Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Fabiano Marcel Serfaty

Associação de gordura visceral e ectópica com doença coronária em pacientes com obesidade e sobrepeso sem síndrome metabólica

Rio de Janeiro
2022

Fabiano Marcel Serfaty

Associação de gordura visceral e ectópica com doença coronária em pacientes com obesidade e sobrepeso sem síndrome metabólica

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

Orientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

S483 Serfaty, Fabiano Marcel.
Associação de gordura visceral e ectópica com doença coronária em pacientes com obesidade e sobrepeso sem síndrome metabólica / Fabiano Marcel Serfaty – 2022.
72 f.

Orientador: Mario Fritsch Toros Neves.
Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Obesidade – Fisiopatologia – Teses. 2. Sobrepeso – Fisiopatologia – Teses. 3. Coronariopatia – Teses. 4. Tecido adiposo – Teses. 5. Gordura intra-abdominal – Teses. I. Neves, Mario Fritsch Toros. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616-056.52:616.132.2

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

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

_____ _____

Assinatura Data

Fabiano Marcel Serfaty

Associação de gordura visceral e ectópica com doença coronária em pacientes com obesidade e sobrepeso sem síndrome metabólica

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

Aprovada em 20 de dezembro de 2022.

Banca Examinadora:

_____

Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves (Orientador)

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

_____

Prof. Dr. Wille Oigman

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

_____

Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

_____

Prof.ª Dra. Rosita Gomes Fontes

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

_____

Prof. Dr. Lucio Vilar Rabelo Filho

Universidade Federal de Pernambuco

Rio de Janeiro

2022

AGRADECIMENTOS

Baruch Hashem. Agradeço a D”US por tudo e cada segundo de todos os momentos maravilhosos e milagrosos que estão acontecendo, aconteceram, que acontecerão na minha vida e por este momento tão especial, esperado e mágico. Obrigado por tudo.

Obrigado mãe e pai. Amo vocês mais que tudo nessa vida, vocês são minha razão de tudo, por vocês eu vivo e para ver vocês felizes dou tudo de mim. Vocês me ensinam todos os dias que mais importante que ser bom médico, é ser Mentsch, ou seja, ser “humano”, a ter valores que não tem “preço”. Aprendi com vocês a sempre sentir a dor do outro, sentir empatia sofrimento alheio e a amar os outros como a ti a mesmo. Devo tudo a vocês, tudo o que faço é para ver vocês felizes. Este Doutorado é dedicado 100% para vocês! Obrigado hoje, sempre e para sempre.

Agradeço a minha avó por me ensinar a sorrir para vida, porque sorrindo para ela, ela irá sorrir para gente. Agradeço as minhas amadas irmãs por serem amor puro, sempre estarem ao meu lado e serem minhas grandes amigas.

Devo toda minha gratidão e admiração ao meu orientador Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves. Sinto que as palavras são poucas para expressar o tamanho do meu sentimento de gratidão. Você consegue ser um pouco de pai, amigo, irmão, aquele que fez cada momento valer a pena, aquele que não me deixou desistir, que acreditou em mim quando eu mesmo duvidei, aquele que faz das situações mais amargas as mais doces, porque você é dono do coração mais puro e doce. Minha gratidão eterna por você. Espero que o pós-doutorado seja nosso próximo capítulo dessa história tão especial.

Ao meu amado professor Dr. Wille Oigman, obrigado por cuidar de mim, se preocupar sempre com todos os detalhes e me ajudar tanto para que esse momento tão especial pudesse acontecer. Você faz parte de verdade da minha família e que seja assim para sempre.

A Dra. Luciana Belém, minha amiga e parceira dedicada, que acreditou em mim para juntos montarmos o primeiro protocolo de avaliação de composição corporal por Ressonância Magnética do Brasil e talvez do mundo. Há 3 anos nos falamos todos os dias, pesquisando e aprimorando diariamente nosso protocolo. Obrigado, Lu, por acreditar em mim e acreditar no nosso projeto, que está apenas começando, porque o pós-doutorado será o nosso próximo passo juntos. Você foi a grande responsável por este lindo e pioneiro protocolo.

Agradeço a Michelle Rabello da Cunha, que de maneira dedicada me ajudou a concretizar essa etapa final do doutorado. Seu carinho e sua generosidade comigo ficarão guardados para sempre na minha memória.

Agradeço a Monica Ferreira Bispo Sampaio, a nossa grande fonte de luz, amor e alegria da FCM-UERJ, que nunca me deixou desanimar e desistir, tenha certeza que sua força foi fundamental para que eu pudesse chegar até este momento tão esperado. Agradeço também a Eloá Vasques Nascimento e a Tainã Nogueira Guarani por serem tão amigas, companheiras e parceiras nessa luta para chegar a este momento. A alegria e o carinho diário de vocês todas torna cada segundo mais especial na FCM-UERJ.

Faço questão de fazer um agradecimento especial a Fernanda Rodrigues de Araújo e ao João Paulo da Costa Cavalcante, que me ajudaram muito e se preocuparem comigo. Nada mais justo que reconhecer o trabalho que vocês fazem com tanto amor e empatia.

A Dra Alice Brandão, minha amiga, que me apresentou a Dra Luciana Belém, acreditou no nosso projeto e me abriu as portas para que pudéssemos seguir em frente. A incansável Dra. Eliane Chaves, amiga para todas as horas sempre pronta e presente para ajudar. Sortudos são aqueles que te conhecem e podem ter sua amizade.

Aos pacientes, por participarem do nosso trabalho, devo meu respeito e gratidão a vocês.

RESUMO

SERFATY, Fabiano Marcel. Associação de gordura visceral e ectópica com doença coronária em pacientes com obesidade e sobrepeso sem síndrome metabólica. 2022. 72 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

A obesidade/sobrepeso é uma pandemia mundial, doença inflamatória crônica e multifatorial que afeta pacientes de todas as idades e rendas em todo o mundo. As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo. A angiotomografia de coronárias com a avaliação do escore de cálcio é um método de imagem não invasivo confiável para a identificação de doença arterial coronária (DAC) e estratificação de risco cardiovascular. A avaliação da composição corporal realizada através da ressonância magnética (RM) vem ganhando mais atenção para estratificação de risco cardiovascular e pode auxiliar substancialmente a abordagem destes pacientes. O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação da composição corporal com a DAC subclínica em pacientes com obesidade e sobrepeso sem critérios para síndrome metabólica. Estudo transversal realizado em indivíduos entre 40 e 75 anos, com índice de massa corporal ≥ 25 e < 40 kg/m², sem síndrome metabólica. Os participantes foram submetidos a exame clínico, laboratorial, angiotomografia de coronárias e RM para avaliação de composição corporal. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença (DAC+, n=10) ou ausência (DAC-, n=14) de alterações na angiotomografia coronária, sendo 67% do sexo feminino (n=16), e média de idade de 54 anos para as mulheres e 47 anos para os homens. O grupo DAC+ apresentou níveis séricos significativamente maiores de desidrogenase láctica (LDH, 177 (164 – 220) vs 360 (192 – 403), p=0,013) e de homocisteína (12 (10 – 14) vs 18 (13 – 22), p=0,004). A LDH apresentou correlação com insulina (r=0,52, p=0,009), HOMA-IR (r=0,44, p=0,031) e com a gordura muscular paraespinhal por RM (r=0,72, p<0,001), que permaneceram significativas mesmo após ajuste para sexo e idade. O percentual de gordura muscular paraespinhal avaliada por proton density fat fraction (PDFF) por RM foi significativamente maior no grupo DAC+ (6,8 ± 0,5 vs 10,0 ± 1,0, p=0,010). Em conclusão, este estudo demonstrou que a mioesteatose e maiores níveis séricos de LDH e homocisteína foram associados com DAC subclínica em indivíduos com sobrepeso/obesidade sem síndrome metabólica. Desta forma, os achados sugerem o potencial da utilização da angiotomografia coronária, parâmetros bioquímicos e da RM para melhor avaliação do risco cardiovascular nesta população.

Palavras-chave: Obesidade. Sobrepeso. Doença coronária. Mioesteatose. Angiotomografia coronária. Gordura visceral.

ABSTRACT

SERFATY, Fabiano Marcel. Association of visceral and ectopic fat with coronary disease in obese and overweight patients without metabolic syndrome. 2022. 72 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Obesity/overweight is the main current global epidemic, a multifactorial inflammatory chronic disease that affects patients of all ages worldwide. Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. Coronary computed tomography angiography is a non-invasive method for assessment of coronary artery disease (CAD) and cardiovascular risk. The assessment of body composition performed through magnetic resonance imaging is gaining more attention for cardiovascular risk stratification and can substantially improve the approach of these patients. The objective of this study was to evaluate the association of body composition with subclinical CAD in patients with obesity and overweight without metabolic syndrome. This was a cross-sectional study carried out in individuals between 40 and 75 years old, with body mass index ≥ 25 and 40 kg/m², without metabolic syndrome. The participants were submitted to a clinical exam, laboratory tests, coronary computed tomography angiography and magnetic resonance imaging to assess body composition. The patients were divided into two groups according to the presence (CAD+, n=10) or absence (CAD-, n=14) of coronary artery disease, being 67% female (n=16), average age of 54 years for women and 47 years for men. The CAD+ group had significantly higher serum levels of lactic dehydrogenase (LDH, 177 (164 – 220) vs 360 (192 – 403), p=0.013) and homocysteine (12 (10 – 14) vs 18 (13 – 22), p=0.004). LDH was correlated with insulin (r=0.52, p=0.009), HOMA-IR (r=0.44, p=0.031) and with paraspinal muscle fat by magnetic resonance imaging (r=0.72, p<0.001), which remained statistically significant even after adjusting for gender and age. The percentage of paraspinal muscle fat assessed by proton density fat fraction (PDFF) measured by magnetic resonance imaging was significantly higher in the CAD+ group (6.8 ± 0.5 vs 10.0 ± 1.0, p=0.010). In conclusion, this study demonstrated that myosteatosis and higher serum levels of LDH and homocysteine were associated with subclinical CAD in overweight/obese individuals without metabolic syndrome. Thus, the findings suggest the potential of using coronary computed tomography angiography, laboratory tests and magnetic resonance imaging parameters for better risk assessment of cardiovascular disease in this population.

Keywords: Obesity. Overweight. Coronary artery disease. Myosteatosis. Coronary Computed Tomography Angiography. Visceral fat.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Depósitos de gordura na obesidade no tecido adiposo subcutâneo (SAT) e no tecido adiposo visceral (VAT)..... 22

Figura 2 – Compartimentos de gordura corporal..... 24

Figura 3 – Angiotomografia de artérias coronárias normal (A) e com estenoses segmentares (B)..... 38

Figura 4 – Imagens de ressonância magnética com segmentação manual da área do músculo esquelético (SMA, em vermelho), do tecido adiposo visceral (VAT, em azul) e do tecido adiposo subcutâneo (SAT, em verde), realizada preferencialmente na sequência ponderada em T2 no corte axial..... 40

Figura 5 – Três regiões de interesse (ROIs) desenhadas sobre os segmentos hepáticos IV, VIII e VII para determinação da proton density fat fraction (PDFF) na imagem de ressonância magnética..... 41

Figura 6 – Regiões de interesse (ROIs) desenhadas sobre a cabeça do pâncreas (à esquerda) e sobre corpo e cauda do pâncreas (à direita) para determinação da proton density fat fraction (PDFF) na imagem de ressonância magnética..... 42

Figura 7 – Identificação da gordura na musculatura esquelética paravertebral para determinação da proton density fat fraction (PDFF) na imagem de ressonância magnética..... 43

Figura 8 – Elastografia hepática por ressonância magnética..... 44

Figura 9 – Correlação do percentual de gordura muscular paraespinhal por Ressonância Magnética (RM) com a desidrogenase láctica sérica, na população estudada. 50

Figura 10 – Correlação do percentual de gordura por Bioimpedância com a desidrogenase láctica sérica, na população estudada. 50

Figura 11 – Correlação do HOMA-IR com a desidrogenase láctica sérica, na população estudada. 51

Figura 12 – Correlação da insulina plasmática com a desidrogenase láctica sérica, na população estudada. 51

Figura 13 – Correlação do Escore de Risco de Framingham com a homocisteína sérica, na população estudada. 52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variáveis clínicas e antropométricas de acordo com a presença ou não de doença arterial coronária (DAC)..... 46

Tabela 2 – Variáveis bioquímicas de acordo com a presença ou não de doença arterial coronária (DAC)..... 47

Tabela 3 – Variáveis da Angiografia Coronária por Tomografia Computadorizada e da Imagem por Ressonância Magnética..... 48

Tabela 4 – Correlações do percentual de gordura obtido por bioimpedância elétrica com variáveis antropométricas e escores da angiotomografia coronária, divididas por sexo..... 49

Tabela 5 - Correlações da homocisteína sérica com variáveis de adiposidade obtidas por ressonância magnética, divididas por sexo..... 49

Tabela 6 – Regressão linear múltipla de diferentes modelos utilizando a desidrogenase láctica (LDH) sérica como variável dependente ajustado para idade e sexo..... 52

Tabela 7 – Regressão linear múltipla utilizando a homocisteína sérica como variável dependente ajustado para idade e sexo..... 53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente vascular cerebral
BIA	Bioimpedância elétrica
CC	Circunferência de cintura
CCTA	Angiotomografia de artérias coronárias
CHAMA	Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas
COVID-19	Doença do coronavírus
CQ	Circunferência quadril
DAC	Doença Arterial Coronária
FC	Frequência cardíaca
GRE	Gradiente eco
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade-colesterol
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment – Insulin resistance
HOMA-β	Homeostatic Model Assessment - beta cells function
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAP	Índice aterogênico do plasma
IAV	Índice de Adiposidade Visceral
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
LDH	Desidrogenase láctica
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade-colesterol
MCP1	Proteína quimiotática para monócitos
MTHFR	Enzima metileno tetraidrofolato redutase
NAFLD	Doença hepática gordurosa não alcoólica
NASH	Esteatoepatite não alcoólica
NCEP-ATP-III	National cholesterol education program - adult treatment panel iii
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica

