada de homens e mulheres possa não ser apropriada. Apesar dessas limitações, o estudo demonstra importantes implicações na associação entre obesidade abdominal, medida pela RCQ e dímeros-D.

Dada a crescente incidência de obesidade no mundo, nossos achados fornecem compreensão adicional dentre os riscos associados à obesidade central em adultos. Além disso, a associação entre dímeros-D e RCQ é de interesse clínico, já que dímeros-D é um conhecido fator de risco para TEV^{4, 5}.

Nossos resultados sugerem relação e entre obesidade abdominal e elevação de dímeros-D, pelo menos em mulheres. Considerando este exame como indicador de distúrbios na hemostasia, fica evidente a necessidade de continuidade da investigação O pequeno tamanho da amostra pode ter conferido pouca força

estatística para revelar a correlação das variáveis. Entretanto, esses resultados, se confirmados em estudo prospectivo maior, podem contribuir para melhor entendimento da relação entre adiposidade e dímeros-D.

Referências

1. Colquitt J, Clegg A, Loveman E, et al. Surgery for morbid obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003641.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brazil, 2009. (http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=278&id_pagina=1). Accessed 2 august 2009.
3. Lijnen HR. Role of fibrinolysis in obesity and thrombosis. *Thromb Res* 2009;123:S46-S49.
4. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007;139:289-296.
5. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89:493-498.
6. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997;277:642-645.
7. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: 'the study of men born in 1913'. *Arch Intern Med* 1999;159:1886-1890.
8. Cushman M, Folsom AR, Wang L, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood* 2003;101:1243-1248.
9. Peverill RE, Teede HJ, Malan E, Kotsopoulos D, Smolich JJ, McGrath BP. Relationship of waist and hip circumference with coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Clin Sci* 2007;113:383-391.
10. Ferguson MA, gutin B, Owens S, Litaker M, Tracy RP, Allison J. Fat distribution and hemostatic measures in obese children. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1136-1140.
11. Folsom AR, Qamhi HT, Wing RR, Jeffery RW, Stinson VL, Kuller LH, Wu KK. Impact of weight loss on plasminogen activator (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscler Thromb* 1993;13:162-169.

12. WHO (1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. World Health Organization, Geneva.
13. Weinera JJ, Lourie JA. Human Biology; A Guide to Field Method. Oxford, Blackwell Ltd, 1969.
14. Pietrasik G, Goldenberg I, McNitt S, Moss AJ, Zareba W. Obesity as a risk factor for sustained ventricular tachyarrhythmias in MADIT II patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(2):181-184.
15. Fowkes FGR, Lowe GDO, Housley E, et al. Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary heart disease. *Lancet* 1993;342:84-86.
16. Kortelainen ML, Särkioja T. Extent and composition of coronary lesions and degree of cardiac hypertrophy in relation to abdominal fatness in men under 40 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:574-579.
17. Landin K, Stigendal L, Eriksson E, Krotkiewski M, Risberg B, Tengborn L, Smith U. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism* 1990;39(10):1044-1048.
18. Sundell IB, Nilsson TK, Ranby M, Hallmans G, Hellsten G. Fibrinolytic variables are related to age, sex, blood pressure, and body build measurements: a cross-sectional study in Norsjö, Sweden. *J Clin Epidemiol* 1989;42:719-723.
19. Folsom AR, Wu KK, Davis CE, Conlan MG, Sorlie PD, Szklo M. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1991;91:191-205.
20. Lee AJ, Smith WCS, Lowe GDO, Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990;9:913-919.
21. Iso H, Folsom AR, Wu KK, Finch A, Sato S, Munger RG, Shimamoto T, Terao A, Komachi Y. Hemostatic variables in Japanese and Caucasian men: tissue plasminogen activator, antithrombin III, protein C, and their relations to coronary risk factors. *Am J Epidemiol* 1990;132:41-46.
22. De Pergola G, De Mitrio V, Giorgino F, Sciaraffia M, Minenna A, Di Bari L, Pannacciulli N, Giorgino R. Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21(7):527-535.
23. Avellone G, Di Garbo V, Cordova R, Raneli G, De Simone R, Bompiani G. Coagulation, fibrinolysis and haemorrheology in premenopausal obese women with different body fat distribution. *Thromb Res* 1994;75(3):223-231.
24. Silander K, Alanne M, Kristiansson K, Saarela O, Ripatti S, Auro K, Karvanen J, Kulathinal S, Niemelä M, Ellonen P, Vartiainen E, Jousilahti P, Saarela J, Kuulasmaa K, Evans A, Perola M, Salomaa V, Peltonen L. Gender

Differences in Genetic Risk Profiles for Cardiovascular Disease. PLoS One 2008;3(10):e3615.

