



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Alexandre Augustus Brito de Aragão

**Análise da composição corporal através da absorciometria por dupla
emissão de raios X e sua relação com a pletismografia de oclusão venosa e a
proteína C-reativa ultrasensível**

Rio de Janeiro

2021

Alexandre Augustus Brito de Aragão

**Análise da composição corporal através da absorciometria por dupla emissão de raios X
e sua relação com a pletismografia de oclusão venosa e a proteína C-reativa
ultrassensível**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Alexandre Bottino

Coorientadora Prof.^a Dra.: Eliete Bouskela

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

A659 Aragão, Alexandre Augustus Brito de.
Análise da composição corporal através da absorciometria por dupla emissão de raios X e sua relação com a pletismografia de oclusão venosa e a proteína C-reativa ultrasensível / Alexandre Augustus Brito de Aragão – 2021.
144f.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Alexandre Bottino
Coorientadora: Prof.^a. Dra. Eliete Bouskela

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

1. Obesidade - Teses. 2. Composição corporal - Teses. 3. Microcirculação – Teses. 4. Pletismografia. 5. Absorciometria de Fóton. I. Bottino, Daniel Alexandre. II. Bouskela, Eliete. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 612.67:616.13/.14

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Alexandre Augustus Brito de Aragão

**Análise da composição corporal através da absorciometria por dupla emissão de raios X
e sua relação com a pletismografia de oclusão venosa e a proteína C-reativa
ultrassensível**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 22 de fevereiro de 2021.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Eliete Bouskela

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Daniel Alexandre Bottino (Orientador)

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Prof. Dr. Mário Fritsch Toros Neves

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Esmeralci Ferreira

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Antonio Rodrigues Braga Neto

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Eduardo Tavares Lima Trajano

Universidade de Vassouras

Rio de Janeiro

2021

DEDICATÓRIA

Dedico à presente obra, em primeiro lugar à Deus, inteligência suprema que está em tudo, nos inspirando a seguir em frente, com fé, em nossa caminhada na trilha da vida. Também dedico à minha família, especialmente minha esposa Ivana Picone Borges de Aragão, que foi a razão maior para em que eu obtivesse êxito na realização desta tese, sob todos os aspectos, seu apoio incondicional, sua paciência e acolhimento nos momentos mais difíceis. Dedico à minha mãe Maria de Rosário Brito, exemplo de luta, dedicação e amor, responsável por toda minha formação não somente educacional, mas principalmente como ser humano, sendo o porto seguro para que pudesse alcançar muitas vitórias na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao professor doutor Daniel Alexandre Bottino, meu orientador, por ter aceitado este desafio, me apoiando nos momentos mais delicados que passamos nestes anos, para a conclusão desta tese. Sempre à disposição, com paciência e demonstrando confiança neste trabalho.

À professora doutora Eliete Bouskela, minha coorientadora, coordenadora do BIOVASC, por me acolher em seu Serviço e apostar na nossa linha de estudo, sempre demonstrando muito otimismo e confiança.

Ao amigo, professor doutor, magnífico ex-reitor da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ, Ricardo Vieiralves de Castro, principal responsável por poder retornar à esta casa, onde me formei, acreditando e me apoiando desde o início, uma das principais razões por ter iniciado este estudo.

Ao amigo e colega endocrinologista Gilmar Ribeiro Muniz, o primeiro a me incentivar a participar de estudos no Laboratório de Pesquisa Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular - BIOVASC e o professor doutor Egberto Gaspar de Moura, coordenador de estudos estratégicos da UERJ, por também me apoiar ao retorno à UERJ.

Ao professor Rogério Bosignoli, chefe do laboratório de hormônios do Hospital Universitário Pedro Ernesto - HUPE, pois sem seu imenso apoio na realização dos exames nos laboratórios do HUPE, não teríamos conseguido completar este estudo.

Ao doutor Vagner Ismerim Lobão ex-chefe do laboratório Central do HUPE, pelo apoio na realização de exames.

Ao professor doutor Luiz Guilherme Kraemer Aguiar, pesquisador do BIOVASC e responsável pelo ambulatório de obesidade da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ, grande motivador para me manter confiante neste estudo e por ter me aceitado e apoiado, quanto à minha atuação no ambulatório, no qual desenvolvemos uma grande parceria.

Às professoras doutoras, do Instituto de Nutrição da UERJ: professora Alessandra Silva Dias de Oliveira coordenadora geral do laboratório de Avaliação Nutricional - LIAN e à professora Flávia Fioruci Bezerra, ex-coordenadora da pós graduação e densitometria do LIAN, principais responsáveis por podermos realizar os exames de densitometria de composição corporal, em seu serviço e por terem confiado neste estudo. À professora doutora Alessandra Pinheiro da Rocha Mulder, coordenadora do Departamento de Nutrição – UERJ, pelo apoio à divulgação e acreditar neste estudo.

Ao técnico de radiologia, especializado em densitometria, Jonathan Pereira Dias, amigo de todas as horas, por sua imensa dedicação e apoio, sendo peça fundamental para estudo de densitometria de alto padrão.

Ao corpo técnico do BIOVASC, especialmente a professora doutora e pesquisadora, Maria das Graças Coelho, por seu amplo apoio em todos os momentos de norteamiento do nosso estudo, no que tange aos estudos laboratoriais mais avançados. Agradeço a pesquisadora Fátima Zely G. A. Cyrino, por seu apoio nas orientações dos métodos do estudo da microcirculação. Agradeço à Rosimeir Xavier de Alvarenga, pela presteza na para preparação e alíquotagem das amostras sanguíneas e à técnica de enfermagem Maria Aparecida Faria de Oliveira pelo apoio, pela eficiente coleta destas amostras, proporcionando tranquilidade aos nossos voluntários.

Ao professor doutor José Firmino Nogueira Neto, responsável pelo laboratório de Lípidos - LAB LIP, da Policlínica Piquet Carneiro, por ter autorizado e realizado o estudo de proteína - C reativa, como também à toda sua equipe.

Ao apoio da secretária do BIOVASC, Eliza Cândida Ávila Freitas, que tanto contribuiu para a obtenção de voluntários e apoio logístico na realização dos métodos do estudo da microcirculação.

À professora e doutora, vice diretora da Faculdade de Enfermagem da UERJ, Eloá Carneiro Carvalho e ao professor doutor Mário Fritsch Toros Neves, diretor da faculdade de Ciências Médicas da UERJ, pelo apoio na divulgação deste estudo para a captação de voluntários.

A todos do corpo de professores, pesquisadores e pós graduandos do BIOVASC que se voluntariaram a participar deste estudo.

À amiga e colega de doutorado, doutora Ciciliana Maila Zilio Rech, por ter me apoiado intensamente no início do aprendizado do método pletismografia de oclusão venosa.

Às minhas secretárias Denise Paschoal de Oliveira e Rosângela Ferreira Brandão, pelo amplo apoio e eficiência na comunicação com os voluntários.

A todos nossos voluntários que se dispuseram a participar deste estudo, comprometendo horas de suas vidas, em contribuição com a ciência e conseqüentemente com a realização desta pesquisa. Sem eles nenhum estudo existiria.

Finalmente, agradeço à professora doutora, minha esposa Ivana Picone Borges de Aragão, pelo seu amplo apoio durante o doutorado e em todos os momentos da minha vida, com seu amor, seu companheirismo, sua paciência e de dedicação à nossa união

Na natureza, nada se cria, nada se perde, tudo se transforma.

Antoine Lavoisier

RESUMO

ARAGÃO, Alexandre Augustus Brito de. **Análise da composição corporal através da absorciometria por dupla emissão de raios X e sua relação com a pletismografia de oclusão venosa e a proteína C-reativa ultrassensível.** 2021. 144f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

A obesidade, doença crônica que afeta milhões de pessoas no mundo, tem grande impacto na saúde pública de diversos países, principalmente, pelas comorbidades associadas. A adiposidade visceral é responsável por um dismetabolismo, que propicia inúmeras alterações indutoras de um estado inflamatório de baixo grau. A existência da disfunção endotelial é a condição primordial para o início do processo aterosclerótico envolvido na morbidade cardiovascular. Este estudo teve como objetivo avaliar indivíduos portadores de excesso de peso corporal, e comparar com os eutróficos, quanto à avaliação de composição corporal, através do estudo por absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA), pletismografia de oclusão venosa (POV) e como marcador de inflamação, a proteína C-reativa ultrassensível (PCR us). Estudo observacional e transversal, no qual foram selecionados 100 indivíduos de 18 a 50 anos de idade, de ambos os sexos, com índice de massa corporal (IMC) normal, sobrepeso, obesidade graus I e II. Foram excluídos indivíduos com doenças crônicas ou quaisquer condições que implicassem em importantes alterações do estado inflamatório. Os grupos foram avaliados quanto aos parâmetros de adiposidade, através do densitômetro Lunar iDXA (GE), dotado do *software Corescan*, capaz de discriminar tecido adiposo visceral, e comparados com os parâmetros da POV. Ambos os métodos foram comparados com as medidas antropométricas. Subsequentemente, foram investigadas associações/correlações entre as diversas variáveis analisadas pelos métodos descritos, entre si, como também com os parâmetros antropométricos. Adicionalmente, foram mensurados níveis séricos de PCR us, para identificar estado inflamatório e estratificar estes indivíduos em baixo, médio e alto risco cardiovascular (RCV). Para o estudo da microcirculação foi adotado a POV, utilizando protocolo de avaliação dos fluxos no estado basal, durante a hiperemia reativa, após cinco minutos de oclusão da artéria braquial, e após 5 minutos do uso de 0,4 mg de nitroglicerina sublingual. Foram mensurados os níveis séricos, glicemia e insulinemia de jejum, lipidograma, hemograma, uréia, creatinina, ácido úrico, para avaliação clínico laboratorial. Foi demonstrado, nos indivíduos portadores de obesidade, correlações inversas entre os parâmetros de adiposidade, avaliados pela DXA e medidas antropométricas de adiposidade, em relação ao fluxo sanguíneo do antebraço durante a hiperemia reativa e no incremento deste fluxo, indicando declínio da função endotelial com o avançar da adiposidade. Não houve prejuízo da vasodilatação endotélio-independente nos grupos avaliados. As medidas antropométricas de adiposidade, especialmente, a circunferência abdominal, evidenciaram uma alta correlação com os parâmetros de adiposidade. Também, foi identificado declínio da função endotelial nos indivíduos com níveis de PCR us, classificados em alto RCV, quando comparados aos de baixo risco. A DXA comprovou ser, neste estudo, um método útil e de importante informação quanto à adiposidade, especialmente visceral, por ser capaz de discriminar, indiretamente e precocemente, indivíduos sob declínio da função endotelial e, conseqüentemente, em RCV aumentado.

Palavras-chave: Obesidade. Composição corporal. Obesidade abdominal. Microcirculação.

Endotélio vascular.

ABSTRACT

ARAGÃO, Alexandre Augustus Brito de. **Analysis of body composition through dual-energy X-ray absorptiometry and its relationship with venous occlusion plethysmography and high-sensitive C-reactive protein.** 2021. 144f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Obesity, a chronic disease that affects millions of people worldwide, has a major impact on public health in several countries, mainly due to the associated comorbidities. Visceral adiposity is responsible for a dysmetabolism, which provides numerous changes inducing a low-grade inflammatory state. The existence of endothelial dysfunction is the primary condition for the beginning of the atherosclerotic process involved in cardiovascular morbidity. This study aimed to evaluate individuals with excess body weight, and to compare with eutrophic individuals, regarding the assessment of body composition, through the study by dual X-ray emission absorptiometry (DXA), venous occlusion plethysmography (VOP) and as an inflammation marker, the high-sensitive C-reactive protein (hs CRP). Observational and cross-sectional study, in which 100 individuals from 18 to 50 years of age, of both sexes, with normal body mass index (BMI), overweight, obesity grades I and II were selected. Individuals with chronic diseases or any conditions that involved significant changes in the inflammatory state were excluded. The groups were evaluated for adiposity parameters, using the Lunar iDXA densitometer (GE), equipped with the Corescan software, capable of discriminating visceral adipose tissue, and compared with the VOP parameters. Both methods were compared with anthropometric measurements. Subsequently, associations / correlations between the various variables analyzed by the described methods were investigated, among themselves, as well as with the anthropometric parameters. In addition, serum levels of CRP us were measured to identify inflammatory status and stratify these individuals in low, medium and high cardiovascular risk (CVR). For the study of microcirculation, VOP was adopted, using a protocol for the assessment of flows at baseline, during reactive hyperemia, after five minutes of occlusion of the brachial artery, and after 5 minutes of using 0.4 mg of sublingual nitroglycerin. Serum levels, fasting blood glucose and insulinemia, lipidogram, blood count, urea, creatinine, uric acid were measured for clinical laboratory evaluation. Inverse correlations between the parameters of adiposity assessed by DXA and anthropometric measures of adiposity have been demonstrated in individuals with obesity in relation to blood flow from the forearm during reactive hyperemia and in the increase in this flow, indicating a decline in endothelial function with advancing from adiposity. There was no impairment of endothelium-independent vasodilation in the groups evaluated. Anthropometric measures of adiposity, especially waist circumference, showed a high correlation with the parameters of adiposity. Also, a decline in endothelial function was identified in individuals with levels of hs CRP, classified as high CVR, when compared to those at low risk. DXA proved to be, in this study, a useful method and important information regarding adiposity, especially visceral, as it is able to discriminate, indirectly and prematurely, individuals under decline in endothelial function and, consequently, in increased CVR.

Keywords: Obesity. Body composition. Obesity visceral. Microcirculation. Endothelium vascular.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Prevalência mundial de obesidade em adultos em 2016.....	23
Figura 2 –	Percentual de homens (≥ 18 anos) com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal.....	24
Figura 3 –	Percentual de mulheres (≥ 18 anos) com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal.....	25
Figura 4 –	<i>A discourse on the Nature, Causes and Cure of Corpulency</i>	26
Figura 5 –	A gordura visceral e a resistência insulínica podem contribuir para a DCV na obesidade.....	32
Figura 6 –	Mediadores de vasodilatação produzidos pelas células endoteliais.....	39
Figura 7 –	Espécies reativas de oxigênio (ROS) podem ser gerads em nível intra e extracelular por diversas enzimas.....	44
Figura 8 –	Delineamento das etapas da pesquisa.....	74
Figura 9 –	A descrição do protocolo de execução da POV.....	83

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Gráfico <i>box plot</i> dos valores, em medianas e quartis, do incremento do fluxo na fase hiperemia na comparação de grupos	90
Gráfico 2 –	Gráfico <i>box plot</i> dos valores, em medianas e quartis, do incremento do fluxo na fase nitroglicerina sublingual na comparação de grupos	90
Gráfico 3 –	Gráfico <i>box plot</i> dos valores, em medianas e quartis, do VAT volume na comparação de grupos	92
Gráfico 4 –	Gráfico <i>box plot</i> dos valores, em medianas e quartis, do incremento do VAT massa na comparação de grupos.....	93
Gráfico 5 –	Gráfico <i>box plot</i> dos valores, em medianas e quartis, do incremento do FMI na comparação de grupos.....	93
Gráfico 6 –	Gráfico <i>box plot</i> dos valores em medianas e quartis dos valores do PCR, na comparação de grupos	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Comparação entre os grupos quanto ao IMC e faixa etária.....	85
Tabela 2 –	Distribuição das características clínicas no total de voluntários.....	86
Tabela 3 –	Distribuição quanto às características clínicas: gênero; etnia; sexo e comorbidades entre os grupos de IMC	86
Tabela 4 –	Comparação entre grupos com os parâmetros antropométricas e idade	87
Tabela 5 –	Comparação entre os grupos em relação à pressão arterial média e POV....	88
Tabela 6 –	Comparação entre os grupos com os parâmetros da DXA	91
Tabela 7 –	Comparação entre os grupos quanto aos parâmetros laboratoriais cardiometabólicos	94
Tabela 8 –	Comparação dos valores de PCR us entre todos os grupos de IMC	96
Tabela 9 –	Distribuição dos indivíduos estratificados por PCR us, quanto ao RCV, pelos grupos de IMC.....	97
Tabela 10 –	PCRus baixo risco X alto risco em relação aos parâmetros cardiometabólicos	97
Tabela 11 –	PCRus risco baixo X risco alto em relação aos parâmetros antropométricos	98
Tabela 12 –	PCRus risco baixo X risco alto em relação aos parâmetros da POV.....	99
Tabela 13 –	PCRus risco baixo X risco alto em relação aos parâmetros da DXA.....	100
Tabela 14 –	Correlação entre os parâmetros antropométricos e os demais.....	101
Tabela 15 –	Correlação entre os parâmetros da POV e os demais.....	103
Tabela 16 –	Correlação entre os parâmetros DXA e os demais.....	105
Tabela 17 –	Correlação entre os parâmetros laboratoriais cardiometabólicos com as demais variáveis	107
Tabela 18 –	Correlação da PCR us com as demais variáveis e pressão arterial nas etapas da POV.....	108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ADMA	Dimetil arginina assimétrica
AGL	Ácidos graxos livres
AMA	<i>American Medical Association</i>
ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ABRASSO	Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo
AGNE	Ácidos graxos não esterificados
AHA	<i>American Heart Association</i>
AKT	Proteína quinase B
ALDH2	Enzima aldeído desidrogenase 2
APPL1	Adaptor Protein, Phosphotyrosine, PH Domain And Leucine Zipper 1
AVC	Acidente vascular cerebral
A/G	Relação andróide/ginóide pela DXA
A.RISCO	Alto risco cardiovascular
BH3	Radical trihidroboro
BH4	Tetra-hidrobiopterina
B. RISCO	Baixo risco cardiovascular
CA	Perímetro da cintura abdominal
cGMP	Guanosina monofosfato cíclico
CIMP	Inosina monofosfato cíclica
COX2	Enzima ciclo oxigenase 2
CQ	Perímetro da cintura do quadril
CT TOTAL	Colesterol total
CT HDL	Colesterol HDL
CT LDL	Colesterol LDL
CT VLDL	Colesterol VLDL
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DNCT	Doenças crônicas não transmissíveis

DM	Diabetes mellitus
DISL	Dislipidemia
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DXA	Absorciometria por dupla emissão de raios X
EDHF	Fator hiperpolarizante derivado de endotélio
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
eNOS	Enzima óxido nítrico sintase endotelial
ET-1	Endotelina 1
FAD	Dinucleotídeo de flavina adenina
FMI	<i>fat mass index</i> ou índice de gordura corporal
FMN	Mononucleotídeo de flavina adenina
FOXO 1	Fator de transcrição " <i>Forkhead Box 1</i> "
GCT	Gordura corporal total
GJ	Glicemia de jejum
GLUT	Proteínas transportadoras de glicose
GLUT 4	Transportador de glicose 4 insulina sensível
GMPc	Guanosina monofosfato cíclico
GPCRs	Receptores acoplados à proteína G
GSK3 β	Glicogênio sintase quinase 3 β
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HOMA IR	<i>Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance</i>
HSL	Lipase sensível a hormônios
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
iCAM	Molécula de adesão intercelular-1
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corpórea
iNOS	Enzima óxido nítrico sintase induzível
INS JEJ	Insulinemia de jejum

IRS 1	Receptor de insulina 1
IRTK	Receptor de insulina tirosina quinase
ISCD	<i>International Society for Clinical Densitometry</i>
LabLip	Laboratório de Lípidos da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ
LASER	<i>Light Amplification by Stimulated Emission</i>
kD	Kilodalton
MACE	Eventos adversos cardiovasculares maiores
MAPK	Via da proteína ativada por mitógenos
mPCR	PCR forma de monômero
MMA	Massa magra apendicular
MMA/h ²	Índice de Baumgartner relação MMA/h(m) ²
mTORC 2	Complexo proteico insensível à rapamicina
M. RISCO	Médio risco cardiovascular
M.A.RISCO	Muito alto risco cardiovascular
NADPH	Fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido
NFκB	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NO	<i>Nitric oxide</i> - óxido nítrico
nNOS	Enzima óxido nítrico sintase neuronal
PAI-1	Inibidor do ativador do plaminogênio tipo 1
pambas1	Pressão arterial média na fase basal1
pambas2	Pressão arterial média na fase basal2
pad	Pressão arterial diastólica
pamhiper	Pressão arterial média na fase hiperemia ou pós oclusão
panitro	Pressão arterial média na fase da nitroglicerina sublingual
pas	Pressão arterial sistólica
PAT	<i>Peripheral Arterial Tone</i>
PC	Piruvato carboxilase
PCR	Proteína C- reativa
PCR us	Proteína C- reativa ultra sensível
PDE 3B	Fosfodiesterase 3B
PDK 1	Proteína quinase-1 dependente de 3-fosfoinositida

PGI2	Prostaciclina
PI3K	Fosfatidilinositol trifosfato
PI3K/AKT	Via de sinalização da PI3K/AkT
PLIN	Perilipina
POV	Pletismografia de oclusão venosa
PO4	Grupo fosfato
PP	Perímetro do pescoço
PPC	Policlínica Piquet Carneiro UERJ
PPAR α	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor alpha</i>
pPCR	PCR forma pentâmero
puff	Jato spray
PVAT	Tecido adiposo perivascular
p38MAPK	<i>p38 mitogen-activated protein kinases</i>
qbas1	média do fluxo na fase basal 1
qhiper	pico de fluxo na fase hiperemia reativa após oclusão
qbas2	média do fluxo na fase basal 2
qnitro	Pico do fluxo 05 minutos após a fase de nitroglicerina sublingual
QCA	Angiografia coronariana quantitativa
RCQ	Relação cintura quadril
RCV	Risco cardiovascular
RI	Resistência insulínica
RNA	Ácido ribonucleico
RNAm	Ácido ribonucleico mensageiro
RNM	Ressonância magnética
ROI	Região de interesse da DXA
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SERCA	Retículo/sarco endoplasmático cálcio ATPase
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SM	Síndrome metabólica
SNC	Sistema nervoso central
SOD	Enzima superóxido dismutase
Ser 1177	Serina 1177
Ser 1179	Serina 1179

sGC	Guanilil ciclase solúvel
TC	Tomografia computadorizada
TGL	Triglicerídeos
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
TOS	<i>Obesity Society</i>
TRL4	Receptor do tipo Toll 4
TXA2	Tromboxano A2
T/MIS	Relação gordura troncular/membros inferiores
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VAT	Tecido adiposo visceral
vCAM	Molécula de adesão celular vascular 1
VQHIPER	Incremento de fluxo na hiperemia em relação ao basal
VQNITRO	incremento de fluxo em relação ao basal após a fase da nitroglicerina SL
WHO	<i>World Health Organization</i>
Wn	Fator de <i>von Willebrand</i>
%GA	Percentual de gordura andróide pela DXA
%GC	Percentual de gordura corporal pela DXA
%GG	Percentual de gordura ginóide pela DXA

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
>	Maior que
≥	Maior ou igual que
<	Menor que
≤	Menor ou igual que
α	Alfa
β	Beta
γ	gamma
κ	Kappa
μ	Micro ou mi
kg	Kilograma
kg/m ²	Kilograma por metro ao quadrado
mL	Mililitro
cm	Centímetro
cm ²	Centímetro ao quadrado
cm ³	Centímetros cúbicos
H ₂ O	Molécula da água
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
Rpm	Rotações por minuto
NO·	Radical óxido nítrico
O ₂	Oxigênio
O ₂ ·-	Radical superóxido
ONOO	Peroxinitrito

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	20
1	REVISÃO DA LITERATURA	22
1.1	Obesidade	22
1.1.1	<u>A importância da obesidade</u>	22
1.1.2	<u>Epidemiologia da obesidade</u>	22
1.1.3	<u>Definição e reconhecimento como doença crônica</u>	25
1.1.4	<u>Associação com comorbidades</u>	27
1.1.5	<u>Gordura visceral</u>	30
1.2	Aterosclerose e DCV	32
1.2.1	<u>Aterosclerose</u>	32
1.2.2	<u>Inflamação e resistência insulínica</u>	34
1.2.3	<u>Disfunção Endotelial</u>	38
1.2.4	<u>Microcirculação</u>	45
1.2.5	<u>Disfunção endotelial na obesidade e adipocinas</u>	47
1.2.6	<u>Proteína C- reativa</u>	50
1.2.7	<u>Drogas com ação anti-inflamatória e influência na função endotelial</u>	52
1.3	Métodos de estudo da microcirculação	53
1.3.1	<u>Pletismografia de oclusão venosa</u>	56
1.4	Composição corporal e adiposidade abdominal	60
1.4.1	<u>Avaliação antropométrica</u>	60
1.4.2	<u>Métodos de avaliação de composição corporal</u>	62
1.4.3	<u>Densitometria de composição corporal</u>	64
2	OBJETIVOS	68
2.1	Objetivo Geral	68
2.2	Objetivo Específico	68
3	HIPÓTESE	69
4	MATERIAL E MÉTODOS	70
4.1	Desenho do estudo	70
4.2	Recrutamento e população estudada	70
4.3	Aspectos éticos	71
4.4	Critérios de Inclusão	71
4.5	Critérios de Exclusão	72

4.6	Delineamento do estudo	73
4.6.1	<u>Coleta de sangue na primeira etapa do estudo</u>	74
4.6.2	<u>Coleta de sangue na segunda etapa do estudo</u>	77
4.6.2.1	Análise da concentração sérica da Proteína C- Reativa	77
4.7	Composição Corporal	78
4.7.1	<u>Avaliação antropométrica</u>	78
4.7.2	<u>DXA</u>	79
4.8	Avaliação da Microcirculação	81
4.8.1	<u>Pletismografia de Oclusão Venosa (POV)</u>	81
4.9	Análise Estatística	83
5	RESULTADOS	85
5.1	Distribuição das características clínicas entre os grupos	85
5.2	Comparação entre os grupos e as variáveis antropométricas	87
5.3	Comparação entre os grupos com aos parâmetros da POV	87
5.4	Comparação entre os grupos em relação aos parâmetros da DXA	91
5.5	Comparação entre os grupos em relação aos parâmetros laboratoriais cardiometabólico	94
5.6	Comparação entre os grupos em relação proteína C-reativa ultrasensível – marcador de inflamação	95
5.7	Correlação entre as variáveis estudadas	100
5.7.1	<u>Correlação entre os parâmetros antropométricos e demais</u>	101
5.7.2	<u>Correlação entre os parâmetros POV e os demais</u>	102
5.7.3	<u>Correlação entre os parâmetros DXA e os demais</u>	104
5.7.4	<u>Correlação entre os parâmetros laboratoriais cardiometabólicos e os demais</u>	106
6	DISCUSSÃO	109
	CONCLUSÃO	120
	REFERÊNCIAS	121
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	135
	APÊNDICE B – Folders de divulgação da pesquisa	139
	ANEXO A – Aprovação do comitê de ética da UERJ	140
	ANEXO B – Autorização de campo da pesquisa no BIOVASC	143
	ANEXO C – Autorização de campo de pesquisa no LIAN	144

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma enfermidade com importante prevalência no mundo. Nas últimas décadas houve acentuado aumento na prevalência mundial de obesidade/sobrepeso (OLIVEROS et al., 2014; NG et al., 2014). Em 2016, segundo a WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), mais de 1,9 bilhões de adultos, com 18 anos ou mais, estavam em excesso de peso corporal e, destes, cerca de 650 milhões eram portadores de obesidade. No mesmo período, foram identificadas mais de 340 milhões de crianças e adolescentes, com idades entre 5 a 19 anos, portadoras de sobrepeso ou obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

No Brasil, dados recentes evidenciaram prevalência de 21,8% em homens e 29,5 % em mulheres para obesidade (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2019). Esses dados ganham importância pela associação às comorbidades tais como diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e doença arterial coronariana (DAC) (OLIVEROS et al., 2014), implicando em impacto relevante na saúde populacional. A obesidade está relacionada ao aumento da taxa de mortalidade de forma progressiva e proporcional aos extremos de obesidade. (ORTEGA-LOUBON et al., 2019)

A obesidade proporciona estado metabólico adverso que favorece a inflamação dos adipócitos, aumentando a produção de citocinas inflamatórias (VAN DE VOORDE et al., 2013). Em contrapartida, ocorre um declínio de produção de adiponectina e omentina, como representantes das citocinas anti-inflamatórias. Este desequilíbrio entre as adipocinas pró e anti-inflamatórias resultam em um estado inflamatório de baixo grau (NAKAMURA et al., 2014).

A obesidade está associada com aumento do risco de mortalidade e morbidade, redução da expectativa de vida, sendo considerada fator de risco cardiovascular (RCV) modificável. A presença de diversos mecanismos a relacionam com o RCV pois o tecido adiposo por ser órgão endócrino produz citocinas e outros mediadores capazes de influenciar a homeostase metabólica. Um destes mecanismos é a resistência insulínica, condição metabólica agravante de RCV (VAN GAAL; MERTENS; DE BLOCK, 2006; POIRIER et al, 2006; HUBERT et al, 1983; OLIVEROS et al., 2014).

A busca por métodos que associem a visão integrada da distribuição da adiposidade e o seu real perfil dismetabólico poderá contribuir para identificação de níveis de RCV de forma incipiente (JEAN et al, 2014).

Métodos que possam detalhar o grau e a localização preferencial de adiposidade como a densitometria ou absorciometria por dupla emissão de raio X (RX) (*dual energy x-ray absorptiometry* - DXA), de composição corporal (INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY, 2013) e análise de gordura visceral (INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY, 2013; KAUL et al , 2012) confrontados com métodos que analisam a disfunção endotelial, como a pletismografia de oclusão venosa (POV), poderão se constituir em importantes ferramentas para prevenção da doença aterosclerótica em indivíduos sob risco.

Aliar os estudos da obesidade pelo método da POV e DXA, potencialmente, contribuirá não somente para identificação e a distribuição do tecido adiposo, como também a sua associação à disfunção endotelial e, conseqüentemente, ao risco cardiometabólico.

O excesso de tecido adiposo proporciona a produção aumentada de citocinas e marcadores inflamatórios podendo contribuir quanto aos desfechos cardiovasculares desfavoráveis (VAN GAAL; MERTENS; DE BLOCK, 2006). Portanto a agregação de marcadores inflamatórios de RCV aos métodos supracitados poderá também trazer informações adicionais importantes sobre a extensão a deste risco.

A mensuração da proteína C-reativa tornou-se o marcador e preditor padrão para o RCV. A obesidade é comprovadamente associada ao aumento do risco cardiovascular e estado inflamatório, o qual constitui mecanismo importante para o desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV) (RIDKER, 2014).

O desenvolvimento do método do biomarcador inflamatório, proteína C-reativa ultrasensível (PCR us), constituiu importante instrumento na predição de aterotrombose e RCV de acordo com seus níveis séricos (RIDKER, 2016).

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Obesidade

1.1.1 A importância da obesidade

O sobrepeso e a obesidade são importantes fatores de risco para diversas enfermidades. Inicialmente, ambos considerados problemas restritos aos países desenvolvidos e de alta renda, mas atualmente, o cenário vem progressivamente abrangendo àqueles em crescimento tanto de média, como de baixa renda, especialmente em suas áreas urbanas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

A obesidade é uma enfermidade reconhecidamente associada com co-morbidades tais como resistência insulínica, DM, HA, dislipidemia, DAC, síndrome da apneia do sono, esteato hepatite não alcoólica (OLIVEROS et al, 2014). Também associa-se ao infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), doença musculoesquelética como as osteoartrites, doença de Alzheimer, depressão e algumas neoplasias malignas como mama, ovário, próstata, fígado, rins e colon (BLUHER, M, 2019).

Desde 1980, a prevalência da obesidade dobrou em mais de 70 países e tem continuamente aumentado na maioria dos demais. Em 2015, o número de adultos portadores de obesidade, alcançou o total de 603,7 milhões e de crianças, 107,7 milhões (AFSHIN et al, 2017).

A importância clínica e epidemiológica da mesma é reconhecida e considerada como fator de risco modificável, para as doenças cardiovasculares (DCV) (POIRIER et al., 2006; HUBERT et al., 1983; OLIVEROS et al., 2014).

1.1.2 Epidemiologia da obesidade

Nas últimas décadas houve importante aumento na prevalência da obesidade e do sobrepeso (OLIVEROS et al., 2014; NG et al., 2014), tendo triplicado, desde 1975, no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a). Dados mundiais do período entre 1980 e 2013 evidenciaram aumento da proporção de indivíduos com índice de massa corpórea (IMC) ≥ 25

kg/m², de 28,8% para 36,9%, em homens e de 29,8 para 38,0%, em mulheres (NG et al., 2014). As últimas atualizações da prevalência da obesidade descritas em 2016, pela WHO, evidenciaram prevalência de excesso de peso e obesidade em cerca de 39% e 13% nos portadores apenas de obesidade. Em 2018 cerca de 40 milhões de crianças abaixo de 05 anos de idade portadoras de sobrepeso ou obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b e 2016c) (Figura 1).

O grupo *Global Burden of Disease* – GBD em 2013 observou que prevalência de sobrepeso e obesidade em homens e mulheres com 20 ou mais anos foi, respectivamente: 52,7 e 58,8% para América Latina Tropical; 60 e 53% para a América Latina Sul; 70,3 e 60,5% América do Norte de alta renda; 45 e 66,7% América Latina Andina; 57,1 e 65,2% América Latina Central (NG et al, 2014).

Figura 1—Última atualização da prevalência mundial de obesidade em adultos, 2016



Legenda: A prevalência varia de $\leq 10\%$ (cor azul claro) e $\geq 30\%$ (cor azul escuro); ausência de cor: ausência de dados.

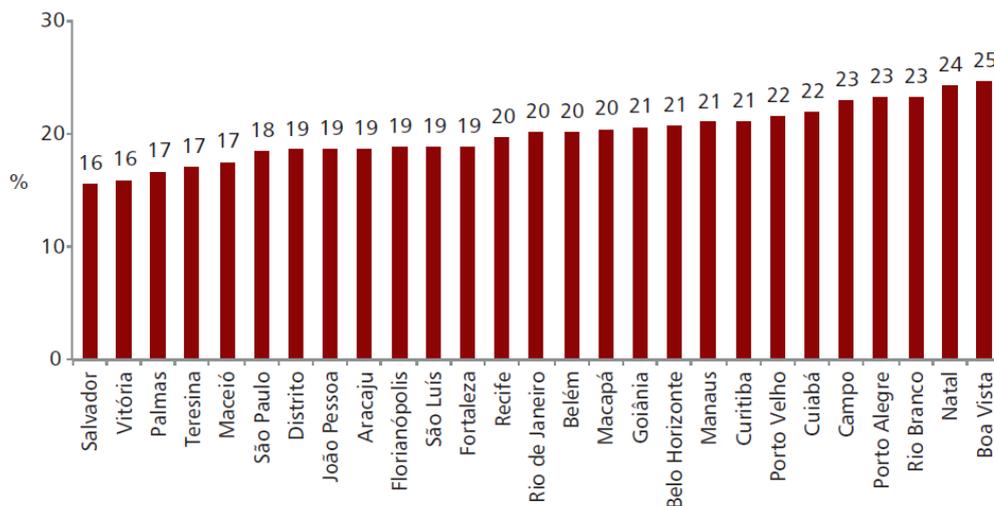
Fonte: Adaptado do site da WORLD HEALTH ORGANIZATION, acesso em 30 jan 21.

No Brasil, a prevalência de obesidade em homens acima de 20 anos de idade foi de 11,7% e de sobrepeso e obesidade combinados, de 52,5%; em mulheres acima de 20 anos de

idade a prevalência de obesidade foi 20,6% e de sobrepeso e obesidade combinados é de 58,4% (NG et al., 2014).

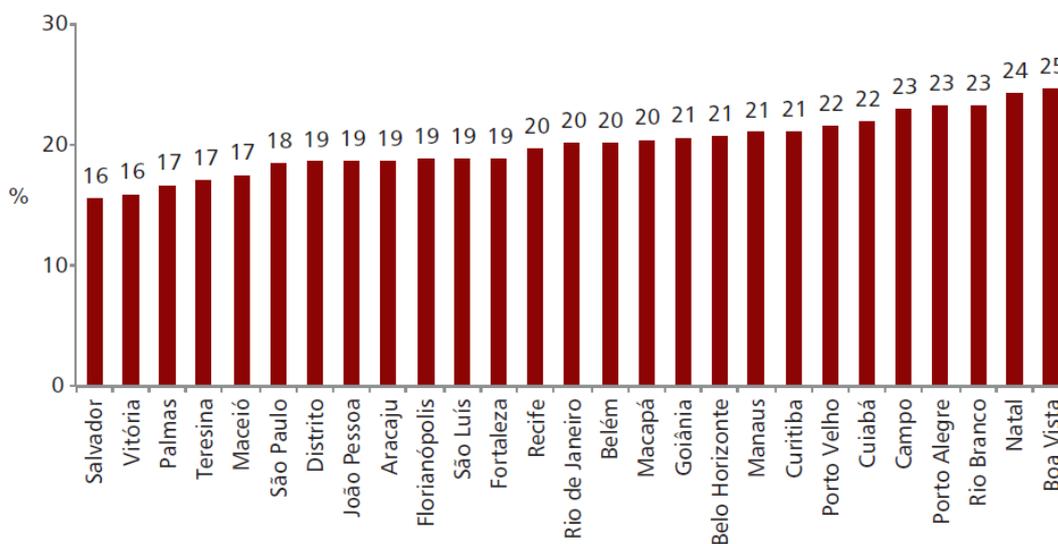
O Sistema de Vigilância de Fatores de Risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) do Ministério da Saúde (MS) – VIGITEL avaliou a estimativa do excesso de peso nas capitais brasileiras e Distrito Federal em adultos igual ou maiores que 18 anos de idade, demonstrando que, de um total de 27 cidades foram avaliadas em conjunto, a frequência de excesso de peso foi de 55,4%, sendo 57,1% em homens e 53,9% mulheres. Em relação à obesidade, quando avaliadas as mesmas cidades, conjuntamente, a frequência foi de 20,3%, sendo os percentuais similares entre mulheres e homens (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020) (Figuras 2 e 3).

Figura 2—Percentual de homens (≥ 18 anos) com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal em 2019



Fonte : Adaptado de Vigitel, 2020, Ministério da Saúde, Brasil.

Figura 3 — Percentual de mulheres (≥ 18 anos) com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal em 2019



Fonte:

Adaptado de Vigitel, 2020, Ministério da Saúde, Brasil.

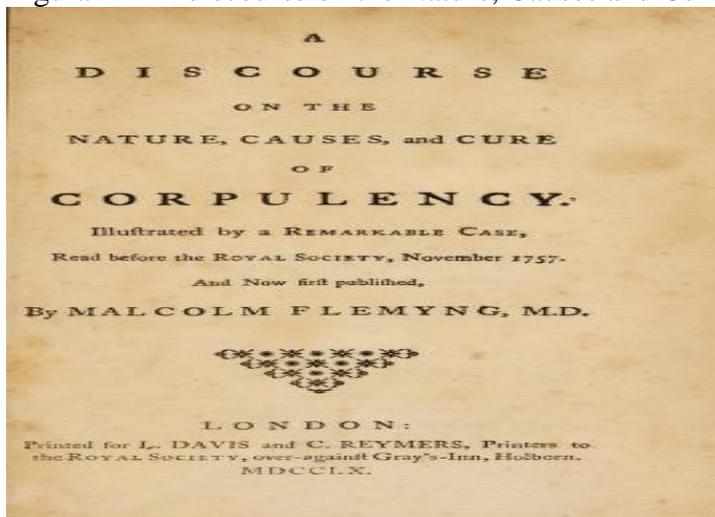
1.1.3 Definição e reconhecimento como doença crônica

O sobrepeso e a obesidade são definidos como acúmulo anormal ou excessivo de gordura que representam risco à saúde. A definição de obesidade vem sendo baseada numa medida populacional, o índice de massa corpórea (IMC), que é a razão entre o peso em quilogramas do indivíduo dividido pela altura em metros elevada ao quadrado. O indivíduo que apresentar IMC igual ou maior que 25 é considerado com excesso de peso e considerado portador de obesidade, aquele com IMC igual ou maior que 30 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020a).

A concepção da obesidade como enfermidade há séculos já se sedimentava, como pode-se constatar no conceito de Hipócrates sobre o desequilíbrio do balanço energético como nocivo à saúde. Mais tarde Thomas Sydeham, no século 17, observava ser a “corpulência” relacionada à anormalidades nas função de órgãos e aos “hábitos de vida” (ALLISON et al., 2008; HASLAM, D et al., 2007). Em seu livro, em 1760, Malcom Flemyng fisiologista escocês descrevia: “*Corpulence, when in a extraordinary degree, may be reckoned a disease, as it in*

some measure obstructs the free exercise of the animal functions; and hath a tendency to shorten life, by paving the way to dangerous distempers”¹ (FLEMYNG, 1760) (Figura 4).

Figura 4— A discourse on the Nature, Causes and Cure of Corpulency



Fonte: livro de Malcom FlemyngThomas, 1760.

A questão do reconhecimento da obesidade como doença crônica apresenta uma trajetória de polêmica desde o final do último século até ao início deste (BRAY et al., 2017). Inicialmente em 1977 a *Healthcare Financing Administration* (HCFA), órgão responsável nos Estados Unidos por regulamentar a cobertura financeira em saúde, estabeleceu em seu manual, *Coverage Issues Manual*, que a obesidade não era uma doença. Posteriormente, em 2004, o *Centers for Medicare and Medicaid Services* (CMS), órgão sucessor do HCFA criado em 2001, removeu esta observação do manual mas não reconheceu como doença (UNITED STATES OF AMERICA. CENTER FOR MEDICARE AND MEDICAID SERVICES).