PAI-1	Inibidor do ativador de plasminogênio
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C-reativa
PDFF	Proton density fat fraction
PP	Pressão de pulso
RCE	Relação cintura-estatura
RM	Ressonância magnética
ROI	Região de interesse
SIS	Segment involvement score
SMA	Área do músculo esquelético
SMI	Índice de músculo esquelético
SSS	Segment stenosis score
SAT	Tecido adiposo subcutâneo
VAT	Tecido adiposo visceral
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TG	Triglicerídeo
TNFα	Fator de necrose tumoral-alfa
TyG	Índice triglicerídeo glicose
UCP1	Uncoupling protein-1

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Percentual
kg/m²	Quilograma por metro quadrado
<	Menor
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
>	Maior
±	Mais ou menos
-	Menos
x	Vezes
/	Dividido
®	Marca registrada
β	Beta
bpm	Batimento por minuto
µUI/mL	Microunidades internacionais por mililitro
µL	Microlitro
cm	Centímetro
h	Hora
Hz	Hertz
kcal/dia	Quilocaloria por dia
kg	Quilograma
kPa	Kilopascal
mm	Milímetro
m²	Metro ao quadrado
min	Minuto
mg/dL	Miligrama por decilitro
ml	Mililitro
mmHg	Milímetro de mercúrio
mmol/L	Milimol por litro
UI/L	Unidades internacionais por litro
vs	Versus

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	**REVISÃO DA LITERATURA**	15
1.1	**Obesidade**	15
1.1.1	Definição de obesidade	16
1.1.2	Índice de massa corporal (IMC)	16
1.1.3	Limitações da utilização Índice de Massa Corporal	17
1.1.4	Circunferência abdominal	17
1.2	**Obesidade, sobrepeso e doença arterial coronária**	18
1.2.1	Estratificação cardiovascular.	19
1.2.2	Angiotomografia de coronárias..	19
1.3	**Distribuição gordura corporal**	20
1.3.1	Gordura visceral	23
1.3.2	Gordura ectópica	25
1.3.3	Esteatose hepática	25
1.3.4	Esteatose pancreática	27
1.3.5	Mioesteatose.	28
2	**OBJETIVOS**	30
2.1	**Objetivo Geral**	30
2.2	**Objetivos Específicos**	30
3	**MÉTODOS**	31
3.1	**Casuística**	31
3.1.1	Critérios de inclusão	31
3.1.2	Critérios de exclusão	31
3.2	**Questões éticas**	32
3.3	**Desenho do estudo**	32
3.4	**Procedimentos**	33
3.4.1	Avaliação das características demográficas, clínicas e estilo de vida	33
3.4.2	Pressão arterial	33
3.4.3	Avaliação Nutricional	34
3.4.3.1	Antropometria	34

3.4.3.2 Índice de Adiposidade Visceral (IAV)..... 34
3.4.3.3 Bioimpedância elétrica..... 34
3.4.4 Avaliação laboratorial..... 35
3.4.5 Risco cardiovascular e idade vascular pelo escore de risco de Framingham..... 36
3.4.6 Angiotomografia de artérias coronárias (CCTA)..... 36
3.4.7 Análise de imagem de ressonância magnética..... 38
3.4.7.1 Parâmetros de Composição Corporal..... 39
3.4.7.2 PDFF-fígado..... 40
3.4.7.3 PDFF-pâncreas..... 42
3.4.7.4 PDFF-músculo esquelético..... 42
3.4.7.5 Rigidez hepática..... 43
3.5 **Análises estatísticas**..... 44
4 **RESULTADOS**..... 45
5 **DISCUSSÃO**..... 54
CONCLUSÃO..... 61
REFERÊNCIAS 62
APÊNDICE – Artigo publicado..... 68
ANEXO - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto 69

INTRODUÇÃO

A obesidade/sobrepeso é uma pandemia mundial, um dos principais problemas de saúde pública vigente nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, uma doença inflamatória crônica e multifatorial, que afeta pacientes de todas as idades e rendas em todo o mundo.[1] O termo *overfat* (excesso de gordura) é relativamente novo e refere-se a um acúmulo de excesso de gordura corporal que se torna suficiente para prejudicar a saúde de cada paciente. Estima-se que a pandemia global de *overfat* atinja 62 a 76% da população total mundial.[2]

Os dados brasileiros em relação ao tema são escassos, mas nos Estados Unidos da América (EUA), aproximadamente 91% dos adultos e 69% das crianças apresentam *overfat*. O *overfat* ou excesso de gordura corporal está associado ao aumento da mortalidade e do risco de desenvolvimento de diversas doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, a maioria dos cânceres e doenças neurodegenerativas. [3]

Para combater a morbimortalidade do excesso de peso corporal a abordagem e o diagnóstico precoce são fundamentais no contexto atual da medicina. A estratificação de risco cardiovascular de indivíduos obesos é muito útil, na prática clínica, para identificar os pacientes de alto risco, melhorando as estratégias de prevenção e de tratamento.

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo, incluindo o Brasil e a doença arterial coronária (DAC) é a causa mais prevalente e a maior causa de mortalidade entre todas as doenças cardiovasculares. [1] A morte súbita cardíaca é a mais comum e frequentemente a primeira manifestação de doença cardíaca coronária e é responsável por aproximadamente 50% da mortalidade por doença cardiovascular. A angiotomografia de coronárias com a avaliação do escore de cálcio é um método de imagem não invasivo confiável para a identificação de DAC e estratificação de risco cardiovascular. [4]

A avaliação da composição corporal realizada através da ressonância magnética (RM) vem ganhando mais atenção para estratificação de risco cardiovascular e pode auxiliar substancialmente a abordagem destes pacientes. A RM é melhor método não invasivo para avaliação de tecidos moles, capaz de oferecer melhor segmentação e visualização da gordura e dos músculos. [5]

1 **REVISÃO DA LITERATURA**

1.1 **Obesidade**

A pandemia global da obesidade e de sobrepeso é um problema grave de saúde pública em expansão. As taxas de obesidade quase triplicaram desde 1975 e aumentaram quase cinco vezes entre crianças e adolescentes. As taxas de sobrepeso e obesidade continuam a crescer em adultos e crianças. Atualmente há mais indivíduos obesos, que abaixo do peso em todas as regiões do mundo, exceto na África Subsaariana e na Ásia. O excesso de peso e a obesidade estão ligados a mais mortes em todo o mundo que a desnutrição. Antes considerados um problema apenas em países de alta renda, o sobrepeso e a obesidade estão aumentando dramaticamente em países de baixa e média renda, particularmente em ambientes urbanos. A maioria das crianças com obesidade ou sobrepeso vive em países em desenvolvimento, onde a taxa de aumento foi mais de 30% maior do que a dos países desenvolvidos. [6]

Um estudo publicado em 2017 realizado com dados de 195 países relatou, que os problemas de saúde resultantes do excesso de peso afetam mais de 2 bilhões de pessoas, cerca de 30% da população mundial, que entre os 20 países mais populosos, o maior nível de obesidade adulta foi relatado no Egito e o maior nível de obesidade infantil nos Estados Unidos. O mesmo estudo também demonstrou que em muitos países, as taxas de obesidade entre as crianças estão aumentando mais rapidamente do que as taxas de obesidade em adultos, particularmente na China e na Índia, o país que apresentou o maior número de crianças obesas.[7]

Outro achado alarmante relatado, foi o aumento de cerca de três vezes da obesidade observada em adultos jovens nos países em desenvolvimento, como o Brasil e a Indonésia. Além disso, mais de 50% dos indivíduos obesos do mundo vivem em 10 países (listados em ordem de número de indivíduos obesos): EUA, China, Índia, Rússia, Brasil, México, Egito, Alemanha, Paquistão e Indonésia. De acordo com os dados desta publicação, em 2015, o índice de massa corporal (IMC) elevado contribuiu para cerca de 4 milhões de mortes e cerca de 70% das mortes relacionadas ao IMC elevado ocorreram devido às doenças cardiovasculares, sendo mais de 60% destas mortes entre pessoas obesas.[7]

Outro ponto importante para ser levado em consideração com base em um estudo realizado pelo McKinsey Global Institute, o custo referente aos gastos relacionados à

obesidade representa 2,8% do produto interno bruto global, cerca de três trilhões de dólares. Custo quase equivalente ao impacto global do tabagismo ou da violência armada, da guerra e do terrorismo. Se a prevalência da obesidade continuar aumentando no ritmo atual, quase metade da população adulta mundial estará com excesso de peso ou obesidade até 2030. [8]

1.1.1 Definição de obesidade

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é uma condição médica na qual se tem acúmulo de tecido adiposo em excesso, o que pode gerar impacto negativo na saúde do indivíduo, levando à redução da esperança de vida e ao aumento dos problemas de saúde. A maneira mais utilizada para se avaliar e definir o grau de obesidade é por meio da avaliação do IMC, embora este não seja sensível à composição e à distribuição de gordura. [9]

1.1.2 Índice de massa corporal (IMC)

O IMC é calculado pela divisão do peso em quilograma pela altura em metros elevada ao quadrado (kg/m²). As classificações para os níveis de IMC adotadas pela OMS e pelo *National Institutes of Health* (NIH) dos EUA para indivíduos caucasianos, hispânicos e negros são:[9,10]

a) Baixo peso: <18,5 kg/m^2;
b) Peso normal: ≥ 18,5 a 24,9 kg/m^2;
c) Sobrepeso: ≥25,0 a 29,9 kg/m^2;
d) Obesidade: ≥ 30 kg/m^2;
e) Obesidade Grau I: 30,0 a 34,9 kg/m^2;
f) Obesidade Grau II: 35,0 a 39,9 kg/m^2;
g) Obesidade Grau III: ≥40 kg/m^2.

1.1.3 Limitações da utilização Índice de Massa Corporal

O IMC apresenta importantes limitações, podendo superestimar o grau de obesidade em indivíduos com grande massa muscular. Os idosos, por sua vez, tendem a ter menor densidade óssea, maior risco de sarcopenia e massa corporal magra reduzida, portanto, podem pesar menos que os adultos mais jovens da mesma altura. No idoso, o IMC normal varia de > 22 a < 27kg/m². Além disso, existem variações na composição corporal entre diferentes grupos populacionais. Os negros, por exemplo, apresentam maior densidade corporal e massa magra em comparação com os brancos. Já em populações asiáticas, para que se tenha a redução do risco de eventos cardiovasculares é necessário que os níveis de IMC estejam no limite inferior da normalidade. Por outro lado, a obesidade de peso normal, definida como a combinação de IMC normal e alto teor de gordura corporal, está associada ao aumento do risco de mortalidade por uma série de causas. [10]

O IMC é um parâmetro que apresenta importantes limitações na previsão da mortalidade e cardiovascular e não reflete, de fato, o conteúdo real de gordura corporal, causando erros no diagnóstico de sobrepeso e da obesidade. Nos últimos anos, vários estudos demonstraram que outros índices de avaliação da adiposidade, quando comparados ao IMC, têm sido cada vez mais associados a melhor estratificação de risco cardiovascular e um maior risco cardiometabólico dos pacientes.[11,12]

1.1.4 Circunferência abdominal

A circunferência abdominal é um parâmetro antropométrico que gera informações as quais o IMC não é capaz fornecer. Segundo recomendações da OMS, a medida da circunferência deve ser aferida na região mais estreita do abdome ou no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca. Ela deve ser medida com uma fita flexível colocada em plano horizontal. Os pacientes com obesidade abdominal, também chamada de adiposidade central, obesidade visceral ou androide, apresentam maior risco de desenvolver diabetes, doenças cardíacas, câncer, apneia obstrutiva do sono, acidente vascular cerebral (AVC), hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD).[12]

O diagnóstico da obesidade abdominal é de extrema importância na estratificação de risco cardiovascular, por isso é fundamental associar a medida da circunferência abdominal ao IMC durante exame físico na prática clínica. A técnica é simples, fácil de executar, além de ser de baixo custo, e de demostrar uma boa associação com a adiposidade visceral. [12–14]

Cabe ressaltar, que existe, uma variabilidade étnica nos valores da circunferência da cintura que preveem um risco cardiovascular aumentado. Por exemplo, os japoneses americanos e índios do sul da Ásia têm maior gordura total e gordura visceral, por isso podem apresentar maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 para o mesmo nível IMC que os brancos. Em mulheres asiáticas, uma circunferência da abdominal ≥80 cm e em homens asiáticos um valor ≥ 90 cm são considerados anormais. [15,16]

De acordo com o *National Cholesterol Education Program* (NCEP) /*Adult Treatment Panel* III (ATP-III), os valores de ponto de corte específicos para sexos associados ao aumento do risco cardiovascular são: ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres. A *International Diabetes Federation* (IDF), considera a obesidade abdominal como critério diagnóstico para síndrome metabólica de acordo com a seguinte classificação: [17]

a) homens brancos de origem europeia e negros: ≥ 94 cm;
b) homens sul-asiáticos, ameríndios, chineses e japoneses: ≥ 90 cm;
c) mulheres brancas de origem europeia, negras, sul-asiáticas, ameríndias, chinesas e japonesas ≥ 80 cm.