Tabela 1. Características da população estudada

Variáveis	Media \pm DP, n (%) ou mediana (AIQ)
Idade (anos)	54,6 \pm 15,3
Sexo masculino	13 (19,7%)
IMC (kg/m ²)	30,1 \pm 6,9
RCQ	0,88 \pm 0,08
DCT (mm)	20,9 \pm 7,6
Dímeros-D (ng/mL)	0,27 (0,22-0,52)

DP=desvio padrão; AIQ=amplitude interquartis; IMC=índice de massa corporal; RCQ=razão cintura quadril; DCT=dobra cutânea do tríceps.

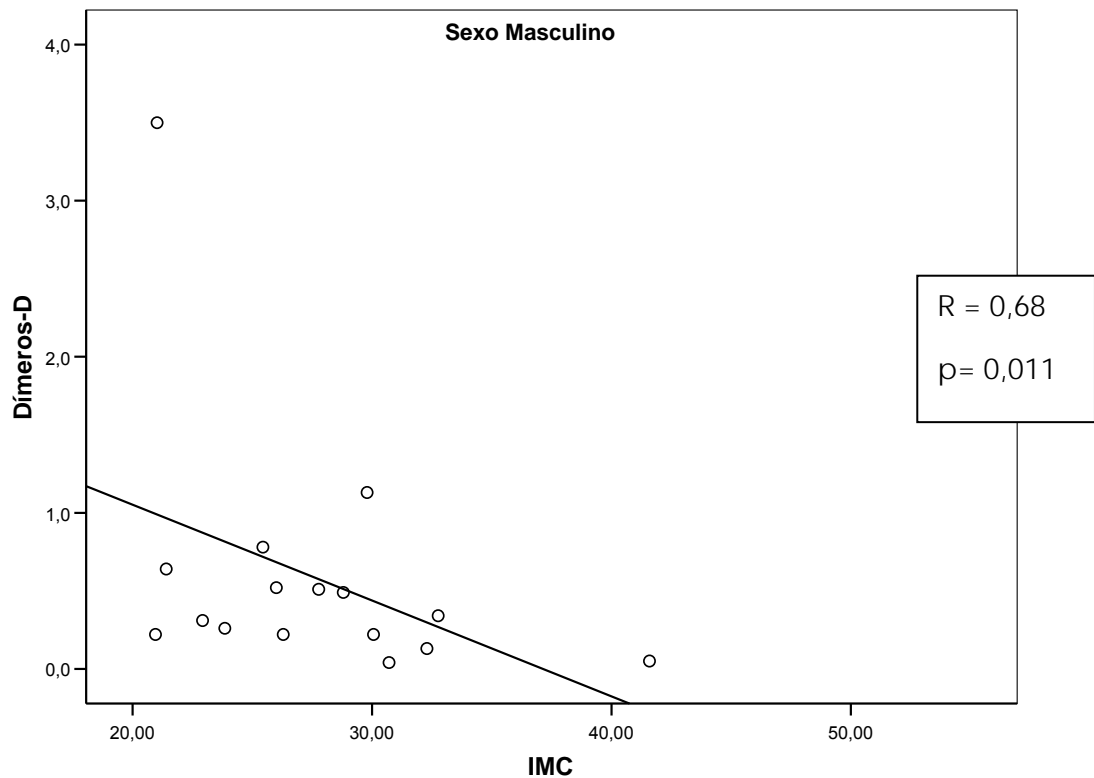


Figura 1 Dispersão resultado em comparação a IMC - sexo masc

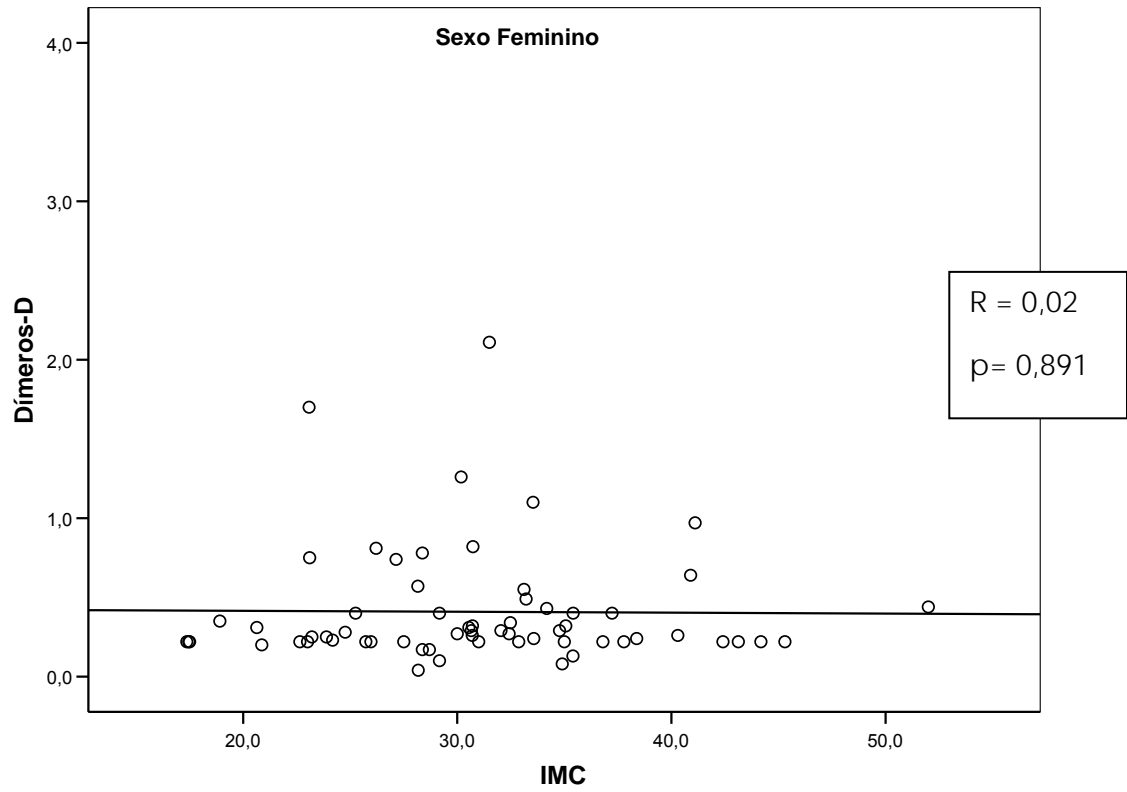


Figura 2 Dispersão resultado em comparação a IMC - sexo fem

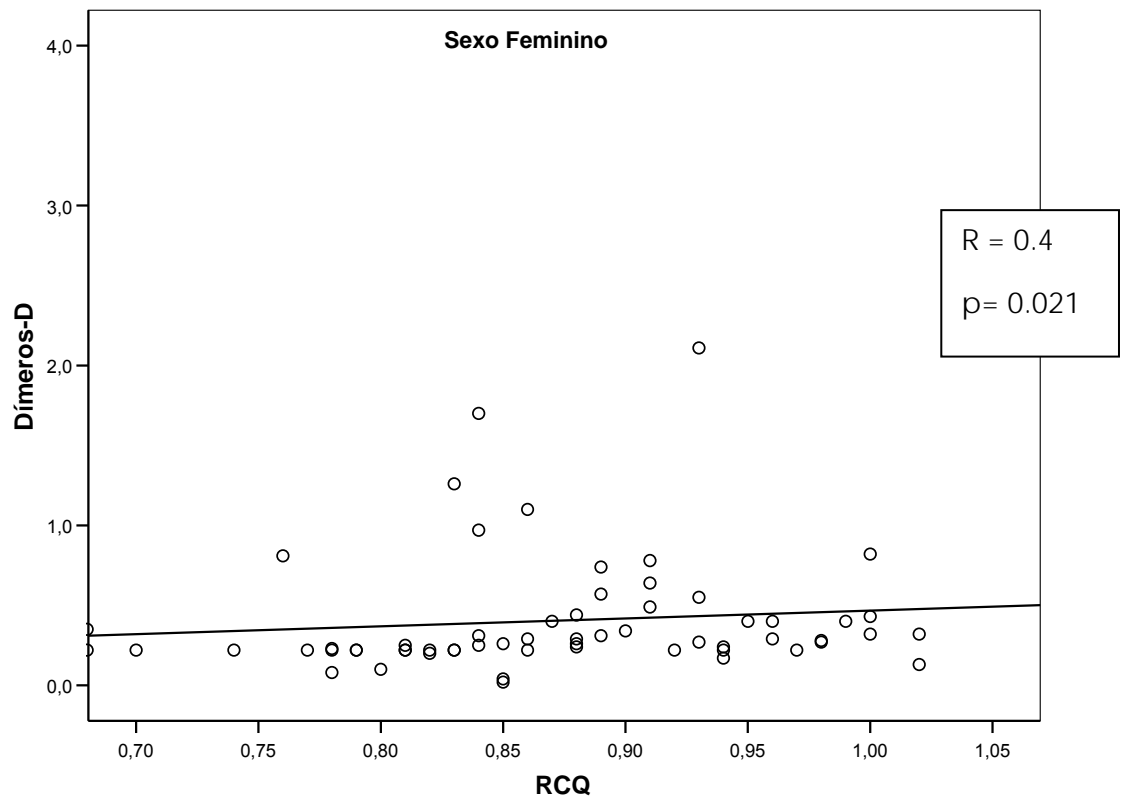


Figura 3 Dispersão resultado em comparação a RCQ – sexo feminino

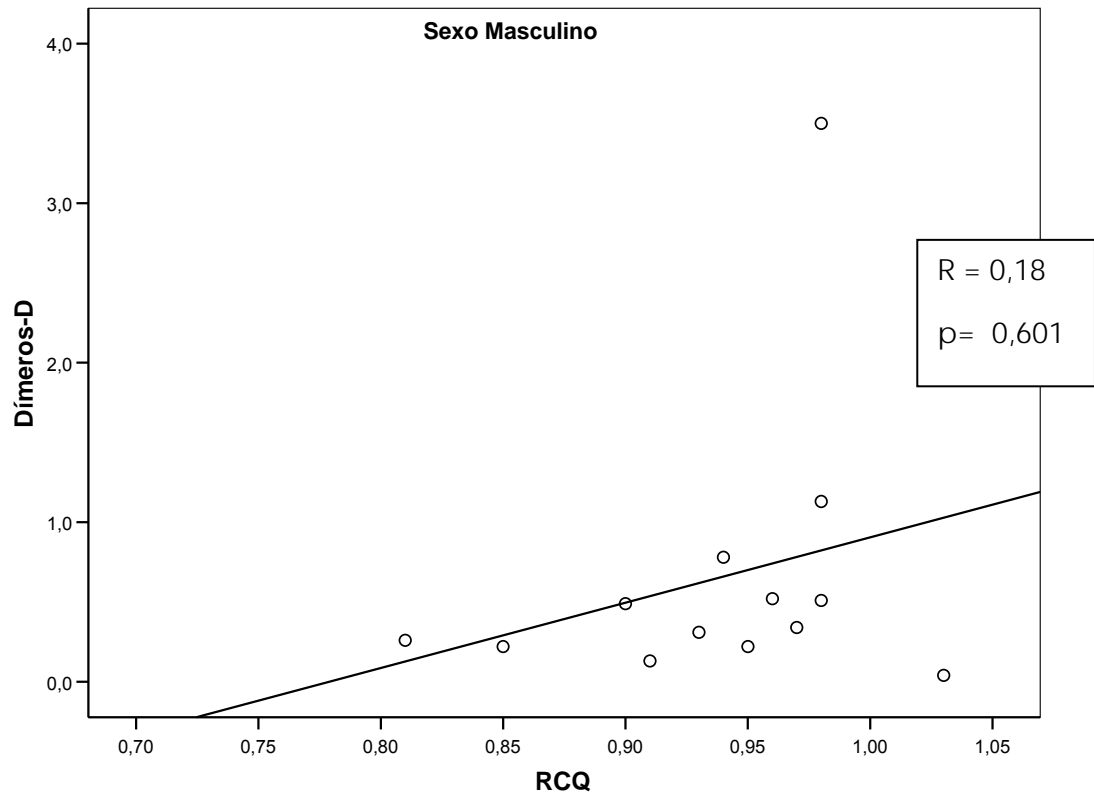


Figura 4 Dispersão resultado em comparação a RCQ – sexo masculino

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O propósito original deste projeto era o de avaliar o estado de fibrinólise, através da mensuração dos dímeros-D, antes e depois de cirurgia bariátrica. Por questões operacionais e circunstanciais, isso não pode ser realizado.