Durante seguidos anos várias instituições se posicionaram em relação a considerar obesidade como doença. Em 1998 o *National Institute of Health* (NIH) descreveu em sua diretriz, a obesidade como sendo uma doença crônica complexa multifatorial. Em 2008 a *The Obesity Society* (TOS) publicou documento com evidências e argumentos a favor do conceito da obesidade como doença e a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) em 2012, também se posicionou a favor. Porém, o importante marco foi em 2013, quando a

¹ “A corpulência, quando em um grau extraordinário, pode ser reconhecida como uma doença, uma vez que, em alguma medida obstrui o livre exercício das funções animais; e tem uma tendência a encurtar a vida, abrindo caminho para perigosas enfermidades.” (Flemyng, M,1760)

American Medical Association (AMA) após seu encontro anual, publicou no *House of Delegates*, que obesidade seria uma doença com aspectos fisiopatológicos múltiplos (THE OBESITY SOCIETY, 2008; MECHANICK et al., 2012; AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION HOUSE OF DELEGATES, 2013; KYLE,T; DHURANDHAR, E; ALLISON,D, 2016).

No Brasil a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) em 2013 declarou em sua *homepage* o reconhecimento da obesidade como doença e, em 2016, documentou o conceito em suas diretrizes. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2013; 2016). Por sua vez o Ministério da Saúde através da portaria nº 424/2013, a qual se referia à prevenção e tratamento da obesidade, a incluía na relação entre doenças crônicas (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

1.1.4 Associação com comorbidades

Em geral, a obesidade está associada ao risco aumentado de morbidade e mortalidade, assim como, especialmente, nos indivíduos de grupos de faixas etárias mais jovens (FONTAINE et al., 2003; POIRIER et al., 2006). Tem sido demonstrado a associação com comorbidades, principalmente as DCV, DM tipo 2, HAS, algumas neoplasias malignas, síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) (POIRIER et al., 2006).

A resistência insulínica, a inflamação de baixo grau e a lipotoxicidade associada aos níveis aumentados de ácido graxos não esterificados prejudicam a vasodilatação dependente de endotélio. Com isto aumentam o estresse oxidativo e têm efeitos cardiotoxicos, justificando a patogênese da obesidade com relação às DCV (VAN GAAL LF; MERTENS,IL; DEBLOCK,CE; 2006).

Diferentes mecanismos estão implicados na gênese das DCV pela obesidade, o tecido adiposo é capaz de liberar mediadores e citocinas tais como a leptina, adiponectina, interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral que contribuem para resistência insulínica. Favorecem também as alterações da glicemia, dislipidemia, interferência na fibrinólise e coagulação além de inflamação e aterosclerose (LAU et al., 2005; VAN GAAL LF; MERTENS,IL; DEBLOCK,CE; 2006). A adiponectina é uma adipocina com ação anti-inflamatória endotelial

e atenua a resistência insulínica da obesidade, se contrapondo as demais citocinas (LAU et al., 2005).

A HAS está associada à obesidade, a maioria dos portadores está acima do peso, sendo seis vezes mais frequentes em indivíduos com obesidade do que em magros. O ganho de peso em jovens é fator de risco para o desenvolvimento da HAS, sendo que o ganho de 10 kg proporciona um aumento de 3,0 mm de mercúrio na pressão sistólica e 2,3 mm de mercúrio na diastólica (POIRIER et al., 2006; STAMLER et al., 1978).

A relação da HAS com a obesidade se deve à alguns fatores, como alterações no débito cardíaco e resistência vascular sistêmica, porque a pressão arterial é resultante do produto entre ambos, justificando os efeitos da obesidade na hemodinâmica cardíaca. Também existem mecanismos que ligam a obesidade ao aumento da resistência vascular periférica como: a disfunção endotelial; resistência insulínica; ativação do sistema nervoso simpático; a apnéia do sono; como também as adipocinas interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α) (POIRIER et al., 2006).

A redução da sensibilidade à insulina pode se estabelecer tanto como defeito herdado ou de forma adquirida como na presença de obesidade. O resultante hiperinsulinismo e resistência insulínica aumentada são atribuídos à sucessão de alterações metabólicas que facilitam o desenvolvimento do DM. Para manter os níveis glicêmicos adequados tanto no jejum como no período pós prandial, os indivíduos com obesidade necessitam níveis de insulinemia muito maiores. O risco relativo de desenvolver DM tipo 2 progride, acentuadamente, com o aumento do IMC, principalmente, naqueles que ganham peso, a partir de IMC mais elevados. Porém, a adiposidade abdominal é o preditor mais importante, perante ao IMC, para o desenvolvimento do DM (PI-SUNYER; XAVIER, F; 2002). Outro aspecto importante nesta fisiopatologia é a participação da célula β pancreática, pois a sensibilidade à insulina, também, modula a função das células β e costuma estar diminuída na obesidade. Para a manutenção da tolerância à glicose, faz-se necessário que, para uma determinada redução da sensibilidade à insulina, possa ocorrer uma modificação, proporcional, porém, oposta e não linear, nos níveis de insulinemia. A falha dessa alça de feedback resulta em um desvio de tolerância normal à glicose e facilita ao desenvolvimento de DM (KAHN; HULL; UTZSCHEIDER, 2006). A hiperglicemia de jejum e a intolerância à glicose, estados metabólicos consideradas como pré-diabetes, se associam ao risco aumentado para o DM (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

A obesidade é causa clássica de hipoventilação, principalmente na posição supina pois resulta de uma incompatibilidade na relação ventilação perfusão. Isto decorre por diversas

razões como: maior demanda ventilatória e carga de trabalho respiratório; ineficiência muscular respiratória; diminuição tanto da capacidade de reserva funcional como expiratória e também pelo fechamento de unidades alveolares. Em pacientes portadores de obesidade, o aumento do tecido adiposo no pescoço pode predispor ao estreitamento das vias aéreas superiores propiciando o desenvolvimento da apnéia durante o sono. A obesidade pode contribuir indiretamente para apnéia durante o sono, quando as vias aéreas estão hipotônicas, devido aos pulmões estarem com seus volumes acentuadamente reduzidos em decorrência da adiposidade abdominal aumentada associada à postura supina (STROLLO, P; ROGERS, R, 1996; POIRIER et al., 2006; DEMPSEY et al., 2010).

A dislipidemia na obesidade é caracterizada por: níveis aumentados de lipoproteína colesterol de muito baixa densidade (CT VLDL); triglicerídeos (TGL); colesterol total (CT TOTAL); aumento de partículas de lipoproteína colesterol de baixa densidade (LDL) pequenas e densas e níveis diminuídos de lipoproteína colesterol de alta densidade (CT HDL). A produção acentuada de CT VLDL em decorrência de esteatose hepática é um importante defeito metabólico na obesidade. Este distúrbio favorece a resistência insulínica em nível hepático, músculos e tecido adiposo resultando em diminuição na capacidade de supressão hepática de glicose, diminuição da absorção e oxidação da glicose e incapacidade de suprimir a liberação de ácidos graxos não esterificados pelo tecido adiposo (VAN GAAL LF; MERTENS,IL; DEBLOCK,CE; 2006).

Em relação a aterosclerose, a progressão do IMC favorece aumento dos níveis do CT LDL pequenas densas e diminuição do CT HDL acelerando o processo de aterogênese e aumento do risco para cardiomiopatia isquêmica (PICHÉ et al., 2018).

A obesidade está associada aos marcadores de doença vascular, como a espessura da camada intima-média, calcificação arterial e prejuízo da vasodilatação endotélio dependente. Sendo esta última, observada em jovens com obesidade, estando relacionada a adiposidade abdominal.

Na literatura é descrito o fenômeno “paradoxo da obesidade”, o qual vem sendo intensamente estudado e debatido quanto aos reais mecanismos, supostamente, protetores do excesso de peso em relação à DCV. Indivíduos com excesso de peso pelo IMC, que demonstraram desfecho de DCV favorável, possivelmente, teria sido influenciado pelo aumento da massa magra, comumente identificada em portadores de obesidade. Até o momento, os estudos vêm demonstrando a importância da avaliação da distribuição da adiposidade e a mensuração de massa magra, o que não é discriminado na avaliação do IMC, no estudo dos desfechos de morbimortalidade das DCV. (STENHOVER, 2012; ELAGIZI et

al., 2018; ILIODOMITRI et al., 2018; FERREIRA; MEDINA-INOJOZA et al., 2018; KHAN et al., 2018; CARBONE, S et al., 2019).

Inversamente, nos indivíduos com IMC abaixo de 20 e naqueles portadores de obesidade sarcopênica, vem sendo atribuído maior RCV pela menor quantidade de massa magra, a qual é reconhecidamente associada ao pior prognóstico em diversas doenças crônicas, como a insuficiência cardíaca (ELAGIZI et al., 2018).

1.1.5 Gordura visceral

O cálculo do IMC como uma ferramenta útil, em nível populacional, para monitorização da prevalência de obesidade, é limitado visto que não avalia a heterogeneidade da deposição de regional de gordura corporal. Um indivíduo com mesmo IMC ou peso corporal pode diferir em termos de comorbidades e risco à saúde (NEELAND et al., 2019; THECNORF; DÉSPRES, 2013; FOX et al., 2007). Isto se deve ao fato do IMC não dimensionar completamente o risco cardiometabólico, não sendo isoladamente um biomarcador adequado, pois não avalia a massa adiposa abdominal central e não expressa a variação extrema da gordura visceral entre indivíduos (NEELAND; POIRIER; DÉSPRES, 2018).

O acúmulo abdominal de tecido adiposo, a chamada gordura visceral, compõe um fenótipo em que se configura a expansão disfuncional do tecido adiposo subcutâneo resultando em armazenamento ectópico do armazenamento de TGL. Também havendo como consequência, a disregulação inflamatória das adipocinas e resistência insulínica (THECNORF; DÉSPRES, 2013; NEELAND; POIRIER; DÉSPRES, 2018).

O tecido adiposo visceral, diferentemente do subcutâneo, pode ser considerado um compartimento de gordura patogênico diferenciado pois secreta adipocinas e outras substâncias vasoativas que podem facilitar distúrbios metabólicos (WAJCHERBERG et al., 2000; FOX et al., 2007). Apesar do tecido adiposo subcutâneo e visceral estarem correlacionados com fatores de risco cardiometabólicos, o tecido visceral é mais, consistentemente, associado a um pior perfil de risco metabólico (FOX et al., 2007).

As principais anormalidades metabólicas relacionadas ao excesso de gordura visceral são a maior disponibilidade de ácidos graxos livres, a resistência à insulina e a produção citocinas pró-inflamatórias. Em nível hepático ocorre inflamação e aumento da síntese e secreção de CT VLDL no fígado, além da depuração reduzida de lipoproteínas ricas em TGL,

resultando em hipertrigliceridemia. A redução do CT HDL e o aumento de partículas pequenas e densas do CT LDL complementam o perfil dislipidêmico dos portadores de gordura visceral (TCHERNOF; DÉSPRES, 2013).

Em relação a adiposidade visceral e a presença de complicações metabólicas, três linhas teóricas poderiam justificar a relação. A primeira, que considera ser o acentuado afluxo de ácidos graxos livres, através da circulação portal ao fígado, resultar em distúrbios no metabolismo hepático e, conseqüentemente, gerar hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e aumento da produção hepática de glicose (BJORNTORP, 1990 ; CORNIER et al., 2011).

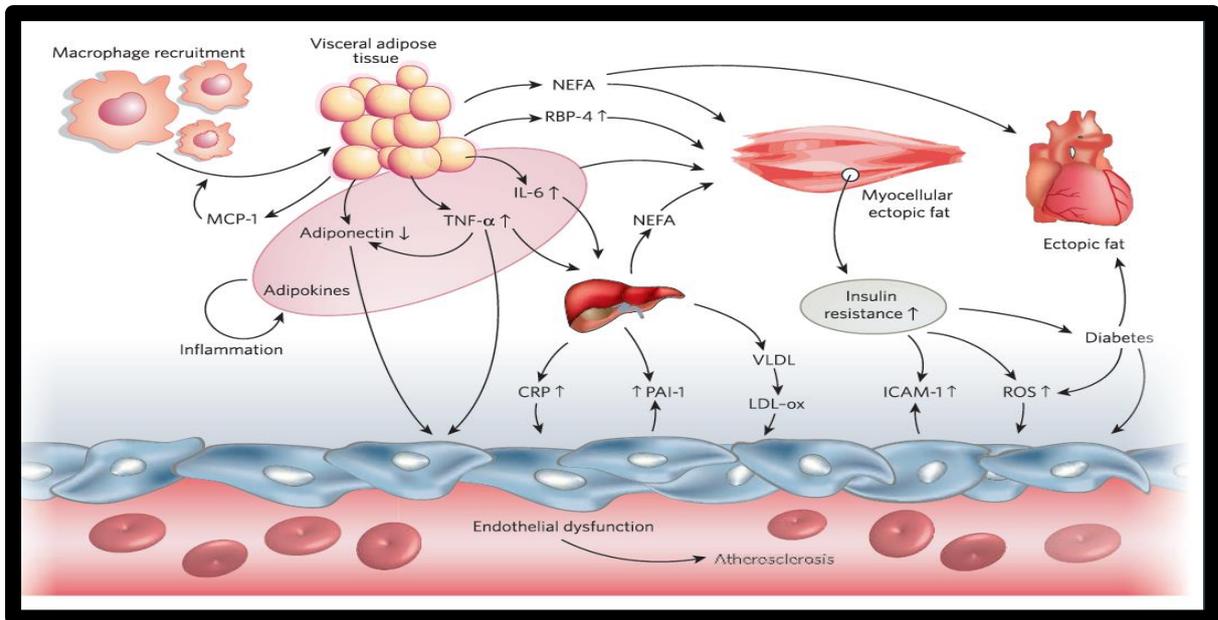
A segunda, que se refere a função de regulação hormonal, sendo o tecido adiposo considerado não apenas órgão estocador de gordura, mas também um órgão endócrino produtor de adipocinas e citocinas inflamatórias. Por esta teoria, tanto o tecido adiposo subcutâneo, como o visceral, seriam fontes de produção de citocinas inflamatórias, porém o dismetabolismo resultaria em sua maior produção pelo visceral. Isto se deve ao fato do tecido adiposo hipertrofiado poder sofrer infiltração de macrófagos, promovendo a produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral e interleucina-6 (FLIER, 1995; CORNIER et al., 2011).

A terceira linha teórica se baseia no balanço energético positivo, o qual culmina com a estocagem de tecido adiposo excessiva, além do ponto da hiperplasia do tecido adiposo subcutâneo, resultando em acúmulo do excesso em nível visceral. Conseqüentemente, o excesso seria alocado em locais inadequados como: fígado; pâncreas; coração e músculo esquelético, caracterizando a deposição ectópica de gordura e determinando disfunção metabólica e cardíaca (DÉSPRES et al., 2008; CORNIER et al., 2011).

A obesidade visceral e a presença da resistência insulínica facilitam o desenvolvimento de dislipidemia, HAS e disglícemia contribuindo para aumento do RCV.

O tecido adiposo dismetabólico resulta nas seguintes consequências metabólicas: infiltração de macrófagos, com produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina 6 (IL6) e a proteína C-reativa (PCR); o aumento da produção de inibidor do ativador do plaminogênio tipo 1 (PAI 1), com sua ação pró-coagulante; o desequilíbrio na produção de adipocinas, como a leptina e adiponectina. Todos esses fatores facilitam o aumento do estresse oxidativo, a disfunção endotelial e, conseqüentemente, a aterosclerose (VAN GAAL LF; MERTENS IL ; DE BLOCK CE; 2006) (Figura 5).

Figura 5—A gordura visceral e a resistência insulínica podem contribuir para a DCV na obesidade



Legenda: A gordura visceral, em particular, contribui para disfunção endotelial através de efeito direto das adipocinas, principalmente, adiponectina e TNF- α , as quais são secretadas pelo tecido adiposo após o recrutamento de macrófagos (através proteína 1 quimioatrativa de monócitos MCP1). Efeitos indiretos de TNF- α e IL-6 poderia influenciar inflamação (CRP) e disfunção endotelial. A resistência insulínica induzida por citocinas (IL-6, TNF- α e adiponectina), AGNE e proteína 4 ligadora de retinol (RBP4) podem induzir estresse oxidativo e subsequentemente disfunção endotelial (PAI-1 e ICAM-1). O acúmulo de gordura, a resistência insulínica, inflamação hepática induzida e dislipidemia podem, em conjunto, resultar em processo aterosclerótico prematuro.

Fonte: Adaptado de Van Gaal; Mertens ; De Block, Nature , 2006.

1.2 Aterosclerose e DCV

1.2.1 Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica cuja as lesões ocorrem em artérias elásticas e musculares de grande e médio calibre, estas lesões obstrutivas arteriais constituem a fisiopatológica do processo isquêmico cardíaco, cerebral e das extremidades. A obesidade é importante fator de risco para a doença vascular aterosclerótica e cardiometabólica (ROSS, 1999; KOBAYAMA; LEY, 2018).

Diversos mecanismos fisiopatológicos foram identificados, sendo os principais, a disfunção endotelial, inflamação vascular, o desequilíbrio entre adipocinas, o estresse

oxidativo. Outros mecanismos seriam a alteração da microbiota intestinal, a perda do fluxo autofágico e a ativação inflamatória de macrófagos (TOKITA et al., 2009; LOVREN; THEO; VERMA, 2015).

O processo de aterosclerose se inicia com disfunção endotelial, com deposição subendotelial de lipoproteínas modificadas, provocando ativação imune e recrutamento de células imunes. Disto resulta que monócitos infiltrantes se diferenciam localmente em macrófagos, fagocitam lipoproteínas, liberam mediadores inflamatórios levando a inflamação e dano vascular. A progressão da placa aterosclerótica é consequente ao metabolismo lipídico disfuncional nestes macrófagos com redução de efluxo de colesterol, aumento de morte celular e não resolução do estado inflamatório. A participação de células dendríticas amplia a resposta imune, por estas apresentarem antígenos derivados de apolipoproteínas aos linfócitos T, os estimulando à diferenciação em linfócitos T helper tipo 1, que gera progressão da placa de ateroma. Por outro lado, linfócitos regulatórios seriam responsáveis em atenuar respostas inflamatórias inatas e adaptativas protegendo da aterosclerose. Linfócitos B também são ativados, regulando a inflamação por vias celulares e humorais tais como geração de fatores de crescimento e citocinas, produção de anticorpos (ZHAO; MALLAT, 2019).

No centro do ateroma, macrófagos transformam-se em células espumosas, que evoluem com necrose gerando ainda maior intensidade inflamatória e gotículas extracelulares de lipídios; formam um núcleo, que é cercada por uma camada de células musculares lisas e uma matriz rica em colágeno (HANSON, 2005; MOZOS, 2017).

Os principais mecanismos envolvidos na gênese da trombose arterial coronariana são a ruptura da placa e a erosão endotelial; a primeira corresponde a 60 a 70% dos casos. A ruptura da placa expõe material protrombótico do núcleo da placa como fosfolipídeos e moléculas da matriz adesiva plaquetária, para a circulação (HANSON, 2005). A estabilidade da placa está relacionada ao nível de presença de células inflamatórias como também a espessura da capa fibrosa. As placas com capas finas e repletas de células imunes são denominadas de placas moles ou vulneráveis, estas estão sujeitas a romper e expor o conteúdo lipídico e a formação de trombo, evoluindo para evento cardiovascular maior, por exemplo a síndrome coronariana aguda (KOBAYAMA; LEY, 2018).

A ruptura da placa costuma ocorrer tanto na porção mais fina da capa fibrosa, como nas áreas de lesionadas. Nestes locais a atividade imunológica é acentuada, com presença de moléculas inflamatórias e enzimas proteolíticas favorecendo ao enfraquecimento da capa e promovendo ativação da células do núcleo (HANSON, 2005).

Além da fina espessura da capa, a atividade inflamatória e a presença aumentada de enzimas proteolíticas locais, também contribuem para ruptura da placa (HANSSON; LIBBY; TABAS, 2015).

As reações imunes locais provocam ativação de macrófagos, mastócitos e linfócitos T, estimulando a produção de citocinas, que inibem a formação da placa, e proteases que digerem componente fibroso da capa. Outro mecanismo é a erosão endotelial da placa, com a patogênese menos conhecida e diferente da anterior, supostamente, a imunidade inata tem importante implicação. As células endoteliais sobrepostas à lesão aterosclerótica expressam de maneira acentuada, o receptor *Toll like 2* e este, quando ativado, provoca apoptose endotelial através do envolvimento de leucócitos polimorfonucleares. Os ligantes a este receptor, como a molécula extracelular do hialurônico, os componentes de bactérias Gram-positivas e outros estímulos endógenos, podem promover aterotrombose por esta via (HANSSON; LIBBY; TABAS, 2015).

A concepção da doença aterosclerótica não somente ser em decorrência da deposição subendotelial de lipoproteínas alteradas, mas também, ao seu contexto inflamatório, é conhecido há décadas (ROSS, 1999). O questionamento sobre o aspecto fisiopatológico inflamatório ser a força motriz, na geração da aterosclerose ou apenas um epifenômeno, teve um maior esclarecimento com a publicação do estudo CANTOS, que demonstrou se tratar de uma doença inflamatória (RIDKER et al., 2017; HANSON, 2017). O estudo consistiu em um ensaio clínico duplo cego de prevenção secundária, no qual foi comparado o uso da canikinumab (anticorpo monoclonal humano anti-interleucina 1) em pacientes com IAM prévio e níveis de proteína C-reativa elevada. Cerca de 80% eram hipertensos, 40% diabéticos e mais de 90% usavam estatinas, sendo divididos em quatro grupos, sendo três sob diferentes doses de canikinumab e outro o placebo. O resultados demonstraram uma redução de 15% no risco relativo, em relação ao placebo, quanto ao objetivo primário de infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular; sem redução de níveis de colesterol (RIDKER et al., 2017).

1.2.2 Inflamação e resistência insulínica

A importância da presença da inflamação na obesidade é destacada há cerca de três décadas (SHOELSON et al., 2006; WU; BALLANTINE, 2020). Em relação a patogênese das doenças inflamatórias crônicas, geralmente um determinado estímulo ou estresse inicial

desencadeia uma resposta adaptativa, fisiológica no sentido de contrabalançar este estímulo. Porém, com o estresse continuado este processo se transforma de maneira não adaptativa gerando efeitos patológicos. Particularmente, na obesidade, o balanço energético positivo proporciona resposta inflamatória adaptativa catabólica para superar a tendência anabólica e a expansão do tecido adiposo. Contudo, com o decorrer do tempo, no intuito de restabelecer a homeostase, ocorrem novos ajustes em relação ao peso e glicemia, uma mudança de *set point*, estabelecendo em longo prazo, consequências patológicas (REILLY; SATIEL, 2017).

A expansão continuada e progressiva do tecido adiposo, através da hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, pode acarretar uma desproporção no suprimento sanguíneo desta massa adiposa gerando hipóxia tecidual. Desta forma, pode ocorrer necrose e estímulo inflamatório local atraindo infiltração por macrófagos com superprodução de quimiocinas, resultando em inflamação sistêmica (EMANUELA et al., 2012).

O estado inflamatório cursa com acentuado acúmulo de células imunológicas, que contribuem para disfunção metabólica associada a obesidade, podendo resultar em elevada resistência insulínica e DM tipo 2. Este fenômeno inflamatório não se limita ao tecido adiposo, envolvendo também o músculo, fígado, intestino, ilhotas pancreáticas e cérebro. Tanto as células do sistema imune inato como adaptativo participam desta inflamação, podendo ser importante elo causal entre a obesidade, a resistência insulínica e DM tipo 2. (WU; BALLANTINE, 2020).

A inflamação pode ser classificada como tipo 1 e 2, com componentes celulares, citocinas, fatores de transcrição específicos; a primeira atuando de maneira pró-inflamatória no tecido adiposo e a segunda de modo mais imunomodulador, anti-inflamatório. Temos como exemplo linfócitos T CD4+ auxiliares do tipo 1 e 2; macrófagos M1 e M2 representantes respectivamente do tipo 1 e tipo 2 de inflamação. Classicamente a inflamação do tipo 1 é aquela envolvida com a defesa contra os patógenos intra celulares e a tipo 2 envolvida com a defesa contra parasitas extracelulares, imunoregulação, remodelamento tecidual e alergia. O tecido adiposo apresenta no estado saudável, a predominância do tipo 2 e, na obesidade com resistência insulínica, o tipo 1. A infiltração de macrófagos também proporciona aumento da lipólise, da esterificação de ácidos graxos, facilitando a síntese de TGL hepáticos e aumento da gliconeogênese hepática promovendo hiperlipidemia, hiperglicemia de jejum e pós prandial. Esta resistência insulínica pode preceder e contribuir com a inflamação na obesidade, sendo destacado o papel causal da inflamação, por diversos estudos (SHOELSON et al., 2006; SAMUEL; SHULMAN, 2016; SHIMOBAYASHI et al., 2018; WU; BALLANTINE, 2020).

A resistência insulínica é definida como uma falha à adequada resposta fisiológica à insulina. Trata-se de uma diminuição na resposta metabólica de uma célula alvo ou um organismo dificultando a diminuição dos níveis glicêmicos pela insulina endógena ou exógena. Inicialmente, poderia se considerar uma resposta fisiológica à obesidade com o propósito de evitar o armazenamento excessivo de nutrientes. Este efeito manifesta-se principalmente em redução do metabolismo não oxidativo da glicose, redução da supressão da lipólise e na produção hepática de glicose (REAVEN, 2005; REILLY; SALTIEL, 2017; CZECH, 2017).

Em razão do acúmulo lipídico ectópico no fígado e no músculo esquelético ocorre estímulo às vias prejudiciais à sinalização da insulina, diminuindo a captação de glicose pelo tecido muscular e a síntese hepática de glicogênio. Em razão da resistência insulínica, que ocorre no músculo pelo acúmulo lipídico, preceder a hepática, gera um direcionamento da glicose, preferencialmente para o fígado, resultando em aumento da lipogênese hepática “de novo” (SAMUEL; SHULMAN, 2016).

A principal ação da insulina no músculo esquelético é a promoção da captação celular de glicose. Um estudo de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico demonstrou que o tecido muscular é local de alta disponibilidade de glicose estimulada por insulina, sobretudo no estado pré-prandial. Fato este que imputa significativo prejuízo em relação a homeostase do organismo, quando do estado de resistência insulínica deste tecido, como na obesidade e DM tipo 2. Este estado também interfere na formação de glicogênio e captação de glicose no músculo. O miócito sensível à insulina, normalmente, ativa a via metabólica do receptor de insulina 1 (IRS 1) – a fosfatidilinositol trifosfato (PI3K)- proteína quinase B (AKT), cascata de sinalização da insulina para aumentar a captação de glicose e síntese de glicogênio. Por outro lado, quando resistente, compromete esta sinalização e diminui o estímulo de insulina na translocação do transportador de glicose 4 insulina sensível (GLUT 4) e síntese de glicogênio (PETERSEN; SHULMAN et al., 2018).

A ação insulínica em nível hepático decorre da produção de insulina pelo pâncreas endócrino, sendo secretada diretamente no sistema da veia porta, proporcionando concentrações de até três vezes o da circulação sistêmica. A ampla ação anabólica decorrente da cascata de sinalização em nível hepático promove síntese de glicogênio, lipídios e proteínas; diminui a produção hepática de glicose. Esta última ação quando prejudicada pela resistência insulínica permite aumento da produção hepática de glicose, defeito habitualmente encontrado em pacientes diabéticos, mas que também é influenciado por efeitos indiretos (PETERSEN; SHULMAN, 2018).

Um exemplo de efeito indireto é a ação inibitória insulínica da lipólise em nível do adipócito, que diminui a oferta de ácidos graxos não esterificados. Sequencialmente, resulta na redução da coenzima A hepática, que é um ativador alostérico da piruvato carboxilase (PC), diminuindo a atividade e fluxo da última, reguladora da gliconeogênese. Além disso, a supressão de lipólise no adipócito pela insulina diminui a liberação de glicerol para o fígado e diminui a conversão de glicerol em glicose. A ação da insulina no fígado requer um atuação coordenada de vias de sinalização. A insulina ativa o receptor de insulina tirosina quinase (IRTK), com subsequente ativação das quinases incluindo a proteína quinase-1 dependente de 3-fosfoinositida (PK1) e complexo proteico insensível à rapamicina (mTORC2), resultando na fosforilação de Akt. Esta ativação é chave na regulação do metabolismo hepático glicídico e lipídico pois esta ação faz a insulina suprimir a produção de glicose hepática pela via de redução da expressão de enzimas que favorecem a gliconeogênese, através de fosforilação e exclusão nuclear do fator de transcrição “*Forkhead Box 1*” (FOXO1). A ativação da Akt pela insulina inativa a glicogênio sintase quinase 3 β (GSK3 β), liberando a ativação da glicogênio sintase (SAMUEL; SHULMAN, 2016).

O adipócito do tecido adiposo branco é especialmente sensível à insulina “in vivo”. A ação insulínica controla a produção e os níveis plasmáticos de ácidos graxos não esterificados (AGNE) sendo fundamental para a manutenção da euglicemia, pois a supressão da lipólise é uma importante ação homeostática deste tecido. A supressão dos níveis plasmáticos de AGNE pela insulina ocorre através da rápida inibição da lipólise de TGL nos adipócitos, pois a insulina é o mais potente hormônio antilipolítico. A lipólise aumentada promove resistência à insulina hepática por aumentar a gliconeogênese hepática. Conforme salientado acima com o aumento de oferta de AGNE para o fígado, ocorre aumento do conteúdo de coenzima A e conseqüentemente aumento da atividade da piruvato quinase. Também o aumento da liberação de glicerol para o fígado, promove a produção de glicose por substrato sendo mecanismo independente da ação insulínica no fígado. A supressão da lipólise e a estimulação da captação de glicose são as ações mais importantes do tecido adiposo branco (PETERSEN; SHULMAN et al., 2018).

A supressão de lipólise pela insulina requer ação da fosfodiesterase 3B (PDE3B) que degrada o AMP cíclico, atenuando efeitos provocados por este tais como a fosforilação da perilipina (PLIN) e da lipase sensível a hormônios (HSL), proteínas chaves na regulação da lipólise. O estímulo da captação de glicose induzida por insulina ocorre através das vias fosfoinositida-3-cinase (PI3K) utilizando vários efetores para promover translocação,

acoplagem e fusão de vesículas de armazenamento contendo proteínas transportadoras de glicose (GLUT) com a membrana plasmática (PETERSEN; SHULMAN et al., 2018).

As evidências experimentais comprovaram que, tanto o estímulo por insulina, atenuando atividade adrenérgica da quinase, através da ativação do PDE3B, como também a promoção da desfosforilação de proteínas reguladoras lipolíticas, através da ativação da fosfatase, são suficientes para a compreensão de como a insulina suprime a lipólise, apesar que esta ação pode ainda não estar totalmente esclarecida (PETERSEN; SHULMAN et al., 2018).

A concepção em relação à resistência insulínica, por muito anos até os dias atuais, é de que o excesso de calorías ofertado à indivíduos propensos gera resistência à ação deste hormônio em tecidos periféricos. Com isto ocorre aumento dos níveis glicêmicos e estímulo à secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. Estudos em humanos e em ratos comprovaram que a interrupção da sinalização insulínica no fígado, músculo ou célula adiposa era capaz de induzir à hiperinsulinemia e/ou DM. Porém, linhas de estudos direcionam para outro paradigma: a hiperinsulinemia na obesidade, neste ambiente calórico favorável, impulsiona resistência insulínica. Esta hiperinsulinemia induzida pela superalimentação e/ou obesidade é decorrente tanto da secreção de insulina pela célula beta pancreática como também da diminuição da degradação da mesma. A hiperinsulinemia, *per se*, em estado de jejum ou pós prandial é suficiente para provocar disregulações metabólicas. Um dos mecanismos que essa condição possibilita, é a atenuação da via sinalizadora da Akt, aumento da conversão da glicose a lactato em nível muscular gerando maior estímulo à gliconeogênese e ativação de vias inflamatórias que irão prejudicar a sensibilidade insulínica nos tecidos alvos (CZECH, 2017; KUMAR et al., 2018).

1.2.3 Disfunção Endotelial

Os vasos sanguíneos são compostos de três camadas: íntima compostas por células endoteliais, média compreendendo o músculo liso vascular e a adventícia ou túnica externa. A camada íntima de células endoteliais reveste toda a árvore vascular desde, o coração aos capilares, funcionando como uma barreira entre o sangue circulante no *lúmen* e os tecidos circundantes (ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015)

O endotélio possui múltiplas funções como a regulação da integridade vascular, o crescimento e remodelamento vascular, o crescimento e metabolismo de tecidos, as respostas imunes, a adesão celular, a angiogênese, a hemostasia e a permeabilidade vascular.

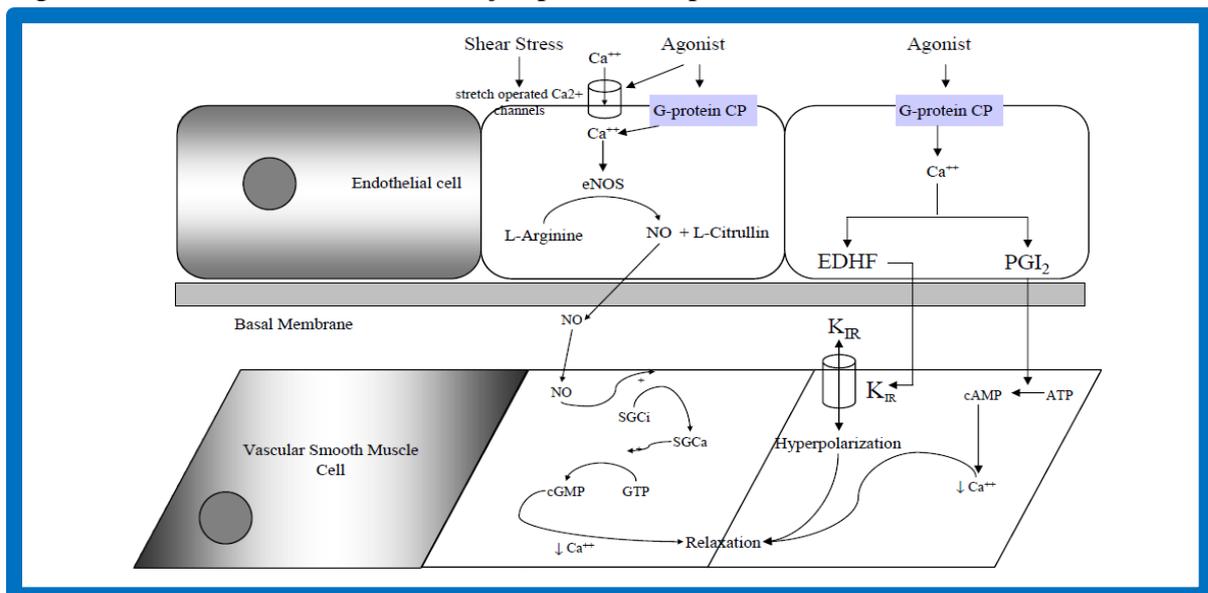
Desempenha um papel central na regulação do tônus vascular, controlando o fluxo sanguíneo tecidual por ter papel modulador na regulação basal e dinâmica do diâmetro dos vasos sanguíneos, através da liberação de óxido nítrico (NO, *nitric oxid*) (SENA; PEREIRA; SEIÇA, 2013; ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

O endotélio, também, produz outros fatores com ação vasodilatadora e antiproliferativa, como o fator hiperpolarizante derivado de endotélio (EDHF, *hyperpolarizing factor derived from endothelium*) e a prostaciclina, além de substâncias com ação vasoconstrictora, como a endotelina 1 (ET-1), a angiotensina II e as espécies reativas de oxigênio (ROS, *oxigen-reactive species*) (SENA; PEREIRA; SEIÇA, 2013; ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

Também produz moléculas com ações antitrombóticas, como o próprio NO e a prostraciclina (PGI₂) e moléculas pró-trombóticas: fator de Von Willebrand (Wn) e inibidor do ativador de plasminogênio do tipo 1 (PAI 1, *plasminogen activator type 1*) (SENA; PEREIRA; SEIÇA, 2013).

O NO foi a primeira molécula gasosa a ser descoberta como sinalizadora em diversas vias celulares, especialmente, em células endoteliais. O NO é produzido através da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS, *endothelial nitric oxid synthase*) proveniente da L-arginina, em nível da parede vascular. Este é liberado por estímulo do estresse de cisalhamento do fluxo sanguíneo na parede endotelial, como também por estímulo da acetilcolina, bradicinina ou serotonina (AVOGARO; KREUTZENBERG, 2005; SCHWARTZ et al., 2010; SENA; PEREIRA; SEIÇA, 2013; ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015) (Figura 6).

Figura 6— Mediadores de vasodilatação produzidos pelas células endoteliais



Legenda: Estímulos intensos (shear stress ou agonistas) podem induzir a síntese de NO, EDHF ou PGI₂, que por sua vez, determinam relaxamento vascular da musculatura lisa subjacente. ATP=adenosina trifosfato,

Ca= cálcio, cAMP= adenosina monofosfato cíclico; EDHF= fator hiperpolarizante derivado do endotélio, cGMP= guanosina monofosfato cíclico; GTP= guanosina trifosfato, G-protein CP= proteína carreadora de proteína G, NO= óxido nítrico, eNOS=sintase óxido nítrico endotelial, PGI2=prostaciclina, SGCi=guanilil ciclase, KIR= canais de potássio retificadores internos.

Fonte: Adaptado de Avogaro; Kreutzenberg, Clinica Chimica Acta, 2005.

O NO se difunde para as células do músculo liso vascular e exerce ação estimuladora sobre a guanilil ciclase solúvel (sGC, *soluble guanylyl cyclase*), para produzir guanosina monofosfato cíclico (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*), regulando o grau de contração muscular. Também pode regular, através de sinalização independente do cGMP, como a S-nitrosilação de determinadas proteínas, a ativação da retículo/sarco endoplasmático cálcio ATPase (SERCA) ou pela produção de inosina monofosfato cíclica (cIMP, *cyclic inosine monophosphate*). Uma outra fonte de produção do NO é pela liberação não enzimática a partir de S-nitrosotióis ou proveniente de nitrato e nitrito (VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

O NO tem grande importância na fisiologia do sistema cardiovascular por sua ação reguladora, as anormalidades de sua produção e/ou biodisponibilidade acompanham ou até precedem doenças como a HAS, a aterosclerose e os distúrbios associados à angiogênese. Este desequilíbrio resulta em estresse oxidativo, componente da disfunção endotelial. O NO apresenta ampla ação, como a de prevenção da migração leucocitária, da adesão e agregação plaquetária e da proliferação do músculo liso vascular, favorecendo ação antiaterogênica, além da ação antiapoptótica (SENA; PEREIRA; SEIÇA, 2013; ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

A L-arginina, um aminoácido essencial, foi a primeira ser identificada como fonte de NO, sendo o substrato a ser catalisado pelas enzimas sintases do óxido nítrico (NOS, *nitric oxide synthases*). A L-arginina, precursora do NO, pode ser sintetizada, a partir da L-citrulina, por síntese endógena (de novo) e, a diminuição da disponibilidade de ambos, pode contribuir para a deficiência de NO (SENA; PEREIRA; SEIÇA, 2013; ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

Três genes distintos codificam as isoenzimas NOS, que catalisam a produção de NO, a partir da L-arginina: NOS neuronal (nNOS ou NOS-1), NOS induzível por citocinas (iNOS ou NOS-2) e NOS endotelial (eNOS ou NOS-3). A produção de NO, a partir da L-arginina pela NOS, exige a presença dos seguintes co-fatores: tetra-hidrobiopterina (BH4), dinucleotídeo de flavina e adenina, mononucleotídeo de flavina, calmodulina e protoporfirina IX de ferro (heme) (AVOGARO; KREUTZENBERG, 2005; SENA; PEREIRA; SEIÇA, 2013; ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

A NOS neuronal (nNOS) produz NO, tanto no sistema nervoso central, quanto no periférico, e regula a liberação de neurotransmissores, como acetilcolina, histamina e serotonina. O NO produzido pelo nNOS desempenha um papel na comunicação celular, pois atua na fisiologia excitabilidade neuronal, na plasticidade sináptica, havendo a hipótese de que estaria envolvida na regulação dos processos de memória e aprendizado (ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

Em relação à óxido nítrico sintase induzível (iNOS), a sua expressão ou presença de NOS é mínima, em condições fisiológicas. A indução de iNOS ocorre sobretudo durante a infecção, inflamação e por tumores. Esta isoforma é sensível ao cálcio e uma vez expressa, produz NO continuamente. A expressão de iNOS induzida por inflamação no endotélio, mas não na adventícia, pode contribuir para o estresse oxidativo, por limitar a disponibilidade de tetra-hidrobiopterina (BH4) para a eNOS (ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

A eNOS é a principal isoforma que regula a função endotelial, produzindo o NO, sendo ativada por diversos estímulos, tais como: a tensão de cisalhamento, as ações da acetilcolina, da bradicinina, da histamina através de vias dependentes ou independentes de cálcio. A eNOS utiliza L-arginina como substrato e oxigênio molecular e fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzido (NADPH, *nicotinamide and reduced adenine dinucleotide phosphate*) como co-substratos para geração de NO e utiliza como co fatores: BH4, calmodulina, o dinucleotídeo de flavina adenina (FAD) e o mononucleotídeo de flavina (FMN) (ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

A liberação de NO, decorrente do estresse de cisalhamento hemodinâmico, é mediado, principalmente, pela via independente do cálcio. A atividade da eNOS também pode ser regulada por modificações pós translacionais, por exemplo, a fosforilação, é uma modificação pós-translacional que adiciona um grupo de fosfato (PO₄) à eNOS por quinases, em contrapartida, este mesmo grupo é removido pelas fosfatases. A fosforilação da serina 1177 (Ser1177) ou serina 1179 (Ser1179), dependendo da espécie, é local de ativação da eNOS, porém, na posição treonina 495 (Thr495), exerce ação inibitória (ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

A insulina também é capaz de modular a atividade da eNOS, favorecendo à liberação de NO e, conseqüente, vasodilatação, através da via fosfatidilinositol quinase (PI-3K/AkT), além de aumentar a síntese de BH4. Este estímulo vasodilatador está prejudicado na resistência insulínica. A atividade de eNOS pode ser diminuída pela presença da dimetil arginina assimétrica (ADMA, *asymmetric dimethyl arginine*), produto endógeno do metabolismo da arginina. Esta diminuição ocorre pelo deslocamento competitivo, pelo inibidor competitivo

endógeno ADMA, que é um subproduto metabólico gerado, durante a metilação de proteínas, no citoplasma de todas as células humanas (AVOGARO; KREUTZENBERG, 2005; SENA; PEREIRA; SEIÇA, 2013).