1.2 **Obesidade, sobrepeso e doença arterial coronária**

Classicamente associada a fatores de risco para doença cardiovascular, como diabetes, síndrome metabólica, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica, a obesidade vem sendo cada vez mais encarada como fator de risco independente para DAC. O reconhecimento mais recente de que, mesmo após o controle de doenças associadas, o risco de eventos cardiovasculares permanece elevado, fez com que atualmente se considere a obesidade como fator de risco cardiovascular independente. O tecido adiposo é um órgão endócrino e parácrino ativo, produtor de diversas citocinas inflamatórias, como as adipocinas e aterosclerose coronariana compreende uma série de respostas inflamatórias em nível celular e molecular, cujas reações se encontram mais exacerbadas em pacientes obesos. [1,18]

A associação entre obesidade e DAC clinicamente significativa é evidente em dois estudos prospectivos clássicos de longo prazo: o Framingham Heart Study e o Nurses Health Study. [19,20] O risco relativo para DAC, partindo de adultos com IMC de 21 kg/m², aumentou de 1,19 para pacientes com IMC de 21 a 22,9 kg/m², e para 3,56 em pacientes com IMC maior do que 29 kg/m². O *Asia Pacific Cohort Collaboration Study*, estudo com segmento maior do que sete anos e que envolveu 430 000 pacientes adultos, encontrou um aumento de 9% em eventos cardíacos isquêmicos para cada unidade de mudança no IMC. [20,21]

A relação entre obesidade e morte por doença cardiovascular é ainda mais evidente quando se considera pacientes com obesidade abdominal. No estudo TRACE (*Tandolapril Cardiac Evaluation*), uma análise de banco de dados mostrou aumento de mortalidade em torno de 23% em comparação com pacientes que não tinham obesidade abdominal, já excluindo influência de diabetes e hipertensão arterial. [22]

1.2.1 Estratificação cardiovascular

A melhora na confiabilidade dos métodos diagnósticos para avaliação da doença cardiovascular clínica e subclínica, com menos efeitos colaterais e uma melhor relação custo-benefício, podem ajudar a estratificar o risco cardiovascular e devem ser considerados na abordagem dos pacientes com obesidade e sobrepeso.

1.2.2 Angiotomografia de coronárias

A angiotomografia de coronárias com a avaliação do escore de cálcio vem despontando nos últimos anos como um método de imagem não invasivo confiável para a identificação de DAC. O exame permite a avaliação precisa do lúmen coronariano com um alto valor preditivo negativo, permitindo excluir com segurança futuros eventos cardiovascular, uma vez que a ausência de doença está associada a um excelente prognóstico. Vários estudos demonstraram o valor prognóstico da angiotomografia de coronárias para a previsão de eventos cardíacos. Além disso, a detecção precoce de DAC pode identificar pacientes de alto risco que merecem uma modificação agressiva dos fatores de risco para

redução da mortalidade e melhora da qualidade de vida dos pacientes com obesidade e sobrepeso, esperar sintomas de doença coronariana pode ser fatal nestes pacientes. Portanto, pesquisar a DAC subclínica, pode mudar a história natural da doença e de como o paciente irá encarar o tratamento dela. [23,24]

1.3 **Distribuição gordura corporal**

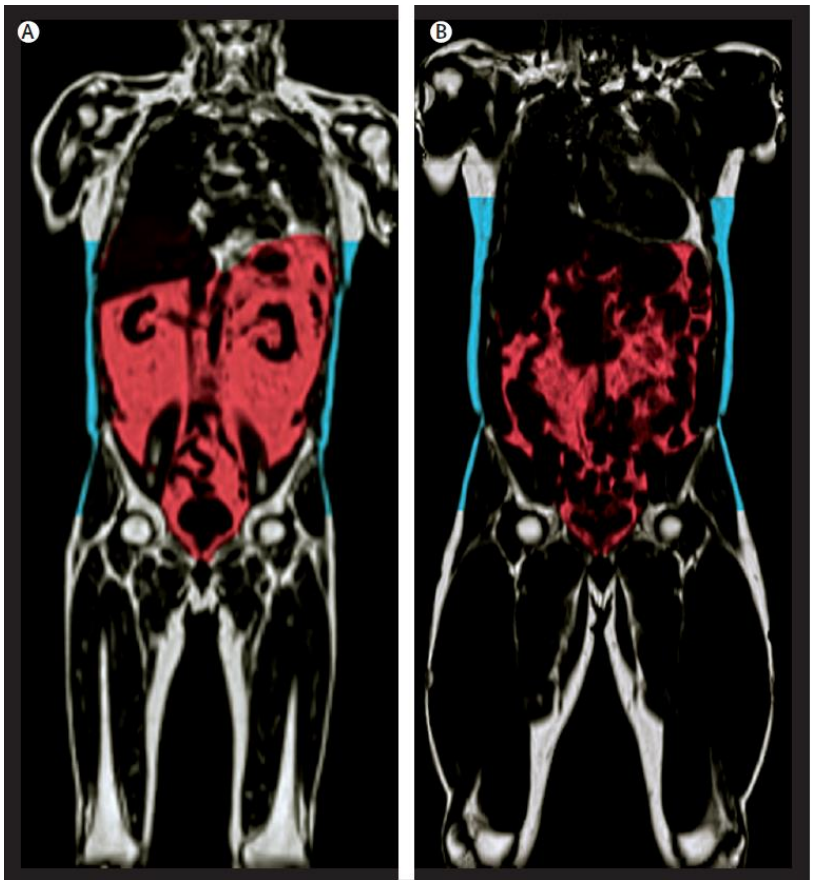
O tecido adiposo é um órgão endócrino organizado, vascularizado, inervado e com alto grau de plasticidade, que responde tanto às mudanças corporais e quanto às ambientais. Os tecidos adiposos são divididos em tecido adiposo branco, tecido adiposo marrom, tecido adiposo bege, também conhecido como tecido adiposo marrom induzível, adipócitos rosa e os da medula óssea. O tecido adiposo branco é altamente adaptado para armazenar o excesso de energia na forma de triglicerídeos. O tecido adiposo marrom oxida a energia química para produzir calor como defesa contra hipotermia e a obesidade. O tecido adiposo marrom protege os recém-nascidos do frio enquanto eles ainda não desenvolveram a habilidade de tremer e, nos adultos, é encontrado em depósitos no pescoço, nos ombros, no tórax posterior e no abdome. A quantidade de tecido adiposo marrom varia de acordo com o sexo e diminui com o avançar da idade e com o aumento do IMC. Há muito mais gordura branca no organismo do que gordura marrom. O tecido adiposo bege apresenta dupla função: Comporta-se como o branco, armazenando o excesso de energia ou, quando estimulado (exposição ao frio, estimulação simpática), tem seu programa termogênico ativado, elevando a expressão de UCP1 (*Uncoupling Protein-1*) a níveis semelhantes aos do tecido adiposo marrom e promovendo maior dissipação de energia. Já os Adipócitos rosa foram encontrados no tecido mamário de ratos. [25]

Além de armazenar o excesso de triglicerídeos e liberar ácidos graxos livres como fonte de energia, o tecido adiposo, tanto como tecido adiposo branco ou n como tecido adiposo marrom/bege são fundamentais para respostas imunes, termogênese, fertilidade e lactação. No corpo humano o tecido adiposo pode variar de 5% a 60% do peso corporal total. O tecido adiposo não é um único tecido homogêneo, mas sim um tecido composto de depósitos anatômicos numerosos e bastante distintos, cada um com uma clara diversidade metabólica. [25]

É importante ressaltar, que são esses depósitos de tecido adiposo regionais estão mais intimamente relacionados às comorbidades associadas à obesidade e ao sobrepeso, que a massa total do tecido adiposo, reforçando a importância das funções metabólicas específicas de cada depósito específico de gordura, o que reitera a importância da avaliação detalhada da composição corporal. [25]

Os principais depósitos de tecido adiposo branco são: a tecido adiposo visceral (VAT), localizado centralmente e envolvido pelo peritônio, a tecido adiposo subcutâneo (SAT) localizada logo abaixo da pele (Figura 1) e a gordura ectópica, que consiste em depósitos de gordura em localizados em tecidos que não estão preparados fisiologicamente para armazenamento em excesso do tecido adiposo como no fígado, no pâncreas e o no músculo esquelético. O compartimento de gordura subcutânea compreende mais de 80% da gordura corporal total e consiste em tecido adiposo abdominal, femoral e glúteo. O tecido adiposo subcutâneo abdominal é subdividido pela fáscia de Scarpa em tecido adiposo subcutâneo superficial localizado abaixo da epiderme e tecido adiposo subcutâneo profundo. Entre 10% e 20% da gordura corporal total, proporção menor em mulheres jovens e adultas, é intra-abdominal ou gordura visceral, que está diretamente relacionada aos órgãos internos.[26]

Figura 1 - Depósitos de gordura na obesidade no tecido adiposo subcutâneo (SAT, em azul) e no tecido adiposo visceral (VAT, em vermelho)



Fonte: Neeland et al.[27]

A gordura visceral está localizada dentro da cavidade abdominal e envolve os órgãos internos, em particular os órgãos digestivos, e inclui o tecido adiposo omental, que está ligado ao estômago, intestino e ao cólon. No retroperitônio, estão os depósitos de tecido adiposo retroperitoneal delineados pela borda dorsal do intestino e a borda ventral do rim, que tendem a ser mais evidentes em adultos do sexo masculino constituindo cerca de 42% a 31% da massa de gordura intra-abdominal em homens adultos obesos e magros, respectivamente.[26]

Os depósitos ectópicos gordura podem estar presentes no tecido adiposo pancreático, tecido adiposo intra-hepático, tecido adiposo epicárdico, localizado ao redor do coração, tecido adiposo renal e o tecido adiposo intramuscular e perivascular, que é uma bainha de tecido adiposo que envolve os vasos sanguíneos. [26]

Quando o tecido adiposo subcutâneo reduz sua capacidade de aumentar em volume, através da hiperplasia das células adiposas subcutâneas, ocorre a hipertrofia das células adiposas, que geram adipócitos disfuncionais, que aumentam substancialmente o estresse

oxidativo e a inflamação crônica de baixo grau, levando a deposição ectópica e visceral dos adipócitos. [26]

1.3.1 Gordura visceral

Dados de estudos translacionais, epidemiológicos e clínicos recentes vêm demonstrando claramente que o acúmulo de adiposidade nas vísceras abdominais e dentro de depósitos de tecido sem capacidade fisiológica de armazenamento de tecido adiposo, também conhecido como gordura ectópica, estão fortemente associados ao desenvolvimento de uma síndrome clínica caracterizada por dislipidemia aterogênica, hiperinsulinemia/intolerância à glicose/diabetes tipo 2, hipertensão, aterosclerose e remodelação cardíaca anormal e insuficiência cardíaca. [27]

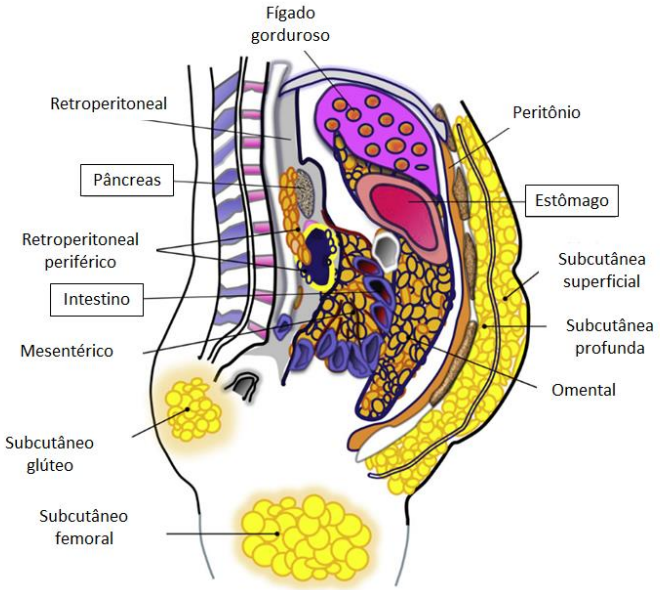
A incapacidade do IMC de avaliar adequadamente o risco cardiometabólico está relacionada ao fato do IMC não ser capaz de mensurar adequadamente a gordura visceral. Complicações relacionadas à obesidade e ao sobrepeso apresentam relação direta com a expansão da massa de tecido adiposo, que secretam citocinas, que são proteínas de sinalização celular. Algumas destas podem contribuir para um estado de inflamação de baixo grau relacionado à obesidade sobrepeso, que pode levar ao desenvolvimento da síndrome metabólica e uma série de doenças crônicas como a DAC e a diabetes. A primeira adipocina a ser descoberta foi a leptina em 1994. Desde então, centenas de adipocinas foram descobertas como a adiponectina, resistina, angiotensinogênio, fator de necrose tumoral-alfa (TNFα), proteína quimiotática para monócitos (MCP1), interleucina 6 (IL-6), inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1).[27]

Vários estudos clínicos, utilizando RM ou tomografia computadorizada (TC), mostraram que os depósitos de gordura abdominal estão associados com aumento da mortalidade, aterosclerose e do risco cardiometabólico. Dados de vários estudos vêm demonstrando, que o VAT e a deposição de gordura ectópica, são marcadores independentes de aumento de morbidade e mortalidade e que o acúmulo de SAT é um indicador um pouco mais fraco relacionado ao aumento risco cardiovascular.[28]

O desenvolvimento da radiologia foi um avanço para a prática clínica médica que revolucionou o estudo em seres humanos relacionado a composição corporal e medição de gordura visceral e ectópica. Além de quantificar os depósitos de tecido adiposo, a RM a TC

têm sido usadas para avaliar a qualidade do tecido muscular. Novas técnicas com melhor resolução espacial permitem a detecção e medição de gordura ectópica, ou seja, áreas do corpo onde a gordura não é armazenada fisiologicamente, como fígado, pâncreas, coração e músculo esquelético (Figura 2).[29]

Figura 2 - Compartimentos de gordura corporal



Legenda: Distribuição de gordura visceral e subcutânea branca.
Fonte: Adaptada de Lee, 2013. [29]

O absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA) para medir a gordura visceral foi validado com medidas diretas usando TC e RM (com R2 variando entre 0,82 e 0,96). No entanto, ao contrário da TC ou da RM, o DEXA estima o VAT com base na diferença entre a gordura abdominal total e subcutânea, em vez de medi-la diretamente. Além disso, o DEXA pode subestimar ligeiramente o VAT entre indivíduos com peso normal e superestimá-lo entre aqueles com obesidade muito grave.