Optou-se, então, por um estudo descritivo que procurasse estabelecer associação entre níveis de excesso de peso e fibrinólise. A confirmação dessa relação merece estudos mais complexos, que abordem, entre outros parâmetros relacionados ao equilíbrio coagulação-fibrinólise, a geração de trombina.

A mensuração de dímeros-D está na prática clínica, sendo usada na suspeita de ocorrência de episódio agudo de tromboembolia venosa, através de sua consequência no aumento da ação da plasmina sobre as ligações cruzadas de fibrina no trombo. Apresenta boa sensibilidade, tanto que sua normalidade em indivíduos com suspeita baixa ou moderada de TEV afasta o diagnóstico. Como marcador de ativação de fibrinólise, poderia ser usado para estabelecer relações com estados que nela interferem, como na obesidade.

Nosso estudo estabeleceu relações que estimulam a estudos mais amplos, abrangentes e com casuística maior e mais equilibrada em gênero.

APÊNDICES

APÊNDICE A

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Atividade fibrinolítica e índice de massa corporal

15

3.9. Consentimento Informado

O senhor está sendo convidado a fazer parte de uma pesquisa que tem por objetivo identificar se pacientes portadores de obesidade estão mais propensos a complicações vasculares, as quais diminuiriam após a cirurgia de redução de peso. Esta pesquisa chama-se **“Atividade fibrinolítica e índice de massa corporal em pacientes com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica”**. O resultado desta pesquisa poderá trazer informações que beneficiem o senhor e outros pacientes.

Serão incluídos aos seus exames de sangue pré-operatórios a dosagem de uma substância no sangue venoso (chamada de D-dímeros), o que se repetirá em 3 e 6 meses após a cirurgia, acompanhando sua redução de peso.

Não existem riscos ou desconforto adicional com tal medida, por se tratar de exames em amostras de sangue venoso habitualmente realizadas antes e depois da cirurgia. Estes exames não acarretarão ônus financeiro pessoal para o senhor.

Os dados obtidos terão caráter confidencial, mas o senhor poderá saber de seus resultados, se solicitado.

O senhor poderá solicitar para deixar a pesquisa em qualquer momento, sem qualquer restrição ou conseqüências.

Durante a pesquisa o senhor poderá manter contato com a Nutricionista Carmem Franco pelo telefone (51) 9998.7593, a qualquer momento.

Aceitação

Eu,.....
considero-me suficientemente informado e aceito participar desta pesquisa.

Assinatura:.....

Porto Alegre, de de 200...

Testemunha:

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA
10/02/2003
02439 MK

APÊNDICE B**ENTREVISTA**

nº: data:/...../.....

Nome:

Endereço:.....

Telefone:..... Celular:Data nasc.:...../...../.....

Idade: Sexo: 1=fem, 2=masc Raça: 1 = branco, 2 = não branco

Peso: Altura: IMC: =
 1 = ↓18,5, 2 = 18,5 a 24,9; 3 = 25 a 29,9; 4 = 30 a 39,9; 5 = ↑ 40

DCT: C.Cint: CQ: RCQ:

Uso Anticoncepcional Oral: 1= nunca, 2 no passado

Consumo álcool:.....
 1 = não, 2 = eventual, 3 = até 3x/mês, 4 = semanal, 5 = até 3x/sem, 6 = mais de 3x/sem

Cigarro:.....
 1 = nunca utilizou, 2 = sim no passado, 3 = até 5 cig/dia, 4 = 6 a 10 cig/dia, 5 = 11 a 20 cig/dia, 6 = + 20 cig/dia

Idade que começou: Tempo que parou: anos

Doenças conhecidas: 1 = nenhuma, 2 = hipertensão, 3 = DM, 4 = DM gestacional, 5 = renal

Medicamentos:.....

Exames últimos 30 dias: (Col / TG / uréia / creatinina / proteínas).....