Uma via importante no endotélio é a da S nitrosilação, que regula a expressão e as funções dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), desempenhando um importante papel na regulação do tônus vascular. Nas células endoteliais, os S-nitrosotíóis podem ser formados, partir de doadores exógenos de S-nitrosotiol (ou seja, S-nitrosoglutationa) ou do NO endógeno produzido pelo eNOS. A S-nitrosohemoglobina e S-nitrosoglutationa, são formados como produtos de NO, que regulam a expressão e a função da proteína, além de servirem como fontes de NO. Outro nitrosotiol é a S-nitrosoalbumina, proveniente do plasma, e seus níveis circulantes estão positivamente relacionados à atividade da eNOS. Assim, a inibição da eNOS resulta em uma diminuição de S-nitrosoalbumina, por outro lado, ocorre aumento de S-nitrosotíóis de baixo peso molecular, como a S-nitrosoglutationa (ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

O nitrito e o nitrato não são apenas os produtos do metabolismo do NO, mas também atuam como reservatório. De fato, sob certas condições, existem diferentes enzimas, como por exemplo, a xantina oxidoreductase, a citocromo oxidase mitocondrial, a aldeído desidrogenase 2, a citocromo P450 reductase e a citocromo P450, podem catalisar a redução de nitrito ou nitrato, para gerar NO. A liberação de NO, mediada pelo citocromo P450 reductase, endotélio dependente, proveniente do nitrato, pode servir como um mecanismo compensatório para restaurar a disponibilidade de NO, durante a disfunção endotelial (SCHWARTZ et al., 2010; ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

A enzima aldeído desidrogenase 2 (ALDH2, *aldehyde dehydrogenase enzyme 2*) possui ação de converter a nitroglicerina em NO, em condições fisiológicas de oxigênio. Em suas formas citosólica e mitocondrial, esta enzima é capaz de catalisar a bioativação da nitroglicerina exógena; sua atividade e expressão no sistema vascular são reduzidas no caso de tolerância a nitratos orgânicos. Até o presente momento, um substrato endógeno para esta enzima, não foi identificado (ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

A disfunção endotelial pode ser entendida como a perda da capacidade básica de regular vasodilatação, fibrinólise e antiagregação, pelo endotélio. Apesar de, habitualmente, o termo ser é mais associado a anormalidade de relaxamento do músculo liso, que resulta em vasodilatação, pelo impedimento da via produção de óxido nítrico – GMP c (AVOGARO; KREUTZENBERG, 2005; SCHWARTZ et al., 2010; SENA; PEREIRA; SEIÇA, 2013).

Analisando de forma detalhada, é muita ampla a repercussão da disfunção endotelial, pois resulta em diversos prejuízos tais como: vasodilatação mediada por endotélio reduzida,

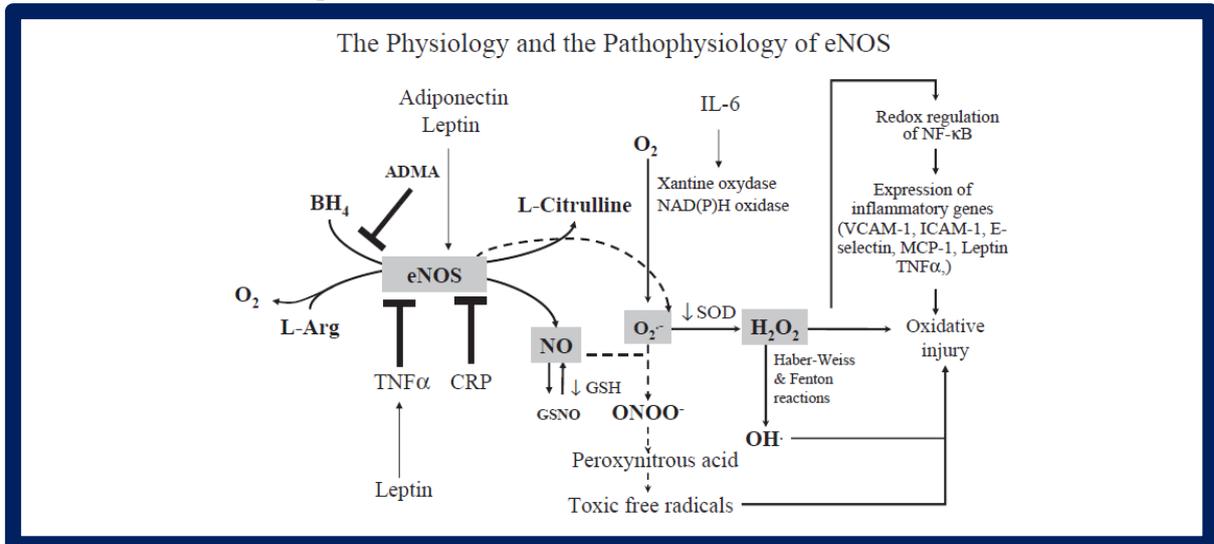
capacidade fibrinolítica prejudicada, geração aumentada de espécies reativas de oxigênio (ROS) com aumento do estresse oxidativo, aumento da expressão de moléculas de adesão e genes inflamatórios, entre outros (AVOGARO; KREUTZENBERG, 2005; SCHWARTZ et al., 2010; SENA; PEREIRA; SEIÇA, 2013).

A disfunção endotelial está presente nas doenças cardiovasculares, no DM, na obesidade e na resistência insulínica. Importante ressaltar que diversos fatores de risco contribuem para a disfunção como: hiperinsulinemia; hiperglicemia; níveis séricos elevados de TGL; CT LDL e de CT LDL oxidada; níveis diminuídos de CT HDL; HAS; aumento da PCR, da homocisteína, do PAI 1 e fibrinogênio; tabagismo; entre outros. Esta disfunção está relacionada à patogênese da aterosclerose e aterotrombose em razão da perda dos mecanismos protetivos já expostos (PEREIRA; SEIÇA, 2013).

O estresse oxidativo significa um estado em que ocorre na célula uma produção excessiva de ROS, não contrabalanceadas pelos mecanismos endógenos defensivos, antioxidantes, estabelecendo um desequilíbrio. Conseqüentemente, ocorre importante prejuízo celular, pelo dano que estas moléculas causam em membranas lipídicas, ácidos nucleicos e enzimas. Basicamente todos os tipos de células das camadas vasculares possuem um complexo enzimático capaz de produzir as ROS. Estas moléculas podem regular a expressão de genes, regulação de produção de enzimas antioxidantes, de substâncias vasodilatadoras, de fatores quimiotáticos, de moléculas de adesão (AVOGARO; KREUTZENBERG, 2005; SENA, PEREIRA; SEIÇA, 2013).

As ROS, em pequenas quantidades, podem atuar como segundo mensageiro no estímulo para o crescimento de células musculares lisas vasculares e fibroblastos, porém, em quantidades excessivas, gera lesão celular. Temos como exemplos de ROS: o radical hidroxila, o peroxinitrito, o ânion superóxido, o peróxido de hidrogênio, entre outras. No endotélio, diversas enzimas são responsáveis na produção de ROS, como a NADPH oxidases, xantina oxidases, enzimas do transporte da cadeia de elétrons na mitocôndria, ciclooxigenases, mieloperoxidases, lipooxigenases, citocromo P450 monooxidase, até mesmo a NOS em estado de desacoplamento. A NADPH oxidase se destaca por ser uma das principais fontes de ROS (AVOGARO; KREUTZENBERG, 2005; SENA, PEREIRA; SEIÇA, 2013) (Figura 7).

Figura 7— Espécies reativas de oxigênio (ROS) podem ser geradas em nível intra e extracelular por diversas enzimas



Legenda: A eNOS desacoplada contribue para produção de ROS. As citocinas secretadas pelo tecido adiposo podem contribuir para injúria oxidativa aumentada. l-arg= l-arginina, BH₄=tetrahydrobiopterina, TNFα= fator de necrose tumoral, CRP= proteína C-reativa, eNOS= sintase óxido nítrico endotelial, ADMA= dimetil arginina deaminase assimétrica, GNSO= S-nitroglutathione, GSH= glutathione reduzida, ONOO= peroxinitrito, SOD= superóxido dismutase, IL-6= interleucina 6, NF-κB= fator nuclear kappa B, VCAM= molécula de adesão da célula vascular, ICAM= molécula de adesão intracelular, MCP-1= proteína 1 de atração de monócito, NAD(P)H= dinucleotídeo de adenina nicotinamida fosfato oxidase.

Fonte: Adaptado de Avogaro; Kreutzenberg, *Clinica Chimica Acta*, 2005.

Na disfunção endotelial pode ocorrer expressão aumentada de eNOS, provavelmente, por consequência de uma produção elevada de peróxido de hidrogênio, que é um produto de dismutação do radical superóxido (O₂⁻), e pode estimular a eNOS, por aumentar a produção e estender a meia-vida do seu RNAm (ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

As três isoformas de NOS são, inicialmente, sintetizadas como monodímeros e necessitam formar dímeros para a apropriada fixação da BH₄ e da arginina, para gerar o radical NO·. Porém, em situações que prejudiquem este acoplamento, os monodímeros privilegiam a formação de radical superóxido, ao invés de NO. Entende-se como desacoplamento da eNOS, uma condição metabólica, na qual vários mecanismos contribuem para o não acoplamento dos monodímeros da NOS, favorecendo disfunção endotelial. Por exemplo, a dinucleotídeo de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido oxidase (NADPH oxidase) vascular desempenha um papel crucial no desacoplamento da eNOS, pois produz ROS, resultando na oxidação do co-fator crítico BH₄. Especialmente, o produto da reação direta entre O₂⁻ e radical óxido nítrico (NO)·, o peroxinitrito (ONOO), também oxida a BH₄ para o radical BH₃·. O estresse oxidativo interrompe o equilíbrio entre a síntese de novo da BH₄ e sua oxidação/degradação, levando a sua excessiva depleção. A presença do radical superóxido (O₂⁻)

-) causa inativação rápida e quase completa de NO derivado do endotélio (ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

As células endoteliais possuem diversos mecanismos enzimáticos e não enzimáticos antioxidantes, para proteção contra a formação de ROS. A importante ação antioxidante de enzimas, como superóxido dismutase (SOD, *superoxide dismutase*), catalases, glutathione peroxidases, tiorodexinas, que atuam nestas ROS as convertendo em espécies menos reativas. Podemos citar como moléculas não enzimáticas nesta linha de defesa: o ácido ascórbico, α tocoferol e glutathione. A SOD em suas três isoformas: citoplasmática, mitocondrial, extracelular representam importante linha de defesa antioxidante no tecido vascular por catalizarem a conversão do $O_2 \cdot^-$ em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio (O_2) (SENA, PEREIRA; SEIÇA, 2013).

1.2.4 Microcirculação

A microcirculação compreende os vasos sanguíneos com dimensões menores que 150 μm em diâmetro, incluindo as arteríolas, os capilares e as vênulas, cada um com suas peculiaridades (JOHNSON, 2008; JONK et al., 2007).

As arteríolas são bem estruturadas com uma camada de músculo liso e são responsáveis pela condução de fluxo sanguíneo aos tecidos, como também sua regulação. Os capilares são estruturados com uma parede vascular muito fina, exercendo as trocas entre o sangue e os tecidos, por outro lado, as vênulas com o papel de fazer retornar o fluxo sanguíneo ao coração (LEVY et al., 2001; JOHNSON, 2008; JONK et al., 2007).

Outra definição adicional se relaciona mais ao aspecto funcional do que o anatômico, em relação a resposta do vaso isoladamente ao aumento da pressão no seu interior. Sendo assim, em pequenas artérias e arteríolas pode ocorrer uma resposta miogênica, de redução de seu lúmen, diante da presença do aumento de pressão, que também estariam no escopo da microcirculação. Esta visão se baseia na concepção de que a estruturação da microcirculação faria parte de um “continuum” de partes estaques de um sistema de resistência vascular (LEVY et al., 2001; JONK, 2007).

A microcirculação tem como função poder controlar o fornecimento de oxigênio e nutrientes aos tecidos, através do fluxo sanguíneo, por regular a resistência vascular. Também, de fornecer e remover produtos do metabolismo destes tecidos, através de trocas em nível

capilar; adicionalmente poder evitar grandes flutuações da pressão hidrostática que comprometeriam estas trocas. Portanto, a ocorrência destes ajustes de pressão, no território da microcirculação, lhe conferem importante papel na resistência vascular periférica (JONK et al., 2007).

A regulação aguda da resistência ao fluxo sanguíneo é determinada pelas alterações na contração do músculo liso vascular, face a uma integração ampla entre nervos perivasculares, endotélio, fatores circulantes, por exemplo (SOROP, 2017).

A obesidade pode determinar alterações no funcionamento normal deste território vascular, configurando a disfunção da microcirculação. Uma possível explicação para o estabelecimento desta disfunção, se deve à expansão do tecido adiposo branco, especialmente, favorecendo a perpetuação de uma inflamação de baixo grau. O consumo elevado de nutrientes em refeições densamente calóricas, de forma continuada, implicando na expansão exagerada do tecido adiposo, se relaciona à um estado inflamatório de baixo grau.

Especificamente, os capilares do tecido adiposo expressam, de maneira acentuada, a enzima lipase lipoproteica, que hidrolisa TGL de quilomícrons e CT VLDL, em ácidos graxos livres (AGL) e glicerol, na superfície endotelial. A expressiva oferta alimentar proporciona a formação de muitas moléculas de AGL que, ao cruzarem a barreira endotelial, provocam respostas metabólicas facilitadoras da inflamação. Por exemplo, a ativação molécula de adesão intercelular-1 (iCAM) e da molécula de adesão celular vascular-1 (vCAM) e da respectiva família de imunoglobulinas, das moléculas de adesão celular P selectina e da E selectina, facilitam a migração de leucócitos, inicialmente através da superfície venular pós capilares, dando início a infiltração leucocitária tecidual. Desta forma a disfunção vascular precederia e mediaría a inflamação tecidual (SCALIA, 2013; GUTTERMAN et al., 2016; SOROP et al., 2017).

Estudos anteriores em animais e humanos portadores de obesidade, já demonstravam impedimento da resposta endotélio dependente aos vasodilatadores em tecidos, como a pele e as artérias de resistência, com diminuição do recrutamento da hiperemia reativa (JONK, 2007). A presença de distúrbios do recrutamento da microcirculação muscular e, adicionalmente, alterações estruturais, com a diminuição da densidade capilar, rarefação capilar, ocorrem na obesidade. Alguns mecanismos podem justificar o prejuízo da resposta endotelial na produção de NO na obesidade. Um deles é a aumentada produção de ROS, como o radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), diminuindo a produção de NO. O outro inclui a resposta insulínica deficiente, pela fosforilação do IRS1 pelos ácidos graxos livres, impedindo ativação da via PIquinase. Esta via,

por exemplo, é importante mediadora do efeito vasodilatador da insulina, ao passo que a via da MAP quinase, mediadora da vasoconstrição costuma não estar comprometida (JONK, 2007).

1.2.5 Disfunção endotelial na obesidade e adipocinas

A obesidade é considerada um estado inflamatório crônico de baixo grau, estado metabólico comum a diversas doenças crônicas, como as doenças cardiovasculares, o DM, a hipercolesterolemia e aterosclerose, a HAS, a esteato hepatite não alcoólica e o câncer. Este estado metabólico de inflamação de baixo grau cursa com níveis muito aumentados de marcadores inflamatórios diversos, com destaque para a proteína C-reativa (PCR), a interleucina 6 (IL-6, *interleukin 6*), o fator de necrose tumoral alfa (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*), entre outros. Os elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes estão relacionados à alteração do estado imunológico (KWAIFA et al., 2020).

Ocorre uma hiperexpressão de citocinas inflamatórias na obesidade justificando sua relação com a inflamação. O desequilíbrio energético, entre a ingestão e a utilização das calorias na obesidade, impõe alterações da homeostase corporal e, possivelmente, o excesso de consumo de macronutrientes estimula respostas imunológicas teciduais, em face ao desequilíbrio (KWAIFA et al., 2020).

Existem evidências para um modelo de bases moleculares, que correspondem a estas alterações. Por exemplo, pela ação de ácidos graxos livres em receptores de reconhecimento padrão do tipo Toll like (TRL4), são gerados sinais pró-inflamatórios, ativando a via do fator nuclear kappa B (NFkB) em leucócitos e adipócitos, capazes de estimular genes da via inflamatória (LUMENG; SALTIEL, 2011).

O estado de balanço energético positivo, de forma constante, pelo consumo energético excessivo, favorece à hipertrofia de adipócitos, podendo resultar em hipóxia, necrose, produção de quimiocinas, distúrbio no fluxo de ácidos graxos livres. Em razão disto, o adipócito pode diminuir a expressão do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm, *messenger ribonucleic acid*) para produção de adiponectina e, por outro lado, ocorrer aumento da produção de leptina (KWAIFA et al., 2020).

A adiponectina é um dos peptídeos bioativos, denominados adipocinas, secretados pelo tecido adiposo e, menores quantidades, por outros tecidos. Constituída de formação proteica de 30 kD, que na sua forma completa, apresenta 244 aminoácidos. Possui ação antiaterogênica,

anti-inflamatória e pró-sensibilidade à insulina, havendo diminuição de seus níveis circulantes, com a obesidade (ACHARI; JAIN, 2017).

Tendo em vista a atuação da adiponectina, em nível da célula muscular, há o favorecimento da captação e utilização de glicose, como também, a oxidação de ácidos graxos. Em relação ao fígado, exerce supressão sobre a gliconeogênese e glicogenólise. No adipócito, promove ação autócrina, favorecendo a diferenciação celular e a ação da insulina no transporte de glicose, como também, promove a adipogênese. Em nível da célula endotelial, apresenta ação protetora, por estimular a produção de NO, através da ativação da eNOS, pela via proteína ativada da quinase (AMPK, *activated kinase protein*). Além disso, exerce proteção contra apoptose, como também suprime o fator nuclear Kappa B (NkB, *nuclear factor kappa B*) (ACHARI; JAIN, 2017).

A adiponectina é reconhecidamente um agente sensibilizador de insulina, estando associada à resistência insulínica quando seus níveis séricos encontram-se diminuídos, como na resistência insulínica associada à obesidade. Por outro lado a própria presença de hiperinsulinemia também se correlaciona com redução dos níveis de adiponectina, não sendo possível precisar qual a influência da hiperinsulinemia ou da resistência insulínica neste efeito. (YADAV et al., 2013; BALSAN et al., 2015; PARK,S ; PARK,C ; SWEENEY, 2015).

A ação sensibilizadora de insulina resulta da ação da adiponectina em seus receptores Adipo1 e Adipo2 e interação da proteína adaptadora, fosfotirosina que interage com domínio ph e zíper 1 da leucina (APPL 1 - *adaptor protein, phosphotyrosine interacting with ph domain and leucine zíper*), ativando as vias receptores ativadores da proliferação de peroxissomos alfa (PPAR- α , *peroxisome proliferator-activated receptor alpha*), AMPK e proteínas quinases ativadas por mitogênio 38 (p38MAPK, p38 mitogen-activated protein kinases). A APPL1 é um ligante intracelular fundamental na ativação dos receptores da adiponectina e é elemento chave no crosstalk das vias de sinalização da insulina com as vias da adiponectina (RUAN; DONG; 2016).

A leptina é outra importante adipocina produzida pelo tecido adiposo e envolvida no controle do peso corporal, por controlar a ingesta alimentar e o gasto energético, tendo importante ação na homeostase. A sua molécula é composta de 167 aminoácidos e produzida, principalmente, no tecido adiposo branco, estando diretamente relacionada com a massa de tecido adiposo (KELESIDIS et al., 2010; MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2018; LANDECHO et al., 2019).

A leptina atua efetivamente no sistema nervoso central (SNC), quando em níveis circulantes elevados, promove a diminuição da ingesta alimentar, o aumento do gasto

energético, havendo, conseqüentemente, diminuição do estoque de energia e da adiposidade. Observa-se no estado de jejum ou privação calórica, queda abrupta de seus níveis circulantes, mesmo antes e de forma independente de qualquer mudança na massa adiposa. Disto resulta uma série de respostas neuroendócrinas, como por exemplo, a diminuição dos hormônios da reprodução, que ocorrem com a queda de pulsatilidade do hormônio luteinizante (LH), comprovando a participação na regulação central da reprodução (KELESIDIS et al., 2010).

Em condições fisiológicas, a leptina apresenta uma influência favorável ao endotélio, por atenuar a vasoconstrição induzida pela angiotensina II e favorecer a diminuição da tensão da parede vascular. Porém, na obesidade, quando cursa com estado de resistência à leptina, mesmos com os níveis aumentados, não é capaz de induzir a resposta vasodilatadora endotélio dependente, para produção de NO. Portanto, na obesidade este efeito protetor desaparece e passa a predominar vias que favorecem a aterogênese. (KELESIDIS et al., 2010; MECHANICK; ZHAO; GARVEY, 2018; LANDECHO et al., 2019).

Na obesidade, a disfunção endotelial foi caracterizada, como elemento básico na sua gênese, a presença de níveis aumentados de moléculas de CT LDL pequenas e densas e oxidadas, além, de níveis elevados de fatores inflamatórios, de produção aumentada de ROS, da resistência insulínica, favorecendo a queda de disponibilidade de NO e, conseqüente, disfunção endotelial (KWAIFA et al., 2020).

A redução da biodisponibilidade do NO pode-se dever a uma série de fatores interligados, por exemplo, a queda da biodisponibilidade da BH₄, favorecendo o desacoplamento da eNOs e, desta forma, haver uma elevada produção de ROS. Ademais, outros mecanismos, como a glicação aumentada, o aumento da síntese dos receptores de produtos finais da glicação avançada (RAGE), a ativação da via celular NFκB, entre outros (KWAIFA et al., 2020).

Outro mecanismo, também, importante é o aumento de produção e secreção de angiotensinogênio pelo tecido adiposo aumentado e disfuncional, implicando em ativação metabólica para produção de ROS. A disfunção vascular inicial na obesidade é a inflamação, pois o aumento de LDL oxidadas, a hiperglicemia e o aumento de angiotensina II estimulam as vias NFκB (*nuclear factor kappa B*) e via proteína ativada por mitógenos (MAPK), favorecendo a produção pró-inflamatória endotelial. O estado inflamatório pode ser identificado e monitorado pela mensuração da proteína C-reativa ultrasensível (PCR us) e diversos outras citocinas inflamatórias, a relação adiponectina e leptina, entre outros (KWAIFA et al., 2020).

A microcirculação do tecido adiposo disfuncional é uma importante fonte inflamatória, especialmente, a participação do tecido adiposo perivascular (PVAT, *perivascular adipose*

tissue), tem importante papel na aterogênese e no incremento aterotrombótico vascular. Em estudos realizados em animais e humanos, foi constatado um aumento da produção de TNF α e da resistência insulínica, associada a atividade disfuncional destes adipócitos. Em condições fisiológicas, estes favorecem ação vasodilatadora, mas em condições inflamatórias, como na expansão acentuada do tecido adiposo na obesidade, esta propriedade está prejudicada. A hipertrofia destes adipócitos, a produção aumentada de TNF α e o aumento do estresse oxidativo justificam este prejuízo (VIRDIS et al., 2019).

1.2.6 Proteína C-reativa

A proteína C-reativa é uma pentraxina, pertencente a uma família de proteínas plasmáticas ligantes de cálcio, habitualmente encontrada na circulação na forma de pentâmero (pPCR) e em tecidos, sob forma não solúvel, de monômeros (mPCR), sendo sintetizada no fígado através do estímulo por interleucina-6 (IL-6), interleucina 1 β (IL-1 β) e TNF α (BADIMON et al., 2018).

Esta proteína é um reagente de fase aguda, um marcador de estado inflamatório subjacente, em que ao final dos anos 90 foi comprovado a sua importância e utilidade como preditor de risco cardiovascular. Um estudo em 543 homens saudáveis, com seguimento por 8 anos, pôde constatar que este marcador foi capaz de prever os indivíduos que se encontravam sob risco de IAM e AVC (RIDKER et al., 1997). Um importante estudo (JUPITER), o qual foram concedidos placebo ou 20 mg de rosuvastatina, a 17.802 adultos, de ambos os sexos, e que apresentavam CT LDL < 130 mas PCR us > 2,0 mg/L, pôde demonstrar uma redução de 47% na ocorrência de IAM, AVC ou morte devido a causas cardiovasculares, naqueles que usaram a estatina. Neste estudo os níveis de CT LDL foram reduzidos em 50% e a PCR us em 37% (RIDKER et al., 2008).

Dentre diversos marcadores inflamatórios, a proteína C-reativa, devido a sua disponibilidade e facilidade de mensuração e as diversas evidências de sua utilidade, tornou-se o marcador e preditor padrão para o risco cardiovascular (RIDKER, 2014). A forma monomérica é encontrada na parede dos vasos em processo de aterogênese e detém a propriedade de ativação plaquetária e trombogênica; em contrapartida a forma pentamérica (pPCR) é desprovida de ação trombogênica. A pPCR, de acordo com as recentes evidências,

possivelmente é apenas um biomarcador de doença e não um fator etiopatogênico (RIDKER, 2016; BADIMON et al., 2018).

A obesidade é comprovadamente associada ao aumento do risco cardiovascular e estado inflamatório e a inflamação é um mecanismo importante para o desenvolvimento da doença cardiovascular. A proteína C-reativa, sendo um marcador importante, também foi estudada na obesidade e uma revisão sistemática e meta-análise de diversos estudos, pôde comprovar associação da obesidade com níveis elevados de PCR, especialmente em mulheres norte americanas em comparação com as asiáticas. Esta meta-análise pôde constatar em todos os estudos, que a obesidade estava associada com o aumento dos níveis de PCR, independentemente de idade, sexo e etnia (CHOI; JOSEPH; PILOTE, 2013).

O desenvolvimento do método do biomarcador inflamatório, proteína C-reativa ultrasensível (PCR us), comprovou-se ser instrumento de suma importância na predição de aterotrombose e risco cardiovascular, a ponto de estabelecer faixas de risco de acordo com seus níveis séricos (RIDKER, 2016). O método tradicional de mensuração da PCR era adequado para monitoramento de enfermidades inflamatório-infecciosas mas não era dotado de precisão para mensurar valores abaixo de 3 mg/L, o que tornava sem utilidade para avaliação de RCV, devido a característica de inflamação de baixo grau. Desta forma foi estabelecido que valores de PCR us abaixo de 1,0 mg/L estão associados a baixo risco de aterosclerose e baixo estado inflamatório, valores entre 1,0 mg/L e 3,0 mg/L determinam a faixa de risco intermediário e valores acima de 3,0 mg/L significam risco elevado. A detecção de valores acima de 10 mg/L pode significar estado inflamatório infeccioso ou reação de fase aguda (PEARSON et al., 2003;RIDKER,2016).

A diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção da aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) (FALUDI et al., 2017) refere que a mensuração da PCR us parece contribuir para identificação de indivíduos sob RCV. A diretriz confirma ser o ensaio imunoquímico de PCR us adequado e útil devido sua estabilidade, precisão, disponibilidade e com coeficiente de variação aceitável.

Diferentemente da American Heart Association (AHA), a SBC estabelece diferente estratificação de risco de acordo com os valores de PCR us, sendo que: valores < 1,0 mg/L representam baixo risco; entre 1,0 e 2,0 mg/L os de médio risco; > 2,0 mg/L de alto risco e > 10 mg/L, muito alto risco; porém é necessário que causas inflamatórias, infecciosas e imunes sejam excluídas para adequada interpretação (FALUDI et al., 2017).

1.2.7 Drogas com ação anti-inflamatória e influência na função endotelial

Diversos mecanismos protetores do endotélio vascular e anti-inflamatório foram identificados, em relação às estatinas como: redução do colesterol LDL e da sua eletronegatividade; facilitação da biodisponibilidade do NO pela via de sinalização da PI3K/Akt; favorecimento do acoplamento da eNOS mediada pela BH4; inibição da via de sinalização do NFkB, interferência na regulação gênica da adesão e permeabilidade endoteliais e no controle da resposta pró-trombótica; a redução da PCR; a diminuição da migração e proliferação das células de músculo liso; redução da agregação plaquetária; a estabilização das placas ateroscleróticas coronarianas (SU, 2015; MOLINARO et al., 2016; CATAPANO; PIRILO; NORATA, 2017).

Os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 demonstraram benefício sobre a função endotelial, como o decréscimo de PCR, ET-1 e vCAM; benefício no relaxamento vascular; incremento da cascata de sinalização NO/GMPc, inibição da atividade da NADPH oxidase e redução da formação de superóxido (SANTI et al., 2015; AVERSA et al., 2007; SCHAFFER et al., 2008).

O ácido acetil salicílico (AAS) demonstrou efeito protetor nos indivíduos portadores de aterosclerose, sendo atribuído à anti-agregação plaquetária; ao efeito modulador na vasodilatação periférica induzida por acetilcolina (HUSAIN et al., 1998); favoreceu a produção de NO em portadores de HAS (MONOBE et al., 2001); efeitos indiretos sobre a relação das plaquetas com a parede vascular pela inibição da síntese de tromboxano A2 (TXA2) (HAMIOS; PETOUSIS; PATHERNAK, 2018).

Os nitratos aumentam a produção de NO com a participação da enzima aldeído desidrogenase do tipo 2 (*aldehyde dehydrogenase 2* - ALDH2), na conversão de compostos nitratos orgânicos (ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015).

Aos anti-inflamatórios inibidores da COX 2 foram atribuídos efeitos na redução produção de prostaciclina (PGI2), resultando em perda do efeito protetor quanto à trombogênese, aterogênese e HAS, assim como outros estudos não demonstraram ação ou a melhora ou na função endotelial (HERMANN et al., 2003; MOPPET; DAVIES; MAHAJAN, 2003; PATRONO, 2016). Em relação aos anti-inflamatórios não esteroidais não houve evidência de ação na função endotelial (SOLMAZ et al., 2012).

Estudos com mineralocorticóides e glicocorticóides demonstraram ação sobre a vasodilatação endotélio dependente e independente (TURNER et al., 2005; TRABIZCHI, 2005; MANGOS et al., 2006).

1.3 Métodos de estudo da microcirculação

Em razão da abrangência da função endotelial na fisiologia e fisiopatologia vascular, o desenvolvimento de métodos para a análise tornaram-se importantes. A capacidade destes métodos poderem detectar a disfunção endotelial, muito antes da DCV estabelecida, podem conferir instrumento de condutas preventivas e de reabilitação, precocemente. A perda da biodisponibilidade de NO ocorre antes do estabelecimento da aterosclerose e é preditor independente de DCV (LEKAKIS et al., 2011).

Há centenas de anos, foram desenvolvidos diversas modalidades de estudo de vasculatura local e sistêmica, desde as primeiras e rudimentares pletismografias de oclusão venosa, até os modernos métodos com laser e iontoforese, Dopplermetria, marcadores bioquímicos, estudo de micropartículas (ALAM; SEIFALIAN; BAKER, 2005; LEKAKIS et al., 2011).

A dilatação fluxo mediada é uma técnica que se baseia no princípio dos vasos de condução apresentarem resposta de mudança de seu diâmetro, diante de uma alteração de fluxo, a qual pode ser motivada por um estímulo físico ou químico, o capacitando a autoregulação e se adequando à mudanças locais. Exemplificando, na presença de fluxo aumentado, ocorre o efeito do estresse de cisalhamento, induzindo no endotélio, uma resposta vasodilatadora (ALAM; SEIFALIAN; BAKER, 2005; LEKAKIS et al., 2011).

O procedimento é realizado pela artéria braquial, com o indivíduo permanecendo na posição supina, em repouso por 10 min, até o início do exame. Um determinado segmento arterial, acima da fossa antecubital, é selecionado, sendo posicionado o transdutor vascular de alta frequência de ultrassom, de forma bem afixado. Também é alocado um manguito de esfigmomanômetro, acima ou abaixo da fossa antecubital, sendo inflado a uma pressão arterial supra sistólica, por cinco minutos. Após desinsuflação, ocorre hiperemia reativa analisada por Doppler, ao final da diástole, permitindo a análise da variação no diâmetro do vaso. Durante o procedimento do exame, um eletrocardiógrafo é mantido acoplado. O resultado é demonstrado em percentual de aumento do diâmetro vascular, após a hiperemia, em relação ao

basal. Na presença de fatores de risco CV clássicos e dos emergentes, habitualmente, é evidenciado uma resposta diminuída (ALAM; SEIFALIAN; BAKER, 2005; LEKAKIS et al., 2011).

Outro método é a técnica da análise da onda de pulso, a qual avalia o formato da onda de pulso arterial, que espelha o enrijecimento arterial. Pelo fato da rigidez arterial estar ligada ao tônus vasomotor, que por sua vez, está intimamente ligado à função endotelial, esta última pode ser assim avaliada. Como a onda de pulso se propaga da circulação central para a periférica, e, também, pode se refletir de volta, a sua forma e o seu aspecto, podem corresponder ao grau de rigidez vascular (ALAM; SEIFALIAN; BAKER, 2005; LEKAKIS et al., 2011).

A quantificação desta propriedade é avaliada pelo índice de amplificação, o qual é calculado considerando as pressões arteriais sistólicas do primeiro e segundo pico, estando relacionadas a velocidade da onda de pulso. As alterações no tônus de pequenas artérias determinam o reflexo da onda de pulso, havendo redução na vasodilatação e, aumento na vasoconstrição. Pelo fato deste tônus vasomotor estar, intimamente, relacionado com a função endotelial, por via NO, as alterações da produção deste último resultam em alterações no formato desta onda de pulso. Esta análise, habitualmente, é realizada através da tonometria de aplanção da artéria radial (ALAM; SEIFALIAN; BAKER, 2005; LEKAKIS et al., 2011).

A coronariografia pode ser usada como um recurso de análise da função endotelial coronariana, através de estímulos farmacológicos para este fim. Os fármacos são usados sob forma de infusão, em doses progressivas, avaliando-se, tanto a dose, como a resposta. Exemplificando, drogas como acetilcolina, papaverina e metacolina podem ser usadas e, quanto aos estímulos endotélio independente, a adenosina e nitroglicerina (LEKAKIS et al., 2011).

Nesse tipo de avaliação podem ser estudadas as artérias epicárdicas coronarianas, através da análise da alteração dos seus diâmetros, pela angiografia coronariana quantitativa (QCA), em resposta ao fármaco. Quanto à avaliação da microcirculação coronarina, o estudo com Doppler, através de um guia Doppler de 12 Mhz posicionado de maneira coaxial ao lúmen do vaso, possibilita o estudo do fluxo e diâmetro do vaso (LEKAKIS et al., 2011).

Existem métodos de imagem não invasivos com potencial de fazer essa quantificação, como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons, sendo estes dois últimos, promissores para avaliação da microcirculação (LEKAKIS et al., 2011).

A tonometria arterial periférica é um método de análise da microcirculação, que avalia a resposta vasomotora arterial do quírodáctilo a determinados estímulos, executada pelo aparelho EndoPAT da marca registrada da Itamar Medical. O método consiste na alocação de

dois compartimentos, cada um envolvendo um quirodáctilo de cada mão, dotado de transdutores e estrutura interna de Neoprene (LEKAKIS et al., 2011; MOERLAND et al., 2012).

A seguir, é posicionado um manguito de esfigmomanômetro em apenas um dos braços do indivíduo, o qual será submetido ao estudo. O outro membro é usado como controle, sendo feita mensurações no intuito de identificar alterações no tônus vascular não endotélio dependentes. Após um estímulo como hiperemia, que proporciona aumento da amplitude de pulso digital, é traduzido em um sinal *Peripheral Arterial Tone* (PAT), sendo registrado na fase basal e, após liberação da oclusão arterial, fase denominada hiperemia reativa digital, é definido um escore de pontuação, o ENDOscore (LEKAKIS et al., 2011; MOERLAND et al., 2012).

Além disto, o método possibilita obter informação sobre o grau de enrijecimento vascular e execução do cálculo do índice de amplificação. O ENDOscore está diminuído em portadores de disfunção endotelial, especialmente naqueles com DAC, além da HAS, DM, dislipidemia, intolerância à glicose e tabagismo (LEKAKIS et al., 2011; MOERLAND et al., 2012).

A fluxometria por Laser Doppler é um estudo que possibilita a análise do fluxo na microcirculação cutânea. É método não invasivo que consiste na análise de movimento das células sanguíneas mensurados quantitativamente, através do efeito Doppler de um feixe de raios laser refletidos sobre a pele. A concentração de hemácias e a velocidade de deslocamento determinam a fração de luz desviada e a magnitude da frequência Doppler, respectivamente (ESSEX; BYRNE, 1991; ALAM; SEIFALIAN; BAKER, 2005; LEKAKIS et al., 2011).

Esta técnica possui a vantagem de poder ser associada ao estudo por iontoforese, que consiste na administração transdérmica de fármacos submetidos a uma pequena corrente elétrica galvânica contínua. A magnitude da corrente elétrica determinará a migração destas moléculas na pele e, a específica ação farmacológica, facilita a análise da função da microcirculação. As drogas, habitualmente, usadas são a acetilcolina, para estudo endotélio dependente, e nitroglicerina, para endotélio independente. A acetilcolina induz uma vasodilatação em um padrão bifásico. O estudo de iontoforese com acetilcolina encontra-se alterado na HAS, DM, obesidade e hipercolesterolemia. A associação da técnica de imageamento do Laser Doppler permite o estudo do fluxo sanguíneo de maneira mais ampla. As alterações do fluxo representam a presença de disfunção endotelial (ESSEX; BYRNE, 1991; ALAM; SEIFALIAN; BAKER, 2005; LEKAKIS et al., 2011).

Outro método importante é a videocapiloscopia do leito periungueal (VOP). Trata-se de uma técnica não invasiva de análise microscópica direta *in vivo*, da microcirculação. Nesta técnica observa-se a morfologia capilar, através da análise uma área da pele, habitualmente, o

leito periungueal, com as opções dos lábios, língua e boca. Porém, a vantagem dos capilares do leito periungueal deve-se ao fato que suas alças capilares se dispõem paralelamente à superfície cutânea, facilitando a análise dos mesmos. Há necessidade de utilização de um microscópio ajustado para visão direta das alças capilares do leito periungueal (SHORE,A , 2000; ALLEN; HOWELL, 2014).

A associação com a técnica ao uso do vídeo, auxilia na gravação das imagens, para análise *a posteriori*, podendo ser avaliados, o diâmetro capilar, a velocidade das hemácias, a densidade capilar funcional. A avaliação da densidade capilar funcional, o recrutamento e velocidade das hemácias na hiperemia reativa pós-oclusiva, permite a avaliação da integridade da função endotelial (SHORE,A , 2000; ALLEN; HOWELL, 2014).

Em uma das técnicas, a hiperemia reativa pós-oclusão é obtida com a oclusão arterial do 4º quirodáctilo da mão esquerda, sendo o manguito instalado, a cerca de 1,4 cm da base ungueal. O membro superior esquerdo repousa sobre uma superfície em nível do coração e o microscópio é posicionado com a óptica muito próximo à superfície periungueal. Pelo menos, durante dois minutos são registradas, a velocidade das hemácias no basal e, após um minuto de oclusão arterial. São gerados 20 mmHg acima da pressão arterial sistólica e, o incremento da velocidade das hemácias e o tempo para alcança-lo, são registrados (KRAEMER-AGUIAR et al., 2006).

A hiperemia reativa pós-oclusão pode se encontrar alterada nos indivíduos com DM tipo 2 dentro dos primeiros dez anos de diagnóstico e agrava-se diante de um controle glicêmico ruim. Em relação aos indivíduos hipertensos, uma rarefação da densidade capilar, pode ser verificada, mesmo antes do desenvolvimento da HAS e, a velocidade das hemácias, pode estar alterada ou dentro da normalidade (SHORE,A , 2000).

1.3.1 Pletismografia de oclusão venosa

A POV, na sua fase primordial, foi inicialmente desenvolvida por Glisson (1622) e Swammerdam (1737) para comprovação da contração isovolumétrica do músculo (WOODCOCK, 1977). Os princípios gerais da pletismografia foram delineados ao final dos anos 1800 e, a aplicação dos mesmos, quanto à mensuração do fluxo sanguíneo em membros, ocorreu no início dos anos 1900 (JOYNER et al., 2001).