Em comparação com a TC, que foi usada nos primeiros estudos sobre adiposidade visceral e ectópica, a RM tem demonstrado um avanço notável na prática clínica, pois permite o estudo preciso e com alta definição da distribuição de gordura e músculo sem o inconveniente de emitir radiação como a TC. A adiposidade visceral pode ser descrita como consequência de uma resposta patológica do organismo para equilíbrio calórico positivo, na qual o SAT é incapacidade de expandir através da hiperplasia dos pré-adipócitos

em indivíduos suscetíveis, contribuindo direta e indiretamente para o desenvolvimento das doenças crônicas.[28]

O excesso de adiposidade visceral é caracterizado pelo aumento da deposição de gordura visceral e ectópica, disfunção do adipócito, inflamação crônica e aumento resistência à insulina. Múltiplos fatores podem influenciar a deposição de gordura em vários depósitos, incluindo idade, sexo, raça ou origem étnica, genética e expressão gênica, o potencial para a expansão do tecido adiposo (através da hiperplasia e/ou hipertrofia), e resposta ao ganho de peso. O aumento do VAT leva a um aumento da infiltração dos macrófagos entre os adipócitos hipertrofiados, levando ao aumento da produção de citocinas inflamatórias como TNF-α e IL-6, e redução da produção adiponectina, gerando o aumento da inflamação crônica. A obesidade visceral é a marca da expansão máxima do tecido adiposo, ela demonstra este chegou ao seu limite.[30]

1.3.2 Gordura ectópica

Em resposta ao excesso de triglicerídeos, a capacidade insuficiente do SAT de se expandir através da hiperplasia dos adipócitos e de atuar como um reservatório metabólico protetor no contexto de um balanço energético positivo, ocorre um processo de deposição de lipídios em tecidos que não são projetados para o armazenamento de tecido adiposo. Este transbordamento lipídico leva ao acúmulo de lipídios em tecidos, como fígado, pâncreas, coração músculo esquelético, um processo conhecido como deposição ectópica de gordura, que está associado à um aumento da inflação crônica e da resistência insulínica, que, por sua vez, aumenta o risco cardiometabólico global dos pacientes. [27–29]

1.3.3 Esteatose hepática

A esteatose é uma característica comum de muitas doenças hepáticas, como a esteatoepatite não alcoólica (NASH) e a infecção pelo vírus da hepatite C, mas os mecanismos fisiopatológicos diferem. A resistência à insulina, uma característica chave da obesidade e do sobrepeso é fundamental crucial para o desenvolvimento de NASH, que está

associada a muitos defeitos mitocondriais e metabólicos geneticamente determinados ou adquiridos e pode resultar em inflamação e progressão para fibrose. [31,32]

A NAFLD é uma entidade clínica patológica na qual ocorre excessivo acúmulo de triglicerídeos no fígado. A esteatoepatite não alcoólica é um subtipo da NAFLD caracterizada por inflamação, que pode causar fibrose hepática, cirrose e câncer hepatocelular. A prevalência de esteatose hepática é diretamente proporcional ao índice de massa corporal, o que fica mais evidente ainda em obesos mórbidos, em que a prevalência de esteatose hepática é de cerca de 76 a 91%, sendo que a NASH ocorre entre 25 e 37% dos indivíduos. [31]

Estudos epidemiológicos têm revelado que a NAFLD é um problema de saúde pública, acometendo 20-40% dos indivíduos testados na dependência da prevalência da obesidade na população estudada. A prevalência de esteatose hepática é diretamente proporcional ao índice de massa corporal, o que fica mais evidente ainda em obesos mórbidos, em que a prevalência de esteatose hepática é de cerca de 76 a 91%, sendo que a NASH ocorre entre 25 e 37% dos indivíduos. [33]

A presença da NAFLD eleva-se substancialmente com o aumento do IMC e a presença de diabetes, sendo o IMC > 35 kg/m² e a presença de diabetes considerados fatores de risco da evolução de NASH para a cirrose. Cerca de 70% pacientes diabéticos apresentam esteatose hepática. A NAFLD aumenta com a idade, mas crianças e adolescentes não são poupados. A NAFLD pode evoluir para formas inflamatórias fibrosantes, e potencialmente para cirrose hepática e até mesmo carcinoma hepatocelular. A NASH pode evoluir em duas décadas para cirrose em até 20% dos pacientes. [34]

A imagem radiológica do fígado com ultrassonografia, TC ou RM tem um limiar adequado para a detecção de infiltração gordurosa do fígado usada isoladamente ou em combinação. Cada uma dessas modalidades tem suas próprias armadilhas, mas não consegue distinguir a esteatose da esteatoepatite. Esses métodos também são insensíveis na detecção de esteatose inferior a 25 a 30%.[35]

A espectroscopia por RM é o método mais preciso para a quantificação da esteatose, mas seu uso atualmente é limitado à pesquisa. A *proton density fat fraction* (PDFF) medida através da RM permite uma avaliação quantitativa precisa, repetível e reprodutível da gordura hepática em todo o fígado. Desse modo, RM-PDFF está emergindo como um dos principais biomarcadores quantitativos não invasivos adequados como um substituto para a biópsia hepática para avaliar a resposta ao tratamento em pacientes com NASH. O ponto de corte mais utilizado por muitos autores para diagnosticar a esteatose hepática é definido como RM-PDFF ≥ 5%. [31]

A elastografia por RM é utilizada para avaliar a presença de fibrose hepática em pacientes com NAFLD. A RM demonstrou excelente precisão diagnóstica e capacidade de excluir fibrose significativa. Estudos demonstraram que a elastrografia por RM tem sensibilidade e especificidade de 98% e 99%, respectivamente, para detectar todos os graus de fibrose. Quando associada à RM, a elastografia por RM pode ser útil para o rastreamento do carcinoma hepatocelular. Outra vantagem deste método é que a sua precisão é não afetada pela obesidade ou cirrose. O diagnóstico precoce é fundamental, uma vez que NAFLD e a esteatose hepática não alcoólica estão associadas a aumento do risco de doença cardiovascular e morte.[31]

1.3.4 Esteatose pancreática

A esteatose pancreática é uma entidade clínica emergente, e a sua história natural ainda está sendo esclarecida, entretanto, existem fortes evidências da associação desta patologia com obesidade, sobrepeso, diabetes tipo 2, síndrome metabólica e NAFLD. Estudos epidemiológicos e prospectivos têm descrito taxas de prevalência entre 16% e 35%. Embora a história natural não seja bem conhecida, existem fortes associações com obesidade, síndrome metabólica, diabetes tipo 2 e NAFLD. O acúmulo ectópico de gordura no pâncreas pode causar inflamação crônica de baixo grau devido a desequilíbrios de adipocitocinas que envolvem células beta e células acinares. Esse mecanismo pode levar à disfunção endócrina e exócrina pancreática e iniciar a carcinogênese. [36,37]

Muitos termos são usados para descrever o acúmulo ectópico de gordura no pâncreas: esteatose pancreática, doença do pâncreas gordurosa não alcoólica e pseudo-hipertrofia lipomatosa no pâncreas gorduroso e lipomatose pancreática. Os fatores de risco mais comuns relacionados com a esteatose pancreática são: idade, obesidade, NAFLD, diabetes tipo 2, síndrome metabólica, dislipidemia, tabagismo e sedentarismo. [36–38]

Os critérios diagnósticos por imagem ainda estão sendo discutidos, atualmente o ponto de corte mais utilizado para o conteúdo normal de gordura pancreática, que pode ser avaliado através de RM ou TC é de 6,2%. Este ponto de corte foi determinado por meio de uma metarregressão da quantidade média de gordura no pâncreas em pacientes saudáveis. Evidências recentes associam a presença de esteatose pancreática à obesidade, sobrepeso e síndrome metabólica, a um papel central no desenvolvimento de diabetes tipo 2,

disfunção exócrina pancreática, pancreatite aguda, câncer pancreático e formação de fístula pancreática após cirurgia pancreática. [36,37,39]

1.3.5 Mioesteatose

Uma das causas da diminuição da qualidade muscular é a infiltração de gordura no tecido muscular ou mioesteatose. A mioesteatose diminui a função muscular, compromete a função mitocondrial e aumenta a resposta inflamatória no músculo. A presença da mioesteatose se correlaciona negativamente com a força e a massa muscular. Portanto, existe a necessidade de se quantificar a mioesteatose em um cenário clínico especialmente na obesidade, sobrepeso, sarcopenia e caquexia.[40,41]

O PDFF medido por RM é um biomarcador robusto com alta precisão e repetibilidade que pode quantificar o percentual de gordura em vários tecidos, incluindo fígado, pâncreas e músculo. A mioesteatose foi a primeira alteração muscular identificada em modelos pré-clínicos precoces e fibrosantes de esteatoepatite não alcoólica (NASH). O grau de infiltração de gordura no músculo foi correlacionado com a gravidade da doença hepática e inflamação, em vez de resistência à insulina ou acúmulo de gordura visceral. De acordo com esse achado, uma redução no grau de mioesteatose foi associada a uma redução na rigidez hepática, independente da perda de peso, em pacientes obesos com doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica. A lipotoxicidade associada à mioesteatose, pode causar alterações subsequentes na massa e função muscular. [42–44]

Embora a obesidade e a resistência à insulina sejam duas condições principais associadas à mioesteatose, o armazenamento insuficiente de lipídios no tecido adiposo subcutâneo também foi reconhecido como um potencial contribuinte para a mioesteatose. Uma diminuição da capacidade do tecido adiposo subcutâneo para armazenar lipídios e acúmulo de gordura ectópica em outros locais, como tecido adiposo visceral, fígado e músculo, está associada à inflamação e resistência à insulina. [45,46] Estudos recentes vêm associando a presença de mioesteatose com a piora de alguns desfechos clínicos, um dos estudos associou a presença da mioesteatose a mais resultados adversos em pacientes que realizaram laparotomia de emergência. [47,48] Outro estudo associou a presença de mioesteatose a um maior risco de transição para doença grave em pacientes afetados por COVID-19 que se apresentaram inicialmente como portadores de infecção leve. [49]

Além disso, um crescente corpo de evidências sugere mioesteatose como o indicador negativo de má resposta ao tratamento e prognóstico em vários tipos de câncer como no carcinoma hepatocelular. [40,50,51] Portanto, a mioesteatose pode ser útil para avaliar o estado metabólico de cada paciente permitindo uma melhor resposta ao tratamento proposto ao paciente.

2 **OBJETIVOS**

2.1 **Objetivo Geral**

Avaliar a associação da composição corporal com a doença arterial coronária subclínica em pacientes com obesidade e com sobrepeso sem critérios para síndrome metabólica.

2.2 **Objetivos Específicos**

Em pacientes com obesidade ou sobrepeso, sem diagnóstico de síndrome metabólica, avaliar a associação da doença arterial coronária subclínica com:

a) parâmetros antropométricos;
b) composição corporal por Bioimpedância Elétrica;
c) composição Corporal por Ressonância Magnética;
d) parâmetros bioquímicos e inflamatórios;
e) estratificação do risco cardiovascular global.

3 **MÉTODOS**

3.1 **Casuística**

Estudo prospectivo de intervenção realizado na Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA), no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da sua inclusão no estudo.

3.1.1 Critérios de inclusão:

a) pacientes ambulatoriais com idade entre 40 e 75 anos;
b) ambos os sexos;
c) índice de massa corporal ≥ 25 kg/m^2 e < 40 kg/m^2;
d) pacientes com no máximo dois critérios para Síndrome Metabólica:
- pressão arterial ≥ 130/85 mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva;
- nível de triglicerídeos (TG) em jejum ≥ 150 mg/dL;
- glicemia em jejum ≥ 100 mg/dL ou uso de medicação para diabetes;
- HDL-colesterol (lipoproteína de alta densidade): Homens: <40 mg/dL, Mulheres: <50 mg/dL ou uso de medicamentos hipolipemiantes;
- circunferência abdominal: Homens: ≥ 94 centímetros, Mulheres: ≥ 80 centímetros).

3.1.2 Critérios de exclusão:

a) hipertensão arterial primária ou secundária;
b) diabetes e/ou uso de insulina;

c) história de tabagismo;
d) alterações da função tireoidiana clinicamente evidentes;
e) doenças renais (taxa de filtração glomerular <60ml/min/1,73m³), hepáticas ou pancreática, agudas ou crônicas;
f) história de câncer nos últimos 5 anos;
g) doença coronária clinicamente evidente com história prévia de infarto agudo do miocárdio e/ou revascularização miocárdica, sinais clínicos de insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca ou doença valvar clinicamente significativa;
h) acidente vascular cerebral prévio;
i) outras condições médicas que os pesquisadores considerarem como risco ou inadequada a participação no estudo clínico.

3.2 **Questões éticas**

Todos os pacientes selecionados foram convidados a participar voluntariamente do estudo e informados sobre todos os exames realizados. Os pacientes foram incluídos após leitura, compreensão e assinatura do TCLE antes de qualquer procedimento ser realizado. O presente estudo e o respectivo TCLE foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (CEP/HUPE) sob o registro 26294819.4.0000.5259 (Anexo A), encontrando-se dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

3.3 **Desenho do estudo**

Os pacientes foram incluídos em um estudo transversal, sendo submetidos ao exame clínico, medidas antropométricas, testes laboratoriais, angiotomografia de artérias coronárias e ressonância magnética de abdômen.