O pletismógrafo foi usado em 1883 por Cohnheim e Roy, para mensuração do fluxo renal, em 1846 por Schafer e Moore, para o esplênico, e em 1906 por Henderson, para o cardíaco (WOODCOCK, 1977). Bródio e Russell usaram a técnica pela primeira vez em 1905 para mensuração do fluxo sanguíneo de órgãos (WOODCOCK, 1977; JOYNER et al., 2001). Em 1909, Helwett e van Zwaluwenburg foram um dos primeiros a descrever a técnica da pletismografia de oclusão venosa em membros de humanos (WOODCOCK, 1977; MARTEL, 1995; JOYNER et al., 2001; ALAM; SEIFALIAN; BAKERI, 2005).

Posteriormente, Lewis e Grant em 1925, desenvolveram a técnica da pletismografia com preenchimento de água, na qual o antebraço era alocado em um recipiente e possuía vedações à prova d'água, sendo que a taxa de fluxo sanguíneo era estimada pelo deslocamento da água. Nas décadas de 1930-1940 a técnica foi sendo mais aprimorada (JOYNER et al., 2001).

Whitney, em 1953, publicou um novo método de mensurar o volume do membro em estudo através de um medidor de tensão, circunferencial, como um fino tubo de Silastic (elastômetro de silicone) preenchido por mercúrio, no qual uma corrente elétrica o percorria. Era o primeiro “extensômetro” ou sensor de estiramento. Whitney descrevia que, à medida que as veias do membro eram ocluídas, o mesmo aumentava o volume, resultando em expansão que tracionava o Silastic, diminuindo o diâmetro do tubo e aumentando a resistência elétrica. A mudança na resistência elétrica, por manter relação linear com aumento de volume, gerava um sinal que seria capaz de estimar volume e fluxo (WHITNEY, 1953).

A POV é um método, no qual o princípio se baseia no fato de que a obstrução do fluxo venoso de um membro, superior ou inferior, sem prejuízo do fluxo arterial, proporciona alterações do volume dentro de um intervalo de tempo, que são diretamente proporcionais ao fluxo arterial (WILKINSON; WEBB, 2001).

A POV é realizada em ambiente de temperatura controlada: 22-25° Celsius, ambiente calmo e o indivíduo em repouso, em posição reclinada, de preferência 12 horas de jejum, havendo a obrigatoriedade da abstenção de refeições gordurosas, álcool, cafeína e tabaco, por pelo menos, seis horas antes do exame. Manguitos de esfigmomanômetro são posicionados em torno de um dos braços e punho homolateral, sendo que o antebraço deve estar posicionado acima do nível do coração, assegurando um adequado esvaziamento venoso, durante o período de deflação. Deve-se repousar os cotovelos sobre almofadas de espuma, apoiando as mãos com travesseiros (JOYNER et al., 2001; WILKINSON; WEBB, 2001; HIGASHI, 2015).

A insuflação do esfigmomanômetro ao redor do braço ou coxa é ajustada a um nível pressórico inferior a pressão arterial diastólica, de tal forma que o fluxo arterial se mantenha mas o venoso seja obstruído. Habitualmente a adoção de pressão de 40 mmHg por dez segundos

com períodos de intervalos de deflação de cinco segundos permitem o fluxo arterial e facilitam o enchimento venoso. (WILKINSON; WEBB, 2001; GLIEMAN; MORTENSEN; HELLSTEN, 2018).

Conseqüentemente, haverá o aumento do volume do membro que será proporcional ao fluxo arterial, desde que este membro fique acima do nível do coração, garantindo o esvaziamento das veias. O fluxo sanguíneo é expresso em ml por 100 ml de volume do antebraço por minuto, quando a calibração eletrônica é usada. (JOYNER et al., 2001; WILKINSON; WEBB, 2001).

Durante a mensuração, a mão é excluída da circulação, por insuflação inicial de um pequeno manguito, alocado em torno do punho, insuflado acima da pressão sistólica, sendo utilizado o nível de 200 mm Hg, para normotensos. Esta insuflação deve ocorrer cerca de 60 segundos antes de se iniciar a mensuração com intuito de que haja estabilização do fluxo sanguíneo do antebraço. A mão é excluída devido à presença de diversos shunts arteriovenosos, o que interfere na linearidade do fluxo (WILKINSON; WEBB, 2001).

Uma das técnicas importantes na POV, é a hiperemia reativa, devida à isquemia induzida pela insuflação do manguito do braço, em torno de 200 mmHg, por cerca de cinco minutos, impedindo o fluxo arterial. Imediatamente após a liberação da isquemia do antebraço, pela deflação do manguito, ocorre pico de fluxo sanguíneo, sendo as mensurações realizadas. A hiperemia reativa é determinada pela autoregulação metabólica e miogênica, permitindo a observação da resposta vasodilatadora “máxima” e “resistência vascular mínima”, em membros humanos. Estudos demonstraram que períodos maiores de isquemia não resultaram em incremento maior do fluxo e apenas em tempo de decaimento mais prolongado (JOYNER et al., 2001).

A POV também possibilita o recurso de técnicas invasivas, com a inoculação de substâncias, no intuito de estudar a farmacologia dos vasos sanguíneos em humanos. A função endotelial pode ser avaliada, por diversas destas substâncias provocarem vasodilatação por estímulo da eNOS. A ocorrência de outros estímulos vasodilatadores, como a liberação de fator hiperpolarizante derivado de endotélio (EDHF) e de prostaglandinas, são observados (JOYNER, 2001; WILKINSON; WEBB, 2001).

Durante as décadas de 1950-1960, vários estudos foram extensamente realizados com diversas substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras, como a acetilcolina, a bradicinina, a histamina, a adrenalina, a noradrenalina, a serotonina, a adenosina, entre outros (JOYNER et al., 2001).

Nesta época, foram de grande importância, os estudos com a infusão intra-arterial de acetilcolina, os quais revelaram acentuada vasodilatação de antebraço, em humanos. Um exemplo desta técnica invasiva é a canulação da artéria braquial com uma agulha de 27 G, para infusão local de substâncias, minimizando efeitos adversos, tendo em vista as doses serem bem menores, quando comparadas ao uso sistêmico. Esta forma de infusão na artéria braquial é um método acurado e reproduzível, para observar o efeito de drogas vasoativas e hormônios in vivo. Porém, necessita de um grupo de pesquisa experimentado, sendo, rotineiramente, pouco usada. (JOYNER et al., 2001; WILKINSON; WEBB, 2001; ALAM ; SEIFALIAN; BAKER, 2005).

A avaliação da função endotelial, pelo uso de vasodilatadores endotélio dependente ou por hiperemia reativa, pressupõe uma resposta arterial normal ao NO. A indução de vasodilatação por nitroglicerina é usado como um teste controle após a mensuração da função endotelial nas artérias coronárias, do antebraço e periféricas. Trata-se de um recurso para esclarecer se a resposta vasodilatadora atenuada ao estímulo, pode se dever a uma reatividade diminuída ao NO, pela célula muscular lisa vascular, ou a uma alteração vascular estrutural presente. Portanto, é considerada uma avaliação da resposta endotélio independente, pois a nitroglicerina, assim como também o nitroprussiato de sódio e o dinitrato de isossorbida, atuam como fornecedor exógeno de NO (MARUHASHI et al., 2018).

Ao final da década de 1990, houve evidências por outros métodos, que foram capazes de identificar uma resposta vasodilatadora diminuída ao nitroprussiato de sódio (STEINBERG et al., 1996). Um estudo por POV evidenciou uma correlação negativa alta entre a cintura abdominal, tanto com o fluxo sanguíneo pós isquemia, como também pelo estímulo por nitroprussiato de sódio. Este achado foi mais importante do que o próprio IMC, comprovando a importância da adiposidade central (NESTEL et al., 1998).

Ao início da década de 2000 foram se intensificando estudos por POV, que revelaram anormalidades na resposta endotélio dependente, por exemplo por estímulo com acetilcolina em indivíduos com obesidade (HIGASHI et al., 2001). Este mesmo autor e colaboradores demonstraram que a resposta estimulada por acetilcolina foi diminuída nos indivíduos com IMC elevados, classificados como obesidade, assim como no grupo com IMC muito baixos, abaixo de 18,5kg/m², comprovando resposta endotelial diminuída, em ambos (HIGASHI et al., 2003).

Ainda em 2003, Kreutzenberger estudou, por POV, especificamente, a resposta endotélio independente, associando as respostas anormais, à adiposidade central, ou também denominada visceral, em indivíduos com obesidade. Em 2006 outra pesquisa, desta vez com POV não invasiva, observou uma correlação elevada entre resposta endotélio dependente

anormal e resistência insulínica em pacientes com obesidade sem complicações. Nesta análise, adotou-se a hiperemia reativa como parâmetro e o uso da nitroglicerina, para a resposta endotélio independente, não havendo diferenças, em relação ao grupo controle (PASIMENI et al., 2006).

O estudo de Villela et al avaliou 66 indivíduos, de ambos os sexos, por parâmetros antropométricos e por POV, sendo constatado que a resposta endotelial deficitária foi melhor correlacionada com a relação cintura quadril (RCQ), comparado ao IMC. Esta pesquisa demonstrou a importância deste parâmetro antropométrico, como um índice, mais preciso, na estimativa da função endotelial (VILLELA et al., 2006).

Por outro lado, uma pesquisa mais recente, utilizando a POV invasiva com infusão intra arterial de acetilcolina e nitroprussiato de sódio, evidenciou agravamento da função endotelial, tanto na resposta dependente, como na independente, à medida que o IMC aumentava. Especialmente, neste estudo não foi observada correlação entre o diagnóstico de SM ou resistência insulínica, com a resposta vasodilatadora aos agonistas (KRAEMER-AGUIAR et al., 2015). No ano seguinte, outro autor constatou disfunção endotelial com a presença dos componentes da SM, no contexto da sensibilidade insulina diminuída, tanto individualmente, como, principalmente, quando estes componentes eram agregados (SHIMABUKURO et al., 2016).

1.4 Composição corporal e adiposidade abdominal

1.4.1 Avaliação antropométrica

O IMC que é uma medida corporal baseado no índice de Quetelet: peso/kg², estabelecido em 1832 pelo referido autor, usado até os dias de hoje para o diagnóstico de sobrepeso e de obesidade. A importância de longa data no uso deste índice deve-se ao fato da observância de evidências epidemiológicas, quanto ao aumento de mortalidade a partir de IMC > 30 kg/m². Possui relevância como instrumento de avaliação em nível populacional, mas, individualmente, não é capaz de discriminar massa magra, massa adiposa, massa livre de gordura, não sendo capaz de precisar composição corporal. Indivíduos com IMC similares, podem ter diferentes

composições corporais, adiposidade e perfis metabólicos (CORNIER, 2011; ELAGIZI et al., 2018).

Consequentemente, parâmetros de avaliação antropométrica foram gradualmente sendo desenvolvidos e se consolidando, desde das primeiras observações de Jean Vague, ao final da década de 1940, até suas primeiras publicações, nos anos 50. À época, este autor evidenciou que o padrão central de distribuição de gordura, intitulado padrão andróide, era mais associado com complicações cardiovasculares (VAGUE, J 1956).

Na década de 1980, pesquisadores publicaram evidências da importância da medida da relação da circunferência abdominal (CA) em relação à circunferência do quadril (CQ), RCQ, uma medida antropométrica simples, a qual foi mais correlacionada a eventos cardiovasculares, do que o IMC. Além da RCQ representar uma boa avaliação do acúmulo relativo de gordura abdominal, foi associado ao risco aumentado para o desenvolvimento de coronariopatia e DM tipo 2, sendo associado a um perfil mais aterogênico (KISSEBACH, 1982; KROTIEWSKI, 1983 ; DÉSPRES, 2012). A OMS estabeleceu que, RCQ $\geq 0,9$ para homens e, $\geq 0,85$ para mulheres, representam risco aumentado para complicações metabólicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Isoladamente, a medida da CA é um parâmetro antropométrico de adiposidade que representa melhor a gordura visceral, em relação à adiposidade geral, estando mais associada à resistência insulínica e SM, do que o IMC (SCHROVER et al., 2016).

O valor da CA está incluída como critério obrigatório no diagnóstico de SM, em associação a outros critérios, pela International Diabetes Federation (IDF). Esta entidade adota, para indivíduos sul americanos, assim como para os sul asiáticos, o ponto de corte de ≥ 90 cm, para homens e ≥ 80 cm, para mulheres, como critério diagnóstico (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016).

Para o procedimento da medida da cintura abdominal, pode ser utilizada a identificação do ponto médio da distância entre o limite inferior da última costela palpável e o limite superior da crista ilíaca homolateral, durante a expiração e, a seguir, o procedimento da medida da CA, a partir desse nível (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008) ou o ponto médio entre o rebordo costal inferior e o limite superior da crista ilíaca (SBC, 2005).

A CQ é necessária para o cálculo do RCQ, identificando o acúmulo de gordura na região do quadril, a qual é considerada cardioprotetora, porém sem evidências de influência na mortalidade. A medida da CQ é verificada no ponto de maior circunferência passando pelos

trocânteres maiores. Os resultados são registrados em centímetros (CORNIER et al., 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION 2008, 2017).

As primeiras evidências por Ben Noun e colaboradores em 2001 demonstraram elevada correlação do perímetro do pescoço (PP) com o peso, o IMC, a cintura abdominal e a RCQ, sendo proposto como um parâmetro antropométrico prático e simples na identificação do sobrepeso e da obesidade (BEN NOUN, 2001).

Para a medida do PP é utilizado como referência o ponto médio do comprimento do pescoço (BEN NOUN, 2001) (PREIS et al., 2010).

No ano seguinte, outra pesquisa comprovou a associação desta medida com alterações do metabolismo lipídico e glicídico e resistência insulínica (RI) (LAKSO et al., 2002), sendo associada aos fatores de RCV, mesmo quando ajustada quanto ao IMC e ao depósito de gordura no tecido adiposo visceral, (VAT, *visceral adipose tissue*), mensurada por tomografia computadorizada (TC) (PREIS et al., 2010).

Uma pesquisa populacional brasileira observou a associação positiva entre o PP e os fatores de risco para SM, RI e gordura visceral abdominal, sendo estabelecido um ponto de corte para a presença de RI e SM: > 39,6 cm para homens e > 36,1cm para mulheres. A mensuração do PP foi realizada abaixo da cartilagem cricotireóide, a qual foi utilizada como referência (STABE et al., 2013).

1.4.2 Métodos de avaliação de composição corporal

Métodos de imagem foram aprimorados para avaliação de composição corporal e da adiposidade corporal, como por exemplo a TC e a ressonância magnética (RNM), conseguindo diferenciar a gordura subcutânea da visceral (CORNIER, 2011). Ambos os métodos de imagem são considerados padrão ouro quanto à avaliação de composição corporal (BORGA et al., 2018).

A TC possibilita uma imagem tridimensional em alta definição, pois distingue a massa magra da adiposa através da diferença de atenuação ao raio X, apesar do estudo de composição corporal, na prática, ser baseado em uma estimativa em duas dimensões. As imagens geradas determinam pixels que contribuem para um determinado valor de atenuação, o qual é definido em unidades Housefield, tendo a gordura uma faixa entre -190 e -30. A avaliação costuma ser em uma área específica abdominal na projeção L4-L5, possibilitando a diferenciação entre o

tecido adiposo subcutâneo e visceral, com a vantagem de identificar a presença de gordura em tecido muscular e, menos precisamente, no tecido hepático. (CORNIER, 2011; BORGA et al., 2018).

A RNM, por sua vez, é um método baseado na interação dos prótons presentes nos tecidos biológicos com campos magnéticos e na geração das imagens. A estimativa de composição corporal é comparável ao desempenho da TC, com a vantagem de não emitir radiação, da possibilidade de execução de um número maior de exames no mesmo indivíduo e da boa identificação de tecido adiposo ectópico e da quantificar tecido adiposo. Isto é possível em razão da capacidade da RNM em avaliar um valor para “amostras tridimensionais” (VOXEL) específico do tecido adiposo puro, em relação a um tecido com gordura depositada, como por exemplo o tecido muscular. Existem controvérsias quanto à topografia para análise do exame, sendo necessário, em alguns aparelhos, cinco centímetros acima do nível de L4-L5 e, em outros, abaixo desse nível. Tem como limitação ser um exames de alto custo (CORNIER et al., 2011; BORGA et al., 2018).

O exame de bioimpedância é baseado na passagem de uma corrente elétrica alternante, de baixa intensidade, inofensiva ao organismo, a qual, através de propriedades elétricas dos tecidos, pode estimar a água corporal e os componentes de massa de gordura e massa livre de gordura. A gordura e o osso não são bons condutores de eletricidade, ao contrário do músculo, que é excelente condutor, por conter muita água, favorecendo a sua distinção (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016; CORNIER et al., 2011).

É realizada, diferentemente, dos outros métodos já descritos, por um aparelho portátil e de proporções pequenas, o qual analisa o corpo de maneira segmentar, quanto à sua composição. A impedância é medida através da composição de duas propriedades, a resistência e a reactância. A primeira condiz com a resistência elétrica que os tecidos impõem à passagem da corrente, relacionado à água tecidual, e a segunda, representa o armazenamento de corrente nos tecidos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016; TEIGEN et al., 2017; PRICE; EARTHMAN, 2019).

Possui limitações quanto ao nível de hidratação do indivíduo, assim como a temperatura do ambiente, o ciclo menstrual, os quais podem interferir nos resultados. Os aparelhos multifrequenciais, ao contrário dos de única frequência, são capazes de diferenciar a água intracelular da extracelular. A técnica de espectroscopia por bioimpedância apresenta um aprimoramento e um diferencial no uso clínico da avaliação do estado de hidratação de diversas condições, como de pacientes em diálise, em terapia intensiva e cirúrgicos. Os aparelhos

octopolares multifrequenciais são mais precisos, sofrem pouca influência do estado de hidratação e são capazes de estimar gordura visceral (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016; TEIGEN et al., 2017; PRICE; EARTHMAN, 2019).

1.4.3 Densitometria de composição corporal

A DXA é uma modalidade de imagem baseada na emissão de raio x em dois níveis de energias. Ao irradiar um determinado tecido, a depender da espessura e do nível de energia adotado, ocorrerá um grau de atenuação da energia, sendo codificado em um coeficiente. Por adotar uma dupla emissão de energia em diferentes níveis, propiciará a imagem em dois componentes, como o osso e as partes moles. Esta imagem é formada por *pixels*, de acordo com a razão de atenuação da dupla energia dos tecidos com a vantagem de reduzida exposição à radiação ionizante, pois a dose de radiação efetiva, de uma leitura de corpo inteiro, é menor que 10 microSieverts. (KATZMARZKY et al., 2013; SHEPPERD et al., 2017; BORGA et al., 2018).

A capacidade da avaliação da composição corporal pela DXA é global e regional, sendo nesta última, possível subdividir a imagem do corpo em linhas de corte específicas e bem definidas. Apesar de ser um método de análise em duas dimensões, tem capacidade de estimar o volume da gordura corporal e, quanto ao VAT, calcula este parâmetro, indiretamente, baseado na massa adiposa abdominal e na espessura do tecido adiposo subcutâneo (SAT, *subcutaneous adipose tissue*). (KATZMARZKY et al., 2013; SHEPPERD et al., 2017; BORGA et al., 2018).

O método de mensuração do VAT pela DXA foi validado, por estudos anteriores, como adequado para análise de composição corporal, através da comparação com a TC e a RNM. As avaliações por estudo de imagem de gordura visceral pela TC ou pela RNM, são consideradas padrão ouro, porém, possuem limitações, como a alta radiação do método pela TC e, o alto custo e extensa duração do exame, pela RNM. A DXA, como método de avaliação, comparativamente, à TC e à RNM, demonstrou a vantagem da baixa emissão de radiação, o menor custo, a maior disponibilidade e a menor duração para realização do exame (KAUL et al., 2012; MICKLESFIELD et al., 2012).

Um estudo de análise da VAT por DXA em 272 mulheres sul-africanas, utilizando o densitômetro Hologic Discovery W com o *software* APEX 3.1, demonstrou correlação altamente significativa com as medidas obtidas pela TC (MICKLESFIELD et al., 2012).

Outra pesquisa, utilizando o densitômetro GE Healthcare iDXA dotado do *software* Encore, selecionou adultos, de 18 a 90 anos, com IMC variando entre 18,5 e 40 kg/m², validou a análise de VAT por DXA em comparação com a TC. Foi demonstrado um alto grau de concordância entre os resultados da DXA, quando comparados com a TC (KAUL et al., 2012).

Kelly et al, usando densitômetro Hologic, também validaram a mensuração de VAT por DXA, em relação à TC. Além disto endossaram o estudo de Niklas et al (2003), o qual, analisou que os valores de VAT acima 160 cm², classificariam o indivíduo como de alto risco para DAC (NIKLAS et al., 2003; KELLY et al., 2012). Neste estudo foram avaliadas mulheres, quanto à associação da quantidade em cm² de VAT, medidas pela TC, com os fatores de risco para DAC, estabelecendo uma faixa entre 100 e 160 cm². Os indivíduos, nos quais foram obtidos valores acima de 160 cm², foram considerados de risco aumentado e, abaixo de 100 cm², como baixo risco. (NIKLAS et al., 2003).

No *Dallas Heart Study*, foi avaliada uma coorte de adultos portadores de sobrepeso e obesidade, comparando a mensuração da VAT pela DXA com a RNM, tendo demonstrado alto grau de concordância da medida da VAT por DXA, quando comparada à RNM (NEELAND et al., 2016).

Os valores de referência dos parâmetros de composição corporal, foram estabelecidos através da análise do banco de dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (KELLY WILSON, K.; HEMSFIELD, S, 2009), levando em consideração a idade, o sexo e a etnia, pela *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) em 2013, para população americana.

O padrão de distribuição de gordura corporal demonstrou ser mais importante que o peso e o IMC, tornando-se relevante, clinicamente, a mensuração da VAT, pela associação com risco cardiometabólico e, o cálculo da relação A/G, pela associação à RI e dislipidemia (INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY, 2013).

Outro dado importante é o índice de gordura corporal (FMI, *fat mass index*), que avalia a adiposidade, mais precisamente, que o IMC, especialmente, em indivíduos com massa muscular aumentada. Por outro lado, quanto à avaliação da massa magra apendicular (MMA), o índice de *Baumgartener*, o qual consiste na razão da MMA em relação à altura, em metros ao quadrado (m²) (MMA/m²), demonstrou importância, para o rastreamento de massa magra diminuída (INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY, 2013).

Os referenciados valores pelo NHANES foram obtidos pela DXA com a tecnologia da Hologic e, posteriormente, foram comparados com a tecnologia do sistema GE, através de calibração cruzada, sendo observadas diferenças significativas no percentual de gordura, no conteúdo mineral ósseo e na densidade mineral óssea entre os métodos (SHEPPERD, 2012).

Pesquisa com a população norte americana utilizando o sistema GE estabeleceu valores de referência quanto à gordura corporal total e regional, massa magra, índice de massa magra, percentual de massa magra e de massa magra apendicular (IMBODEN et al., 2017b). (IMBODEN et al., 2017a).

Miasgowaki et al (2017) observaram significativa associação da VAT com os fatores de risco cardiometabólico, utilizando o densitômetro GE Prodigy ou iDXA, sendo estabelecido os valores de referência para VAT com o sistema HealthCare GE, em poloneses jovens de ambos os sexos, com IMC que entre 17,1 e 40,2 kg/m².

Os estudos para o estabelecimento de valores referenciais da VAT, na população brasileira, ainda são escassos. Ushida et al (2017), utilizando o densitômetro Lunar DPX M+ (GE Lunar), observou decréscimo nos valores de massa magra, aumento da gordura corporal e da relação A/G, com a progressão idade, em população brasileira.

Carvalho et al (2019) utilizou o densitômetro Lunar Prodigy Advance (GE) para avaliação da população brasileira adulta e comprovou que o índice de massa magra, quando ajustado para o IMC e para o peso corporal, foi adequado na identificação do declínio de massa magra, com a progressão da idade. Foram produzidas as curvas, com os percentis, para os parâmetros de massa magra, percentual de gordura, FMI em relação à idade e sexo e propôs um ponto de corte, para os índices de massa magra, ajustados para altura, peso e IMC.

Na última década, a avaliação da VAT pela DXA foi realizada por diversos estudos, objetivando comprovar associação/correlação ou utilidade do método, em relação aos fatores de risco cardiometabólicos. Rothney et al (2013a) comprovaram a precisão do *software* CoreScan para a análise da VAT pela DXA. Posteriormente, utilizando o densitômetro Lunar iDXA GE para avaliação de adultos com média de IMC de 26 kg/m², quantificou VAT em massa e volume pelo mesmo *software* CoreScan, identificando sua correlação com diversos fatores de risco cardiometabólico e, sua associação, com o DM, a HAS, a dislipidemia e a SM. (ROTHNEY et al., 2013b).

Kartzmarzky et al (2013) estabeleceram ponto de corte, em cm², para a VAT, utilizando o densitômetro HOLOGIC, em indivíduos de ambos os sexos afrodescendentes e brancos.

Miazgowski et al (2014) estudaram mulheres magras, entre 20 a 40 anos de idade, utilizando o densitômetro GE Lunar Prodigy para análise do VAT, por DXA, e demonstraram

uma correlação positiva com RI e, inversamente, com CT HDL. Utilizando o mesmo densitômetro, Sasai et al (2015) comprovaram correlação positiva da VAT, com o TGL e, negativa, com o CT HDL e volume de oxigênio máximo, no ciclo ergômetro em adultos.

X Bi et al (2018) avaliaram mulheres com IMC entre 30 e 49,9 kg/m², utilizando o densitômetro Lunar iDXA, estabelecendo limites dos valores da VAT, quanto a probabilidade de desenvolverem intolerância à glicose ou SM.

O estudo PREDIMED constatou a associação/correlação da VAT, com os fatores de RCV em adultos, utilizando o densitômetro Lunar Prodigy GE (KONIECZNA et al ,2018).

Gómez et al (2019) observaram significativa associação da VAT com, pelo menos, um dos fatores de risco cardiometabólico, como GJ, TGL e CT HDL e estabeleceram os pontos de corte para os valores da VAT para esta predição, sendo 1.395g ou 1479 cm³, para homens e, 1.281g ou 1357cm³, para mulheres. Foram incluídos adultos com excesso de peso de ambos os sexos, utilizando o densitômetro Lunar iDXA.

Em recente pesquisa com adultos jovens, portadores de HAS, que foram avaliados pelo densitômetro iDXA, comprovou em homens, que o excesso de VAT, aumentou em 2,3 vezes a probabilidade de não ocorrer o decréscimo noturno da pressão arterial (MIASGOWSKI, 2019).

Diversos estudos confirmaram, não somente a associação, mas a também, a correlação do fatores de risco cardiometabólico antropométricos ou laboratoriais, com a análise da VAT, por DXA. Algumas destas pesquisas observaram maior probabilidade para o desenvolvimento de DM, de SM e de dislipidemia, além de comprovarem a importância, a utilidade e a boa reprodutibilidade deste método no estudo de pacientes, com o RCV aumentado.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os parâmetros de adiposidade, especialmente a gordura visceral, através do exame de absorciometria por dupla emissão de raios X, os correlacionando com a função endotelial identificada pelo exame de plestimografia de oclusão venosa, em grupos de indivíduos, segundo os índices de massa corporal até obesidade grau II.

2.2 Objetivo Específico

Investigar a presença da associação e/ou correlação entre os resultados obtidos pelos exames da absorciometria por dupla emissão de raios X, plestimografia de oclusão venosa e os parâmetros antropométricos, avaliados semiologicamente.

Investigar a presença da associação e/ou correlação entre os resultados obtidos pelos exames da absorciometria por dupla emissão de raios X, plestimografia de oclusão venosa e os parâmetros laboratoriais cardiometabólicos.

Analisar a presença de estado inflamatório de baixo grau através da mensuração laboratorial da proteína C-reativa ultrasensível.

Verificar a associação/correlação da proteína C-reativa ultrasensível, como marcador bioquímico de inflamação, com os resultados da absorciometria por dupla emissão de raios X, plestimografia de oclusão venosa e com os parâmetros antropométricos e laboratoriais cardiometabólicos.

3 HIPÓTESE

A análise de gordura visceral pela densitometria correlaciona-se com alterações da função endotelial, avaliadas pela pletismografia de oclusão venosa, e pelas alterações dos marcadores bioquímicos de inflamação.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional e transversal da avaliação da composição corporal e gordura visceral, pela DXA, e sua relação com a análise da função endotelial, pela POV, e inflamação, pela mensuração laboratorial da PCR us, em voluntários, respeitando os princípios éticos.

4.2 Recrutamento e população estudada

Os integrantes da pesquisa foram recrutados através de contato telefônico, folhetos, interpessoal, *media* eletrônica, de forma voluntária.

Os voluntários eram provenientes da comunidade da UERJ, como a seguir: alunos; professores; funcionários administrativos da UERJ; pacientes da Policlínica Américo Piquet Carneiro e outros voluntários por demanda espontânea em razão de divulgação por anúncios; voluntários indicados por outros voluntários. Em sua maioria, eram provenientes da região metropolitana do Rio de Janeiro e adjacências (APÊNDICE B).

Os indivíduos, de ambos os sexos, foram divididos em quatro grupos, segundo o grau de IMC: grupo 1, eutrófico (20-24,9 kg/m²); grupo 2, sobrepeso (25-29,9 kg/m²); grupo 3, obesidade grau I (30-34,9 kg/m²); grupo 4, obesidade grau II (35-39,9 kg/m²), segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO) e ABESO (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016), sendo grupo eutrófico, considerado o grupo controle.

Este estudo a fim de aprimorar a seleção de voluntários, no intuito de diminuir a presença de fatores confundidores, se caracterizou por uma ampla faixa de fatores de exclusão, especialmente quanto a fármacos com notória interferência na função endotelial.

4.3 Aspectos éticos

Os voluntários assinaram o Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para que pudessem estar devidamente informados sobre a pesquisa e a quais exames seriam submetidos, de acordo com as normas da declaração de Helsinque sobre princípios médicos da pesquisa médica com humanos (APÊNDICE A).

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UERJ, sob o parecer substanciado número 1.930.528, condizente com as normas vigentes para pesquisas em humanos do Conselho Nacional de Saúde, de acordo com a resolução 466/12 de dezembro de 2012 (ANEXO A). As autorizações de campo da pesquisa foram concedidas pelo Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (BIOVASC) e o Laboratório Interdisciplinar de Avaliação Nutricional (LIAN) do Instituto de Nutrição UERJ, para uso dos respectivos métodos de POV e DXA (ANEXO B).

4.4 Critérios de Inclusão

- a) Ambos os sexos;
- b) Faixa etária entre 18 e 50 anos de idade;
- c) IMC entre 20 e 39,9 kg/m² (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000);
- d) Indivíduos com normoglicemia de jejum, admitindo-se portadores de pré-diabetes, seja com hiperglicemia de jejum ou intolerância à glicose, de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015), sendo considerada hiperglicemia de jejum ou glicemia de jejum alterada, valores glicêmicos: ≥ 100 e < 140 mg/dl e intolerância à glicose, valores glicêmicos após sobrecarga de 75 g de glicose, entre 140 e 199 mg/dl;
- e) Indivíduos com níveis pressóricos arteriais normais, admitindo-se indivíduos com HAS até estágios graus 1 e 2, assim como HAS sistólica, de acordo com a VII Diretriz de HAS da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016) ou com uso máximo de duas drogas

para controle de seus níveis pressóricos, ou seja, com níveis pressóricos < 180 x110 mmHg;

4.5 Critérios de Exclusão

- a) Obesidade grau III;
- b) Diabetes *mellitus*;
- c) Indivíduos portadores de HAS estágio 3 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016) ou em uso de três ou mais drogas para HAS, ou seja, com valores de pressão arterial sistêmica < 180x110 mmHg;
- d) Indivíduos com Infarto Agudo do Miocárdio prévio; Acidente Vascular Cerebral prévio; Trombose Venosa Profunda atual ou prévia; portadores de conhecida doença arterial oclusiva dos membros inferiores;
- e) Doenças do tecido conjuntivo, já previamente diagnosticadas, como também doenças crônicas pulmonares e hepatopatias crônicas;
- f) Gravidez;
- g) Cirurgia Bariátrica prévia;
- h) Qualquer forma de tabagismo atual, admitindo-se indivíduos que cessaram o tabagismo há mais de 10 anos;
- i) Etilistas que consumam mais de 30 g de etanol por dia, ou seja, > 700 ml de cerveja/dia; > 300 ml de vinho/dia; > 100 ml de uísque/dia; > 100 ml de destilados/dia;
- j) Evidência clínica de inflamação ou infecção no momento da pesquisa;
- k) Uso de AAS nos 10 dias que antecederam a coleta de sangue;
- l) Uso de corticosteróides sistêmicos, metrotexate ou outras terapias imunossupressoras;
- m) Uso de forma diária de inibidor da fosfodiesterase tipo 05 ou de outro de demanda, na última semana da avaliação;
- n) Uso vigente de estatinas ou que foram suspensas há menos de três meses.

4.6 Delineamento do estudo

O estudo em questão, foi dividido em duas etapas que resultaram em pelo menos duas a três visitas ao laboratório BIOVASC na UERJ (Figura 8):

a) Primeira etapa, de recrutamento e triagem de voluntários:

— Visita 01. Consulta no BIOVASC, após a assinatura do TCLE, para uma avaliação clínica, que consistiu de anamnese e exame físico, com destaque para medidas antropométricas: peso; altura; IMC; CA, CQ, RCQ e PP. Os voluntários eram recebidos em uma sala climatizada em $20^{\circ}\pm 2$ centígrados e mantidos em repouso em torno de 10 minutos, sentado para coleta de sangue, logo em seguida era aferido peso e altura ainda em jejum e após a diurese. Coleta de amostra de sangue para análise bioquímica: glicemia de jejum; insulinemia de jejum; uréia ; creatinina; ácido úrico; hepatograma; lipidograma completo. Também para análise de hemoglobina glicada; hemograma e velocidade de hemossedimentação (VHS), sob 12 horas de jejum. Para mensuração da pressão arterial, após o repouso descrito acima, o voluntário era postado sentado, com braço à altura do coração, sendo alocado e ajustado um manguito, entre 2 a 3 cm acima da fossa antecubital e realizada pelo menos uma verificação, em cada membro superior, de acordo com as normas da mensuração da pressão arterial pela SBC (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). Após a análise de todos os dados clínicos e laboratoriais, os voluntários que não foram excluídos, seguiram para a segunda etapa;

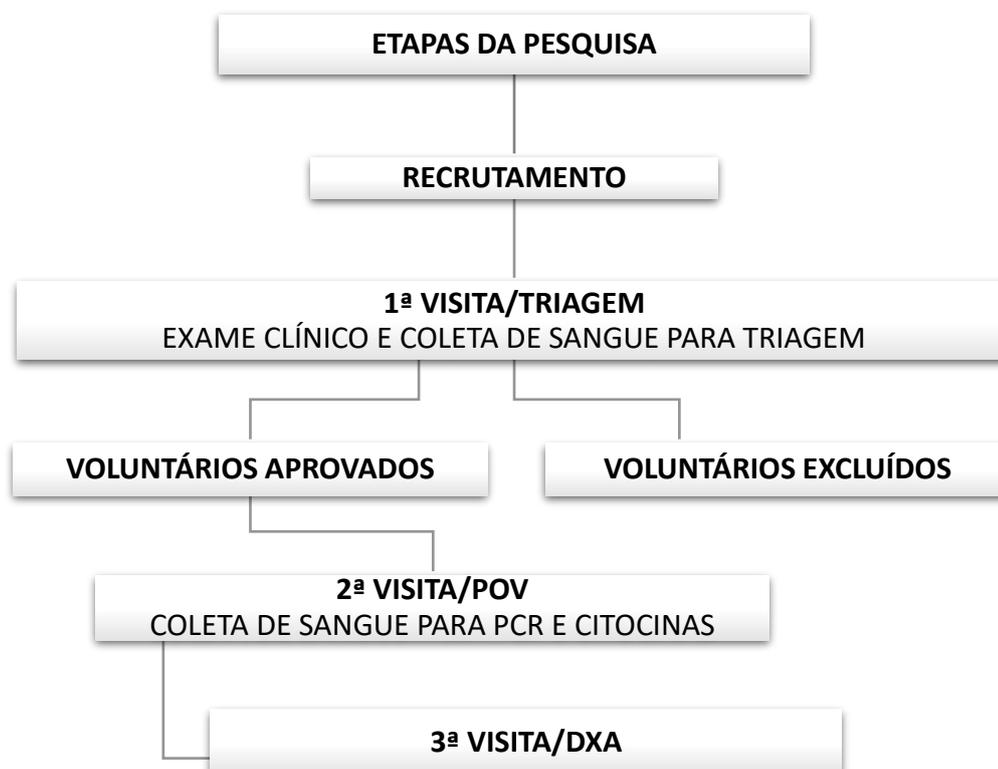
b) Segunda etapa, o experimento propriamente dito com voluntários aprovados na triagem:

— Visita 02 . Nesta segunda visita ao BIOVASC, o voluntário chegava pela manhã, em jejum de 08 horas, para coleta de sangue (proteína C-reativa ultrasensível e citocinas), seguido da realização da POV.

— Vista 03. Na terceira visita o voluntário foi submetido ao exame de DXA de composição corporal, realizada na sala de densitometria do laboratório LIAN (Laboratório do Instituto de Nutrição da UERJ).

Porém, na maioria dos casos, a DXA foi realizada na segunda visita, por conformidade à rotina pessoal do voluntário.

Figura 8— Delineamento das etapas da pesquisa



4.6.1 Coleta de sangue na primeira etapa do estudo

A coleta de amostras de sangue dos voluntários, durante primeira etapa do estudo, teve caráter de triagem. Foi realizada após 12 horas de jejum, no período da manhã, na sala de coleta de exames do laboratório BIOVASC - UERJ, em temperatura ambiente $20\pm 2^{\circ}\text{C}$, divididas em tubos de coleta venosa, processadas e centrifugadas, sendo imediatamente após, enviadas para as análises, no Laboratório Central do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e Laboratório de Hormônios do HUPE.

Relação dos exames analisados pelo Laboratório Central HUPE:

- a) Hemograma (eritograma; leucograma; plaquetas) sob o método: contagem automatizada por citometria de fluxo; Equipamento Sysmex XN/XE/XT; resultados e valores de referência (VR):
 - eritograma: hemácias de 3,90 a 5,30 milhões/ μL ; hemoglobina (Hb) de 12 a 16 g/dl; hematócrito de 36 a 48%; volume corpuscular médio (VCM) de 80 a 100 fL; hemoglobina corpuscular média (HCM) de 27 a 33 pg/dl; concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM) de 32 a 36 g/dl; red cell dsitribution width (RDW) de 11 a 14,5 %;
 - leucograma: leucócitos global de 3.600 a 5.000/ μL ; neutrófilos de 1.700 a 8.200/ μL e de 40 a 78%; linfócitos de 1.000 a 4.500 μL ou e de 20 a 50 % ; monócitos de 20 a 1.000/ μL e de 2 a 10%; eosinófilos de 20 a 500/ μL e 1 a 5%; basófilos de 0 a 200/ μL e 0 a 2 %;
 - plaquetas: de 150 a 550 mil/ μL e volume plaquetário médio de 6,5 a 12 fL;
- b) Velocidade de hemossedimentação (1^a hora) pelo método Westergreen; resultados em milímetros (mm); VR até 15 (masculino); até 20 (feminino);
- c) Tempo e atividade de protrombina pelo método automatizado, Equipamento ACL TOP; VR tempo: 9,4 a 12 segundos; atividade: 81 a 131 %; INR: 0,86-1,14;
- d) Glicose (jejum) pelo método enzimático Hexoquinase; resultados em mg/dl; VR: até 100 mg/dl;
- e) Hemoglobina glicada (Hb GLICADA) pelo método inibição turbidimétrica VR: 4,0-6,0%;
- f) Uréia sob o método cinético – urease; resultados em mg/dl; VR:< 40 mg/dl;
- g) Creatinina sob o método cinético (Jaffé sem desproteinização); resultados em mg/dl; VR: 0,5 a 1,2 mg/dl;
- h) Ácido úrico sob o método enzimático/ colorimétrico Uricase; resultados em mg/dl; VR: até 7,0mg/dl (masculino); até 5,7 mg/dl (feminino);
- i) Sódio sob o método eletrodo seletivo; resultados em mEq/L; VR: 136 a 145 mEq/L;
- j) Potássio sob o método eletrodo seletivo sob o método eletrodo seletivo em meq/L; VR de 3,5 a 5,1 mEq/L

k) Lipidograma:

- colesterol total (CT TOTAL) pelo método colorimétrico enzimático; resultados em mg/dl; VR < 170 (até 19 anos); < 190 (\geq 20 anos);
- colesterol HDL (CT HDL) pelo método colorimétrico/enzimático homogêneo; resultados em mg/dl; VR > 45 (até 19 anos); > 40 (\geq 20 anos);
- colesterol LDL (CT LDL) pelo cálculo da fórmula de Friedwald; resultados em mg/dl; VR: < 110 (até 19 anos); < 130 (\geq 20 anos);
- triglicérides (TGL) pelo método colorimétrico enzimático; em mg/dl; VR sob jejum: < 150; não de jejum: < 170 (\geq 20 anos); sob jejum < 90; não de jejum < 100 (de 10 a 19 anos);

l) Hepatograma:

- proteínas totais e frações sob método colorimétrico; resultados em g/dl; VR proteínas totais de 6,6 a 8,7 g/dl ; albumina de 3,4 a 4,8 g/dl; globulina de 1,5 a 3,0 g/dl;
- bilirrubinas totais e frações sob método colorimétrico (diazônico) ; resultados em mg/dl; VR: bilirrubina total até 1,2 mg/dl; bilirrubina direta até 0,2 mg/dl; indireta até 1,0 mg/dl;
- asparto aminotransferase (TGO/AST) sob método IFCC s/ piridoxal fosfato; valores em UI/L; VR até 38 (masculino); até 32 (feminino);
- alanina aminotransferase (TGP/ALT) sob método IFCC; valores em UI/L; VR até 41 (masculino) e até 33 (feminino);
- fostatase alcalina sob método colorimétrico; valores em UI/L; VR de 40 a 129 (masculino); de 35 a 104 (feminino);
- gama-glutamil transferase sob método enzimático colorimétrico; resultados em UI/L; VR de 10 a 66 (masculino) e 5 a 39 (feminino).