3.4 **Procedimentos**

3.4.1 Avaliação das características demográficas, clínicas e estilo de vida

Os dados da história clínica foram coletados por meio da anamnese, e incluíram informações como sexo, idade, cor, doença atual e pregressa, história familiar de doença, tempo de diagnóstico de hipertensão, caso presente, menopausa, tabagismo, etilismo e medicamentos em uso. Foram considerados tabagistas os fumantes atuais ou que pararam há menos de 12 meses. O etilismo foi considerado para homens com consumo superior a duas doses diárias da respectiva bebida alcóolica e mulheres uma dose, sendo a dose considerada 15g de etanol.

3.4.2 Pressão arterial

As medidas da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram obtidas com aparelho digital calibrado (modelo HEM-705CP, OMRON Healthcare Inc., Illinois) e manguito apropriado, colocado cerca de dois centímetros acima da dobra cubital. As aferições foram realizadas na sala de atendimento estando o paciente em posição sentada e após cinco minutos de repouso. Após três medidas no intervalo de um minuto, as médias da PAS e PAD foram consideradas para análise. A pressão de pulso (PP) foi determinada a partir da diferença entre a PAS e PAD. A pressão arterial média (PAM) foi determinada pela equação: PAM = PAD + PP/3.

3.4.3 Avaliação Nutricional

3.4.3.1 Antropometria

A estatura foi medida em estadiômetro com precisão de ± 0,5 cm e o peso obtido em balança digital com precisão de ± 0,1 kg, de acordo com as técnicas recomendadas pela OMS. O IMC foi calculado usando a equação padrão (kg/m^2). [52] Uma fita métrica de fibra de vidro flexível e inextensível foi usada para obter as circunferências abdominal e quadril. A circunferência abdominal no ponto médio entre a costela inferior e a crista ilíaca. A circunferência do quadril (CQ) foi medida no ponto mais largo sobre o quadril / nádegas, com a fita paralela ao chão. A relação cintura-estatura (RCE) dividindo a circunferência da cintura (cm) pela altura (cm).

3.4.3.2 Índice de Adiposidade Visceral (IAV)

O índice de adiposidade visceral utilizado foi o proposto por Amato et al., utilizando dados antropométricos e bioquímicos. O IAV foi calculado, levando em consideração a circunferência da cintura (em cm), índice de massa corporal, triglicerídeos (em mmol/l) e HDL-colesterol (mmol/l), de acordo com as variações por gênero.

3.4.3.3 Bioimpedância elétrica

A bioimpedância elétrica é um método não invasivo utilizado para avaliação da composição corporal. O aparelho InBody270 foi utilizado para avaliação seguindo as seguintes recomendações prévias:

a) não comer ou beber 4 horas antes do exame;
b) não ingerir bebidas alcoólicas 48 h antes do exame;

c) não realizar atividades físicas intensas 24 h antes do exame;
d) urinar pelo menos 30 min antes da medida.

Quando em uso, por questões éticas do estudo, o medicamento diurético não foi interrompido.

3.4.4 Avaliação laboratorial

Este estudo foi realizado em um laboratório clínico certificado no Brasil. O laboratório clínico realizou análises bioquímicas em amostras de sangue obtidas de todos os pacientes do estudo. Amostras de sangue venoso foram coletadas após jejum de 8 horas. Os seguintes parâmetros bioquímicos foram avaliados em laboratório:

A glicose foi dosada pelo método enzimático hexoquinase. A hemoglobina glicada e creatinina plasmáticas foram dosadas pelo método enzimático colorimétrico.

a) a insulina plasmática foi determinada por método de imunoensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA), utilizando o kit comercial (Roche Diagnostics, In, USA);
b) o índice de resistência à insulina foi obtido utilizando-se o cálculo do *Homeostatic Model Assessment – insulin resistance* (HOMA-IR);
c) o *Homeostatic Model Assessment - beta cells function* (HOMA-β) foi calculado;
d) no lipidograma foram obtidos os valores de colesterol total, TG e HDL-colesterol pelo método colorimétrico enzimático. A estimativa do LDL-colesterol foi calculada pela fórmula de Friedewald;
e) índice de triglicerídeos de glicose (TyG), através da fórmula: ln [TG jejum (mg/dL) × Glicemia em jejum (mg/dL)] / 2;
f) o Índice Aterogênico do Plasma foi calculado pelo logaritmo da razão TG/HDL;
g) Creatinina, Ácido úrico;
h) Apolipoproteína A1, Apolipoproteína B, (relação Apo B/Apo A1), Lipoproteína(a);

i) Aspartato aminotransferase, Alanina aminotransferase, Gama-glutamil transferase, Lactato desidrogenase;
j) Homocisteína.

3.4.5 Risco cardiovascular e idade vascular pelo escore de risco de Framingham

O cálculo da idade vascular foi baseado no estudo de D'Agostino que avaliou o risco de doença cardiovascular (DCV) com base no *Framingham Heart Study*, considerando o risco estimado em 10 anos de alguns eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, doença cerebrovascular, aterosclerose em membros inferiores ou insuficiência cardíaca. O escore de Framingham <10% representa risco baixo, entre 10% e 20% risco intermediário, e ≥20% risco elevado de eventos cardiovasculares. A população envolvida nessa avaliação era de ambos os sexos, entre 30 e 74 anos, sem DCV prévia. De acordo com o número de pontos em diferentes tabelas para mulheres e homens, é obtida a porcentagem de risco de DCV em 10 anos e, com uma outra tabela de associação, a idade vascular. [53]

3.4.6 Angiotomografia de artérias coronárias (CCTA)

Todos as CCTAs foram realizados de acordo com as diretrizes da *Society of Cardiovascular Computed Tomography*. A aterosclerose coronária foi avaliada por imagens multiplanares e transversais de angiotomografia coronária (Figura 3). Todas as avaliações foram realizadas por leitores experientes de nível III mascarados para resultados clínicos. Todos os estudos de CCTAs foram realizados em um scanner de 256 cortes (Revolution HD, GE Healthcare, Milwaukee, EUA) durante a injeção de contraste, usando uma técnica de rastreamento de bolus com o objetivo de adquirir imagens no pico de opacificação coronária. A aquisição das imagens foi realizada antes e durante a administração do meio de contraste venoso, as quais foram pós-processadas, obtendo-se reconstruções axiais e multiplanares e tridimensionais. A dose efetiva de radiação deste CCTA foi de 3,5 mSv. O volume de contraste iodado foi de 70 ml e foram utilizados nitroglicerina sublingual e betabloqueadores

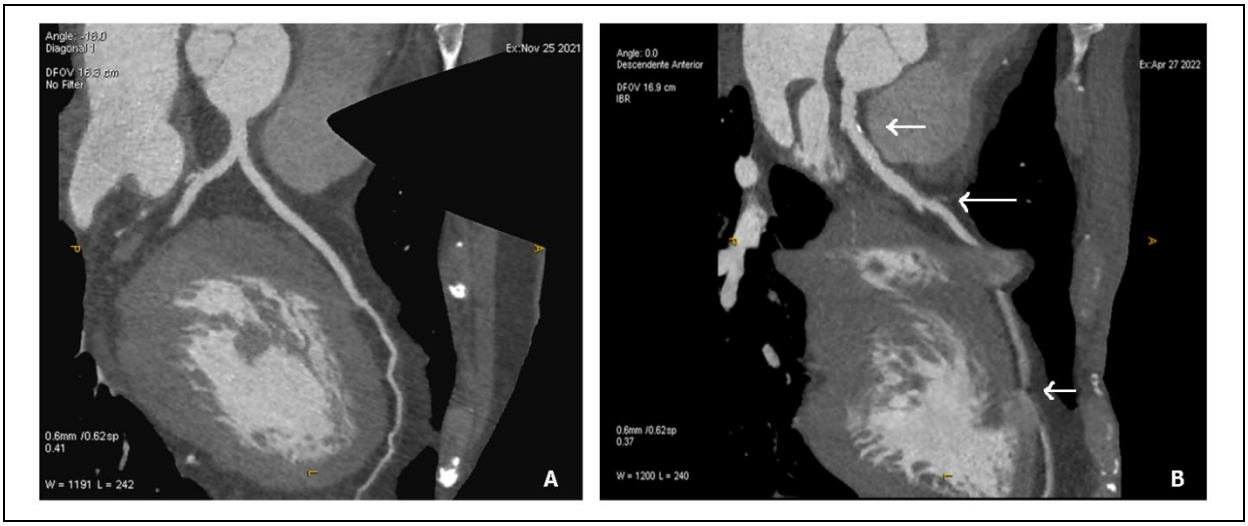
endovenosos. Todos os pacientes com frequência cardíaca (FC) basal acima de 60 bpm receberam metoprolol oral (100 mg) e/ou intravenoso (5-20 mg) para atingir uma FC pré-varredura de 60 bpm ou menos. Dinitrato de isossorbida sublingual 0,4 mg foi administrado 3-5 minutos antes da aquisição da imagem de contraste, a menos que contraindicado.

A aquisição das imagens foi realizada antes e durante a administração do meio de contraste venoso, as quais foram pós-processadas, obtendo-se reconstruções axiais e multiplanares e tridimensionais. A dose efetiva de radiação deste CCTA foi de 3,5 mSv. O volume de contraste iodado foi de 70 ml e foram utilizados nitroglicerina sublingual e betabloqueadores endovenosos. Todos os pacientes com FC basal acima de 60 bpm receberam metoprolol oral (100 mg) e/ou intravenoso (5-20 mg) para atingir uma FC pré-varredura de 60 bpm ou menos. Dinitrato de isossorbida sublingual 0,4 mg foi administrado 3-5 minutos antes da aquisição da imagem de contraste, a menos que contraindicado.

A árvore da artéria coronária foi dividida em 15 segmentos e a aterosclerose coronária foi definida como pelo menos 1 mm2 de estrutura tecidual que pode ser individualizada dentro ou adjacente ao lúmen e diferenciada do tecido pericárdico e epicárdico, conforme descrito anteriormente. A extensão e a gravidade da DAC foram avaliadas usando uma versão adaptada do SSS, que foi previamente descrito e validado como um forte marcador de prognóstico. Resumidamente, cada um dos 15 segmentos coronários recebeu uma pontuação de 0 a 4 com base na presença de aterosclerose e grau de estreitamento luminal: 0 (sem aterosclerose), 1 (1-29%), 2 (30-49%), 3 (50-69%) e 4 (70-100%). Os segmentos pontuados foram então somados para fornecer uma pontuação final variando de 0 a 60.

As placas coronárias foram definidas como a presença de imagem com densidade de partes moles ≥ 1 mm² compatível com ateromatose coronariana, enquanto o grau de estenose luminal foi definido como a razão entre o menor diâmetro luminal na lesão e o diâmetro de referência mais próximo da lesão.

Figura 3 - Angiotomografia de artérias coronárias normal (A) e com estenoses segmentares (B)



Fonte: O autor, 2022.

3.4.7 Análise de imagem de ressonância magnética

As imagens foram obtidas em aparelho de RM (Signa TM Explorer 1.5 Tesla SV 25.0 - GE Healthcare, EUA) na posição supina, utilizando uma bobina anterior Body Array. Todas as análises de imagens foram realizadas usando o OsiriX MD (versão 12.5.3, Pixmeo SARL, Bernex, Suíça). A RM abdominal foi realizada usando um protocolo que incluía uma sequência codificada por deslocamento químico corrigida para confusão multi-eco com reconstrução híbrida (IDEAL-IQ GE) para fígado, pâncreas e PDFF, estimativa e uma sequência de elastografia bidimensional (2D) gradiente eco (GRE) para estimativa da rigidez hepática.

A fração de gordura da densidade de prótons da imagem por RM (RM-PDFF) é definida como a razão entre a densidade de prótons móveis de gordura (triglicerídeos) e a densidade total de prótons de triglicerídeos móveis e água móvel. O PDFF é uma propriedade fundamental do tecido e reflete a concentração de gordura dentro de cada tecido. Um radiologista abdominal treinado com 10 anos de experiência realizou as medições.

Os parâmetros de composição corporal foram medidos preferencialmente ao nível da terceira vértebra lombar média (L3). Caso a vértebra L3 não tenha sido visualizada, o corte axial mais caudal foi selecionado. A sequência coronal T2 HASTE foi utilizada para a identificação da vértebra nível de L3 em cortes axiais por referência cruzada.

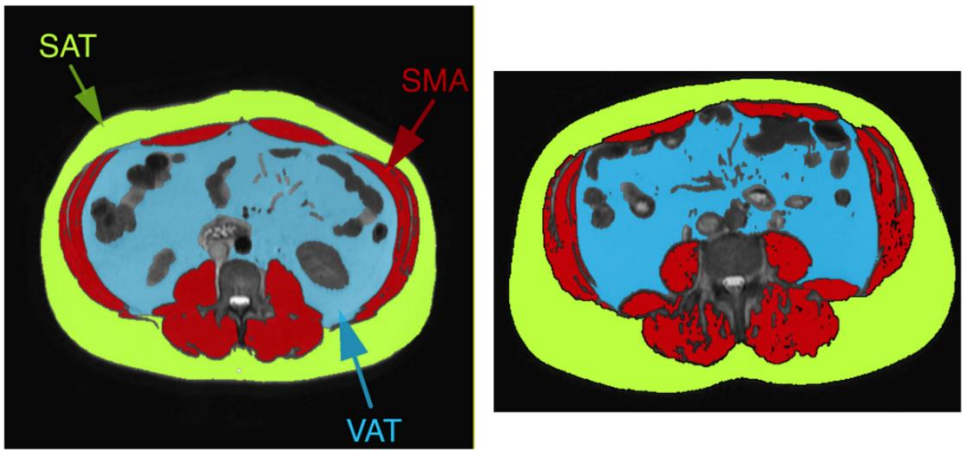
3.4.7.1 Parâmetros de Composição Corporal

A segmentação manual da área do músculo esquelético (SMA), do VAT e da área do SAT foi realizada preferencialmente na sequência ponderada em T2 no corte axial (Figura 4). Uma região de interesse (ROI) foi desenhada manualmente sobre a parede abdominal para delinear a interface entre a parede abdominal e a gordura abdominal. Nenhuma precisão extrema é necessária nesta fase, porque a diferença de intensidade entre a parede abdominal e a gordura abdominal é alta na RM. O algoritmo de segmentação foi selecionado, permitindo assim que as ROIs de segmentação sejam desenhadas com um método semiautomatizado.