Relação dos exames analisados pelo Laboratório de Hormônios do HUPE:

- a) insulinemia de jejum (INS JEJ) sob o método eletroquimioluminescência; resultados em μ UI/ml; VR de 2,6 a 24,9;
- b) hormônio tireoestimulante (TSH) sob o método eletroquimioluminescência; resultados em μ UI/ml; VR de 0,27 a 4,2;

c) HOMA IR - *homeostasis model assessment to quantify insulin resistance* – índice calculado pela fórmula: (glicemia de jejum mmol/l x insulinemia de jejum $\mu\text{U/ml}$)/22,5).

4.6.2 Coleta de sangue na segunda etapa do estudo

As amostras de sangue, dos voluntários avaliados na segunda fase do estudo, foram coletadas pela manhã após 8 h de jejum, mesmo dia da realização da POV. As amostras foram coletadas em uma das salas de exame do laboratório BIOVASC – UERJ e foram processadas na ala de análises laboratoriais do próprio BIOVASC, onde foram centrifugadas (Centrífuga Eppendorf modelo 5804R, Hamburg, Alemanha), separadas em alíquotas e armazenadas a -80°C em um ultra-freezer (Thermo Scientific Revco UxF -86°C Upright Ultra-Low Temperature Freezer, Thermo Fisher Scientific, MA, E.U.A) para mensurações séricas de PCRus.

4.6.2.1 Análise da concentração sérica da Proteína C- Reativa

Após 30 minutos de coleta, as amostras para análise da Proteína C-Reativa pelo método ultrasensível (PCR us) foram centrifugadas a 3.000 rpm por 10 min a 22°C. Em seguida, as amostras de soro foram transferidas para criotubos de polipropileno e congeladas a -80°C. Posteriormente, as amostras foram enviadas, sob refrigeração, ao Laboratório de Lípidos (Lablip) na Policlínica Piquet Carneiro (PPC), UERJ, para análise da proteína C-reativa ultrasensível (unidade: mg/dL) pelo método Turbidimetria/Látex de alta sensibilidade. Nesse método a PCR sérica provoca uma aglutinação das partículas de látex cobertas com anticorpos anti-PCR humana. A aglutinação das partículas de látex é proporcional à concentração de PCR e pode ser quantificada por turbidimetria. Foram utilizados para essa análise o Analisador Automático A25 BioSystems (Bio Systems, Barcelona, Espanha) e o kit ultrasensível para determinação da concentração de PCR sérica (BioSystems, Barcelona, Espanha).

Em relação aos valores de referência de PCR us em miligramas por decilitro, mensurada pelo método de turbidimetria/látex de alta sensibilidade, pelo kit BioSystems, estão descritos

a seguir para homens, com faixa etária, de 14 a 18 anos: < 0,21 mg/dl; de 19 a 39 anos: < 0,29 mg/dl; de 40 a 49 anos: < 0,48 mg/dl e de 50 a 64 anos: 0,79 mg/dl. Quanto às mulheres os valores são, de 5 a 18 anos: < 0,19 mg/dl; de 19 a 49 anos: < 0,33 mg/dl e de 50 a 64 anos: < 0,85 mg/dl.

4.7 Composição Corporal

4.7.1 Avaliação antropométrica

Foram avaliadas as seguintes medidas: peso, em kilogramas (kg); altura, em metros (m); IMC, calculado pela fórmula (peso (kg) / [altura (m)]²), peso, em kg, dividido pela altura, em metros ao quadrado; medida do Perímetro da cintura abdominal (CA), em centímetros (cm); medida do índice Relação Cintura Quadril(RCQ), em cm, que é a razão resultante da medida da CA, em cm, divididos pela Cintura do Quadril(CQ), em cm; Perímetro do Pescoço (PP), em cm.

O peso foi aferido em quilogramas (kg), através da balança digital (Filizolla plataforma digital, São Paulo, Brasil) com precisão de 100 gramas (g), com o voluntário em jejum e após diurese. A altura foi medida em metros, pelo estadiômetro acoplado à balança, com precisão de 0,1 cm, com graduações em cm. Os indivíduos foram medidos sem sapatos, sob vestes leves, com os braços bem ajustados ao longo do corpo, cabeça simetricamente posicionada, olhando para um ponto fixo, ao nível dos olhos, com os pés unidos pelos calcanhares, maléolos internos e parte interna dos joelhos (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2017). Para a classificação do IMC, foram adotados os critérios de WHO e da ABESO, a seguir: magro ou abaixo do peso (<18,5 kg/m²), eutrófico (18,5-24,9 kg/m²); sobrepeso (25-29,9 kg/m²); obesidade grau I (30-34,9 kg/m²); obesidade grau II (35-39,9 kg/m²); obesidade grau III (\geq 40 kg/m²) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016).

A medida da CA foi avaliada usando uma fita métrica, com precisão de 0,1 cm, no ponto médio da distância entre o limite inferior da última costela palpável e o limite superior da crista ilíaca homolateral, em expiração, no hemi-abdômen direito. A medida da CQ foi realizada por fita métrica, no ponto de maior circunferência passando, pelos trocânteres maiores (WORLD

HEALTH ORGANIZATION 2008, 2017). Para a medida da CA, foram utilizados os pontos de corte, segundo a *International Diabetes Federation* (IDF) e ABESO, considerando os valores de RCV aumentado, a partir de ≥ 90 cm, para homens e, ≥ 80 cm, para os sul americanos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016). Para a medida da RCQ, foi utilizado o critério da WHO de RCQ $\geq 0,9$ cm para homens e, $\geq 0,85$ cm, para mulheres, como risco aumentado para complicações metabólicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

O PP foi medido em nível da metade da medida do comprimento do pescoço e entre o ponto médio da coluna cervical e ponto médio da região anterior do pescoço, sendo adotado o critério, originalmente descrito por Ben Noun et al (2001), do Framingham Heart Study (PREIS et al. 2010) e do estudo brasileiro de Stabe et al (2013). Foram considerados os valores do estudo de Stabe et al (2013) para a mensuração do PP, que considera a 36,1 cm para mulheres e, 39,6 cm, para homens, RCV aumentado para síndrome metabólica e resistência insulínica.

4.7.2. DXA

A avaliação da composição corporal e de gordura visceral por DXA foi realizada pelo Densitômetro Lunar iDXA GE 2008 equipado com os *softwares* enCORE versão 13.60 (GE Health Care Madison, WI, E.U.A), para análise da composição corporal, e *software* CoreScan (GE Health Care Madison, WI, E.U.A), para quantificação de gordura visceral. O *software* enCORE, automaticamente, ajustou a delimitação das áreas de interesse (ROI), como: corpo total; braços; pernas; tronco; regiões andróide e ginóide.

Nesta avaliação foram suspensos quaisquer suplementos que contivessem sais de cálcio, por 24 horas que antecediam o exame. Os exames de imagem radiológicos contrastados foram evitados por sete dias antecedentes. Orientado uso de quaisquer roupas sem metais, incluindo as íntimas. Solicitado jejum mínimo de quatro horas antes da realização do exame.

O aparelho era operado por um único técnico em radiologia, com formação especializada na área de densitometria, e atualizado em curso para técnicos em radiologia da ABRASSO (Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo). Os voluntários eram posicionados em decúbito dorsal no centro mesa do Densitômetro e com membros ajustados corretamente aos limites de leitura do aparelho; permanecendo imóveis e com

respiração normal. A leitura de corpo inteiro era executada pelo aparelho com duração em torno de 15 minutos e em nenhum momento foi excedido o limite superior de peso do aparelho (200 kg) ou ocorreu dificuldades de posicionar corretamente os voluntários. O densitômetro era rotineiramente calibrado usando bloco (*panthom*) apropriado antes do exames, logo cedo pelas manhãs, assegurando que o aparelho estivesse funcionando dentro das especificações da empresa. Todos os procedimentos descritos estavam em conformidade com as normas para realização de DXA pela ABRASSO como também pela ISCD (International Society for Clinical Densitometry).

Os parâmetros analisados pela DXA foram:

a) Dados antropométricos:

- peso (kg);
- altura (cm);
- IMC.

b) Compartimento magro:

- massa magra total (kg);
- massa magra apendicular (MMA) (kg);
- índice de massa magra apendicular (MMA) ajustado pela altura (kg/m^2) ou índice de Baumgartner (MMA/h^2). Este índice é calculado pela divisão da massa magra em kg pela altura ao quadrado ($\text{massa magra (kg)} / [\text{altura (m)}]^2$). Os valores de referência: $> 7,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ para homens; $> 5,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ para mulheres.

c) Compartimento gordo:

- gordura corporal total (GCT) em kg;
- percentual de gordura corporal total região (% GC) em percentual (%); com valores de referência: 10 a 20% para homens; 18 a 28% para mulheres;
- índice de gordura corporal ou *fat mass index* (FMI): ($\text{gordura corporal total (kg)} / [\text{altura (m)}]^2$) (kg/m^2); com valores de referência: de 3 a 6 kg/m^2 para homens; 5 a 9 kg/m^2 para mulheres;

- gordura andróide (% GA) – percentual de gordura medido na região andróide;
- gordura ginóide (% GG) - percentual de gordura medido na região ginóide;
- relação gordura andróide-ginóide (A/G) – razão entre os respectivos percentuais; valor de referência para ambos os sexos: < 1;
- tecido adiposo visceral massa ou visceral adipose tissue (VAT) massa em gramas (g);
- tecido adiposo visceral ou visceral adipose tissue (VAT) em centímetros cúbicos (cm³)

4.8 Avaliação da Microcirculação

4.8.1 Pletismografia de Oclusão Venosa (POV)

Os voluntários foram acomodados em uma sala com ambiente a $20 \pm 1^\circ\text{C}$ e jejum de 12 horas, em decúbito dorsal em uma cama hospitalar e sob repouso de pelo menos 15 minutos antes da mensuração. O membro superior direito esteve justaposto ao corpo, em nível do coração, sendo colocado um manguito para esfigmomanômetro, com dimensões de largura e comprimento: adulto (12x23 cm) e adulto grande (16x32 cm), no terço proximal do braço direito, para mensuração das pressões arteriais: sistólica, diastólica e média, através do monitor multiparamétrico LIFE WINDOW (Digicare Biomedical Technology, Palm Beach, Florida, E.U.A), de forma manual e não-invasiva.

Os exames foram realizados no pletismógrafo Hokanson AI6 (Hokanson Inc, Bellevue, Washington, E.U.A); o fluxo sanguíneo foi calculado através de software e dado em ml/min/100ml de tecido.

Foram colocados na região torácica anterior três ventosas com eletrodos acoplados de eletrocardiograma para registrar a frequência cardíaca, interligados ao pletismógrafo.

Todos tiveram o membro superior esquerdo posicionado a 90° do tronco no nível do coração, apoiado confortavelmente em uma plataforma. Foram colocados dois manguitos de pressão da empresa Hokanson Bellevue, um no terço proximal do braço (modelo SC12 – 13x85 cm) e outro no punho (modelo TMC7- 7,5x40 cm). Estes manguitos eram automaticamente

inflados após comando no aparelho, sendo que o do braço esquerdo alcançava 40 mmHg de mercúrio com intuito de evitar o retorno venoso e o do punho esquerdo alcançava 200 mm de mercúrio para evitar o shunt arteriovenoso proveniente da mão, o que prejudica a correção das medidas de fluxo sanguíneo.

Um sensor de mercúrio foi alocado no maior diâmetro do antebraço esquerdo com objetivo de registrar variações do volume do mesmo, que representam a variação de fluxo sanguíneo da artéria braquial; este sensor possui um terminal o qual é conectado com o pletismógrafo.

O experimento foi organizado em 05 etapas as quais foram avaliados fluxos sanguíneos nas seguintes condições:

Etapa 01: mensuração do fluxo basal (01), após 03 minutos de repouso, seguiu-se:

Etapa 02: fase durante hiperemia reativa após 5 minutos de isquemia (vasodilatação endotélio parcialmente dependente), em seguida:

Etapa 03: repouso em decúbito dorsal por 30 minutos

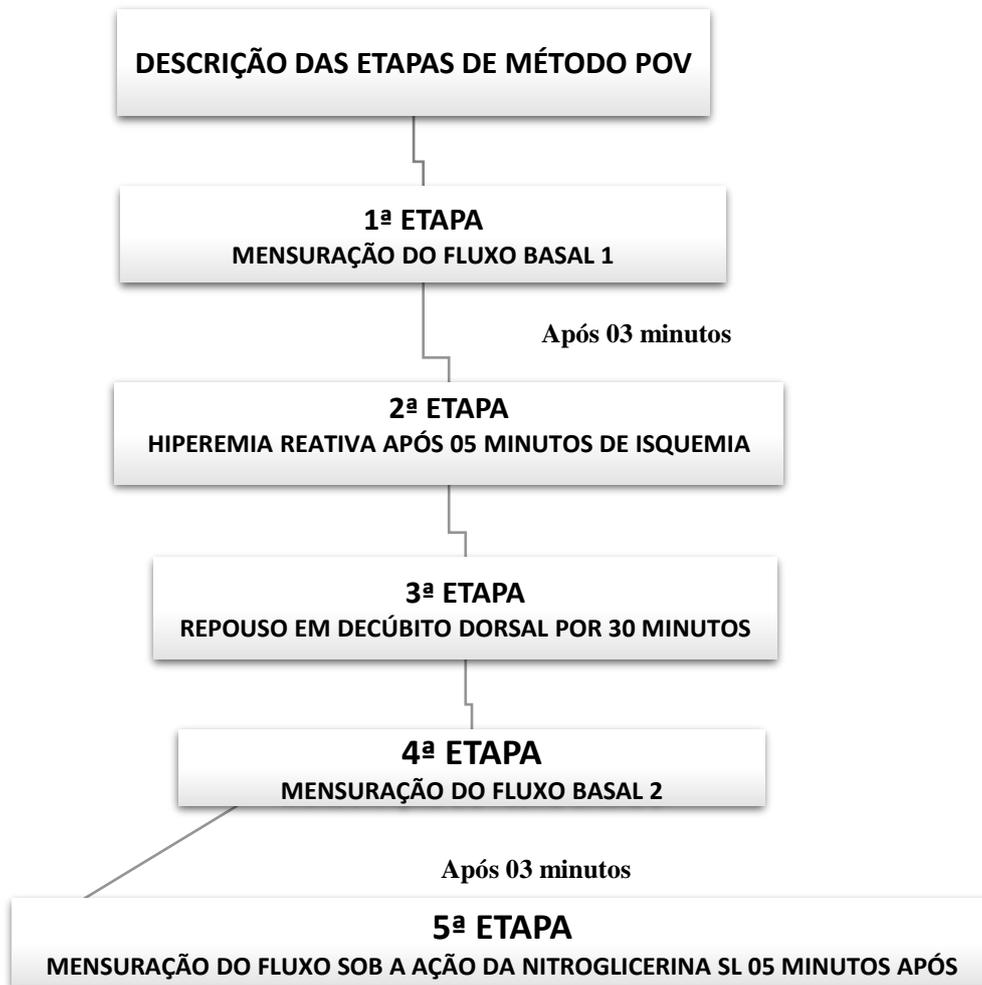
Etapa 04: mensuração do fluxo basal (02) e após 03 minutos de repouso, seguiu-se:

Etapa 05: após 5 minutos de uso de glicerilnitrato ou nitroglicerina (Nitrolingual Akut), um *puff* sublingual (0,4 mg, vasodilatação endotélio independente), realiza-se a mensuração do fluxo, finalizando o experimento

As curvas de fluxo foram analisadas nas etapas basais e nas demais foram considerados os valores máximos da hiperemia reativa e após os cinco minutos da nitroglicerina. Os valores dos fluxos sanguíneos do antebraço foram em ml/min/ 100 ml de tecido.

Os parâmetros analisados foram os seguintes: média do fluxo na fase basal 1 (qbas1); média do fluxo na fase basal 2 (qbas 2); pico de fluxo na fase hiperemia reativa pós oclusão (qhiper); pico do fluxo 05 minutos após a fase de nitroglicerina sublingual (qnitro); incremento de fluxo na hiperemia em relação ao basal(01) (VQHUPER) e incremento de fluxo em relação ao basal(02) após a fase da nitroglicerina sublingual (VQNITRO) (Figura 9).

Figura 9 — A descrição do protocolo de execução da POV



4.9 Análise Estatística

Em relação à análise estatística foi usado o programa Statistica versão 8.0 (Statsoft, Tulsa, OK, E.U.A.) para avaliação dos dados desta pesquisa.

Quanto à avaliação do cálculo amostral, para analisar o tamanho adequado da amostra, foi utilizado a ferramenta G power 3.1.9.4 (Universidade de Kiel Alemanha) sob os seguintes parâmetros: erro α de 0,05; erro β de 0,2; poder do teste de 0,8; tamanho do efeito 0,92 e poder real do teste de 0,81. O tamanho amostral calculado foi de 20 elementos por grupo no mínimo.

Os grupos foram formados da seguinte maneira: Grupo 1 (eutrófico); grupo 2 (sobrepeso); grupo 3 (obesidade grau I); grupo 4 (obesidade grau II).

Para comparação entre os quatro grupos de estudo, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para identificar se a distribuição era normal ou não.

No caso de distribuição não normal, foi utilizado o teste de Mann Whitney, mais adequado para dados não paramétricos. O grau de significância adotado foi $p < 0,05$.

Em seguida adotou-se o teste de Correlação de Spearman para os parâmetros da DXA em relação ao parâmetros da POV, aos parâmetros antropométricos e aos parâmetros laboratoriais cardiometabólicos. Para o estudo da correlação, o IMC foi considerado um parâmetro das medidas antropométricas, a ser analisado. A seguir, todas as variáveis estudadas da DXA, POV, antropométricos, laboratoriais foram submetidas ao estudo da correlação de Spearman entre si. Em relação ao grau de magnitude de correlação foram adotados as seguintes faixas: muito alta ($r = 0,90-1,0$); alta ($r = 0,70-0,89$); moderada ($r = 0,40-0,69$); fraca ($r = 0,10-0,39$) e insignificante ($r = 0,00-0,10$) (MUKAKA, 2012; SCHOBER; BOER; SCHVARTE, 2018). O grau de significância adotado foi $p < 0,05$.

Foram criadas as tabelas no formato *Heat Map* ou mapa de calor, para demonstração das variáveis na análise de correlação. Critério adotado foi da cor laranja, sendo o tom mais intenso, para correlções próximas à 1 e -1, e cor amarelo claro, para correlações próximas de zero. Os valores das correlações, estatisticamente significativas, foram destacados em vermelho e, ao contrário, em cor preta.

5 RESULTADOS

Total de 181 voluntários foram selecionados, sendo 27 excluídos, 54 voluntários desistiram e 100 completaram a pesquisa, sendo distribuídos em grupos: Grupo 1 (eutrófico) com 30 indivíduos; grupo 2 (sobrepeso), com 22; grupo 3 (obesidade grau I), com 28; grupo 4 (obesidade grau II), com 20 indivíduos.

O teste estatístico de Shapiro-Wilk comprovou a distribuição não normal, sendo realizada a comparação através do teste de Mann Whitney entre grupos. Os valores das medianas do IMC, entre os grupos 1, 2, 3 e 4 foram, respectivamente de 22,98, 28,31, 32,70 e de 36,80 ($p < 0,05$), comprovando a diferença existente entre os grupos estudados, em relação ao IMC. A mediana da idade não diferiu entre os grupos (TABELA 1).

Tabela 1 — Comparação entre os grupos quanto ao índice de massa corpórea (IMC) e faixa etária

	Grupo Eutrófico(G1) n=30	Grupo Sobrepeso(G2) n=22	Grupo Obesidade1(G3) n=28	Grupo Obesidade2(G4) n=20	p < 0,05
IMC	22,1 [21,87- 23,73]	28,31 [27,02- 28,66]	32,70 [32,02- 34,57]	36,80 [35,88- 38,16]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
IDADE	34 [30-43]	39 [33-44]	35 [30-44]	43 [25-45]	—

Legenda: Resultados em medianas [1º e 3º quartis]. IMC índice de massa corpórea. As comparações grupo a grupo, com $p < 0,05$ estão destacadas em vermelho. A ausência de diferenças significativas são apresentadas com um traço.

Fonte: O autor, 2020.

5.1 Distribuição das características clínicas entre os grupos

O sexo feminino representou 69% da totalidade dos voluntários (TABELA 2) mas no grupo 4 apresentou um percentual de apenas 9% do total de mulheres (TABELA 3). Em relação aos homens, constituiu cerca de um terço do total de voluntários (TABELA 2) sendo que 40% destes se concentraram no grupo 4 (TABELA 3).

A cor branca predominou entre os voluntários com 74% da totalidade do grupo (TABELA 2). Em relação as co-morbidades apenas 8% do total de voluntários eram portadores

de HAS e 11% portadores de pré diabetes. A maior concentração de indivíduos portadores de HAS foi no grupo 3, com 63% do total de hipertensos do estudo, assim como o pré-diabetes, com 43%, e a dislipidemia, com 50%, do total de indivíduos participantes do estudo, neste mesmo grupo (TABELAS 2 e 3).

Tabela 2 — Distribuição das características clínicas no total de voluntários

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	N(%)
TOTAL DE VOLUNTÁRIOS= 100	
SEXO	
MASCULINO	31(31)
FEMININO	69(69)
COR	
BRANCOS	74(74)
PARDOS	13(13)
NEGROS	13(13)
HAS	
	8(8)
PRÉ-DM	
	11(11)
DISL	
	12(12)

Legenda: Resultados em números absolutos e respectivos percentuais (entre parênteses) em relação ao total de voluntários em relação à respectiva característica. HAS: hipertensão arterial sistêmica; PRÉ-DM: pré-diabetes, DISL: dislipidemia

Fonte: O autor, 2020.

Tabela 3 — Distribuição quanto às características clínicas: gênero; etnia; sexo e co-morbidades entre os grupos de índice de massa corpórea (IMC)

	Grupo Eutrófico (G1) n=30 N(%)	Grupo Sobrepeso (G2) n=22 N(%)	Grupo Obesidade1 (G3) n=28 N(%)	Grupo Obesidade2 (G4) n=20 N(%)
COR				
BRANCOS	24(80)	18(82)	19(68)	13(65)
PARDOS	2(6)	2(9)	4(14)	5(25)
NEGROS	4(13)	2(9)	5(18)	2(10)
SEXO				
MASCULINO	6(20)	7(32)	5(18)	13(65)
FEMININO	24(80)	15(68)	23(82)	7(35)
HAS				
	1(3)	1(4)	5(18)	1(5)
PRÉ-DM				
	0	3(14)	5(18)	3(15)
DISL				
	1(3)	1(4)	6(21)	4(20)

Legenda: Resultados em números absolutos e respectivos percentuais (entre parênteses) em relação ao total de voluntários relacionados a cada uma das respectivas características por cada grupo. HAS: hipertensão arterial sistêmica; PRÉ-DM: pré-diabetes, DISL: dislipidemia.

Fonte: O autor, 2020.

5.2 Comparação entre os grupos e as variáveis antropométricas

Na comparação de todos os grupos, segundo os parâmetros antropométricos da CA, CQ, RCQ e PP houve evidência de diferença estatística ($p < 0,05$), excetuando, quanto à RCQ e o PP ($p < 0,05$), entre os grupos 2 e 3 (TABELA 4).

Tabela 4 — Comparação entre grupos com os parâmetros antropométricas e idade

	Grupo Eutrófico (G1) n=29	Grupo Sobrepeso (G2) n=22	Grupo Obesidade1 (G3) n=27	Grupo Obesidade2 (G4) n=20	p < 0,05
CA (cm)	77 [73- 81]	90 [84- 96]	99 [95- 105]	116 [110- 117]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
CQ (cm)	99 [96-101]	107 [104-108]	115 [111-117]	123 [119-128]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
RCQ	0,78 [0,72-0,83]	0,85 [0,80-0,95]	0,86 [0,82-0,90]	0,93 [0,87-0,99]	1-2, 1-3, 1-4, 2-4, 3-4
PP	32 [31-35]	36 [34-40]	37 [35-40]	42 [38-46]	1-2, 1-3, 1-4, 2-4, 3-4

Legenda: Resultados em mediana [1° - 3° quartil]. IMC: índice de massa corpórea; CA: circunferência abdominal; CQ: circunferência do quadril; RCQ: relação cintura-quadril; PP: perímetro do pescoço. As comparações grupo a grupo, com $p < 0,05$ estão destacadas em vermelho. As comparações sem diferenças significativas não são apresentadas.

Fonte: O autor, 2020.

5.3 Comparação entre os grupos com os parâmetros da POV

A comparação foi realizada entre grupos quanto à mensuração da pressão arterial média, durante as fases do exame da POV e os seus parâmetros. A pressão arterial média, na fase basal 1 (pambas1) e, na fase basal 2 (pambas2), demonstraram diferenças de valores entre o grupo 1 e os demais ($p < 0,05$). Entretanto, quando comparados, os outros grupos, apenas a pambas1 evidenciou diferença estatística, no que se refere à comparação do grupo 2 com o grupo 4 ($p < 0,05$). Os valores progrediram de forma ascendente, com a elevação do IMC (TABELA 5).

Em relação à pressão arterial média, na fase hiperemia reativa (pamhiper), e na fase da nitroglicerina sublingual (pamnitro), foram observadas diferenças de ambas as fases, na

comparação do grupo 1 com os demais ($p < 0,05$). Entretanto, quando comparados, os outros grupos, apenas a pammnitro demonstrou diferença estatística, no que se refere à comparação do grupo 2 com o grupo 3 ($p < 0,05$). Os valores da pressão arterial de ambas as fases progrediram, positivamente, com o IMC (TABELA 5).

Foi realizada a comparação entre grupos, quanto às medidas dos fluxos arteriais, durante as fases do exame da POV. Em relação à medida do fluxo arterial na fase hiperemia, foi constatada diferença entre todos os grupos ($p < 0,05$), excetuando entre os os grupos 1 e 2. Os valores de fluxo decresceram progressivamente, com a elevação do IMC (TABELA 5).

Isoladamente, o pico de fluxo na fase da nitroglicerina sublingual (qnitro) demonstrou elevação dos valores de forma significativa ($p < 0,05$), somente, na comparação entre os grupos 1 e 2 ($< 0,05$) (TABELA 5).

O incremento de fluxo em relação ao basal, na fase hiperemia pós oclusão (VQHIPER), demonstrou decréscimo de valores, de forma significativa, somente na comparação entre os grupos 3 / 4 e o grupo eutrófico ($p < 0,05$) (TABELA 5).

O incremento de fluxo em relação ao basal, na fase da nitroglicerina sublingual (VQNITRO), não apresentou diferença estatística entre grupos.

As medianas e quartis do VQHIPER foram representadas em forma de gráfico tipo *box plot*, de forma a enfatizar a diferença entre os grupos eutrófico e portadores de obesidade (GRÁFICO 1). Por outro lado, como as medianas e quartis, em relação ao VQNITRO, que não demonstraram diferença entre os grupos, foram, também, enfatizadas no mesmo tipo de gráfico (GRÁFICO 2).

Tabela 5 — Comparação entre os grupos em relação à pressão arterial média e pletismografia de oclusão venosa (POV)

	Grupo eutrófico (1) n=29	Grupo Sobrepeso (2) n=22	Grupo Obesidade 1 (3) n=27	Grupo Obesidade 2 (4) n=20	Valor de $p < 0,05$
pasbas1 (mmHg)	103 [93-110]	113 [108-115]	117 [109-119]	119 [113-125]	1-2, 1-3, 1-4, 2-4
padbas1 (mmHg)	63 [60-70]	70 [67-72]	72 [65-76]	72 [69-83]	1-2, 1-3, 1-4
pambas1 (mmHg)	77 [70-82]	83 [81-86]	87 [79-90]	88 [83-97]	1-2, 1-3, 1-4, 2-4
pashiper (mmHg)	103 [97-111]	116 [113-119]	118 [114-122]	121 [112-128]	1-2, 1-3, 1-4

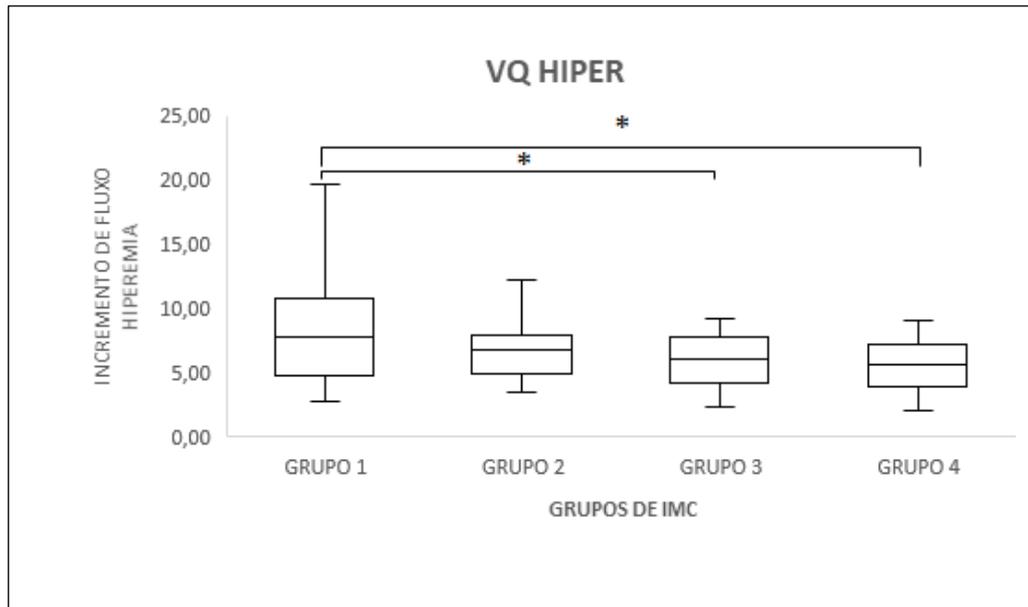
padhiper (mmHg)	64 [61-70]	70 [67-73]	73 [70-80]	77 [67-85]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3
pamhiper (mmHg)	77 [72-82]	84 [81-88]	88 [84-96]	91 [81-99]	1-2, 1-3, 1-4
pasbas2 (mmHg)	103 [97-113]	115 [110-117]	115 [109-122]	122 [112-130]	1-2, 1-3, 1-4, 2-4
padbas2 (mmHg)	67 [60-70]	71 [68-74]	74 [68-77]	70 [63-79]	1,2- 1,3
pambas2 (mmHg)	79 [71-84]	86 [82-88]	88 [82-91]	86 [78-96]	1-2, 1-3, 1-4
pasnitro (mmHg)	103 [96-105]	109 [108-116]	115 [111-119]	119 [107-126]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3
padnitro (mmHg)	62 [56-68]	66 [62-69]	70 [67-74]	73 [61-78]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3
pamnitro (mmHg)	74 [69-80]	81 [78-84]	85 [80-89]	85 [74-92]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3
qbas1 (ml/min/100 ml)	1,37 [1,15-2,15]	1,87 [1,29-2,32]	1,61 [1,18-2,24]	1,33 [1,13-1,69]	-
qhiper (ml/min/100 ml)	11,24 [8,78-13,87]	12,39 [9,24-14,79]	8,79 [7,65-11,45]	7,62 [6,02-9,27]	1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
qbas2 (ml/min/100 ml)	1,30 [0,92-1,67]	1,86 [1,28-2,31]	1,76 [1,33-2,15]	1,43 [1,10-1,84]	1-2
qnitro (ml/min/100 ml)	1,96 [1,32-2,43]	2,53 [1,93-3,21]	2,00 [1,63-2,72]	1,94 [1,47-3,18]	1-2
VQHUPER (ml/min/100 ml)	7,47 [4,76-10,28]	6,68 [4,91-7,64]	5,86 [4,16-7,72]	5,54 [3,87-7,09]	1,3, 1,4
VQNITRO (ml/min/100 ml)	1,31 [1,15-1,55]	1,39 [1,04-1,81]	1,23 [1,12-1,60]	1,46 [1,18-1,61]	-

Legenda: Resultados em medianas [1º quartil – 3º quartil]. Legenda: pas bas1: pressão arterial sistólica na fase basal 1 ; pad bas 1: pressão arterial diastólica na fase basal 1; pam bas1: pressão arterial média na fase basal 1; pas bas2: pressão arterial basal na fase 2 ; pad bas2: pressão arterial na fase basal 2; pam bas2: pressão arterial na fase basal 2; pas hiper: pressão arterial sistólica na fase de hiperemia; pad hiper: pressão arterial diastólica na fase hiperemia; pam hiper: pressão arterial média na fase hiperemia; pas nitro: pressão arterial sistólica na fase da nitroglicerina; pad nitro: pressão arterial diastólica na fase da nitroglicerina; pam nitro: pressão arterial média na fase da nitroglicerina; qbas1_med: média do fluxo na fase basal 1; qbas2_med: média de fluxo na fase basal 2; qhiper: pico de fluxo na fase hiperemia; qnitro: pico de fluxo na fase nitroglicerina; VQHUPER: incremento de fluxo na fase hiperemia; VQNITRO: incremento de fluxo na fase nitroglicerina. As comparações grupo a grupo, com $p < 0,05$ estão destacadas em vermelho. As comparações sem diferenças significativas não são apresentadas.

Nota: Valores de fluxos da POV: em ml/min/ 100 ml de tecido.

Fonte: O autor, 2020.

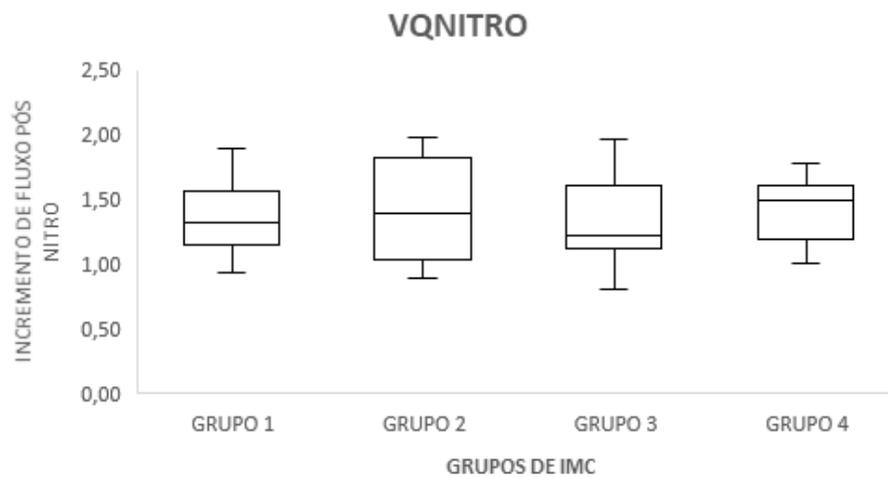
Gráfico 1 — Gráfico *box plot* dos valores, em medianas e quartis, do incremento do fluxo na fase hiperemia na comparação de grupos



Legenda: * $p < 0,05$.

Fonte: o autor, 2020.

Gráfico 2 — Gráfico *box plot* dos valores, em medianas e quartis, do incremento do fluxo na fase nitroglicerina sublingual na comparação de grupos



Fonte : O autor, 2020.

5.4 Comparação entre os grupos em relação aos parâmetros da DXA

Em relação aos resultados da DXA, os parâmetros da gordura corporal total (GCT), índice de gordura corporal (FMI), percentual de gordura andróide (%GA), tecido adiposo visceral massa (g) (VAT massa) e volume (cm³) (VAT volume) demonstraram diferenças significativas em todas as comparações entre os grupos, com valores ascendentes, com o progredir do IMC (TABELA 6).

Quanto ao percentual gordura corporal total região (%GC), foram observadas diferenças entre os grupos ($p < 0,05$), excetuando entre os grupos 3 e o 4 (TABELA 6).

O percentual de gordura ginóide (%GG) não apresentou diferenças entre ambas as comparações, o grupo 1, com o 2 e, o grupo 3, com o 4. Entretanto, nas demais comparações, foram evidenciadas diferenças ($p < 0,05$) (TABELA 6).

A relação andróide/ginóide (A/G) não apresentou diferença em ambas comparações, o grupo 2, com o 3 e, do grupo 2, com o 4. Porém, houve diferença nas demais comparações entre grupos ($p < 0,05$) (TABELA 6).

O índice de massa magra apendicular (MMA/h²) apresentou diferenças nas comparações entre os grupos, demonstrando aumento da massa magra à medida que o IMC ascendeu ($p < 0,05$). Entretanto, na comparação entre o grupo 2 e o 3, não houve diferença (TABELA 6).

As medianas e quartis do VAT volume e massa foram representadas, em forma de gráfico tipo *box plot*, de forma a enfatizar a diferença entre os grupos estudados (GRÁFICOS 3 e 4), assim como o FMI, que também demonstrou, diferença entre os grupos (GRÁFICO 5).

Tabela 6 — Comparação entre os grupos com os parâmetros da absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA)

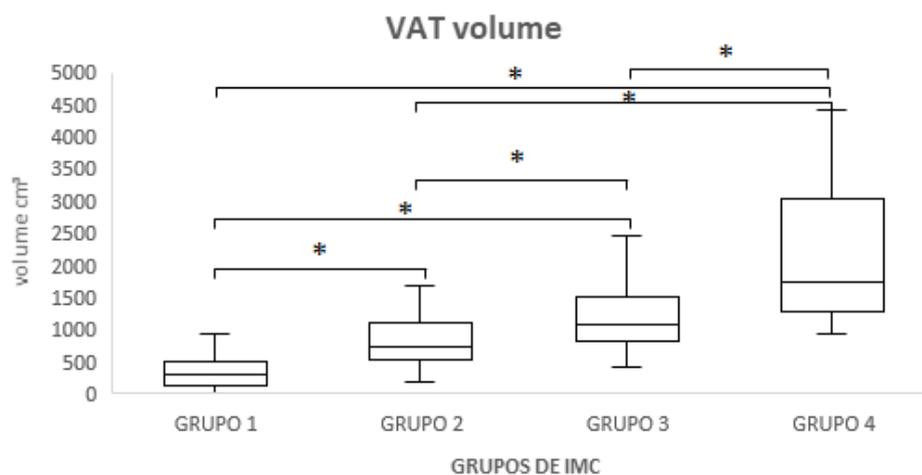
	Grupo eutrófico (g1) N=29	Grupo sobrepeso (g2) N=22	Grupo obesidade 1 (g3) N=27	Grupo obesidade 2 (g4) N=20	Valor de $p < 0,05$ (grupos 1-2, 1-3, 1-4, 2-3)
GCT (Kg)	20 [19-23]	28 [25-31]	37 [34-40]	49 [47-52]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
% GC	32 [29-36]	37 [32-43]	44 [38-46]	45 [42-49]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
FMI	7,31 [6,64-8,57]	9,72 [8,86-11,74]	14,27 [11,90-15,54]	16,45 [14,24-17,88]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
% GA	33	42	49	55	

	[28-37]	[39-45]	[45-53]	[52-57]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
% GG	38 [32-42]	40 [31-46]	48 [44-51]	46 [41-50]	1-3, 1-4, 2-3, 2-4
A/G	0,87 [0,80-0,95]	1,04 [0,97-1,23]	1,06 [1,0-1,16]	1,22 [1,11-1,31]	1-2, 1-3, 1-4, 3-4
VAT volume (cm³)	277 [132-484]	738 [541-1.076]	1.119 [811-1.519]	1.657 [1.264 -3.021]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
VAT massa (g)	262 [124-456]	696 [510-1.015]	1056 [765-1.433]	1.563 [1.192-2.850]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4
MMA/h²	6,23 [5,82-7,18]	7,67 [7,03-9,00]	8,30 [7,79-8,71]	9,39 [8,48-10,30]	1-2, 1-3, 1-4, 2-4, 3-4

Legenda: Resultados em mediana [1° - 3° quartis]. GCT: gordura corporal total; % GC: percentual de gordura corporal total região; FMI: fat mass index ou índice de gordura corporal; % GA: percentual de gordura andróide; %GG: percentual de gordura ginóide; A/G: relação gordura andróide/gordura ginóide; VAT volume: visceral adipose tissue ou tecido adiposo visceral em cm³; VAT massa: visceral adipose tissue ou tecido adiposo visceral em g; MMA/h²: índice da massa magra apendicular ou índice de Baumgartner. As comparações grupo a grupo, com p<0,05 estão destacadas em vermelho. As comparações sem diferenças significativas não são apresentadas.

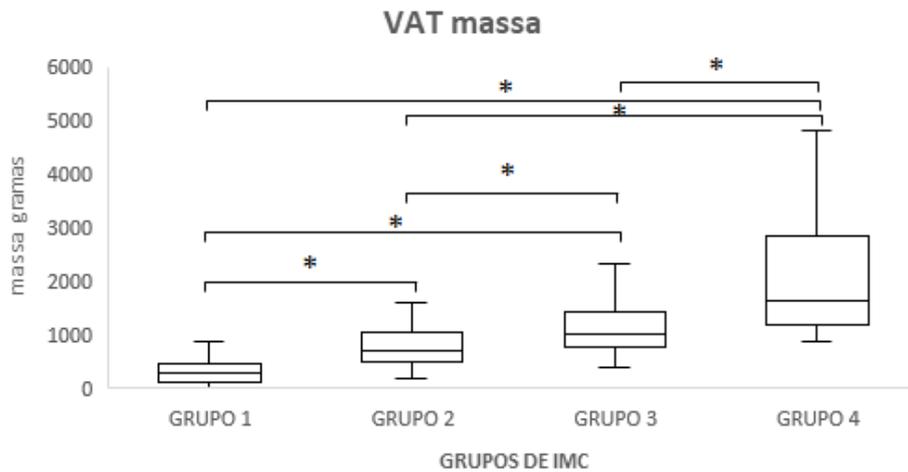
Fonte: O autor, 2020.

Gráfico 3 — Gráfico *box plot* dos valores, em medianas e quartis, do tecido adiposo visceral (VAT) volume na comparação de grupos



Legenda: * p < 0,05. Fonte: o autor, 2020.

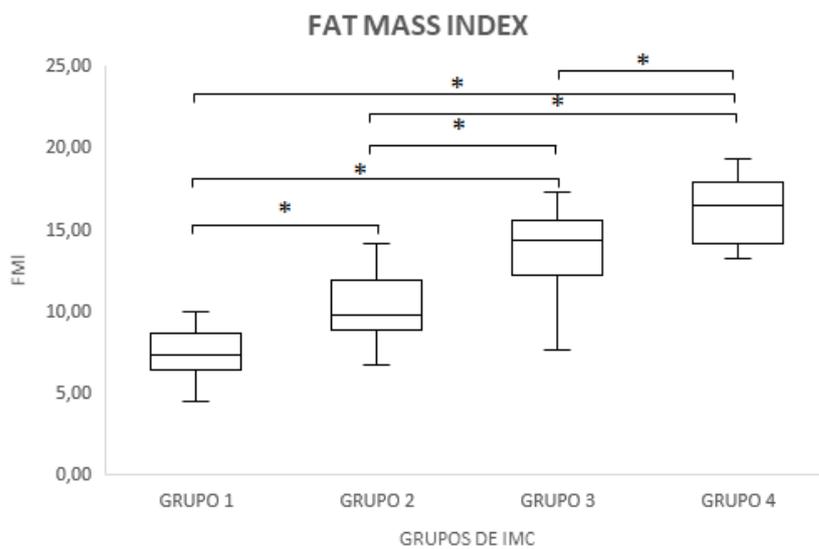
Gráfico 4 — Gráfico *box plot* dos valores, em medianas e quartis, do incremento do VAT massa na comparação de grupos



Legenda: * $p < 0,05$.

Fonte: o autor, 2020.

Gráfico 5 — Gráfico *box plot* dos valores, em medianas e quartis, do incremento do FMI na comparação de grupos



Legenda: * $p < 0,05$.

Fonte : O autor, 2021.

5.5 Comparação entre os grupos em relação aos parâmetros laboratoriais cardiometabólicos

Com relação à análise comparativa dos parâmetros laboratoriais, considerados como fatores de risco cardiovascular ou como fatores associados ao risco cardiovascular, foram comparados entre grupos com diferentes resultados.

O CT TOTAL não demonstrou diferença significativa nas comparações entre os grupos. Entretanto, houve diferença quanto comparação da fração CT HDL, de maneira inversa à progressão ascendente do IMC, na comparação entre os grupos ($p < 0,05$), excetuando, o grupo 2 com o 3. Por outro lado, somente foram encontradas diferenças significativas quanto aos resultados, de maneira progressiva com o IMC, das frações CT LDL e CT VLDL, na comparação do grupo 1 com os grupos 3 e 4, respectivamente ($p < 0,05$). Em relação aos TGL, foi observado diferença significativa entre nas comparações entre o grupo 1 e os demais ($p < 0,05$), porém, não ocorreram diferenças nos demais pareamentos (TABELA 7).

Os resultados da hemoglobina glicada (Hb GLICADA) não demonstraram diferença significativa entre todos os pareamentos dos grupos. Os resultados da glicemia de jejum (GJ) evidenciaram diferenças significativas, ascendendo com a progressão do IMC, na comparação entre grupo 1 e os grupos 3 e 4 ($p < 0,05$), sem diferença nos demais pareamentos (TABELA 7).

Houve diferença significativa, na comparação entre os grupos, na insulinemia de jejum (INS JEJ) e no índice HOMA IR ($p < 0,05$), excetuando o grupo 3 com o 4 (TABELA 7).

O ácido úrico progrediu, significativamente, com o IMC, na comparação entre o grupo 1 com os grupos 2 e o 4 e, também, entre o grupo 3 com o 4 ($p < 0,05$). Nos demais pareamentos, não foram constatadas diferenças (TABELA 7).

Tabela 7 — Comparação entre os grupos quanto aos parâmetros laboratoriais cardiometabólicos

	Grupo eutrófico (1) n=29	Grupo Sobrepeso (2) n=22	Grupo Obesidade 1 (3) n=27	Grupo Obesidade 2 (4) n=20	Valor de p<0,05
CT TOTAL (mg/dl)	181 [157-196]	189 [162-208]	186 [169-215]	173 [154-193]	-
CT HDL (mg/dl)	67 [57-79]	53 [43-67]	49 [45-59]	41 [36-51]	1-2, 1-3, 1-4 2-4, 3-4
CT LDL (mg/dl)	91 [78-114]	113 [82-126]	112 [96-135]	110 [91-123]	1-3

CT VLDL (mg/dl)	14 [11-21]	16 [11-29]	20 [17-22]	25 [17-34]	1-4
TGL (mg/dl)	70 [54-84]	98 [68-151]	100 [72-142]	102 [77-143]	1-2, 1-3, 1-4
GJ (mg/dl)	87 [82-90]	88 [85-94]	92 [88-101]	93 [86-102]	1-3, 1-4
INS JEJ	6 [5-9]	10 [7-13]	13 [11-17]	16 [12-26]	1-2, 1-3, 1-4 2-3, 2-4
HOMA IR (μUI/ml)	1,20 [1,0-1,9]	2,10 [1,5-2,6]	3 [3-4]	3,65 [2,95-6,0]	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
Hb GLICADA (%)	5,20 [5,10-5,40]	5,25 [4,90-5,60]	5,00 [5-6]	5,30 [5,10-5,50]	
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	4 [3-5]	5 [4-6]	5 [4-5]	6 [4-7]	1-2, 1-4, 3-4

Legendas: Medianas [1º quartil – 3º quartil]. CT TOTAL: colesterol total; CT HDL: colesterol HDL; CT LDL: colesterol LDL; TGL: triglicerídeos; GJ: glicemia de jejum; INS JEJ: insulinemia de jejum; HOMAR IR: índice HOMA IR; Hb GLICADA: hemoglobina glicada; ÁCIDO ÚRICO: ácido úrico. As comparações grupo a grupo, com $p < 0,05$ estão destacadas em vermelho. As comparações sem diferenças significativas não são apresentadas.

Fonte: O autor, 2020.

5.6 Comparação entre os grupos em relação proteína C-reativa ultrasensível – marcador de inflamação

Quanto à PCR us foram implementadas duas formas de análise do resultado deste parâmetro. A primeira foi a análise comparativa dos valores da PCR us por grupos de IMC (TABELA 8) e a segunda foi a análise da PCR us, estratificada pelos valores, em grupos de risco cardiovascular, sendo distribuídos estes valores, pelos quatro grupos de IMC (TABELA 9). Foi investigado a comparação dos grupos de baixo e alto RCV em relação as demais variáveis.

Inicialmente, na metodologia de comparação pelos grupos de IMC, foi observado que a mediana da PCR us do grupo eutrófico diferiu de maneira significativa em relação aos demais grupos, demonstrando progressão dos valores com aumento do IMC. Porém não foram observadas diferenças significativas das medianas dos demais grupos, nas comparações entre si (TABELA 8).

As medianas e quartis dos valores da PCR us foram representadas, em forma de gráfico tipo *box plot*, de forma a enfatizar a diferença entre os grupos de IMC (GRÁFICO 6)

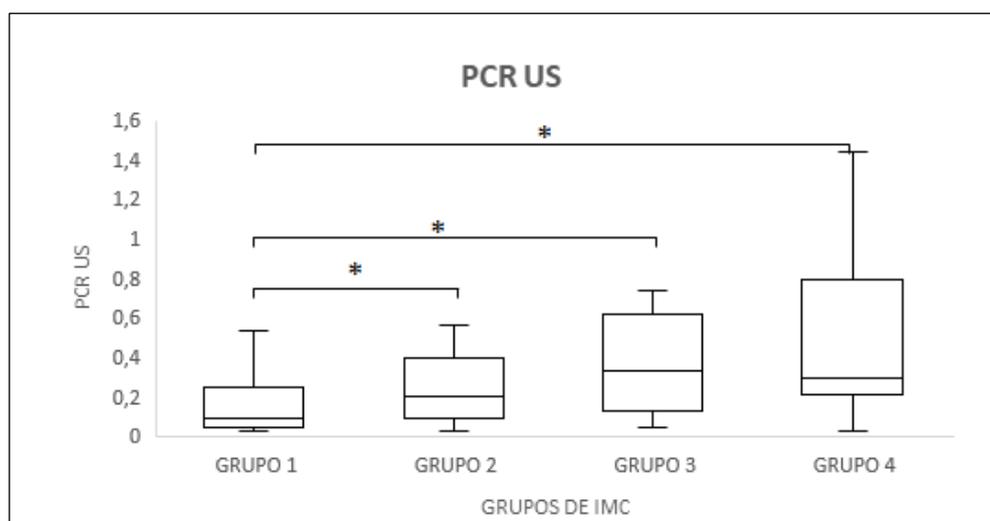
Tabela 8 — Comparação dos valores de proteína C-reativa ultrasensível (PCR us) entre todos os grupos de IMC

	Grupo eutrófico (1) n=29	Grupo Sobrepeso (2) n=22	Grupo Obesidade 1 (3) n=27	Grupo Obesidade 2 (4) n=20	Valor de p<0,05
PCR us (mg/dl)	0,09 [0,04-0,24]	0,19 [0,09-0,38]	0,31 [0,12-0,59]	0,29 [0,21-0,79]	1-2; 1-3; 1-4

Legendas: Medianas [1º quartil – 3º quartil]. PCR us : proteína C-reativa ultrasensível. As comparações grupo a grupo, com $p < 0,05$ estão destacadas em vermelho. As comparações sem diferenças significativas não são apresentadas.

Fonte: O autor, 2020.

Em relação aos resultados da PCR us estratificadas por grupo de risco cardiovascular em relação às demais variáveis, optou-se em comparar o baixo risco com alto risco. Em conformidade com os valores de referência definidos pela SBC, em sua diretriz de dislipidemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017), são considerados de baixo risco os indivíduos com PCR us abaixo de 1,0 mg/L ou 0,1 mg/dl e de alto risco, aqueles indivíduos cujo os valores estejam acima de 2,0 mg/L ou 0,2 mg/dl. Desta forma ao se comparar o grupo de baixo risco em relação ao de alto risco, foram observados que os valores de diversas variáveis apresentaram diferenças significativas na dependência do aumento da PCR us entre os dois grupos (TABELA 9).

Gráfico 6 — Gráfico *box plot* dos valores em medianas e quartis dos valores da proteína C-reativa ultrasensível (PCR), na comparação de grupos

Legenda: * $p < 0,05$.

Fonte: o autor, 2020.

Tabela 9 — Distribuição dos indivíduos estratificados por proteína C-reativa ultrasensível (PCR us), quanto ao risco cardiovascular (RCV), pelos grupos de índice de massa corpórea (IMC)

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Baixo RCV	16 (53)	6 (27)	4 (14)	1 (5)
Médio RCV	5 (17)	6 (27)	7 (25)	3 (15)
Alto RCV	8 (27)	8 (36)	15 (54)	11 (55)
Muito RCV	1 (3)	2 (9)	2 (7)	5 (25)
Total	30 (100)	22 (100)	28 (100)	20 (100)

Legenda: Resultados em números absolutos e respectivos percentuais em relação ao total de voluntários.

Estratificação de RCV por PCR us baseado na diretriz SBC 2017. Baixo RCV (< 0,1 mg/dl); Médio RCV (0,1 a 0,2 mg/dl); Alto RCV (> 0,2 mg/dl); Muito alto RCV (\geq 1,0 mg/dl).

Fonte: O autor, 2020.

Em relação aos parâmetros cardiometabólicos foram constatadas diferenças significativas apenas na INS JEJ e HOMA IR, favorecendo à valores maiores de ambos, no grupo de alto risco (TABELA 10).

Tabela 10 — Proteína C-reativa ultrasensível (PCR us) - baixo risco X alto risco cardiovascular (RCV), em relação aos parâmetros cardiometabólicos

	PCR us BAIXO RISCO	PCR us ALTO RISCO	Valor de p<0,05
	n=27	n=43	
CT TOTAL (mg/dl)	175 [156-199]	186 [157-215]	—
CT HDL (mg/dl)	52 [43-65]	50 [43-66]	—
CT LDL (mg/dl)	104 [90-123]	111 [91-135]	—
TGL (mg/dl)	73 [57-106]	102 [72-115]	—
GJ (mg/dl)	90 [84-96]	91 [85-101]	—
INS JEJ (μ UI/ml)	5,7 [4,7-11,7]	12 [7,9-17]	*
HOMA IR	1,43 [1,0-2,5]	2,6 [1,6-3,7]	*
Hb GLICADA (%)	5,3 [5,1-5,6]	5,2 [5,1-5,5]	—
ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	4,4 [3,4-6,2]	5,1 [4,2-5,9]	—

Legendas: Medianas [1º quartil – 3º quartil]. CT TOTAL: colesterol total; CT HDL: colesterol HDL; CT LDL: colesterol LDL; TGL: triglicerídeos; GJ: glicemia de jejum; INS JEJ: insulinemia de jejum; HOMAR

IR: índice HOMA IR ; Hb GLICADA: hemoglobina glicada; ÁCIDO ÚRICO: ácido úrico. As comparações entre os grupos, com $p < 0,05$, estão destacadas com asterisco em vermelho. As comparações sem diferenças significativas não são apresentadas. PCR us $< 0,1$ mg/dl – baixo risco e PCR us $> 0,2$ mg/dl – alto risco.

Fonte: O autor, 2020.

Quanto à comparação dos resultados dos parâmetros antropométricos, desta vez incluindo o IMC em relação ao grupo de risco estratificado por PCR us, foram constatadas diferenças quanto ao IMC, CA e CQ, favorecendo maiores valores no grupo de alto risco. Não foram constatadas diferenças quanto à RCQ e o PP (TABELA 11).

Tabela 11 — Proteína C- reativa ultrasensível(PCR us) - risco baixo X risco alto cardiovascular (RCV), em relação aos parâmetros antropométricos

	PCR us BAIXO RISCO n=27	PCR us ALTO RISCO n=43	p < 0,05
CA (cm)	84,5 [75- 96]	99 [80- 109]	*
CQ (cm)	99,5 [98-107]	115 [106-121]	*
RCQ	0,84 [0,75-0,92]	0,87 [0,80-0,95]	—
PP (cm)	37,5 [32-39,5]	36 [34-40]	—
IMC (kg/m ²)	23,9 [23-28,4]	32,4 [28,6-35,2]	*

Legenda: Resultados em mediana [1° - 3° quartis]. IMC: índice de massa corpórea; CA: circunferência abdominal; CQ: circunferência do quadril; RCQ: relação cintura-quadril; PP: perímetro do pescoço. As comparações entre os grupos, com $p < 0,05$, estão destacadas com asterisco em vermelho. As comparações sem diferenças significativas não são apresentadas. PCR us $< 0,1$ mg/dl – baixo risco e PCR us $> 0,2$ mg/dl – alto risco.

Fonte: O autor, 2020.

Na análise comparativa com os parâmetros da POV, foram observadas diferenças significativas somente para qhiper e VQHUPER, sendo que desta vez os valores diminuíram em favor do grupo de alto risco, quando comparados com os de baixo risco. Além disso, a pressão arterial basal não demonstrou variação, quando avaliada entre os grupos estudados (TABELA 12).

Tabela 12 — Proteína C- reativa ultrassensível (PCR us) - risco baixo X risco alto cardiovascular (RCV), em relação aos parâmetros da pletismografia de oclusão venosa (POV)

	PCR us BAIXO RISCO n=27	PCR us ALTO RISCO n=43	Valor de p<0,05
pasbas1 (mmHg)	112 [103-116]	113 [107-123]	–
padbas1 (mmHg)	67 [62-73]	71 [67-77]	–
pambas1 (mmHg)	81 [73-88]	85 [80-91]	–
qbas1_med (ml/min/100ml)	1,58 [1,19-2,32]	1,53 [1,07-2,12]	–
qhiper (ml/min/100ml)	12,11 [10,96-16,82]	8,66 [7,57-11,48]	*
qbas2_med (ml/min/100ml)	1,52 [1,08-2,29]	1,47 [0,98-1,91]	–
qnitro (ml/min/100ml)	2,14 [1,70-2,95]	1,93 [1,47-2,72]	–
VQHIPER (ml/min/100ml)	8,44 [4,80-10,55]	6,78 [4,26-7,46]	*
VQNITRO (ml/min/100ml)	1,33 [1,14-1,56]	1,35 [1,15-1,62]	–

Legenda: Resultados em medianas [1º quartil – 3º quartil]. Legenda: pas bas1: pressão arterial sistólica na fase basal 1 ; pad bas 1: pressão arterial diastólica na fase basal 1; pam bas1: pressão arterial média na fase basal 1; qbas1_med: média do fluxo na fase basal 1; qbas2_med: média de fluxo na fase basal 2; qhiper: pico de fluxo na fase hiperemia; qnitro: pico de fluxo na fase nitroglicerina; VQHIPER: incremento de fluxo na fase hiperemia; VQNITRO: incremento de fluxo na fase nitroglicerina. As comparações entre os grupos, com p<0,05, estão destacadas com asterisco em vermelho. As comparações sem diferenças significativas não são apresentadas. PCR us < 0,1 mg/dl – baixo risco e PCR us > 0,2 mg/dl – alto risco.

Fonte: O autor, 2020.

Em relação à comparação da PCR us estratificada por grupos de risco e os parâmetros da DXA, foram observadas diferenças em quase todos os parâmetros, excetuando a A/G e MMA/h². Foram constatadas diferenças nos seguintes resultados: GCT; %GC; FMI; %GA; %GG; VAT massa e volume, favorecendo progressão dos valores em favor do grupo de alto risco (TABELA 13).

Tabela 13 — Proteína C-reativa ultrasensível (PCR us) - risco baixo X risco alto, em relação aos parâmetros da absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA)

	PCR us BAIXO RISCO n=27	PCR us ALTO RISCO n=43	Valor de p < 0,05
GCT (Kg)	20,4 [18,6-25,7]	37,4 [29,1-46]	*
% GC	31,6 [25,1-34,2]	42,5 [36,1-46]	*
FMI	6,93 [6,53-9,55]	14,13 [9,45-15,73]	*
% GA	33 [27-41]	51 [42-54]	*
% GG	34 [28-39]	45 [38-50]	*
A/G	0,87 [0,83-1,26]	1,07 [0,99-1,21]	—
VAT volume (cm³)	452 [223-1.064]	1.076 [561-1.559]	*
VAT massa (g)	427 [210-1.004]	1.015 [529-1.471]	*
MMA/h²	7,84 [6,13-8,94]	7,87 [6,70-9,37]	—

Legenda: Resultados em mediana [1º - 3º quartis]. GCT: gordura corporal total; % GC: percentual de gordura corporal total região; FMI: fat mass index ou índice de gordura corporal; % GA: percentual de gordura andróide; %GG: percentual de gordura ginóide; A/G: relação gordura andróide/gordura ginóide; VAT volume: visceral adipose tissue ou tecido adiposo visceral em cm³; VAT massa: visceral adipose tissue ou tecido adiposo visceral em g; MMA/h²: índice da massa magra apendicular ou índice de Baumgartner. As comparações entre os grupos, com p<0,05, estão destacadas com asterisco em vermelho. As comparações sem diferenças significativas não são apresentadas. PCR us < 0,1 mg/dl – baixo risco e PCR us > 0,2 mg/dl – alto risco.

Fonte: O autor, 2020.

5.7 Correlação entre as variáveis estudadas

A partir da identificação de diferenças estatísticas durante as comparações entre os parâmetros antropométricos, da POV, da DXA e os laboratoriais cardiometabólicos, com o IMC, foi realizada análise de correlação, através do teste de correlação de Spearman.

5.7.1 Correlação entre os parâmetros antropométricos e os demais

Houve correlação, significativa e direta, do IMC com as seguintes variáveis: GJ; INS JEJ; HOMA IR; TGL; CT VLDL; CT NÃO HDL; CA e CQ; RCQ; PP; GCT; % GC; FMI; relação A/G; VAT massa e volume ($p < 0,05$). Foram evidenciadas relações inversas e significativas com CT HDL, qhiper e VQHIPER ($p < 0,05$), porém ausência de correlação quanto aos fluxos sanguíneos qnitro e VQNITRO (TABELA 14).

A CA demonstrou correlação significativa e direta com as variáveis a seguir: GJ; INS JEJ; HOMA IR; TGL; CT VLDL; IMC; CQ; RCQ; GCT; % GC; FMI; VAT massa e volume e a qnitro, com fraca correlação, apesar de significativa ($p < 0,05$). Foi observada correlação inversa com o CT HDL e o VQHIPER ($p < 0,05$). Não houve correlação com o CT LDL, CT NÃO HDL, qhiper e VQNITRO (TABELA 14).

A CQ por sua vez demonstrou correlação significativa e direta com: GJ; INS JEJ; HOMA IR; TGL; CT VLDL; IMC; CA; RCQ; GCT; % GC; FMI; relação A/G; VAT massa e volume ($p < 0,05$). Quanto ao CT HDL, ao qhiper e ao VQHIPER, houve correlação inversa com a CQ ($p < 0,05$). Os fluxos sanguíneos na fase nitroglicerina não apresentaram correlação (TABELA 14).

Em relação à RCQ as seguintes correlações, diretas e significativas, foram identificadas: GJ; INS JEJ; HOMA IR; TGL; CT VLDL; IMC; CA e CQ; GCT; FMI; VAT massa e volume; qnitro ($p < 0,05$). Foi observado relação inversa com o HDL CT ($p < 0,05$) e ausência de correlação com o CT LDL, CT NÃO HDL, % GC e os demais parâmetros da microcirculação (TABELA 14).

Tabela 14 — Correlação entre os parâmetros antropométricas e os demais

	IMC	CA	CQ	RCQ
qhiper	-0,321996	-0,149998	-0,401051	0,122491
qnitro	0,145599	0,243092	-0,010792	0,392805
VQHIPER	-0,317672	-0,227930	-0,236222	-0,137246
VQNITRO	0,031504	0,051934	-0,043434	0,097659
GCT	0,902612	0,798736	0,929224	0,383125
% GC	0,583457	0,319886	0,667334	-0,120109
FMI	0,840235	0,647416	0,854878	0,206896
A/G	0,603548	0,804242	0,426749	0,812449
VAT VOLUME (CM³)	0,788561	0,908078	0,679810	0,748682

VAT MASSA(G)	0,788736	0,908090	0,680200	0,748370
IMC	1,000000	0,894088	0,913230	0,520970
CA	0,894088	1,000000	0,793259	0,787832
CQ	0,913230	0,793259	1,000000	0,309554
RCQ	0,520970	0,787832	0,309554	1,000000
GLICOSE	0,370035	0,424188	0,277743	0,370674
INSULINA	0,649419	0,640777	0,572676	0,439993
HOMA IR	0,679739	0,666459	0,575643	0,472192
CT HDL	-0,576407	-0,644340	-0,431490	-0,577622
CT LDL	0,185554	0,165550	0,121714	0,119014
TGL	0,343057	0,380458	0,291281	0,318658
CT VLDL	0,354465	0,445156	0,331456	0,318175
CT NÃO HDL	0,383778	0,286053	0,257659	0,118299

Legenda: *Heat map* ou mapa de calor dos resultados das correlações de Spearman em relação às variáveis 'e e as demais variáveis. As correlações que se aproximam de 1,0 e -1,0 (alta correlação $\geq 0,70$) apresentam cor laranja escuro e as que se aproximam de zero (fraca correlação $< 0,40$), cor laranja claro. Os resultados grifados em vermelho são os que apresentam significância estatística $p < 0,05$.

Fonte: O autor, 2020.

5.7.2. Correlação entre os parâmetros POV e os demais

Em relação ao estudo das correlações, em referência aos fluxos na hiperemia e sob nitroglicerina e seus respectivos incrementos, foram observadas, quanto à qhiper, correlações diretas somente com VQHIPER e qnitro_med ($p < 0,05$). Foram encontradas correlações inversas do qhiper com o IMC, CQ, GCT, %GORDURA e FMI ($p < 0,05$). Por outro lado, houve ausência de correlação para todos os parâmetros laboratoriais já citados, para a CA, a RCQ, a A/G, o VAT massa e volume e a VQNITRO (TABELA 15).

Quanto ao VQHIPER, foi observada correlação direta apenas com qhiper ($p < 0,05$) e correlações inversas, com as seguintes variáveis: IMC; CA; CQ; INS JEJ; HOMA IR; TGL; CT LDL; GCT; %GC; FMI; A/G; VAT massa e volume e a qnitro ($p < 0,05$). Não houve correlação com as variáveis a seguir: RCQ; GJ; CT VLDL; CT HDL; CT NÃO HDL e o VQNITRO (TABELA 15).

Em relação aos resultados dos fluxos, após a administração da nitroglicerina sublingual, para a variável qnitro, foram encontradas as seguintes correlações diretas: CA; RCQ; INS JEJ; A/G; VAT massa e volume; qhiper e VQNITRO ($p < 0,05$). Houve correlação inversa com a qnitro e o CT HDL, %GC e VQHIPER ($p < 0,05$). Não foi identificada correlação com as

variáveis a seguir: IMC; CQ; GJ; HOMA IR; TGL; CT VLDL; CT LDL; CT NÃO HDL; GCT e FMI (TABELA 15).

Quanto ao VQNITRO, apenas foi identificada correlação significativa e direta com qnitro ($p < 0,05$) e ausência de correlação para todas as demais variáveis já citadas. (TABELA 15).

Tabela 15 — Correlação entre os parâmetros da pletismografia de oclusão venosa (POV) e os demais

	qhiper	qnitro	VQHIPER	VQNITRO
Qhiper	1,000000	0,397130	0,474057	0,028684
Qnitro	0,397130	1,000000	-0,365258	0,339815
VQHIPER	0,474057	-0,368258	1,000000	-0,01743
VQNITRO	0,028684	0,339815	-0,017725	1,000000
GCT	-0,499636	-0,034013	-0,320011	-0,065330
% GC	-0,623090	-0,290081	-0,294652	-0,132812
FMI	-0,565641	-0,111998	-0,341665	-0,060400
A/G	0,031137	0,382438	-0,199690	0,069742
VAT VOLUME (CM³)	-0,175781	0,220573	-0,254326	0,054816
VAT MASSA(G)	-0,176003	0,220307	-0,254611	0,054847
IMC	-0,321966	0,145599	-0,317672	0,031504
CA	-0,149998	0,243092	-0,227930	0,051934
CQ	-0,401051	-0,010792	-0,236222	-0,043434
RCQ	0,122491	0,399805	-0,137236	0,097659
GJ	-0,021934	0,015566	-0,076750	0,056389
INSULINA	-0,144827	0,203109	-0,335485	0,012590
HOMA IR	-0,147147	0,190562	-0,326145	0,013469
CT HDL	-0,040897	-0,297238	0,118945	-0,182065
CT LDL	-0,108114	0,058011	-0,249708	0,099369
TGL	-0,006434	0,195136	-0,247654	0,008332
CT VLDL	0,024676	0,097658	-0,178084	-0,010136
CT NÃO HDL	-0,02015	0,065587	-0,274658	0,011836

Legenda: *Heat map* ou mapa de calor dos resultados das correlações de Spearman em relação às variáveis antropométricas e as demais variáveis. As correlações que se aproximam de 1,0 e -1,0 (alta correlação alta correlação $\geq 0,70$) apresentam cor laranja escuro e as que se aproximam de zero (fraca correlação $< 0,40$), cor rosa claro. Os resultados grifados em vermelho são os que apresentam significância estatística $p < 0,05$.

Fonte: O autor, 2020.

5.7.3. Correlação entre os parâmetros da absorciometria de dupla de emissão de raios X (DXA) e os demais

Quanto aos parâmetros estudados da DXA, estes apresentaram inúmeras correlações significativas destas variáveis com as demais.

Em relação à GCT, os parâmetros que apresentaram correlação direta foram os seguintes: IMC; CA; CQ; RCQ; GJ; INS JEJ; HOMA IR; TGL; CT VLDL; % GC; FMI; relação A/G; VAT massa e volume ($P < 0,05$). Quanto à correlação inversa: CT HDL; qhiper; VQHIPER ($P < 0,05$) e ausência de correlação com: CT LDL; CT NÃO HDL, como também com os fluxos da fase nitroglicerina (TABELA 16).

O %GC apresentou correlação direta com: IMC; CA; CQ; INS JEJ; HOMA IR; TGL; GCT; FMI e VAT massa e volume ($p < 0,05$). Foi observada correlação inversa com: qhiper; qnitro e VQHIPER ($p < 0,05$) e ausência de correlação com: GJ; CT HDL; CT LDL; CT VLDL; CT NÃO HDL; RCQ; A/G e VQNITRO (TABELA 16).

Em relação ao FMI, foram evidenciadas as seguintes correlações diretas: IMC; CA; CQ; RCQ; INS JEJ; HOMA IR; TGL; CT VLDL; GCT; % GC; A/G e VAT massa e volume ($p < 0,05$). Quanto às correlações inversas: CT HDL; qhiper; VQHIPER ($p < 0,05$) e ausência de correlação com as seguir: GJ; CT LDL; CT NÃO HDL e os fluxos da fase da nitroglicerina (TABELA 16).

Quanto à A/G, as seguintes correlações diretas foram observadas: IMC; CA; CQ; RCQ; GJ; INS JEJ; HOMA IR; TGL; CT VLDL; GCT; FMI; VAT massa e volume e qnitro ($p < 0,05$). Em relação às correlações inversas: CT HDL e VQHIPER ($p < 0,05$) e ausência de correlação com: CT LDL; CT NÃO HDL; % GC; qhiper e VQNITRO (TABELA 16).

O VAT massa e volume, além de terem demonstrado alta correlação, direta e significativa entre si, em ambos, também, foram identificadas as mesmas correlações diretas e significativas, com os demais parâmetros, a seguir: IMC; CA; CQ; RCQ; GJ; INS JEJ; HOMA IR; TGL; CT VLDL; CT LDL; GCT; % GC; FMI; relação A/G e qnitro ($p < 0,05$). Foram observadas correlações inversas com CT HDL e VQHIPER ($p < 0,05$), havendo ausência de correlação com: CT NÃO HDL; qhiper e VQNITRO (TABELA 16).

Tabela 16 — Correlação entre os parâmetros da absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) e os demais

	GCT	% GORD	FMI	ANDR/GIN	VAT VOLUME (CM ³)	VAT MASSA(G)
Qhiper	-0,499636	-0,623090	-0,565641	0,031137	-0,175781	-0,176003
qnitro	-0,034013	-0,290081	-0,111988	0,382438	0,220573	0,220307
VQHIPER	-0,320011	-0,294652	-0,341665	-0,199690	-0,254326	-0,254611
VQNITRO	-0,065330	-0,132812	-0,060400	0,069742	0,054816	0,054847
GCT	1,000000	0,778454	0,946035	0,497810	0,742586	0,743017
% GC	0,778454	1,000000	0,905083	0,062363	0,342891	0,343508
FMI	0,946035	0,905083	1,000000	0,352797	0,625895	0,626372
A/G	0,497810	0,062363	0,352797	1,000000	0,835036	0,834937
VAT VOLUME(CM ³)	0,742586	0,342891	0,625895	0,835036	1,000000	0,999994
VAT MASSA(G)	0,743017	0,343508	0,626372	0,834937	0,999994	1,000000
IMC	0,902612	0,583457	0,840235	0,604538	0,788561	0,788736
CA	0,798736	0,319886	0,647416	0,804242	0,908078	0,908090
CQ	0,922224	0,667334	0,854878	0,426749	0,679810	0,670200
RCQ	0,383125	-0,120199	0,206896	0,812449	0,748682	0,748370
GJ	0,214600	-0,030520	0,152695	0,370052	0,358385	0,358228
INS JEJ	0,618470	0,334813	0,531284	0,525059	0,624342	0,624421
HOMA IR	0,612071	0,305810	0,552534	0,553872	0,635827	0,635845
CT HDL	-0,407382	-0,017082	-0,291847	-0,568861	-0,590854	-0,590997
CT LDL	0,136640	0,134257	0,147712	0,183488	0,239955	0,240241
TGL	0,328513	0,199336	0,323532	0,384461	0,454675	0,455167
CT VLDL	0,386623	0,226305	0,342252	0,434419	0,465295	0,466108
CT NÃO HDL	0,189590	0,118938	0,177768	0,242351	0,313283	0,313283

Legenda: Heat map ou mapa de calor dos resultados das correlações de Spearman em relação às variáveis antropométricas e as demais variáveis. As correlações que se aproximam de 1,0 e -1,0 (alta correlação alta correlação $\geq 0,70$) apresentam cor laranja escuro e as que se aproximam de zero (fraca correlação $< 0,40$), cor laranja claro. Os resultados grifados em vermelho são os que apresentam significância estatística $p < 0,05$.

Fonte: O autor, 2020.

5.7.4. Correlação entre os parâmetros laboratoriais cardiometabólicos e os demais

Em relação a correlação entre as variáveis laboratoriais e as demais, nas quais foram demonstradas significância estatística, houve correlação inversa da CT HDL com as variáveis a seguir: IMC; CA; CQ; RCQ; GCT; % GC; FMI; A/G; VAT massa e volume; GJ; INS JEJ; HOMA IR; TGL e qnitro ($p < 0,05$). Houve ausência de correlação com %GC; CT LDL; CT VLDL; CT NÃO HDL; qhiper; VQHIPER e VQNITRO. A fração CT HDL não apresentou quaisquer correlações diretas, significativas, com os parâmetros analisados (TABELA 17).

Quanto aos TGL, foram evidenciadas correlações diretas e significativas com as seguintes variáveis: IMC; CA; CQ; RCQ; GCT; % GC; FMI; A/G; VAT massa e volume; INS JEJ; HOMA IR; CT VLDL e CT NÃO HDL ($p < 0,05$). Quanto ao CT HDL e VQHIPER, a correlação foi inversa ($p < 0,05$). Não houve correlação com a GJ, o CT LDL, o qhiper, o qnitro e VQNITRO (TABELA 17).

Em relação à fração CT LDL foram identificadas apenas correlações diretas e significativas com o CT NÃO HDL e o VAT volume e massa e, correlação inversa e significativa, com o VQHIPER ($p < 0,05$) (TABELA 17).

Em relação a fração CT VLDL foram identificadas as correlações diretas e significativas a seguir: INS JEJ; HOMA IR; TGL; CT NÃO HDL; IMC; CA; CQ; RCQ; GCT; FMI; A/G e VAT massa e volume ($p < 0,05$). Em relação aos parâmetros da microcirculação estudados não foram observadas quaisquer correlações com esta variável (TABELA 17).

Os resultados das correlações significativas da GJ demonstraram correlações diretas e significativas com as seguintes variáveis: INS JEJ; HOMA IR; IMC; CA; CQ; RCQ; GCT; A/G e VAT massa e volume ($p < 0,05$). Foi observada correlação inversa e significativa com CT HDL ($p < 0,05$) e ausência de correlação, com os parâmetros da microcirculação estudados, o TGL a %GC, o FMI e demais frações do colesterol (TABELA 17).

Quanto aos resultados da correlação da INS JEJ e HOMA IR, além da correlação positiva entre si, em relação aos demais parâmetros, foram observadas correlações diretas e significativas, de ambos com as variáveis a seguir: GJ; TGL; CT VLDL; IMC; CA; CQ; A/G; RCQ e VAT massa e volume ($p < 0,05$). Foi observada ausência de correlação de ambos com o CT LDL, CT NÃO HDL e qhiper. Além disto foram encontrados relação inversa de ambos com: CT HDL e VQHIPER ($p < 0,05$). Foi observada correlação direta apenas da INS JEJ com qnitro ($p < 0,05$), mas ausente quanto ao HOMA IR (TABELA 17).

Tabela 17 — Correlação entre os parâmetros laboratoriais cardiometabólicos com as demais variáveis

	GLICOSE	INSULINA	HOMA IR	CT HDL	CT LDL	TGL	CT VLDL	CT NÃO HDL
qhiper	-0,021934	-0,144827	-0,147147	-0,040897	-0,108114	-0,006434	0,024676	-0,020145
qnitro	0,015566	0,203109	0,190562	-0,297238	0,058011	0,195136	0,097658	0,065587
VQHUPER	-0,076750	-0,335485	-0,326145	0,118945	-0,249708	-0,247654	-0,178014	-0,274658
VQNITRO	0,056389	0,012590	0,013469	-0,182065	0,099369	0,008332	-0,010136	0,111836
GCT	0,214600	0,618470	0,612071	-0,407382	0,136640	0,328513	0,386623	0,189590
% GC	-0,030520	0,334813	0,305810	-0,017082	0,134257	0,199336	0,226305	0,118938
FMI	0,152695	0,531284	0,552534	-0,291847	0,147712	0,323532	0,342252	0,177768
A/G	0,370052	0,525059	0,553872	-0,568861	0,183488	0,384461	0,434419	0,242351
VAT VOLUME(CM³)	0,358385	0,624342	0,635827	-0,590854	0,239955	0,454675	0,465295	0,313283
VAT MASSA(G)	0,358228	0,624421	0,635845	-0,590997	0,240241	0,455167	0,466108	0,313283
IMC	0,370035	0,649419	0,679739	-0,576407	0,185554	0,343057	0,354465	0,383778
CA	0,424188	0,640777	0,666459	-0,644340	0,165550	0,380458	0,445156	0,286053
CQ	0,277743	0,572676	0,575643	-0,431490	0,121714	0,291281	0,331456	0,257659
RCQ	0,370674	0,439993	0,472192	-0,577622	0,119014	0,318658	0,318175	0,118299
GJ	1,000000	0,250438	0,397386	-0,262367	0,102209	0,153691	0,227456	0,222932
INS JEJ	0,250438	1,000000	0,984045	-0,449917	0,011507	0,349096	0,321299	0,226473
HOMA IR	0,397386	0,984045	1,000000	-0,459214	0,025871	0,327507	0,315664	0,287841
CT HDL	-0,262367	-0,449917	-0,459214	1,000000	-0,065148	-0,243815	-0,177536	-0,263184
CT LDL	0,102209	0,001507	0,025871	-0,065148	1,000000	0,136128	0,150075	0,909504
TGL	0,153691	0,349096	0,327507	-0,243815	0,136128	1,000000	0,992240	0,409581
CT VLDL	0,227456	0,321299	0,315664	-0,177536	0,150075	0,992240	1,000000	0,391939
CT NÃO HDL	0,222932	0,226473	0,287841	-0,263184	0,909504	0,409581	0,391939	1,000000

Legenda: Heat map ou mapa de calor dos resultados das correlações de Spearman em relação às variáveis antropométricas e as demais variáveis. As correlações que se aproximam de 1,0 e -1,0 (alta correlação $\geq 0,70$) apresentam cor laranja escuro e as que se aproximam de zero (fraca correlação $< 0,40$), cor rosa claro. Os resultados grifados em vermelho são os que apresentam significância estatística $p < 0,05$.

Fonte: O autor, 2020.

Quanto à análise de correlação da PCR us com as demais variáveis, foram observadas correlações diretas e significativas da PCR us em relação aos seguintes parâmetros: GCT; %GC; FMI; VAT massa e volume; percentual de %GA; %GG; IMC; CA; CQ; INS JEJ; HOMA IR e TGL. Foram observadas correlações inversas com os seguintes parâmetros: qhiper; VQHUPER. As variáveis qnitro, VQNITRO, A/G, MMA/H², RCQ, PP, GJ, Hb GLICADA, CT TOTAL e todas as suas frações, não apresentaram correlação significativa com a PCR us (TABELA 18).