O cursor foi colocado principalmente em uma porção da gordura abdominal e o *software* cria automaticamente uma ROI que inclui todos os *pixels* com níveis de cinza semelhantes aos selecionados. O mesmo procedimento foi realizado posicionando o cursor sobre os músculos abdominais. O limiar (faixa de níveis de cinza a ser incluída na avaliação) pode ser modificado pelo operador, que usa um controle deslizante para melhorar a calibração. A ferramenta pincel foi usada para fazer ajustes. Ao final do procedimento, o *software* fornece o tamanho da área incluída no algoritmo de crescimento da região que foi considerado para análise estatística.

Os grupos musculares incluídos para as medidas de SMA foram os músculos reto abdominal, transverso do abdome, oblíquo externo e interno, quadrado lombar, psoas maior e paraespinhais. O índice de músculo esquelético (SMI) foi calculado como SMA dividido pela altura ao quadrado. Os pontos de corte SMA e SMI L3 para sarcopenia foram 92,2 cm^2 e 34,4 cm^2/m^2 em mulheres e 144,3 cm^2 e 45,4 cm^2/m^2 em homens.

Figura 4 - Imagens de ressonância magnética com segmentação manual da área do músculo esquelético (SMA, em vermelho), do tecido adiposo visceral (VAT, em azul) e do tecido adiposo subcutâneo (SAT, em verde), realizada preferencialmente na sequência ponderada em T2 no corte axial

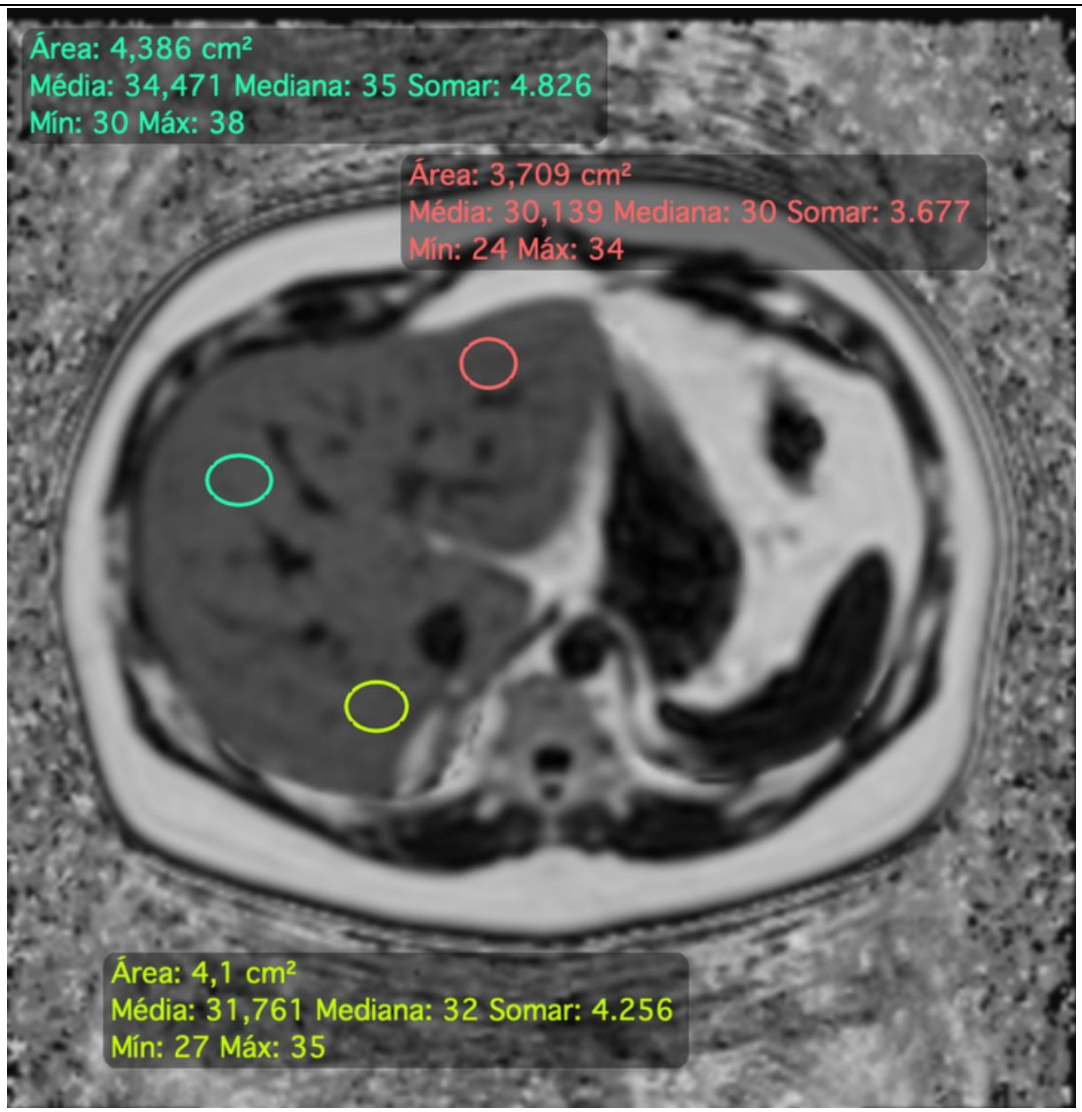


Fonte: O autor, 2022.

3.4.7.2 PDFF-fígado

Três ROIs medindo 2 cm^2 foram desenhadas sobre os segmentos hepáticos IV, VIII e VII nos mapas paramétricos RM-PDFF (Figura 5), evitando grandes vasos, a fossa da vesícula biliar, lesões focais e artefatos de imagem óbvios. PDFF são expressos em percentil como um biomarcador não invasivo de esteatose hepática. Valores de PDFF >5,0% foram considerados indicativos de esteatose hepática.

Figura 5 - Três regiões de interesse (ROIs) desenhadas sobre os segmentos hepáticos IV, VIII e VII para determinação da proton density fat fraction (PDFF) na imagem de ressonância magnética

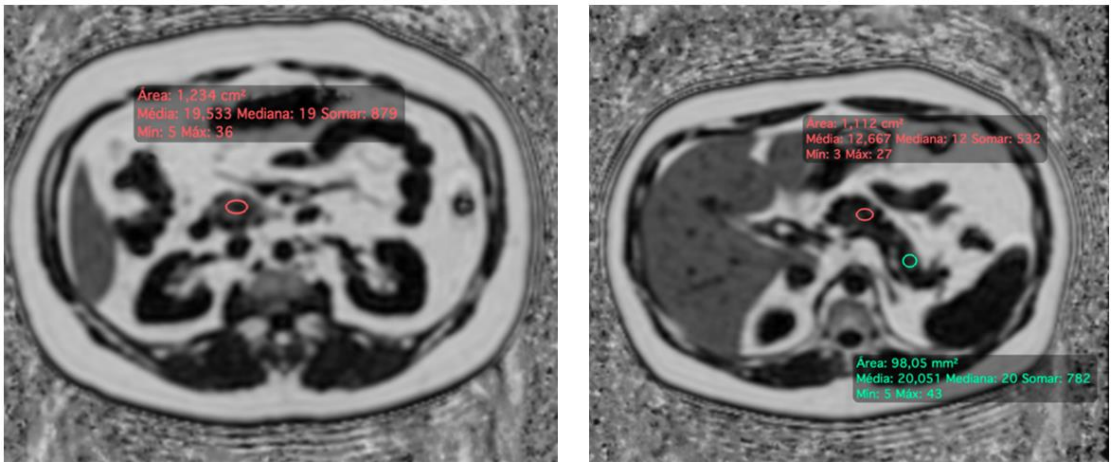


Fonte: O autor, 2022.

3.4.7.3 PDFF-pâncreas

Três ROIs medindo ~1 cm^2 foram cuidadosamente posicionadas dentro da cabeça, corpo e cauda do pâncreas, longe das bordas do pâncreas e evitando áreas de gordura visceral e vasos sanguíneos principais (Figura 6). Uma varredura anatômica, realizada através da sequência FIESTA, também foi adquirida em paralelo à varredura realizada pela sequência IDEAL-IQ GE® para fins de localização e diferenciação do tecido parenquimatoso pancreático dos vasos principais e outros tecidos adjacentes do abdome. Cada fatia de imagem através do pâncreas tem 5 mm de espessura para permitir uma relação sinal-ruído adequada nas imagens da fração de gordura. Valores PDFF > 6,2% foram considerados indicativos de esteatose pancreática.

Figura 6 - Regiões de interesse (ROIs) desenhadas sobre a cabeça do pâncreas (à esquerda) e sobre corpo e cauda do pâncreas (à direita) para determinação da proton density fat fraction (PDFF) na imagem de ressonância magnética



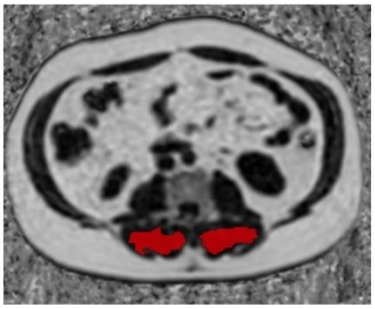
Fonte: O autor, 2022.

3.4.7.4 PDFF-músculo esquelético

Os músculos abdominais foram segmentados manualmente nos mapas PDFF, usando a ferramenta de segmentação de crescimento de região e fazendo ajustes com a ferramenta pincel. Para evitar efeitos de volume parcial do tecido adiposo circundante, as regiões de

interesse (ROIs) não compreendiam a área transversal completa do músculo, mas foram desenhadas alguns voxels menores concentricamente. Assim, o tecido adiposo extramiocelular-extramiofascial circundante foi excluído para quantificar apenas os lipídios intra e intermiocelulares-intrafasciais e o tecido adiposo (14). Duas medidas foram registradas para a avaliação da composição do tecido muscular: uma incluindo os mesmos grupos musculares da AME e outra incluindo apenas os músculos paravertebrais (Figura 7).

Figura 7 - Identificação da gordura na musculatura esquelética paravertebral para determinação da proton density fat fraction (PDFF) na imagem de ressonância magnética

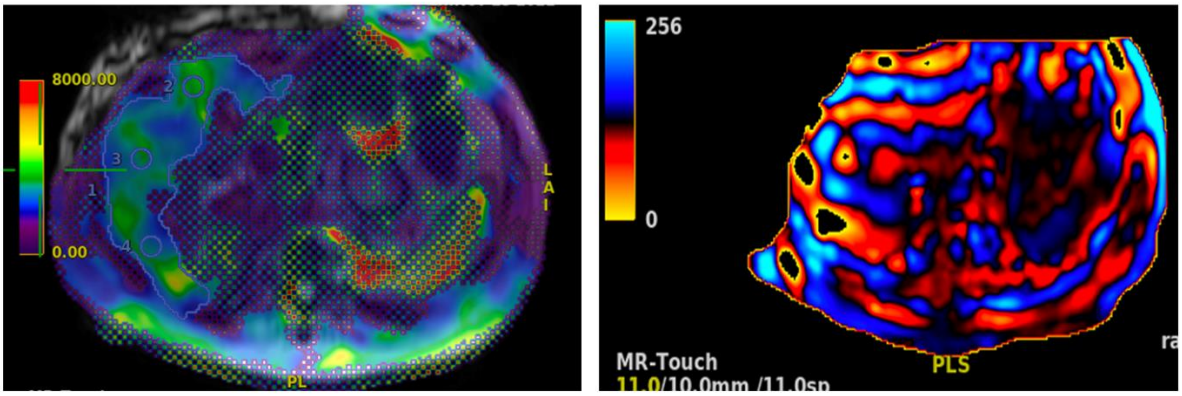


Fonte: O autor, 2022.

3.4.7.5 Rigidez hepática

Para a estimativa da rigidez hepática, foi utilizada uma sequência 2D gradiente-eco MRE (MR-Touch, GE®). As imagens foram adquiridas na porção média do fígado para obter mapas de rigidez, em correspondência com as seções PDFF (Figura 8). Os valores médios de rigidez hepática foram estimados usando três ROIs colocados sobre os segmentos hepáticos IV, VIII e VII em correspondência com as medições do PDFF e foram expressos em kilopascal (kPa). Valores de rigidez hepática <2,5 kPa foram considerados normais.

Figura 8 - Elastografia hepática por ressonância magnética



Fonte: O autor, 2022.

3.5 **Análises estatísticas**

As variáveis foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. As diferenças entre os grupos foram analisadas por meio do teste t de *Student* para variáveis contínuas com distribuição normal, e teste U de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não normal. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar as variáveis categóricas. Os resultados foram apresentados como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, quando apropriado, e as variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagens (%). O coeficiente de Pearson foi utilizado para analisar a correlação entre as variáveis contínuas. A regressão linear múltipla foi realizada de acordo com os resultados significativos dos testes de correlação, com ajustes para sexo e idade. Para todas as análises foi adotado um intervalo de confiança de 95% e um valor de $p<0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada por meio do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago, Illinois, EUA) versão 25.0.