Tabela 18 — Correlação da proteína C- reativa ultrasensível (PCR us) com as demais variáveis e pressão arterial, nas etapas da pletismografia de oclusão venosa (POV)

	PCR us
qhiper	-0,38625
qnitro	-0,01501
VQHUPER	-0,25142
VQNITRO	0,06479
GCT	0,497205
% GC	0,560246
FMI	0,562577
A/G	0,155452
VAT VOLUME (CM ³)	0,322906
VAT MASSA(G)	0,323212
IMC	0,424462
CA	0,274929
CQ	0,404157
RCQ	0,067337
PP	0,137741
GJ	0,052214
INS JEJ	0,36894
HOMA IR	0,349105
CT HDL	-0,05142
CT LDL	0,119232
TGL	0,200152
CT VLDL	0,245326
CT NÃO HDL	0,063329
Hb GLICADA	0,0587
pambas1	0,186196
pambas2	0,196058
pamhiper	0,239735
pamnitro	0,223092

Legenda: *Heat map* ou mapa de calor dos resultados das correlações de Spearman em relação às variáveis antropométricas e as demais variáveis. As correlações que se aproximam de 1,0 e -1,0 (alta correlação alta correlação $\geq 0,70$) apresentam cor laranja escuro e as que se aproximam de zero (fraca correlação $< 0,40$), cor rosa claro. Os resultados grifados em vermelho são os que apresentam significância estatística $p < 0,05$.

Fonte: O autor, 2020.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo foi o pioneiro, até o momento, em identificar e correlacionar o declínio da função endotelial, através do exame da POV, com a análise da adiposidade, especialmente VAT, avaliadas pela DXA, em indivíduos segundo o IMC até a obesidade grau II. Desta forma, possibilitando considerar a DXA, como um método coadjuvante de avaliação de função endotelial e sua utilidade na prática clínica. Importante destacar o seu menor custo, como método de imagem de avaliação da composição corporal, propiciando maior acessibilidade à população, além da baixa emissão de radiação.

Esta pesquisa também identificou a correlação do prejuízo da função endotelial com a presença de inflamação de baixo grau, através dos resultados da PCR us, além de ter evidenciado a intensificação do grau de inflamação, em indivíduos com maior RCV.

Diversos estudos já evidenciaram a presença de disfunção endotelial em indivíduos com IMC elevado, acima de 40 Kg/m², como na obesidade grau III (STEINBERG et al., 1996; AVOGARO; KREUTZENBERGER, 2005; KRAEMER AGUIAR et al., 2015; VIRDIS et al., 2019; KWAIFA et al., 2020), portanto, nessa pesquisa, optou-se por não avaliar adultos em extremo do IMC, corroborando para melhor interpretação dos resultados da função endotelial. Por conseguinte, outros elementos, possivelmente, confundidores também foram excluídos, como a idade acima de 50 anos, mulheres da pós-menopausa, portadores de DCV, DM, HAS grau III, entre outros, que, em conjunto, pela possibilidade de disfunção endotelial e estado inflamatório de baixo grau. (SENA; PEREIRA; SEIÇA, 2013; MALACHIAS et al., 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019), assim como fármacos que interferissem na função endotelial, como estatinas, ácido acetil salicílico, entre outros (MOLINARO et al., 2016; CATAPANO; PIRILO; NORATA, 2017; HUSAIN et al., 1998; HAMILOS; PETOUSIS; PATHERNAK, 2018; SCHAFFER et al., 2008; SANTI et al., 2015; TRABIZCHI, 2005; SOLMAZ et al., 2012; PATRONO, 2016).

Portanto, o presente estudo contemplou uma amostra populacional de indivíduos sem alto RCV, na qual, quando avaliada em relação à microcirculação, pudesse identificar, precocemente, disfunção endotelial, redimensionando este risco. Além disso, que pudesse evidenciar como os parâmetros de composição corporal pela DXA, que são o GCT, a %GC, o FMI, a relação A/G e, especialmente, o VAT, se associariam ou não, aos achados da microcirculação. Pretendeu-se observar se o VAT avaliado pela DXA poderia ser um elemento

importante na caracterização dos indivíduos sob o RCV, baseado nos parâmetros da POV, para identificar possível associação ou correlação, estatisticamente significativa, entre os mesmos.

No presente estudo, o parâmetro mais significativo da POV foi o incremento de fluxo na hiperemia reativa (VQHIPER), pois, apresentou valores com diferenças significativas entre eutróficos e indivíduos com obesidade e, além disto, demonstrou correlações significativas inversas, em relação a todos os parâmetros antropométricos, excetuando a RCQ e todos os parâmetros de adiposidade da composição corporal pela DXA. Esta variável apresentou resultado esperado de decréscimo de seus valores com o progredir do IMC, especialmente, com o aumento da adiposidade e gordura visceral. Comparado aos outros estudos, esta constatação do declínio da função endotelial em estudos com POV, está de acordo com a literatura. Estudos mais antigos como de Nestel et al, já comprovaram este achado, desde a década de 90 (NESTEL et al., 1998), também, uma outra pesquisa, constatou que a obesidade, esteve correlacionada de maneira independente à disfunção endotelial. (HIGASHI et al., 2001). Mais recentemente, o estudo de Kraemer-Aguiar, comprovou declínio da função endotelial com a progressão do IMC, porém, diferentemente do nosso, nestes estudos foram adotados procedimentos invasivos de estudo da função endotelial, como a infusão endovenosa de acetil colina para análise da vasodilatação endotélio-dependente (HIGASHI et al, 2001; KRAEMER-AGUIAR et al., 2015). Quanto ao nosso estudo pela POV da circulação do antebraço, diferentemente, optou-se pela técnica não invasiva da análise por hiperemia reativa, após a oclusão do membro superior, havendo a mesma constatação dos estudos acima descritos, quanto ao declínio da resposta vasodilatadora endotélio dependente, com progressão do IMC.

Em relação a constatação da correlação inversa da VQHIPER com a INS JEJ, o HOMA IR e o TGL, ficou comprovado decréscimo dos valores deste parâmetro, à medida que a resistência insulínica progrediu. Estes resultados encontrados estão em concordância com pesquisas já realizadas há décadas, associando a obesidade, o aumento da adiposidade e a resistência insulínica aumentada, ao impedimento da resposta vasodilatadora endotélio dependente, identificado pela POV e outros métodos de estudo da função endotelial. O estudo de Steinberg et al, além de comprovar a associação da obesidade com a disfunção endotelial, constatou, através de estudo de *clamp* euglicêmico, a presença de disfunção endotelial associada à resistência insulínica (STEINBERG et al., 1996). Pasimeni et al, constataram que na obesidade sem complicações, mas acompanhada de resistência insulínica elevada, esteve correlacionada com prejuízo da vasodilatação endotélio dependente (PASIMENI et al., 2006). Shimabukuro et al, através de estudo por POV e *clamp* euglicêmico, evidenciou disfunção

endotelial em indivíduos portadores de SM, especialmente, naqueles com maior declínio da sensibilidade insulínica (SHIMABUKURO et al., 2016).

Importantes achados, foram as correlações inversas da VQHIPER, com todos os parâmetros de adiposidade da DXA, incluindo VAT massa e volume, comprovando o declínio da função endotelial, com a progressão da adiposidade. A importância destas comprovações são que, até o presente momento, não existem estudos comparando ou correlacionando as medidas de adiposidade pela DXA com o estudo de função endotelial por POV.

Portanto os nossos resultados sobre a análise da vasodilatação endotélio dependente por POV, estão concordantes com o que, tradicionalmente, a literatura científica já comprovou em relação à associação da obesidade, do aumento da adiposidade abdominal e do aumento da resistência insulínica, com a disfunção endotelial.

Em relação ao desempenho do nosso estudo quanto à vasodilatação independente, não foram comprovadas diferenças em relação à resposta vasodilatadora pela nitroglicerina sublingual, nos resultados do qnitro e, principalmente, do VQNITRO, entre os indivíduos eutróficos e os indivíduos com obesidade.

Uma das razões poderia ser o fato das alterações da parede arterial estarem limitadas apenas à função endotelial deficitária, uma vez que a doença aterosclerótica ainda não estava estabelecida em estágio mais avançado, como, também, justificado por Hashimoto et al, que não constatou diferença entre indivíduos, com ou sem fatores de risco para DAC, em resposta à nitroglicerina sublingual (HASHIMOTO et al., 2000).

Kreutzenberg et al, em um estudo com número amostral pequeno, o qual avaliou indivíduos portadores de obesidade, com média de IMC de 33,1 com obesidade visceral, também não constatou diferenças na vasodilatação independente do óxido nítrico. Neste estudo, a adoção da infusão de doses progressivas de nitroprussiato de sódio, resultou em vasodilatação, porém, não foi comprovado diferenças em relação ao grupo controle. (KREUTZENBERG et al., 2003).

Kraemer-Aguiar et al, estudaram indivíduos com IMC entre o normal e a obesidade grau III, sob infusão intra arterial de nitroprussiato de sódio, e não identificaram diferenças significativas na resposta cumulativa do fluxo, até o nível de obesidade grau II. O prejuízo da reatividade vascular, somente, foi constatado após a comparação com indivíduos portadores de obesidade grau III (KRAEMER-AGUIAR et al., 2015). Em nossa pesquisa não estudamos indivíduos com IMC maior que 39,9, portanto avaliamos até obesidade grau II.

Por outro lado, a pesquisa de Ayer et al, demonstrou diferenças na resposta vasodilatadora com doses progressivas de nitroglicerina sublingual, entre os grupos de

indivíduos com obesidade e grupo controle, através da avaliação da dilatação fluxo mediada da artéria braquial. Porém, estes indivíduos eram portadores de obesidade grau III, com IMC de 44,1 e em comparação com indivíduos magros, com IMC de 22,4, sendo constatado prejuízo de resposta vasodilatadora, dos primeiros. Os próprios autores admitiram que seus resultados não deveriam ser extrapolados para comparações em indivíduos com obesidade, em menor grau, ou com sobrepeso (AYER et al., 2011).

A nossa pesquisa, por ser uma seleção de indivíduos que não eram de alto risco cardiovascular, com poucos indivíduos portadores de HAS grau II, possivelmente, sem doença aterosclerótica clinicamente significativa e também a ausência de indivíduos com obesidade grau III, poderia também justificar não ter sido evidenciado diferenças.

A pesquisa de Arkin et al, estudou 203 voluntários portadores de obesidade grau III, por estímulo com nitroglicerina sublingual. Foi constatado, em relação a vasodilatação fluxo mediada, diferenças significativas nos resultados nos indivíduos, especialmente, com peso no mais alto tercil. Por outro lado, não foram comprovadas diferenças na resposta vasodilatadora após nitroglicerina sublingual, entre os grupos. Portanto até mesmo neste estudo, somente com indivíduos portadores de obesidade mórbida, não foram observadas diferenças na avaliação da vasodilatação endotélio independente, apesar de não terem sido comparados com um grupo controle com IMC eutrófico. (ARKIN et al., 2008).

A nossa pesquisa, diferentemente, das acima descritas, estudou 100 indivíduos portadores até o grau II de obesidade, que, provavelmente, ainda não desenvolveram alterações da vasodilatação endotélio independente, o que, possivelmente, é uma das justificativas para a ausência desses achados. Outro aspecto, seria que, provavelmente, estes indivíduos, pelos critérios de seleção, não eram portadores de doença aterosclerótica clinicamente estabelecida. Pelo baixo risco cardiovascular destes voluntários, a ausência das alterações na vasodilatação endotélio-independente contribui para a adoção de medidas preventivas, impedindo a evolução para comprometimento da camada muscular vascular que, habitualmente, ocorre nos pacientes com obesidade grau III.

Ocorreram algumas correlações espúrias em nossa pesquisa, sem fundamentação fisiológica, como: a correlação positiva de qnitro com a qhiper, mas ao mesmo tempo inversa com a VQHUPER; a correlação inversa com a %GORDURA, mas a direta com os demais parâmetros de adiposidade da DXA, inclusive VAT massa e volume. Isto pode ter ocorrido pela grande variabilidade dos resultados.

Em relação à análise de composição corporal pela DXA, o nosso estudo pôde comprovar diversos achados, tanto quanto à diferença entre grupos, como quanto à correlação destes

parâmetros com os da microcirculação, os parâmetros antropométricos e os fatores de risco cardiometabólicos.

Foram observadas diferenças nos resultados para a GCT, a FMI, o %GA e a VAT massa e volume, em todas as comparações entre grupos, com a progressão do valor do IMC. Estes resultados estão condizentes com que a literatura já havia demonstrado da relação do IMC, comparados com os parâmetros de composição corporal, desde os primeiros estudos de Kelly et al, o qual estabeleceu valores de referência para diversos destes parâmetros (KELLY; WILSON; HEYMSFIELD, 2009), como também na pesquisa de Pasco et al, que avaliou o percentual de gordura por DXA em relação ao IMC (PASCO et al., 2014).

Os resultados da VAT massa e VAT volume demonstraram aumento com a progressão do IMC, conforme esperado e com diferenças significativas entre grupos. Estes achados estão em concordância com que previamente foi comprovado por Rothney et al, que ao estudar a composição corporal com o densitômetro Lunar iDXA(GE), da mesma forma que nosso estudo, detectaram alta correlação direta do VAT com IMC (ROTHNEY et al., 2013). Vasan et al, também adotando este mesmo densitômetro, comprovaram em 4.950 adultos, alta correlação direta do VAT com IMC (VASAN et al., 2018).

A análise de VAT massa e VAT volume evidenciaram inúmeras correlações com diversos parâmetros, a começar com os da microcirculação, como a VQHUPER, em que foi constatado correlação significativamente inversa, de fraca intensidade. Conforme já relatado acima, nos estudos com POV que comprovaram o declínio da função endotelial em relação à obesidade e ao aumento do IMC (NESTEL et al.,1998; HIGASHI et al.,2001; KRAEMER-AGUIAR et al., 2015), não avaliaram VAT por DXA para esta comparação.

Este foi um dos mais importantes resultados deste estudo, pois além de cumprir um dos nossos objetivos de comparar e confirmar associação/correlação da mensuração de VAT com alterações da função endotelial, pôde conferir poder discriminatório da intensidade de gordura visceral mensurada por DXA e o declínio da função endotelial no âmbito da nossa pesquisa.

O estudo de Sari et al, avaliou 46 homens jovens com sobrepeso com análise por DXA, mensurando gordura andróide e ginóide, e avaliando a função endotelial através do ENDOPAT, observando prejuízo desta função nos indivíduos de maior percentual de gordura andróide. Esta pesquisa foi a que mais se aproximou do nosso desenho de estudo, contudo estudou a função endotelial por ENDOPAT, diferentemente, não sendo por POV e não mensurou VAT e sim a gordura andróide, habitualmente associada à VAT (SARI et al., 2019).

Além do VAT, os resultados da GCT, da FMI e da A/G, também apresentaram correlação inversa com a VQ hiper e, além do mais, apresentaram correlação com qhiper, o que

não foi constatado para o VAT. Sendo assim, este foi outro importante resultado de outros parâmetros de adiposidade por DXA, que também apresentaram poder discriminatório, em relação a presença do declínio da função endotelial. Estes achados estão de acordo com que a adiposidade aumentada, como na obesidade, estão associados à disfunção endotelial. (STEINBERG et al., 1996; AVOGARO; KREUTZENBERGER, 2005; KRAEMER-AGUIAR et al., 2015; VIRDIS et al., 2019; KWAIFA et al., 2020)

A correlação direta da VAT massa e volume, apesar de fraca, com a qnitro, foi paradoxal e inesperada, não apresentando, inicialmente, uma justificativa plausível.

Até o presente o momento, não foi encontrado na literatura um estudo que analisasse a VAT por DXA em densitômetro Lunar iDXA(GE) e as estudasse quanto à associação, correlação ou, pelo menos, comparasse com os parâmetros da microcirculação por POV. Portanto, esse estudo vem sendo até a presente data, o primeiro nessa categoria.

A maior correlação da VAT massa e VAT volume, conforme o esperado, foi entre si, com correlação direta intensa de 0,99 e, além disto, foi constatada correlação direta, de moderada a alta, em relação a todos os parâmetros de adiposidade da DXA, como também com o MMA/h². Outro importante resultado foram as correlações diretas da VAT massa e volume com os parâmetros antropométricos, além do IMC já citado, da CA, da CQ e da RCQ.

A pesquisa de VASAN et al, anteriormente descrita, também, observou alta correlação direta do VAT com a CA e até mesmo CQ, porém não registrou o índice RCQ (VASAN et al., 2018). O estudo de MIASGOWSKI et al, estudando adultos, hipertensos, por DXA, comprovou, comparando aqueles com maior massa de gordura visceral, as maiores medidas de CA como também de CQ (MIASGOWSKI et al., 2019).

Em referência ao nosso resultado da CA, apesar de haver crítica na literatura sobre não haver poder discriminatório na distinção do tecido adiposo subcutâneo e visceral, foi demonstrada a alta correlação, direta, de 0,9 com o VAT massa e volume (KROTIEWSKI et al., 1983; CORNIER et al., 2011; WAJCHENBERGER et al., 2000; FOX et al., 2007; TCHERNOF; DESPRÉS, 2013). Esta medida antropométrica, pelo menos em nossa amostra, demonstrou importância na identificação da adiposidade abdominal e mais precisamente na adiposidade visceral, quando verificada pela DXA

Em relação aos nossos resultados laboratoriais de fatores de risco cardiometabólico, foram identificadas correlações diretas da VAT massa e volume com: GJ; INS JEJ; HOMA IR; TGL; CT LDL; CT VLDL e, inversa, com CT HDL, resultados condizentes com o aumento de massa visceral como já demonstrado pelos estudos há décadas (WAJCHENBERGER et al, 2000; FOX et al., 2007; CORNIER et al., 2011; TCHERNOF; DESPRÉS, 2013).

Portanto, demonstramos em nossa pesquisa que a mensuração de VAT por DXA foi de grande utilidade na identificação do risco cardiometabólico, pois muitos destes fatores elencados são componentes laboratoriais da SM, como o CT HDL, o TGL e a GJ. Em concordância com nossos achados, a pesquisa de Konieczna et al, que estudou 1.207 adultos do PREDIMED *Plus trial*, avaliando a composição corporal, pelo densitômetro Lunar prodigy (GE), atestou alta correlação direta da VAT com: índice de glicose, que está relacionado à glicemia de jejum; a Hb GLICADA; TGL e correlação inversa com CT HDL colesterol (KONIECZNA et al., 2018). Outro estudo, usando densitômetro Lunar iDXA, também constatou correlação direta da VAT com GJ; TGL e inversa com HDL CT (GÓMES et al., 2019).

Adicionalmente, o presente estudo constatou que outros parâmetros, que apesar de não fazerem parte do diagnóstico da SM, estão associados/correlacionados, como a INS JEJ e o índice HOMA IR. A identificação pela nossa pesquisa de correlação direta do VAT com o CT LDL, apesar de não ser critério diagnóstico para SM, isoladamente, é importante fator de risco para a doença aterosclerótica. O estudo de Miagowski et al, acima descrito, também obteve estes mesmos achados, atestando a correlação direta destes parâmetros citados com a VAT (MIASGOWSKI et al., 2019). Por outro lado, Gómez não avaliou o CT LDL e sim o CT TOTAL e não obteve associação/correlação com a VAT (GÓMES et al., 2019). Outra pesquisa que estudou 229 mulheres, portadoras de obesidade, mensurando VAT por densitômetro Lunar iDXA, como no nosso estudo, também aferiu correlação direta com TGL, INJ JEJ, GJ; inversa com HDL e não constatou correlação com CT LDL (BI et al., 2015).

Neste estudo, também, foi avaliado o aspecto da inflamação, através da mensuração da PCR us, em razão da estabelecida associação da inflamação, com a DCV. A constatação da elevação dos valores de PCR us, relacionada à progressão do IMC dos grupos, foi evidenciada entre os grupos eutróficos, em comparação com os sobrepeso, obesidade grau I e II. Esta evidência está em consonância com a literatura, comprovando o estabelecimento gradual do estado inflamatório de baixo grau, com o aumento da adiposidade, especialmente visceral (SHOELSON et al., 2006; LUMENG; SALTIEL, 2011; EMANUELA et al., 2012; CHOI; JOSEPH; PILOTE, 2013; RIDKER, 2014; KWAIFA et al., 2020).

A análise dos valores de PCR us conferiu ao nosso estudo um novo redimensionamento, pois evidenciou clara distinção da presença de inflamação de baixo grau, relacionados aos diversos parâmetros estudados, quando foram comparados, os valores da PCR us entre o grupo de baixo e o de alto RCV, baseados na estratificação de risco de PCR us (SBC, 2017).

Os parâmetros laboratoriais cardiometabólicos, comprovaram a associação do grupo de maior RCV baseado nos valores de PCR us, com o aumento da resistência insulínica, uma vez que o aumento da INS JEJ e HOMA IR foram significativos, entre os grupos de baixo e alto RCV. Estes resultados são condizentes com que a literatura já comprova em relação à associação de inflamação de baixo grau e resistência insulínica na obesidade (SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006; EMANUELA et al., 2012; PICKENS et al., 2017; WU; BALLANTINE, 2020)

Por outro lado, nesta amostra, não foram comprovadas diferenças significativas com relação ao HDL CT e TGL, apesar do aumento de resistência insulínica, provavelmente, pelo grau de resistência insulínica do grupo de alto risco, não ter sido demasiadamente elevado. Também, não foi evidenciado diferença entre os dois grupos para a GJ e a Hb GLICADA, possivelmente, devido a este estudo excluir portadores de DM e, também, por não existirem diferenças de Hb GLICADA entre os grupos de IMC, como já relatado, previamente.

A constatação da diferença significativa entre o aumento da PCRus, associado a progressão do IMC, CA e CQ confirmou a associação de inflamação, com o aumento da adiposidade, conforme seria o esperado, estando de acordo com inúmeras evidências na literatura da associação dos níveis de PCRus aumentarem com a progressão do IMC, com a obesidade (PEARSON et al., 2003; CHOI ; JOSEPH ; PILOTE, 2013; PICKENS et al., 2017; KWAIFA et al., 2017). Uma outra pesquisa, atual, avaliou 2.846 indivíduos que foram divididos em 04 tipos de fenótipos de obesidade, sob aspecto metabólico de saudável ou não saudável, constatou maior quantidade gordura visceral e maiores níveis de PCRus nos não saudáveis. Esta pesquisa comprovou a associação da PCRus com a intensidade da gordura visceral (TSOU et al., 2021).

Em relação à comparação do grupo de baixo e alto risco pelos de PCR us, quanto aos parâmetros da POV, importante evidência observada, foi a presença da diferença no qhiper e no VQHUPER, entre estes grupos, favorecendo ao declínio dos valores para o grupo de alto risco. Este achado comprovou a associação de disfunção endotelial, com a progressão do estado inflamatório de baixo grau, como já consagrado pela literatura (HIGASHI et al., 2001; AVOGARO ; KREUTZENBERGER, 2005; EMANUELA et al., 2012; CHOI; JOSEPH; PILOTE, 2013; ; KWAIFA et al., 2020).

Os demais parâmetros da POV, como a qnitro e a VQNITRO, não evidenciaram diferenças entre estes dois grupos. Conforme já discutido em parágrafos anteriores, semelhantemente aos estudos de outros autores, a provável ausência de doença aterosclerótica,

previamente, estabelecida, poderia ser um dos motivos das poucas alterações nos resultados da nitroglicerina sublingual (HASHIMOTO et al., 2000; KREUTZENBERG et al., 2003).

A avaliação da pressão arterial, habitualmente, mensurada dentro do protocolo de execução da POV, também não apresentou diferenças entre estes dois grupos, possivelmente, pelo baixo percentual de portadores de HAS desta amostra. Adicionalmente, esta constatação é importante, pois demonstrou que esse estudo não foi influenciado em seus resultados obtidos, de forma significativa, pelos níveis da pressão arterial dos voluntários, mesmo admitindo indivíduos com HAS até o grau II da classificação da SBC. Estudos prévios da microcirculação por POV e videocapilaroscopia do leito ungueal, especificamente em portadores de HAS, demonstraram disfunção endotelial somente naqueles sem controle dos níveis pressóricos. Foram observados maiores níveis de PCR us nestes indivíduos e nenhuma alteração da vasodilatação endotélio independente no estudo por POV (JUNQUEIRA et al., 2018 a,b).

Um dos principais resultados deste estudo, considerado de especial importância, foram as inúmeras diferenças observadas nos valores da PCR us, quanto aos parâmetros da DXA, mais precisamente, aqueles que definem adiposidade.

A comprovação da progressão dos valores de GCT, %GC, FMI, %GA, %GG e VAT massa e volume, de maneira significativa, em relação aos grupos de baixo e alto RCV, baseado nos valores de PCR us, veio a corroborar a evidência da associação da adiposidade visceral, com a inflamação e, conseqüentemente, com o RCV. Apenas a A/G não demonstrou diferença entre os dois grupos, assim como a MMA/h², que expressa a massa magra. Estes achados estão em concordância com a literatura, já anteriormente exposto acima, sobre progressão de IMC, aumento da adiposidade visceral e associação com inflamação de baixo grau (PEARSON et al., 2003; CHOI; JOSEPH; PILOTE, 2013; PICKENS et al., 2017; KWAIFA et al., 2017; TSOU et al., 2021).

Por outro lado, diferentemente do nossa pesquisa, Bi *et al*, avaliaram a VAT por DXA em 229 mulheres portadoras de obesidade, não obtendo uma correlação significativa com a PCR us, naquelas de descendência européia, mas obteve nas de descendência africana. (BI et al., 2015).

Outro aspecto de análise, um pouco distinto, não mais avaliando os valores da PCR us, em comparação com os grupos de IMC, mas a sua correlação com as demais variáveis, demonstrou uma série de constatações relacionadas à adiposidade e a função endotelial.

Este biomarcador inflamatório evidenciou correlação, significativa e direta, com diversos parâmetros que traduzem adiposidade, tanto antropométricos, como aqueles avaliados pela DXA. Também foi evidenciada correlação, direta e significativa, com a redução à

sensibilidade insulínica, através dos valores obtidos da insulina de jejum e do HOMA IR, assim como os dos TGL. Uma importante constatação nos resultados, foi a quase totalidade de correlações em grau moderado, demonstrando a significância desta análise. Paul Ridker, destacou a importância dos níveis aumentados de PCR us, em prever RCV em indivíduos portadores de resistência insulínica (RIDKER, 2016). Outra revisão abordando especificamente resistência insulínica e inflamação, atestou a importância do aumento dos níveis dos reagentes de fase aguda, tais como a PCR us, como marcadores de predição de DM (SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006). Portanto, consideramos relevante a identificação da correlação direta dos níveis de PCR us, com a GJ, HOMA IR, TGL, marcadores de resistência insulínica.

A correlação inversa da qhiper e VQHIPER, com a PCR us, veio corroborar o que a análise comparativa dos grupos de baixo e alto RCV, baseados nos valores da PCR us, de que o declínio da função endotelial foi associado com a inflamação. Este achado tem plausibilidade biológica e está em concordância com a literatura sobre este tema. (HIGASHI et al, 2001; PEARSON et al, 2003; AVOGARO ; KREUTZENBERGER, 2005; EMANUELA et al., 2012; CHOI; JOSEPH; PILOTE, 2013; ; KWAIFA et al., 2020).

Um aspecto peculiar foi que, apesar dos valores de pressão arterial média basal não diferirem entre os grupos de baixo e alto RCV, baseado nos valores de PCR us, quanto à análise comparativa, em contrapartida, foi identificada correlação direta, fraca, mas significativa, entre os valores da pressão arterial média, durante a fase de hiperemia reativa e da nitroglicerina sublingual, com a PCR us. Este achado pode estar associado a indivíduos que já, precocemente, estejam sob leve grau de inflamação, mas não são portadores de HAS. Indivíduos jovens com hipertensão limítrofe já podem estar sob discreto aumento da resistência vascular (WILKINSON; WEBB; 2001).

Com relação aos aspectos positivos desse estudo, podemos destacar que o alto grau de exigência de fatores de exclusão, teoricamente, contribuiu para minimizar as condições com o potencial em exercer alteração na função endotelial. Além do mais, a opção por excluir os extremos do IMC pretendendo minimizar a provável prevalência aumentada de disfunção endotelial, presente no extremo maior do IMC, também pode ser considerada um aspecto forte. A limitação da idade até os 50 anos, a exclusão de mulheres após a menopausa e os tabagistas, mais uma vez, entra como ponto favorável, pela provável alteração da função endotelial. O estudo excluiu o DM, mas não, a HAS até o grau 2 da SBC, assim como no indivíduos portadores de pré-diabetes, pela alta prevalência destas condições nos indivíduos portadores de obesidade ou sobrepeso.

Por outro lado, podemos interpretar como limitações do presente estudo, a pequena amostra populacional de 100 indivíduos, divididos em quatro grupos, embora tenha sido prevista após cálculo amostral. Possivelmente, pode ter sido uma das razões da não obtenção de alguns resultados esperados ou por alguns poucos resultados inesperados e não consistentes. Uma vez que no desenho do estudo, havia a proposta de incluir uma amostra populacional sem o RCV elevado e com perfil clínico mais saudável sob vários aspectos, também, pode ter contribuído para não obtenção de alguns destes resultados. Apesar disto, inúmeras diferenças entre os grupos estudados ou inúmeras associações entre as diversas variáveis, quer sejam dos parâmetros laboratoriais de RCV, quer sejam dos parâmetros antropométricos, da POV ou da DXA, foram observadas.

Outro aspecto a ser considerado, a constatação da ausência de diferença entre grupos, quanto aos resultados dos fluxos arteriais da POV, pela adoção de nitroglicerina sublingual, pode ter sido influenciado por terem sido selecionados indivíduos portadores de obesidade até o IMC de 39,9, sem RCV elevado e com faixa etária de no máximo 50 anos. Habitualmente não é esperada alteração da vasodilatação endotélio independente em indivíduos com obesidade, mais jovens e sem alto RCV. Seria pouco provável que elementos confundidores, não identificados, fossem a razão deste resultado negativo, em razão da presente pesquisa ter sido delineada com amplo critério de exclusão.

O pioneirismo e a relevância deste estudo se fundamentou na evidência da associação/correlação entre a adiposidade visceral, detectada pelo método da DXA e pela avaliação antropométrica, com o declínio da função endotelial e inflamação, identificados pela POV e pelo biomarcador de inflamação, proteína C-reativa.

Este estudo estimula a comunidade científica, direcionando para futuras pesquisas, mais abrangentes, com maior número amostral, comprovando a utilidade do método da DXA, para a avaliação da composição corporal, especificamente, na mensuração do VAT.

Como perspectiva futura, seria importante o desenvolvimento de estudos que tenham como objetivo, a identificação de um ponto de corte, no qual a adiposidade visceral, detectada pela DXA, esteja associada ou correlacionada à diminuição da função endotelial, predizendo o aumento do RCV.

CONCLUSÃO

A análise da microcirculação pela POV identificou declínio da função endotelial nos indivíduos, de acordo com a progressão do IMC e da adiposidade, especialmente, visceral, avaliadas pela DXA e pelas medidas antropométricas.

Os parâmetros antropométricos relacionadas à adiposidade geral e central, especialmente, a medida da CA, evidenciaram uma alta correlação com os parâmetros de adiposidade, mensurados pela DXA.

Foram constatadas associações/correlações entre os parâmetros de adiposidade, avaliados pela DXA e pela medidas antropométricas, com os resultados pela POV, demonstrando declínio da função endotelial com o avançar da adiposidade.

Foram evidenciadas correlações entre os parâmetros de adiposidade, avaliados pela DXA e pelas medidas antropométricas, com os resultados dos exames laboratoriais cardiometabólicos, comprovando diminuição da função endotelial e o aumento da resistência insulínica, com o avançar da adiposidade.

A mensuração da PCR us evidenciou a presença de estado inflamatório de baixo grau, quando relacionada à progressão dos valores de IMC e com a adiposidade visceral, identificada pela DXA.

Os valores de PCR us, estratificados por grupos de baixo e alto RCV, quando comparados à POV, comprovaram o declínio da função endotelial, naqueles classificados como de alto risco RCV.

REFERÊNCIAS

- ACHARI, A. ; JAIN, S. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. **Int. J. Mol. Sci** , v. 18, n. 1321, p. 1- 17, 2017.
- AGUIAR, T. et al. Nailfold Videocapillaroscopy in Primar Sjögren's Syndrome. **Angiology**, v. 57, n. 5, 2006.
- AFSHIN, A. et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 01, p.13-27, 2017.
- ALAM, T.; SEIFALIAN, A.; BAKER, D. A Review of Methods Currently Used for Assessment of In vivo Endothelial Function. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, v.29, n.3, p. 269–276, 2005.
- ALLEN, J.; HOWELL, K. Microvascular imaging: techniques and opportunities for clinical physiological measurements. **Physiol. Meas**, v..35 , R91–R141, 2014.
- ALLISON, D et al. Obesity as a Disease: A White Paper on Evidence and Arguments Commissioned by the Council of The Obesity Society. *Obesity (Silver Spring)* v. 16, n. 6, p.1161-77, 2008.
- AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION HOUSE OF DELEGATES. Recogniton obesity as disease. Resolution 420 (A-13). Disponível em <https://media.npr.org/documents/2013/jun/ama-resolution-obesity.pdf>. Acesso em 18 maio 2020.
- ARKIN, J et al. Relation of Cumulative Weight Burden to Vascular Endothelial Dysfunction in Obesity. **Am J Cardiol**, v. 101,n. 1, p. 98-101, 2008.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Classificação, 2013. Disponível em <https://abeso.org.br/classificacao/>. Acesso em 18 maio 2020.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. p.1-188, 2016.
- AVERSA, A. et al. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. **International Journal of Impotence Research** , v.19, p. 200–207, 2007.
- AVOGARO, A. ; KREUTZENBERGER, S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. **Clinica Chimica Acta**, v.360, n. 1, p. 9 –26, 2005.
- AYER, J et al. Severe Obesity Is Associated With Impaired A rterial Smooth Muscle Function in Young Adults. **Obesity (Silver Spring)**, v. 19, n. 1, p. 54-60, 2011.

BADIMON, L. et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. **Front. Immunol**, v. 9, n. 430, 2018.

BALSAN, G. et al. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. **Rev Assoc Med Bras**, v. 61, n.1, p.72-80, 2015.

BEN NOUN, R.; SOHAR, E.; LAOR, A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. **Obesity Research**, v. 9, n. 8, p. 470-477, 2001.

BI, X. et al. DXA-measured visceral adipose tissue predicts impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in obese Caucasian and African-American women. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 3, p. 329–336, 2015.

BLUHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v.15, n. 5, p. 288-298, 2019.

BJORNTORP, P. **Arteriosclerosis**, v.10, n. 4, p. 493-496, 1990.

BORGA, M. et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. **J Investig Med**, v. 66, n. 5, p. 887–895, 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 424, de 19 de março de 2013. Redefine as diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade como linha de cuidado prioritária da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, n.54 , de 20 mar. 2013, p.23.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2019**. Vigilância De Fatores De Risco E Proteção Para Doenças Crônicas Por Inquérito Telefônico. Brasília. DF, p. 36-42, 2020. [//http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf). Acesso em 30 janeiro 2021.

CARBONE, S. et al. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? **Vasc Health and Risk Manag**, v. 15, p. 89–100, 2019.

CARVALHO, C. et al. Body composition indices in Brazilian adults: age-specific and sex-specific percentile curves. **Arch Endocrinol Metab**, v. 63, n.4, p. 358-368, 2019.

CATAPANO, A. ; PIRILLO, A. ; NORATTA, G. Vascular inflammation and low-density lipoproteins: is cholesterol the link? A lesson from the clinical trials. **British Journal of Pharmacology**, v.174, n. 22, p. 3973–3985, 2017.

CHOI, J. ; JOSEPH, L.; PILOTE, L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v.14, n. 3, p. 232–244, 2013.

CORNIER, M.A. et al. Assessing Adiposity A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation** , v.124, n.18, p. 1996-2019, 2011.

- CZECH, M. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. **Nat Med**, v.23, n.7, p. 804–814, 2017.
- DEMPSEY et al. Pathophysiology of Sleep Apnea. **Physiol Rev**, v. 90, n.1, p. 47–112, 2010.
- DÉSPRES, J.P. et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. **Arteroscler Thromb Vasc Biol**, v. 28, n. 6, p. 1039-1049, 2008.
- DÉSPRES, J.P. et al. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease An Update. **Circulation**, v.126, n.10, p.1301-13, 2012.
- ELAGIZI, A. et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v.61, n. 2 , p.142–150, 2018.
- EMANUELA, F et al. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. **Journal of Nutrition and Metabolism** , v. 2012, n. 476380, p. 1-7, 2012.
- ESSEX, T; BYRNE,P. A laser Doppler scanner for imaging blood flow in skin. **J Biomed Eng**, v.13, n.3, p.189-94, 1991.
- FALUDI, A. et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.109, n. 2, supl.1, p. 1-76, 2017.
- FERREIRA, I ; STENHOVER, C. Obesity paradox or inappropriate study designs? Time for life-course epidemiology. **Journ of Hypert**, v.30, n. 12, p. 2271–2275, 2012.
- FLEMYNG, M. A discourse on the nature, causes, and cure of corpulency. Royal Society Printers, London, 1760. Disponível em : <https://archive.org/details/b30785881/page/n3/mode/2up/search/+corpulency>. Acesso em 15 abril 2020.
- FLIER, J. The Adipocyte: Storage Depot or Node on the Energy Information Superhighway. **Cell**, v.80, n. 1, p.15-18, 1995.
- FONTAINE et al. Years of life lost to obesity. **JAMA**, v. 289, n. 2, p.187-93, 2003.
- FOX, C. et al. Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments Association With Metabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 116, n.1, p. 39-48, 2007.
- GLIEMANN, L.; MORTENSEN, S.; HELLSTEN,Y. **European Journal of Applied Physiology**, v. 118, n. 6, p.1081–1094, 2018
- GÓMEZ, MP et al. Correlation between DXA and laboratory parameters in normal weight, overweight, and obese patients. **Nutrition**, v. 6, p. 143-150, 2019.
- GUTTERMAN, D. et al. The Human Microcirculation Regulation of Flow and Beyond. **Circ Res**, v.118, n. 1, p.157-172, 2016.

HAMILOS, M.; PETOUSIS, S.; PHATERNAK, F. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. **Cardiovasc Diagn Ther**, v.8, n.5, p.568-580, 2018.

HANSON, G. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 16, p. 1685-95, 2005.

HANSON, G. Inflammation and Atherosclerosis The End of a Controversy. **Circulation**, v.136, n.20, p.1875-1877, 2017.

HANSSON,G; LIBBY, P; TABAS, I. Inflammation and plaque vulnerability. **J Intern Med**, v. 278, n. 5, p. 483-93, 2015.

HASLAM, D. Obesity: a medical history. **Obesity reviews**, v.8, s.1, 31–36, 2007.

HASHIMOTO, M et al. Association of Coronary Risk Factors and Endothelium-Dependent Flow-Mediated Dilatation of the Brachial Artery. **Hypertens Res**, v. 23, n. 3, p. 233-238, 2000.

HERMANN, M. et al. Differential Effects of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors on Endothelial Function in Salt-Induced Hypertension. **Circulation**, v.108, n. 19, p. 2308-2311, 2003.

HIGASHI, Y et al. Effect of Obesity on Endothelium-Dependent, Nitric Oxide–Mediated Vasodilation in Normotensive Individuals and Patients With Essential Hypertension. **Am Journ of Hypertension** ,v. 14, n. 10, p. 1038–1045, 2001.

HIGASHI, Y et al. Low Body Mass Index Is a Risk Factor for Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans: Role of Nitric Oxide and Oxidative Stress. **J Am Coll Cardiol**, v. 42, n. 2, p. 256-63, 2003.

HIGASHI, Y. Assessment of Endothelial Function History, Methodological Aspects, and Clinical Perspectives. **Int Heart J**,v. 56, n. 2, p.125-34, 2015.

HUBERT, HB et al. Obesity as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease: A 26-year Follow-up of Participants in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 67, n. 5, p. 968–977, 1983.

HUSAIN, S. et al. Aspirin Improves Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. **Circulation**, v.97, n. 8, p.716-720, 1998.

ILIDIOMITRI, S. et al. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. **European Heart Journal** , v.39, n. 17, p. 1514–1520, 2018.

IMBODEN, M. et al. Reference standards for body fat measures using GE dual energy x-ray absorptiometry in Caucasian adults. **PLOS ONE**, v.12, n. 4, e0175110, p. 1-12, 2017a.

IMBODEN, M. et al. Reference standards for lean mass measures using GE dual energy x-ray absorptiometry in Caucasian adults. **PLOS ONE**, v.12, n.4, e0176161, p. 1-13, 2017b.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa Nacional de Saúde Atenção primária à saúde e informações antropométricas, p. 39-40, 2019. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101758.pdf>>. Acesso em 20 janeiro 2021

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome. Worldwide definition for use in clinical practice, p. 1-24, 2006. Disponível em: <[https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html/IDF_Meta_def_final%20\(4\).pdf](https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html/IDF_Meta_def_final%20(4).pdf)> Acesso em 23 abril 2020.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY (ISCD). The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Body Composition Analysis Reporting. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 16, n. 4, p.508-519, 2013.

JEAN, N et al. Normal-weight obesity: implications for cardiovascular health. **Curr Atheroscler Rep** , v. 16, n.464, p. 1-8, 2014.

JOHNSON, P. Overview of the Microcirculation. Handbook of physiology Microcirculation, 2nd ed, p.xi- xxiv, 2008.

JOYNER, M. ; DIETZ, N.; SHEPPERD, J. From Belfast to Mayo and beyond: the use and future of plethysmography to study blood flow in human limbs. **Journ Appl Physiol**, v. 91, n.6 , p. 2431-2441, 2001.