4 **RESULTADOS**

Para este estudo, inicialmente 27 pacientes foram selecionados, sendo 3 (três) excluídos, um por diagnóstico recente de diabetes, um por evidência de doença cardiovascular e um por exames incompletos. Portanto, os resultados apresentados a seguir referem-se aos 24 pacientes incluídos no estudo, 67% do sexo feminino (n=16), e média de idade de 54 anos para as mulheres e 47 anos para os homens.

Os pacientes foram divididos de acordo com a presença ou ausência de DAC. O grupo DAC- (n=14) foi determinado pela angiotomografia coronária normal e escore de cálcio coronário = 0 (zero). Já o grupo DAC+ (n=10) foi classificado quando angiotomografia coronária revelava SSS ou SIS >0 e/ou escore de cálcio >0.

As características clínicas e antropométricas, divididas de acordo com a classificação de DAC, foram apresentadas na Tabela 1. Não houve diferença significativa na média de idade, sexo, escore de risco de Framingham e idade vascular entre os grupos, que também apresentaram semelhança nos parâmetros antropométricos. O percentual de gordura corporal foi significativamente maior em mulheres do grupo DAC+.

Tabela 1 - Variáveis clínicas e antropométricas de acordo com a presença ou não de doença arterial coronária (DAC)

Variáveis	**DAC – (n=14)**	**DAC + (n=10)**	**P-Valor**
Idade, anos	48 (43 - 53)	52 (45 - 67)	0,259
Sexo feminino, %	64,3	70,0	0,770
Escore de Risco de Framingham, %	4,2 (3,0 - 7,4)	6,0 (3,6 - 8,6)	0,403
Idade vascular, anos	46 (42 – 59)	55 (43 – 65)	0,403
Peso, kg	84,5 ± 5,2	81,9 ± 7,1	0,764
Índice de Massa Corporal, kg/m^2	29,2 ± 1,2	28,3 ± 1,4	0,641
Circunferência da cintura, cm	98,3 ± 4,0	104,2 ± 3,3	0,301
Relação cintura-estatura	0,58 ± 0,02	0,62 ± 0,02	0,172
Índice de Adiposidade Visceral	2,69 (1,74 – 4,34)	2,73 (1,73 – 3,69)	0,931
Gordura corporal ♂, %	35,0 ± 1,3	40,3 ± 1,8	0,052
♀, %	33,2 ± 1,4	38,4 ± 1,4	**0,023**
PA Sistólica, mmHg	119 (114 – 123)	119 (113 – 128)	0,977
PA Diastólica, mmHg	71 (61 – 80)	73 (56 – 80)	0,709
PAM, mmHg	88 (79 – 93)	90 (74 – 94)	0,931
Pressão de pulso, mmHg	46 (42 – 53)	54 (42 – 57)	0,371

Legenda: pressão arterial (PA); pressão arterial média (PAM); sexo masculino (♂); sexo feminino (♀).
Nota: Dados expressos como média ± EPM ou mediana (intervalo interquartil) ou em proporção quando apropriado. P-Valor corresponde ao teste t de *Student* para variáveis com distribuição normal, teste de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não-normal e teste do Qui-quadrado para variáveis categóricas.
Fonte: O autor, 2022.

Os dados bioquímicos (Tabela 2) foram semelhantes entre os grupos, não havendo diferença significativa nos perfis lipídico e glicídico, nos parâmetros de função hepática e pancreática, assim como na proteína C-reativa (PCR). Desidrogenase lática e homocisteína foram as únicas alterações significativamente maiores no grupo DAC+.

Tabela 2 - Variáveis bioquímicas de acordo com a presença ou não de doença arterial coronária (DAC)

Variáveis	DAC -	DAC+	P-Valor
Hemoglobina glicada, %	5,2 (5,0 – 5,5)	5,2 (5,1 – 5,4)	0,841
Glicose, mg/dl	86 (80 – 89)	91 (79 – 95)	0,259
Insulina, µU/ml	6,5 (5,6 – 15,9)	10,5 (6,9 – 20,6)	0,122
HOMA-IR	3,6 (2,1 – 4,8)	6,3 (3,1 – 7,9)	0,138
HOMA-Beta	244 (174 – 353)	332 (254 – 461)	0,108
TFGe, ml/min/1,73m^2	96 (87 – 102)	73 (60 – 107)	0,096
Colesterol total, mg/dl	215 (196 – 220)	207 (189 – 224)	0,796
HDL-colesterol, mg/dl	46 (37 – 57)	53 (48 – 57)	0,259
LDL-colesterol, mg/dl	114 (107 – 133)	118 (106 – 125)	1,000
Triglicerídeo, mg/dl	130 (116 – 168)	151 (128 – 170)	0,259
Índice aterogênico do plasma	0,41 (0,33 – 0,70)	0,46 (0,33 – 0,54)	1,000
Índice Triglicerídeo Glicose (TyG)	4,64 (4,58 – 4,75)	4,76 (4,53 – 4,85)	0,439
Apolipoproteína A1, mg/dl	129 (118 – 139)	137 (118 – 152)	0,546
Apolipoproteína B, mg/dl	112 (87 – 122)	120 (97 – 134)	0,212
Relação Apo B/Apo A1	0,85 (0,62 – 1,02)	0,84 (0,69 – 1,08)	0,709
Lipoproteína, mg/dl	20,3 (17,3 – 25,6)	20,4 (16,8 – 27,5)	0,371
Ácido úrico, mg/dl	4,9 (4,0 – 7,0)	6,1 (5,1 – 6,7)	0,154
Aspartato aminotransferase, U/L	24 (19 – 31)	30 (16 – 37)	0,931
Alanina aminotransferase, U/L	26 (17 – 39)	31 (14 – 47)	0,666
Gama-glutamil transferase, U/L	29 (17 – 44)	27 (17 – 32)	0,508
Desidrogenase láctica, U/L	177 (164 – 220)	360 (192 – 403)	**0,013**
Amilase, U/L	69 (55 – 74)	63 (50 – 79)	0,841
Lipase, U/L	37 (33 – 43)	58 (39 – 69)	0,096
Homocisteína, µmol/L	12 (10 – 14)	18 (13 – 22)	**0,004**
Proteína C-reativa, mg/dl	0,25 (0,10 – 0,39)	0,40 (0,12 – 0,72)	0,437

Legenda: *Homeostatic Model Assessment – insulin resistance* (HOMA-IR); *Homeostatic Model Assessment - beta cells function* (HOMA-beta); Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).
Nota: Dados expressos como mediana (intervalo interquartil). P-Valor corresponde ao teste de Mann-Whitney.
Fonte: O autor, 2022.

Os resultados da angiotomografia de coronárias e da RM foram descritos na Tabela 3. Neste primeiro exame foram observados valores significativamente maiores do escore de cálcio coronário e do SIS no grupo DAC+, quando comparado ao grupo DAC-. Já na RM, não foram encontradas diferenças significativas nas distribuições de tecido adiposo visceral, subcutâneo e sua relação, assim como na gordura hepática e pancreática. Apenas a gordura muscular paraespinhal foi significativamente maior no grupo DAC+.

Tabela 3 - Variáveis da Angiografia Coronária por Tomografia Computadorizada e da Imagem por Ressonância Magnética

Variáveis	**DAC -**	**DAC +**	**P-Valor**
Angiotomografia Coronária			
Escore de cálcio coronário, unidades Agatson	0 (0 – 0)	6,5 (0,0 – 76,8)	**0,042**
Segment involvement score (SIS)	0 (0 – 0)	2,0 (1,0 – 3,5)	**<0,001**
Segment stenosis score (SSS)	0 (0 – 0)	0,0 (0,0 – 2,2)	0,108
Ressonância Magnética (RM)			
Tecido Adiposo Visceral (VAT), cm^2	146 (75 – 223)	135 (102 – 185)	0,931
Tecido Adiposo Subcutâneo (SAT), cm^2	294 (148 – 352)	218 (174 – 285)	0,625
Relação VAT/SAT	0,50 (0,37 – 0,78)	0,62 (0,46 – 0,78)	0,709
Gordura hepática RM-PDFF (segmento IV), %	5,2 (3,3 – 15,7)	5,8 (3,3 – 6,9)	0,585
Gordura hepática RM-PDFF – segmento VII, %	5,6 (3,9 – 18,2)	4,9 (2,6 – 7,5)	0,371
Gordura hepática RM-PDFF – segmento VIII, %	5,8 (4,0 – 18,4)	5,7 (2,7 – 8,5)	0,508
Elastografia de fígado por RM, KPa	1,9 (1,7 – 2,2)	1,7 (1,6 – 1,8)	0,056
Gordura cabeça pancreática, RM-PDFF	5,8 (3,2 – 13,6)	5,5 (2,7 – 12,3)	0,709
Gordura corpo pancreático, RM-PDFF	6,2 (2,1 – 13,7)	3,0 (2,0 – 5,2)	0,192
Gordura cauda pancreática, RM-PDFF	5,9 (2,5 – 9,5)	2,2 (1,3 – 6,7)	0,138
Área Muscular Esquelética (AME), cm^2	111 ± 9	103 ± 12	0,595
Índice Muscular Esquelético (IME), cm^2/m^2	38 ± 2	35 ± 3	0,552
Gordura muscular paraespinhal, RM-PDFF	6,8 ± 0,5	10,0 ± 1,0	**0,010**

Legenda: ressonância magnética (RM); *proton-density-fat-fraction* (PDFF).
Nota: Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). P-Valor corresponde ao teste t de *Student* (distribuição normal), teste de Mann-Whitney (distribuição não-normal).
Fonte: O autor, 2022.

As correlações do percentual de gordura obtido por bioimpedância elétrica, nesta amostra de pacientes, foram apresentadas na Tabela 4. O percentual de gordura foi significativamente correlacionado com a RCE nas mulheres e com o SIS nos homens.

Tabela 4 - Correlações do percentual de gordura obtido por bioimpedância elétrica com variáveis antropométricas e escores da angiotomografia coronária, divididas por sexo

% Gordura	**Sexo Masculino**		**Sexo Feminino**	
vs	**r**	**p-valor**	**r**	**p-valor**
Índice de Massa Corporal, kg/m²	0,47	0,243	0,15	0,571
Circunferência Abdominal, cm	0,39	0,337	0,45	0,078
Relação cintura-estatura	0,32	0,435	**0,55**	**0,028**
Escore de cálcio coronário, unidades Agatson	0,67	0,071	0,07	0,794
Segment involvement score (SIS)	**0,70**	**0,050**	0,15	0,570
Segment stenosis score (SSS)	0,58	0,131	0,05	0,862

Nota: Coeficiente r e P-valor obtidos com teste de Spearman.
Fonte: O autor, 2022.

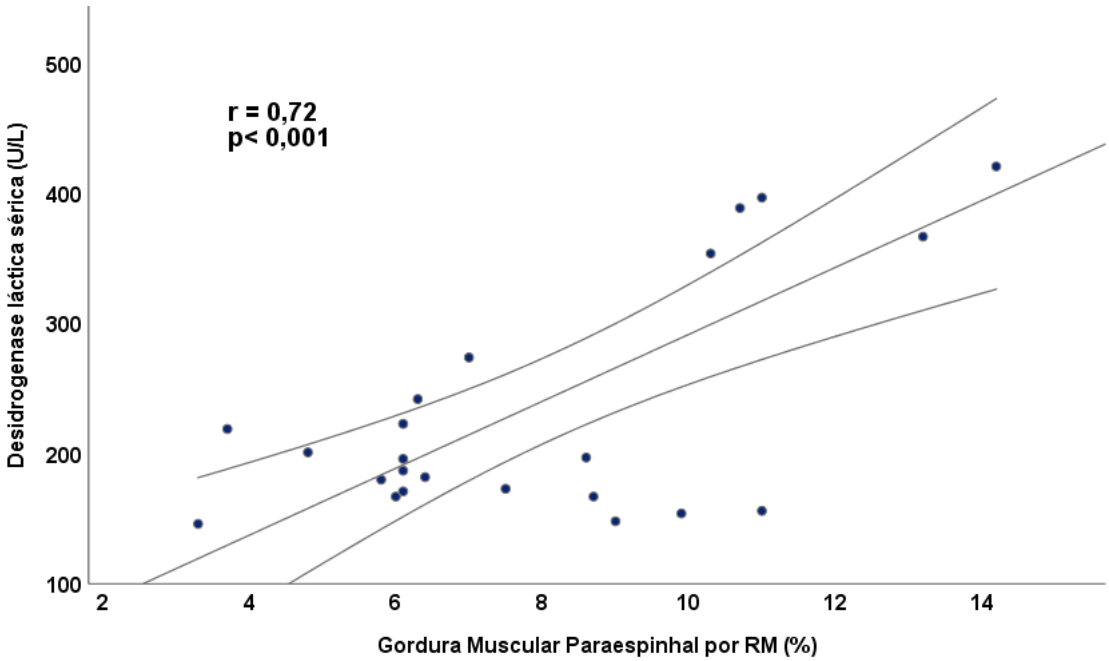
Já nas correlações com a homocisteína (Tabela 5), foi possível observar uma associação positiva com a relação VAT/SAT e com a gordura muscular paraespinhal, ambas no sexo feminino. Além disso, a desidrogenase láctica sérica foi positivamente correlacionada com o percentual de gordura muscular paraespinhal por Ressonância Magnética (Figura 9), o percentual de gordura por bioimpedância elétrica (Figura 10), o HOMA-IR (Figura 11) e a insulina plasmática (Figura 12), na população estudada.