JONK, A. et al. Microvascular Dysfunction in Obesity: A Potential Mechanism in the Pathogenesis of Obesity-Associated Insulin Resistance and Hypertension. **Physiology**, v.22, n.4, p.252-260, 2007.

JUNQUEIRA, C. et al. Evaluation of endothelial function by VOP and inflammatory biomarkers in patients with arterial hypertension. **J Hum Hypertens**, v. 32, n. 2, p.105-113, 2018a.

JUNQUEIRA, C. et al. Microcirculation and biomarkers in patients with resistant or mild-to-moderate hypertension: a cross-sectional study. **J Hum Hypertens**, v. 41, n. 7, p.515-523, 2018b.

KAHN,S.; HULL,R.; UTZSCHEIDER ,K. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, v. 444, n. 7121 , p. 840-846, 2006.

KATZMARZYK, P. et al. Clinical Utility and Reproducibility of Visceral Adipose Tissue Measurements Derived from Dual-energy X-ray Absorptiometry in White and African American Adults. **Obesity (Silver Spring)**,v. 21, n.11, p. 2221–2224, 2013.

KAUL, S. Dual Energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. **Obesity**,v. 20, n. 6, p. 1313-1318, 2012.

KELESIDIS, T. et al. Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. **Ann Intern Med**, v. 152, n. 2, p. 93–100, 2010.

KELLY, T.; WILSON, K.; HEMSFIELD, S. Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Reference Values from NHANES. **PLOS ONE**, v. 4, n. 9, e7038, p. 1-8, 2009.

KELLY, T. Practical and Technical Advantages of DXA Visceral Fat Assessment Compared with Computed Tomography. 2012.

Disponível em: http://www.hologic.ca/sites/default/files/white-papers/WP_00062_Visceral_Fat_06-12.pdf. 2012. Acesso em 16 julho 2020.

KHAN, S et al. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. **JAMA Cardiology**, v.3, n. 4, p.280-287, 2018.

KISSEBACH, A. Relation of Body Fat Distribution to Metabolic Complications of Obesity. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 54, n.2, n. 254-260, 1982.

KOBIYAMA, K. ; LEY, K . Atherosclerosis A Chronic Inflammatory Disease With an Autoimmune Component. **Circ Res**, v.123, n. 10 , p. 1118-1120, 2018.

KONIECZNA, J. et al. Body adiposity indicators and cardiometabolic risk: Cross-sectional analysis in participants from the PREDIMED-Plus trial. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 4, p.1883-1891, 2019.

KRAEMER-AGUIAR, L. G. et al. Increment of body mass index positively correlated with worsening of endothelium-dependent and independent changes in forearm bloodflow. **Frontiers in physiology**, v. 6, n. 223, p. 1-7, 2015.

KREUTZENBERGER, V. et al. Visceral obesity is characterized by impaired nitric oxide-independent vasodilation. **European Heart Journal**, v. 24, n.13, p.1210–1215, 2003.

KROTIEWSKI, M. et al. Impact of Obesity on Metabolism in Men and Women Importance of regional adipose tissue distribution. **J Clin Invest**, v.72, n. 3, p. 1150-62, 1983.

KUMAR, D. et al. Chronic hyperinsulinemia promotes meta-inflammation and extracellular matrix deposition in adipose tissue: Implications of nitric oxide. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.477, p.15-28, 2018.

KWAIFA, I. et al. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. **Biomolecules**, v. 10, n. 2, p. 1-21, 2020.

KYLE, T.; DHURANDHAR, E.; ALLISON, D. Regarding Obesity as a Disease: Evolving Policies and Their Implications. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.45, n.3, p. 511–520, 2016.

LAAKSO, M. ; MATILAINEN, V.; KIUKAANNIEMI, S. Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.26, n.6, p.873-5, 2002.

LANDECHO, M. et al. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. **Nutrients** , v.11, n.11, 2664, p. 1-16, 2019.

LAU, D. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.288, n. 5, p. 2031-2041,2005.

LEKAKIS, J. et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**,v.18, n.6, p.775-89, 2011.

LEVY, B. Microcirculation in Hypertension A New Target for Treatment?. **Circulation**, v. 104, n. 6, p.735-740, 2001.

LOVREN, F. ; THEO, H. ; VERMA, S. Obesity and Atherosclerosis: Mechanistic Insights. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 31, n. 2, p.177-183, 2015.

LUMENG, C. ; SALTIEL, A. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. **J Clin Invest**, v.121, n.6, p. 2111-2117, 2011.

MALACHIAS, M. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, supl.3, p. 1-83, 2016.

MANGOS, G et al. Effect of Synthetic Corticosteroids on Vascular Reactivity in the Human Forearm. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 28, n.8, p. 707–718, 2006.

MARTEL, W. The Rich Tradition of Radiology at the University of Michigan. **AJR**,v.165, n. 4, p.995-1002, 1995.

MARUHASHI, T.; KIHARA, Y.; HARUHASHI, Y. Assessment of endothelium-independent vasodilation: from methodology to clinical perspectives. **J Hypertens** ,v.36, n. 7, p.1460-1467, 2018.

MECHANICK, J. et al. AACE Position Statement. American Association Of Clinical Endocrinologists' position Statement On Obesity And Obesity Medicine. **Endocrine Practice**, v.18, n. 5, p. 644-648, 2012.

MEDINA-INOJOZA et al. Association Between Adiposity and Lean Mass With Long-Term Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: No Paradox. **JAHA**, v. 7, n. 10, p. 1-8, 2018.

MECHANICK, S. ; ZHAO, S.; GARVEY, T. Leptin, An Adipokine With Central Importance in the Global Obesity Problem. **Global Heart**, v. 13, n. 2, p. 113-127, 2018.

MIASGOWSKI, T. et al. Visceral fat reference values derived from healthy European men and women aged 20-30 years using GE Healthcare dual-energy x-ray absorptiometry. **PLOS ONE**, v.12, n.7, e0180614, p.1-11, 2017.

MIASGOWSKI, T. et al. The associations between cardiometabolic risk factors and visceral fat measured by a new dual-energy X-ray absorptiometry-derived method in lean healthy Caucasian women. **Endocrine**, v.47, n.2, p.500–505, 2014.

MIASGOWSKI, T. Visceral fat, cardiometabolic risk factors, and nocturnal blood pressure fall in young adults with primary hypertension. **Clin Hypertens**, v. 21, n. 9, p.1406–1414, 2019.

MICKLESFIELD, I. Dual-Energy X-Ray Performs as Well as Clinical Computed Tomography for the Measurement of Visceral Fat. **Obesity**, v. 20, n. 5, p.1109–1114, 2012.

MOERLAND, M. et al. Evaluation of the EndoPAT as a Tool to Assess Endothelial Function. **Int J Vasc Med**, v. 2012, n. 904141, p. 1-8, 2012.

MOLINARO, R. et al. Vascular inflammation: a novel access route for nanomedicine. **Methodist Debaquey Cardiovasc J**, v.12, n.3, p.169-174, 2016.

MONOBE, H. et al. Effects of Low-Dose Aspirin on Endothelial Function in Hypertensive Patients. **Clin. Cardiol**, v. 24, n. 11, p. 705-709, 2001.

MOPPET, I.; DAVIES, J.; MAHAJAN, R. Non-selective and cyclo-oxygenase-2-specific non-steroidal antiinflammatory drugs impair the hyperaemic response of skin to brief axillary artery occlusion. **British Journal of Anaesthesia**, v. 91, n.3, p. 353-6, 2003.

MOZOS, I. et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. **Frontiers in immunology**, v. 8 , n. 1058, p.1-16, 2017.

MUKAKA, M. Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. **Malawi Medical Journal**, v. 24, n. 3, p. 69-71, 2012.

NAKAMURA et al. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. **Journal of Cardiology**, v. 63, n. 4, p. 250-259, 2014.

NEELAND, I. et al. Comparison of visceral fat mass measurement by dual-X-ray absorptiometry and magnetic resonance imaging in a multiethnic cohort: the Dallas Heart Study. **Nutrition & Diabetes**, v. 6, e221, p. 1-6, 2016.

NEELAND, I. et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 7, n. 9, p. 715-725, 2019.

NEELAND, I. ; POIRIER, P.; DÉSPRES, J-P. . The Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. **Circulation**, v. 137, n. 13, p. 1391-1406, 2018 .

NESTEL, P. Control of the forearm microcirculation: interactions with measures of obesity and noradrenaline kinetics. **Clinical Science**, v. 95, n. 2, p.203-12, 1998.

NIKLAS, B et al. Visceral Adipose Tissue Cutoffs Associated With Metabolic Risk Factors for Coronary Heart Disease in Women. **Diabetes Care**, v. 26, n. 5, 2003.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v.384, p. 766-781, 2014.

OLIVEROS, E. et al. The Concept of Normal Weight Obesity. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 56, n. 4, p. 426-433, 2014.

ORTEGA-LOUBON, C. et al. Obesity and its cardiovascular effects. **Diabetes Metab Res Rev**, n. e3135, p.1-11, 2019.

PARK,S.; PARK, C.; SWEENEY, G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. **Crit Rev Clin Lab Sci**, v.52, n.4, p.180–190, 2015

PASIMENI, G. et al. Non-invasive evaluation of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity: Relationship with insulin resistance. **Microvascular Research** , v.71, n. 2, p. 115 – 120, 2006.

PATRONO, C. Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective. **Br J Clin Pharmacol**, v.82, n.4, p. 957–964, 2016.

PASCO, J. et al. Body mass index and measures of body fat for defining obesity and underweight: a cross-sectional, population-based study. **BMC Obesity**, v.1, n. 9, 2014.

PEARSON, T. et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.

PETERSEN, M. ; SHULMAN, G. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. **Physiol Rev**, v.98, n.4, p.2133–2223, 2018.

PICHÉ, M.E. et al. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v.61, n. 2, p. 103–113, 2018.

PICKENS, C. et al. Obesity, adipokines, and C-peptide are associated with distinct plasma phospholipid profiles in adult males, an untargeted lipidomic approach. **Scientific Reports** |, v. 7, n. 6335, p. 1-14, 2017.

PI-SUNYER, F.X.; XAVIER, F. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. **Obes Res**, v.10, n. 2, p. 97S–104S, 2002.

POIRIER, P. et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. **Circulation**, v.113 ,n.6 , p. 898-918, 2006.

PREIS, S. et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: The Framingham Heart Study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.95, n.8, p. 701–3710, 2010.

PRICE, K.; EARTHMAN, C. Update on body composition tools in clinical settings: computed tomography, ultrasound, and bioimpedance applications for assessment and monitoring. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.73, p.187–193, 2019.

REAVEN, G. The insulin resistance syndrome: Definition and Dietary Approaches to Treatment. **Annu Rev Nutr**, v.391, p. 391–406, 2005.

REILLY, S.; SALTIEL, A. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. **Nature Reviews Endocrinology**, v.13, p. 633–643, 2017.

RIDKER, P. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. **N Engl J Med** , v. 377, n. 12, p. 1119-1131, 2017.

RIDKER, P. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. **N Engl J Med**, v. 336, n. 14, p. 973-9, 1997.

RIDKER, P. et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. **N Engl J Med** , v. 359, n. 21, p. 2195-207, 2008.

RIDKER, P. Inflammation, C-Reactive Protein, and Cardiovascular Disease Moving Past the Marker Versus Mediator Debate. **Circ Res**, v.114, n. 4, p. 594-595, 2014.

RIDKER, P. A Test in Context High-Sensitivity C-Reactive Protein. **JACC**, v. 67, n. 6, p. 712-723, 2016.

ROTHNEY, M. et al. Precision of a New Tool to Measure Visceral Adipose Tissue (VAT) Using Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA). **Obesity**, v.21, n. 1, p. E134-136, 2013a

ROTHNEY, M. et al. Abdominal Visceral Fat Measurement Using Dual-Energy X-ray: Association with Cardiometabolic Risk Factors. **Obesity**, v.21, n. 9, p. 1798-1802, 2013b.

ROSS, R. Atherosclerosis an inflammatory disease. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 2, 1999.

RUAN, H.; DONG, L. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. **Journal of Molecular Cell Biology**, v.8, n.2, p.101–109, 2016.

SAMUEL, V. ; SHULMAN, G. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. **J Clin Invest**, v.126, n.1, p.12-22, 2016.

SANTI, D. et al. Effects of chronic use of phosphodiesterase inhibitors on endothelial markers in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. **European Journal of Endocrinology**, v. 172, n. 3, p. R103–R114, 2015.

SARI, C. et al. Android Fat Deposition and Its Association With Cardiovascular Risk Factors in Overweight Young Males. **Frontiers in Physiology**, v. 10, n. 262, p. 1-9, 2019.

SASAI, H. et al. Does Visceral Fat Estimated by Dual-Energy X-ray Absorptiometry Independently Predict Cardiometabolic Risks in Adults?. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 9, n.4, p. 917–924, 2015.

SCALIA, R. The microcirculation in adipose tissue inflammation. **Rev Endocr Metab Disord** ,v.14, n.1, p. 69–76, 2013.

SCHAFFER, A. et al. Improvement of vascular function by acute and chronic treatment with the PDE-5 inhibitor sildenafil in experimental diabetes mellitus. **British Journal of Pharmacology**, v.153, p.886–893, 2008.

SCHOBER, P; BOER, C; SCHVARTE, L. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. **Anesth Analg**, v. 126, n. 5, p.1763-1768, 2018.

SCHROVER, I. et al. Adipose Tissue Dysfunction: Clinical Relevance and Diagnostic Possibilities. **Horm Metab Res**, v.48, n.4, p. 213–225, 2016.

SCHWARTZ, B. et al. The endothelial cell in health and disease: its function, dysfunction, measurement and therapy. **International Journal of Impotence Research**, v. 22, p.77–90, 2010.

SENA, C. ; PEREIRA, A.M. ; SEIÇA, R. Endothelial dysfunction — A major mediator of diabetic vascular disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1832, n.12, p. 2216-2231, 2013.

SHEPPERD, J. et al. Body Composition by DXA. **Bone**, v.104, p.101–105, 2017.

SHEPPERD, J. et al. A Multinational Study to Develop Universal Standardization of Whole-Body Bone Density and Composition Using GE Healthcare Lunar and Hologic DXA Systems. **J Bone Miner Res**, v.27, n. 10, p. 2208-16, 2012.

SHIMABUKURO, M. et al. Impact of individual metabolic risk components or its clustering on endothelial and smooth muscle cell function in men. **Cardiovasc Diabetol**, v.15, n.77, p. 1-11, 2016.

SHIMOBAYASHI, M. et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. **J Clin Invest**, v. 128, n. 4, p. 1538–1550, 2018.

SHOELSON, S. et al. Inflammation and insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 116, n. 7, p.1793-1801, 2006.

SHORE, A. Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure. **Br J Clin. Pharmacol**, v.50, p. 501-513, 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. **Arq Bras Cardiol**, v. 109, n. 2, Sup. 1, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). I Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica. Conceituação Epidemiologia e Diagnóstico. **Arq Bras Cardiol**, v.84, sup.1, p. 7, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras de Cardiol**, v. 107, n. 3, sup. 3, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da SBD 2015-2016**. Classificação etiológica, p. 7, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da SBD 2019-2020**. Classificação e diagnóstico do diabetes mellitus, p. 23, 2019.

SOLMAZ, D. et al. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the endothelial function of patients with osteoarthritis in short term. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v.15, n. 2, p. 207–211, 2012.

SOROP, O. et al. The microcirculation: a key player in obesity-associated cardiovascular disease. **Cardiovascular Research**, v.113, n. 9, p.1035–1045, 2017.

STABE, C. et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Clinical Endocrinology**, v.78, p. 874–881, 2013.

STAMLER, R. et al. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. **JAMA**. v. 240, n. 15 , p. 1607–1610, 1978.

STEINBERG, H. et al. Obesity/Insulin Resistance I Diretriz Bras Associated with Endothelial Dysfunction Implications for the Syndrome of Insulin Resistance. **J Clin Invest**, v. 97, n.11, p. 2601-2610, 1996.

STROLLO, P.; ROGERS, R. Obstructive Sleep Apnea. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 2, p.99-104, 1996.

SU, J. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. **World J Cardiol**, November 26; v.7, n.11, p. 719-741, 2015.

TCHERNOF A., DÉSPRES, J-P . Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. **Physiol Rev**, v.93,n.1, p. 359–404, 2013.

TEIGEN, L. et al. The Use of Technology for Estimating Body Composition: Strengths and Weaknesses of Common Modalities in a Clinical Setting. **Nutrition in Clinical Practice** ,v. 32, n.1, p. 20–29, 2017.

THE OBESITY SOCIETY (TOS). Obesity as a Disease : A White Paper on evidence and Arguments Comissioned by the Council of the obesity society. **Obesity**, v.16, n. 6, p.1161-1177, 2008.

TOKITA, A. et al. Carotid arterial elasticity is a sensitive atherosclerosis value reflecting visceral fat accumulation in obese subjects. **Atherosclerosis** , v. 206, n.1, p. 168–172, 2009.

TRABIZCHI, R. Corticosteroids and endothelial dysfunction. **Vascular Health and Risk Management**, v.1, n.4, p. 261–262, 2005.

TSOU, MT et al. Visceral Adiposity, Pro-Inflammatory Signaling and Vasculopathy in Metabolically Unhealthy Non-Obesity Phenotype. **Diagnostics**, v.11, n. 40, p. 1-16, 2021.

TURNER, E et al. Endothelial function in systemic lupuserythematosus: relationship to disease activity, cardiovascular risk factors, corticosteroid therapy, and coronary calcification. **Vascular Health and Risk Management**, v.1, n. 4, p. 357–360, 2005.

UNITED STATES OF AMERICA. CENTER FOR MEDICARE AND MEDICAID SERVICES. <<https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-tracking-sheet.aspx?NCAId=57&TAId=23&IsPopup=y&bc=AAAAAAAAAAgAAAA%3D%3D&>>. Acesso em 09 maio 2020.

USHIDA, M. et al. Body composition analysis by DXA (dual X-ray absorptiometry) in Brazilian men: normative data. **J Bone Miner Metab**, v. 35, n. 5, p. 554–561, 2017.

VAGUE, J. The Degree of Masculine Differentiation of Obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 4, n. 1, p. 20–34, 1956.

VAN DE VOORDE, J et al. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. **Metabolism clinical and experimental**, v. 62, n.11, p.1513-1521, 2013.

VAN GAAL, L.; MERTENS, I. ; DE BLOCK, C. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 875-880, 2006.

VASAN, S. et al. Comparison of regional fat measurements by dual-energy X-ray absorptiometry and conventional anthropometry and their association with markers of diabetes and cardiovascular disease risk. **Intern Journ of Obesity**, n. 42, p. 850–857, 2018.

VILLELA, N. et al. Does endothelial dysfunction correlate better with waist-to-hip ratio than with body mass index or waist circumference among obese patients? **Clinics**, v.63, n.1, p. 53-58, 2006.

VIRDIS, A. et al. Microvascular Endothelial Dysfunction in Human Obesity: Role of TNF- α . **J Clin Endocrinol Metab**, v.104, n. 2, p. 341–348, 2019.

WAJCHENBERG, B. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. **Endocrine Reviews** , v.21, n.6, p. 697–738, 2000.

WHITNEY, R. The Measurement Of Volume Changes In Human Limbs. **Journ Physiol** , v.121, p. 1-27, 1953.

WILKINSON, I. ; WEBB, D. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. **Research Methods in Human Cardiovascular Pharmacology** , v. 52, n. 6 , p. 631-646, 2001.

WOODCOCK, J. Theory and Practice of Blood Flow Measurement, chapter 10: 166-7, 1975. E-book.

Disponível em: <https://www.elsevier.com/books/theory-and-practice-of-blood-flow-measurement/woodcock/978-0-407-41280-4>. Acesso em 18 maio 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight, 2016a.

Disponível em <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 30 janeiro 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Health topics/obesity, 2016b.
Disponível em <https://www.who.int/topics/obesity/en/>. Acesso em 30 janeiro 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Health topics/obesity, 2016c.
Disponível em [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi-30-\(crude-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi-30-(crude-estimate)-(-)). Acesso em 30 janeiro 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894), 2000.
Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. Acesso em 31 de julho 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Waist circumference and waist to hip ratio report of a WHO EXPERT CONSULTATION. p 5-7, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance. Manual up date 2017, p. 3-5-8 a 3-5-9, 2017.

WU, H.; BALLANTINE, C. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. **Circulation Research**, v. 126, n. 11, p. 1549–1564, 2020.

YADAV, A. et al. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. **Clinica Chimica Acta**, v. 417, p. 80–84, 2013.

ZHAO, T.; MALLAT, Z. Targeting the Immune System in Atherosclerosis. **Journal of American College Cardiology**, v. 73, n. 13, p. 1691-706, 2019.

ZHAO, Y.; VANHOUTTE, P; LEUNG, S. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. **Journal of Pharmacological Sciences** , v.129, n.2, p.83-94, 2015.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**CÓDIGO DO PACIENTE _____****FORMULÁRIO DE INFORMAÇÃO AO PACIENTE****“Documento elaborado por aplicação das recomendações da Declaração de Helsinki”
COMPARAÇÃO DA ANÁLISE DE COMPOSIÇÃO CORPORAL POR DENSITOMETRIA COM
MÉTODOS DE ANÁLISE DA MICROCIRCULAÇÃO E CITOCINAS INFLAMATÓRIAS.**

O Dr. Alexandre Augustus Brito de Aragão me propôs participar de um estudo de pesquisa organizado pelo Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (BIOVASC) e o Instituto de Nutrição da UERJ. Eu já fui devidamente informado que estou livre para concordar ou não em participar deste estudo. Eu já fui informado e entendi os seguintes itens abaixo:

1. OBJETIVOS DO ESTUDO

A obesidade é uma doença crônica associada ao aumento do risco de doenças do coração entre outras enfermidades. Este risco piora quando da predominância da gordura no abdômen, que envolve as vísceras. Este estudo pretende esclarecer o quanto de gordura aí presente se encontra no indivíduo e poder relacioná-la com outros exames especiais que revelam o estado da sua circulação de sangue. A análise da composição corporal na obesidade, como também em pessoas magras e com sobrepeso, pode revelar uma predominância de tecido gorduroso abdominal (visceral), o que pode ser de grande valia na identificação precoce de indivíduos já sob risco.

Este estudo tem como objetivo comparar o resultado do exame de Densitometria com os de Pletismografia de Oclusão Venosa; Videocapilaroscopia do Leito Periungueal e exame de sangue.

2. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

A duração total de sua participação neste estudo será de aproximadamente 30 dias, a depender da disponibilidade dos exames à época.

Inicialmente você será atendido nas dependências do BIOVASC UERJ onde serão explicados os objetivos do presente estudo proposto e após assinar este termo, logo em seguida, será feita uma avaliação clínica básica com medidas corporais, como peso e altura, índice de massa corporal e da pressão arterial.

Em sequência você será submetido aos exames deste Laboratório quando serão colhidos sangue para análise laboratoriais e na mesma manhã a depender do seu exame clínico será submetido aos seguintes exames: Pletismografia de Oclusão Venosa e Videocapilaroscopia do Leito Periungueal.

A Pletismografia é um exame em que o paciente permanece deitado em uma cama durante o tempo total do exame, com a sala refrigerada, em repouso. Serão colocados manguitos de aparelho de pressão que ficarão instalados em seus braços e punho esquerdo de tempos em tempos serão acionados e você sentirá uma pressão nos mesmos. Costuma apresentar dormência no membro quando o manguito fica por minutos (apertando); raramente dor. Em determinado momento uma medicação sublingual, a Nitroglicerina é fornecida a você em repouso, para continuação do exame. Você poderá em algum momento apresentar dor de cabeça e queda de pressão arterial (isto não é frequente) e costuma ser leve, logo passando. O exame como um todo dura cerca 45 minutos.

A Videocapilaroscopia é um exame em que a pessoa sentada, em repouso em uma poltrona reclinável, confortável semelhante à de consultório dentário; sob ambiente refrigerado. Seu quarto dedo da mão esquerda será colocado em uma plataforma de um microscópio na altura do coração. Os microvasos da região da cutícula serão visualizados com o microscópio. Para melhorar a qualidade da imagem é colocada uma gota de óleo mineral sobre a cutícula. Neste exame um pequeno manguito é colocado em torno do seu dedo; quando ele é acionado aperta por 1 minuto. Para correta visualização dos microvasos a cutícula não pode ser feita, nem produtos químicos devem ser usados nas mãos por 2 semanas previamente a data do exame. O exame dura em média 30 minutos.

O exame de Densitometria de Composição Corporal consiste em um aparelho que funciona semelhante aos de radiografia, com muito menos radiação que uma radiografia de tórax. A pessoa é deitada em uma maca, vestida com um avental; o aparelho está bem acima do seu corpo. A pessoa fica imóvel e o mesmo se desloca lentamente fazendo a leitura (bem acima de você) realizando prontamente o exame; em média dura 15 a 30 minutos. Não há contato físico e o jejum não é obrigatório, mas é conveniente estar em jejum de 04 horas (a pessoa permanece deitada e imóvel por cerca de 15 minutos). O uso de medicações que contenham cálcio deve ser suspenso 24 horas antes do exame.

Sequências dos exames

A primeira visita após assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será feita ao BIOVASC onde você logo será examinado. Duas novas visitas serão necessárias para realização dos exames.

1º dia) Pela manhã:

a) Exame de sangue (após 12 horas de jejum) – realizado no BIOVASC.

Será colhido sangue venoso para avaliação de hormônios, perfil lipídico e metabolismo.

Observação: Os pacientes receberão lanche após realização dos exames que necessitem de jejum prévio.

b) Mesma manhã: Exames da microcirculação (aproveitando o estado de jejum) - realizados no Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (BIOVASC-UERJ (Endereço: Pavilhão Reitor Haroldo Lisboa da Cunha, térreo. Rua São Francisco Xavier 524, Maracanã) – duração dos exames aproximada: 75 minutos.

Pletismografia de oclusão venosa – medição do fluxo de sangue da artéria braquial do braço esquerdo com uso de manguitos de pressão e uso de nitroglicerina sublingual.

Videocapilaroscopia do leito periungueal – Exame com microscópio dos vasos sanguíneos do quarto dedo da mão esquerda na região da cutícula.

2º dia) Exame de Densitometria de Composição Corporal

Período do dia a critério da agenda do Laboratório LIAN e não há um preparo especial; é conveniente um jejum de 04 horas.

3. BENEFÍCIOS E RISCOS POTENCIAIS

Alguns efeitos adversos, embora pouco frequentes, são descritos durante a realização de alguns exames:

Pletismografia de Oclusão Venosa – a colocação de nitroglicerina sublingual pode causar dores de cabeça e hipotensão arterial.

Observação: Os pacientes serão acompanhados durante os exames de Pletismografia por equipe composta por médico e técnico de Enfermagem para atendimento de intercorrências, se ocorrerem.

O exame de Densitometria, que emite raios X, possui nível de radiação menor que uma radiografia de tórax.

4. DESCONTINUAÇÃO VOLUNTÁRIA DO ESTUDO

Você poderá se recusar a participar do projeto, e mesmo que decida participar, você poderá se retirar do experimento no momento que assim desejar sem ser obrigado a dar maiores explicações. Isto não afetará nem o tratamento, nem a relação médico paciente com seu médico. O médico também poderá lhe retirar do acompanhamento se for para benefício de sua saúde.

5. PROTEÇÃO DOS PACIENTES E ÉTICA

Este estudo será realizado de acordo com os princípios estabelecidos na Declaração de Helsinki e emendas subsequentes (2000) e de acordo com as Boas Práticas Médicas (ICH/E6). O protocolo do estudo já foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

6. RESULTADOS DOS EXAMES E ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

Os pacientes portadores de obesidade (com índice de massa corpórea a partir de 30), selecionados para este estudo, serão encaminhados para e receberão acompanhamento clínico no ambulatório de Obesidade da Policlínica Piquet Carneiro da UERJ. Lá poderão se beneficiar de acompanhamento médico, nutricional, psicológico e até mesmo psiquiátrico se necessário for. Os pacientes magros e com sobrepeso, selecionados para este estudo serão encaminhados para os ambulatórios dos Postos de Saúde ou a seus médicos assistentes de origem, para acompanhamento clínico e de seu peso e serão orientados para prevenção da Obesidade.

Os resultados dos exames serão entregues assim que os mesmos estejam prontos como os de laboratório; quanto aos demais assim que são realizados dependerão do tão somente do exame em mãos, como por exemplo o de Densitometria.

7. CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade do estudo está garantida apenas pelo fato de que seu código como paciente (um número e iniciais) irá aparecer em todos os documentos escritos do estudo.

As informações coletadas serão processadas por computador e poderão ser checadas pelas autoridades de saúde.

Se você tiver qualquer dúvida sobre este estudo, por favor entre em contato com o pesquisador responsável pelo estudo, Dr. Alexandre Augustus Brito de Aragão (BIOVASC), no telefone (21) 2334 0703.

SEÇÃO DO INVESTIGADOR (para ser preenchida pelo investigador)

Nome:.....

Pessoa para Contato:.....Número do telefone:.....

Eu confirmo que tenha explicado o experimento em detalhes para o paciente. Eu informei a ele o formulário informativo e respondi todas as suas dúvidas relacionadas ao estudo.

Ass.:..... Data:

SEÇÃO DO PACIENTE (para ser preenchida pelo paciente)

Nome:.....

Endereço:.....

Eu recebi, li e entendi o formulário informativo para o estudo designado acima. Eu também recebi explicações adequadas sobre o estudo clínico, seus propósitos, riscos, meus direitos como paciente e o que terei de fazer e me submeter. Foram-me dadas todas as oportunidades de perguntar qualquer coisa antes de tomar qualquer decisão. Eu poderei necessitar de informações adicionais a qualquer momento do investigador. Eu sei que minha decisão de participar deste estudo só depende de mim mesmo, e que tenho o direito de mudar de idéia a qualquer momento durante o curso do estudo sem que isso venha afetar meu tratamento no futuro. Eu entendi que o experimento ou a minha participação nele podem ser interrompidas a qualquer momento pelo investigador.

Eu também entendi que o acesso a informações relevantes sobre meus dados como paciente podem ser requeridas como parte do estudo e que dados coletados durante o estudo poderão ser checados pelas autoridades de saúde e por representantes do patrocinador de acordo com a legislação vigente.

Estou ciente de que meu anonimato será preservado mesmo que o acesso aos dados coletados seja autorizado e de que todos os meus dados pessoais serão processados com a mais estrita confidencialidade. Os dados registrados durante o estudo serão processados por computador e eu entendo que terei o direito, caso queira, de acesso aos dados computadorizados.

Eu recebi uma cópia deste documento e fui informado que uma cópia será mantida confidencialmente pelo patrocinador do estudo. Sendo assim, eu dou meu consentimento para fazer parte deste estudo.

Assinatura:.....

Datado pelo paciente:.....

APÊNDICE B - *Folders* de divulgação da pesquisa



PESQUISA DE COMPOSIÇÃO CORPORAL GORDURA ABDOMINAL

Estamos realizando uma pesquisa a respeito de acúmulo de gordura abdominal (gordura nociva à saúde) através de Densitometria e outros exames.

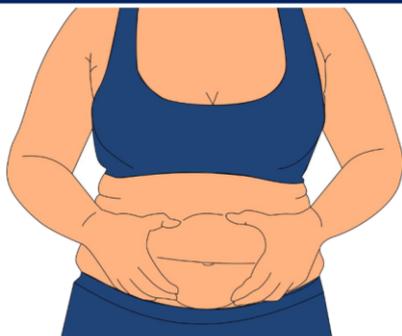
Se você tem de 18 a 50 anos de idade; homem ou mulher; não tem doenças graves; não é tabagista; portador(a) de sobrepeso ou obesidade; pode ser avaliado para ser selecionado.

Faça contato conosco no laboratório BIOVASC para maiores esclarecimentos Tel.: **2334-0703** (secretária Eliza) ou whatsapp tel: **969899411** (Vitória) e **985082504** (Denise) ou email: consultório_vilaisabel@hotmail.com
Rua São Francisco Xavier 524; pavilhão Haroldo Lisboa da Cunha; laboratório BIOVASC-UERJ.



PESQUISA COMPOSIÇÃO CORPORAL GORDURA ABDOMINAL

FAÇA SEU EXAME DE DENSITOMETRIA!



VOCÊ PODE SER UM VOLUNTÁRIO(A)!

- Você está acima do peso?
- Você tem entre 18 e 50 anos de idade?
- Você **NÃO** tem doenças graves?
- Você **NÃO** é fumante?

FALE CONOSCO!

Laboratório BIOVASC-UERJ: Rua São Francisco Xavier 524; pavilhão Haroldo Lisboa da Cunha. Telefone: **2334-0703** (secretária Eliza)
WhatsApp: **969899411** (Vitória) e **985082504** (Denise)
E-mail: consultório_vilaisabel@hotmail.com

ANEXO A – Aprovação do comitê de ética da UERJ

UERJ - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO;



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação da análise de composição corporal por Densitometria com métodos de análise da microcirculação e citocinas inflamatórias

Pesquisador: Alexandre Augustus Brito De Aragão

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63991616.5.0000.5282

Instituição Proponente: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.930.528

Apresentação do Projeto:

A obesidade, doença crônica que afeta milhões de pessoas em todo mundo, tem grande impacto na saúde pública de diversos países, principalmente pelas co-morbidades a ela associadas. A adiposidade visceral é responsável por um estado metabólico deletério que propicia inúmeras alterações indutoras de estado inflamatório de baixo grau. A existência da disfunção endotelial é condição primordial para o início do processo aterosclerótico envolvido na morbidade cardiovascular. A pesquisa a ser realizada tem como objetivos: (1). Identificar a adiposidade visceral através do estudo de Composição Corporal por Densitômetro, em níveis de Índice de Massa Corpórea (IMC), desde o normal até a Obesidade grau II; (2). Compará-los aos achados da Pletismografia de Oclusão Venosa (POV) e Videocapilaroscopia do leito periungueal (VCP) para identificar presença de disfunção endotelial e (3). Mensurar as citocinas inflamatórias nestes indivíduos para identificar estado inflamatório. Material e métodos: Serão selecionados indivíduos de 20 a 50 anos de idade de ambos os sexos, com IMC: normal, sobrepeso, Obesidade grau I e Obesidade grau II que serão avaliados quanto à adiposidade visceral pelo Densitômetro iDXA dotado do software CoreScan, capaz de discriminar este tipo de adiposidade. Serão excluídos indivíduos com doenças crônicas ou quaisquer condições que impliquem em alterações do estado inflamatório.

Endereço: Rua São Francisco Xavier 524, BL E 3ºand. SI 3018
Bairro: Maracanã **CEP:** 20.559-900
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2334-2180 **Fax:** (21)2334-2180 **E-mail:** etica@uerj.br

UERJ - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO;



Continuação do Parecer: 1.930.528

Resultados esperados: através da identificação dos indivíduos com aumento da adiposidade visceral, reconhecidos pelo estudo de Composição Corporal por Densitômetro, esperamos demonstrar que, mesmo ainda sem o aumento do IMC, há comprometimento precoce da função endotelial e alterações nos níveis de citocinas inflamatórias.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar quais pontos de corte das medidas por Densitometria da gordura visceral se correlacionam aos parâmetros de disfunção endotelial analisada por Videocapilaroscopia do Leito Periungueal (VCP) e Pletismografia de Oclusão Venosa (POV). Verificar a associação das citocinas inflamatórias (IL -6, TNF , endotelina, sICAM-1 e sVCAM-1) além de níveis séricos de Leptina e Adiponectina com a Densitometria e a Microcirculação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Alguns efeitos adversos, embora pouco frequentes, são descritos durante a realização de alguns Exames: Pletismografia de Oclusão Venosa – a colocação de nitroglicerina sublingual pode causar dores de cabeça e hipotensão arterial. Observação: Os pacientes serão acompanhados durante os exames de Pletismografia por equipe composta por médico e técnico de Enfermagem para atendimento de intercorrências, se ocorrerem. O exame de Densitometria, que emite raios X, possui nível de radiação menor que uma radiografia de tórax.

Como benefícios: Obter diagnóstico precoce de disfunção endotelial através de estudo não invasivo pela análise da gordura visceral por Densitometria. Gerando benefício no diagnóstico, na prevenção da aterosclerose e consequentemente da doença cardiovascular

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem delineada, com larga fundamentação e apresentando ampla bibliografia. Excelente fundamento teórico e critérios de inclusão e exclusão bem delimitados. Observância de cuidados com os indivíduos que participarão do estudo. Metodologia de análise de dados bem completa. Tamanho amostral de 120 indivíduos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estão em total concordância com as recomendações vigentes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ante o exposto, a COEP deliberou pela aprovação do projeto, visto que não foram observadas implicações éticas que impeçam a realização do mesmo.

Endereço: Rua São Francisco Xavier 524, BL E 3ºand. SI 3018
Bairro: Maracanã **CEP:** 20.559-900
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2334-2180 **Fax:** (21)2334-2180 **E-mail:** etica@uerj.br

UERJ - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO;



Continuação do Parecer: 1.930.528

Considerações Finais a critério do CEP:

Faz-se necessário apresentar Relatório Anual - previsto para fevereiro de 2018. A COEP deverá ser informada de fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo, devendo o pesquisador apresentar justificativa, caso o projeto venha a ser interrompido e/ou os resultados não sejam publicados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_841433.pdf	21/12/2016 12:37:30		Aceito
Folha de Rosto	Scan_da_folha_de_rosto_assinada.pdf	21/12/2016 12:34:18	Alexandre Augustus Brito De Aragão	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_OBESIDADE_PB.doc	21/12/2016 12:02:52	Alexandre Augustus Brito De Aragão	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_BROCHURA_PB_171216.docx	18/12/2016 21:26:09	ALEXANDRE AUGUSTUS BRITO DE ARAGÃO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_LIAN_Alexandre_Augustus.pdf	17/12/2016 16:18:56	ALEXANDRE AUGUSTUS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_da_pesquisa_BIOVASC.pdf	17/12/2016 16:18:13	ALEXANDRE AUGUSTUS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

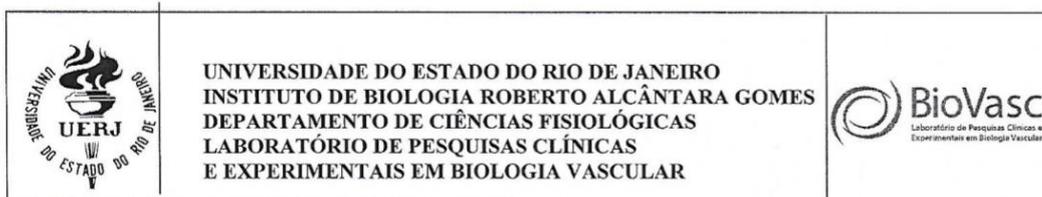
RIO DE JANEIRO, 17 de Fevereiro de 2017

Assinado por:

**Patricia Fernandes Campos de Moraes
(Coordenador)**

Endereço: Rua São Francisco Xavier 524, BL E 3ºand. SI 3018
Bairro: Maracanã **CEP:** 20.559-900
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2334-2180 **Fax:** (21)2334-2180 **E-mail:** etica@uerj.br

ANEXO B – Autorização de campo da pesquisa no BIOVASC



Rio de Janeiro, 14 de dezembro de 2016.

DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins, que concordamos em disponibilizar os setores Pletismografia e Videocapilaroscopia desta Instituição, para o desenvolvimento das atividades referentes ao Projeto de Pesquisa, intitulado: **Comparação da análise de composição corporal por Densitometria com os métodos de análise da microcirculação e citocinas inflamatórias. Estudo transversal**, do pesquisador **Alexandre Augustus Brito de Aragão** sob responsabilidade da Professora Eliete Bouskela do Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental FISCLINEX/UERJ, pelo período previsto no referido projeto.



Daniel Alexandre Bottino

Professor Associado

Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular

Departamento de Ciências Fisiológicas

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rua São Francisco Xavier, 524 - Pavilhão Reitor Haroldo Lisboa da Cunha - Térreo - Sala 104 - Rio de Janeiro/RJ CEP 20550-013 Telefone: 55-21-2334-0703- 55-21-2334-0705 – 55-21-2334-0696
 - FAX: 55-21-2334-0692 - E-mail: lab.biovasc@gmail.com

ANEXO C – Autorização de campo da pesquisa no LIAN



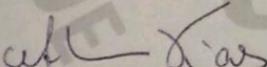
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO
LABORATÓRIO INTERDISCIPLINAR DE
AVALIAÇÃO NUTRICIONAL



Rio de Janeiro, 16 de dezembro de 2016.

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins, que concordamos em disponibilizar o Laboratório de Avaliação Nutricional Intradisciplinar desta instituição para o desenvolvimento das atividades referentes ao Projeto de Pesquisa, intitulado: **Comparação da Análise de composição corporal por Densitometria com os métodos de análise de microcirculação e citocinas inflamatórias**. Estudo Transversal, do pesquisador Alexandre Augustus Brito de Aragão sob responsabilidade da professora Eliete Bouskela do Programa de Pós Graduação em Fisipatologia Clínica e Experimental FISCLINEX/UERJ, pelo período previsto no referido projeto.


Alessandra Silva Dias de Oliveira
Professora Adjunta
Laboratório Interdisciplinar de Avaliação Nutricional
Departamento de Nutrição Social
Instituto de Nutrição
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rua São Francisco Xavier, 524 – Pavilhão João Lira Filho – 12º Andar – Bloco F, sala 12136. Rio de Janeiro / RJ. CEP 20550-013 Tel: (21) 23340063 – E-mail: laboratoriolan@yahoo.com.br