Tabela 5 - Correlações da homocisteína sérica com variáveis de adiposidade obtidas por ressonância magnética, divididas por sexo

Homocisteína	**Sexo Masculino**		**Sexo Feminino**	
vs	**r**	**p-valor**	**r**	**p-valor**
Tecido Adiposo Visceral, cm^2	-0,69	0,058	0,25	0,355
Tecido Adiposo Subcutâneo, cm^2	-0,38	0,352	-0,12	0,650
Relação VAT/SAT	-0,11	0,799	**0,55**	**0,027**
Área Muscular Esquelética, cm^2	-0,24	0,570	-0,16	0,554
Índice Muscular Esquelética, cm^2/m^2	-0,21	0,610	0,04	0,873
Gordura Muscular Paraespinhal, RM-PDFF	-0,14	0,734	**0,59**	**0,017**

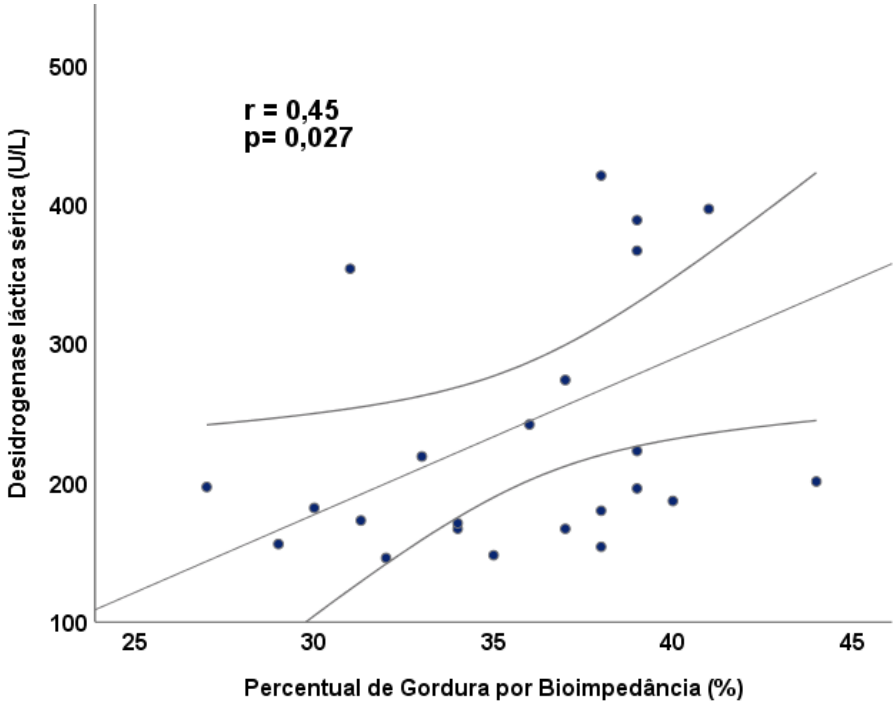
Legenda: ressonância magnética (RM); *proton-density-fat-fraction* (PDFF).
Nota: Coeficiente r e P-valor obtidos com teste de Spearman.
Fonte: O autor, 2022.

Figura 9 - Correlação do percentual de gordura muscular paraespinhal por Ressonância Magnética (RM) com a desidrogenase láctica sérica, na população estudada



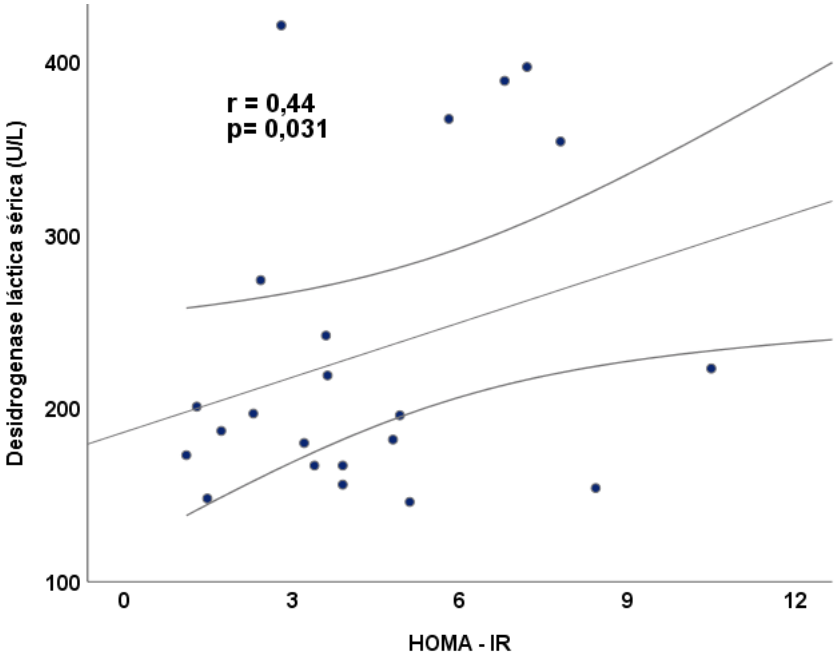
Fonte: O autor, 2022.

Figura 10 - Correlação do percentual de gordura por Bioimpedância com a desidrogenase láctica sérica, na população estudada



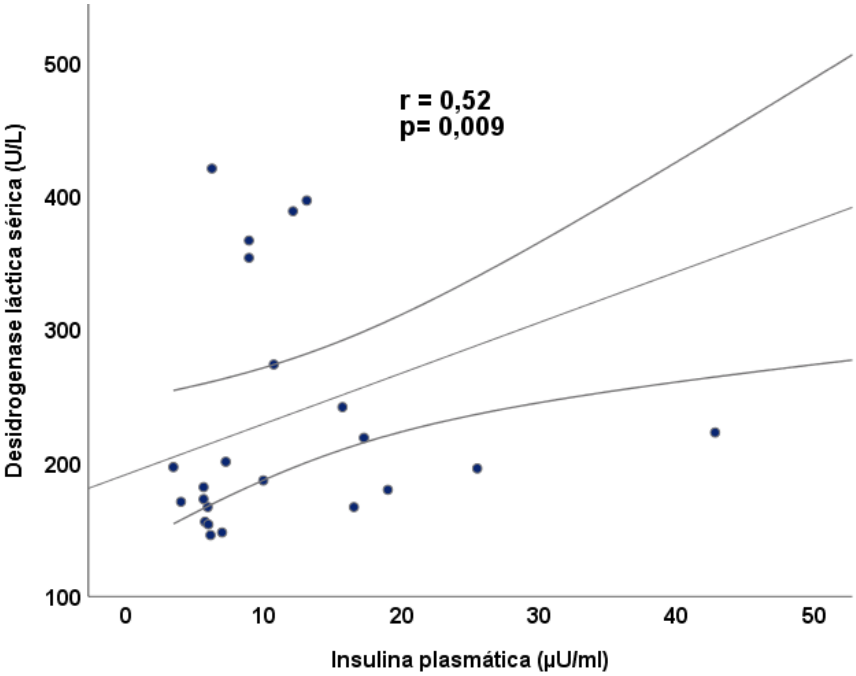
Fonte: O autor, 2022.

Figura 11 - Correlação do HOMA-IR com a desidrogenase láctica sérica, na população estudada



Legenda: *Homeostatic Model Assessment – insulin resistance* (HOMA-IR).
Fonte: O autor, 2022.

Figura 12 - Correlação da insulina plasmática com a desidrogenase láctica sérica, na população estudada



Fonte: O autor, 2022.

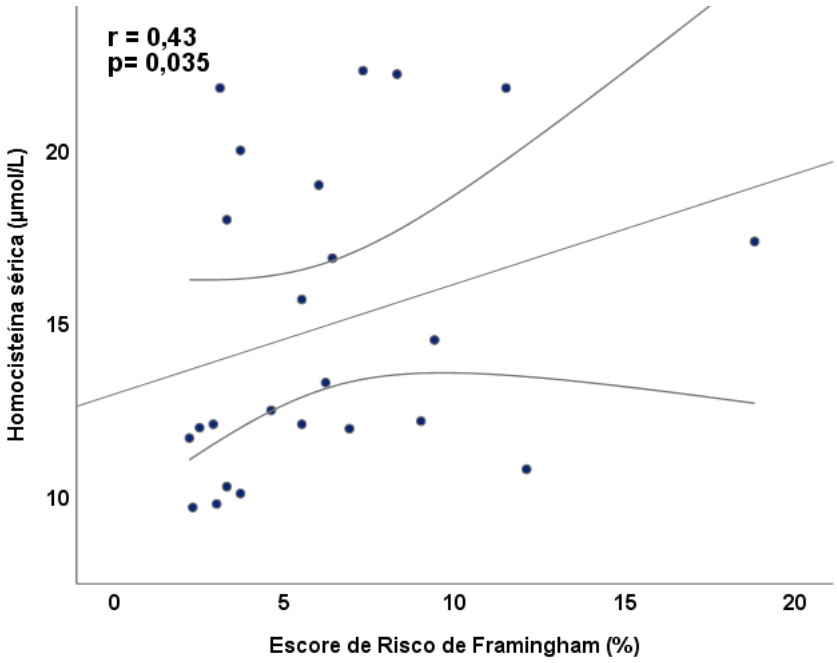
A regressão linear múltipla foi realizada considerando a desidrogenase láctica (LDH) como variável dependente. Na população estudada, as relações da LDH com o percentual de gordura pela bioimpedância, com o percentual de gordura muscular paraespinhal por RM, com a insulina plasmática e com o HOMA-IR permaneceram significativas mesmo após ajuste por idade e sexo (Tabela 6). Conforme demonstrado na Figura 13, o Escore de Risco de Framingham apresentou uma correlação positiva com a homocisteína sérica.

Tabela 6 - Regressão linear múltipla de diferentes modelos utilizando a desidrogenase láctica (LDH) sérica como variável dependente ajustado para idade e sexo

Modelo	**Variáveis independentes**	**Coeficiente B**	**IC 95%**	**P-valor**
1	% Gordura (BIA)	9,89	0,60 – 19,17	**0,038**
2	% Gordura Muscular Paraespinhal (RM)	30,77	13,77 – 47,76	**0,001**
3	Insulina plasmática	4,62	2,69 – 6,54	**<0,001**
4	HOMA-IR	11,96	4,15 – 19,77	**0,005**

Legenda: bioimpedância elétrica (BIA).
Nota: Todos os modelos incluindo idade e sexo como variáveis independentes.
Fonte: O autor, 2022.

Figura 13 - Correlação do Escore de Risco de Framingham com a homocisteína sérica, na população estudada



Fonte: O autor, 2022.

A Tabela 7 apresenta a regressão linear múltipla, sendo a homocisteína sérica a variável dependente relacionada com Escore de Risco de Framingham, ajustada por idade e sexo.

Tabela 7 - Regressão linear múltipla utilizando a homocisteína sérica como variável dependente ajustado para idade e sexo

Modelo	**Variáveis independentes**	**Coeficiente B**	**IC 95%**	**P-valor**
1	Escore de Risco de Framingham	-0,23	-0,95 – 0,49	0,510
	Idade	0,30	0,03 – 0,57	**0,033**
	Sexo	-3,45	-8,85 – 1,94	0,197

Fonte: O autor, 2022.

5 **DISCUSSÃO**

Até o presente momento, de acordo com a literatura atual, este é o primeiro estudo a avaliar pacientes obesos ou com sobrepeso assintomáticos, sem critérios para síndrome metabólica, através de angiotomografia computadorizada de coronárias, RM e dos parâmetros bioquímicos como estratégia de estratificação de risco cardiovascular global dos pacientes.

A relevância disto se dá no contexto vigente, no qual a obesidade e o sobrepeso são epidemias crescentes, que continuam sendo um grande desafio para medicina e um grande problema de saúde pública com complicações que sobrecarregam os sistemas de saúde em todo o mundo. Embora haja evidências abundantes dos efeitos nocivos da obesidade e do sobrepeso no risco de DAC, é importante frisar que também existem argumentos na literatura de que seus efeitos são neutros. A definição de obesidade parece estar no centro da confusão dos efeitos díspares desta em relação ao aumento do risco de desenvolvimento de DAC, já que o IMC, índice antropométrico tradicional utilizado para definir a obesidade, não é capaz de discernir a proporção de massa corporal magra em relação à massa gorda, assim como a distribuição e o fenótipo do tecido adiposo. Como consequência desta confusão, o foco na perda de peso em si pode não representar um dos pilares centrais ideais nos cuidados clínicos na prática médica para combater as epidemias de obesidade, sobrepeso e de DAC. [54]

A obesidade, o sobrepeso, a DAC e a diabetes são doenças crônicas que compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns, por apresentarem uma inflamação crônica de baixo grau associado a um aumento da resistência à insulina. No presente estudo, a prevalência de DAC nos pacientes assintomáticos com obesidade ou com sobrepeso avaliado por angiotomografia coronária foi de 42%. Muitos autores consideram pacientes diabéticos assintomáticos como pacientes que apresentam alto risco cardiovascular para DAC. Este estudo considera a obesidade e o sobrepeso como condições associadas à aterosclerose coronariana, uma vez que a base fisiopatológica das doenças apresenta semelhanças substanciais.

O valor prognóstico foi previamente avaliado em uma população de 400 pacientes diabéticos assintomáticos sem história conhecida de DAC. Este estudo mostrou que, após ajuste angiotomografia coronária para fatores de risco de DAC, dados fornecidos pela angiotomografia coronária como o número de artérias coronárias envolvidas e o escore de estenose segmentar estiveram associados ao aumento do risco de desenvolver eventos cardíacos adversos nestes pacientes e tiveram poder incremental para prever eventos cardíacos

em relação aos fatores de risco convencionais. Além disso, o estudo revelou que o uso da angiotomografia coronária nos pacientes diabéticos assintomáticos fornece predição de risco incremental, discriminação e reclassificação sobre escore de cálcio da artéria isoladamente. Este achado demonstrou que angiotomografia coronária foi uma ferramenta muito útil na estratificação de risco cardíaco em pacientes diabéticos assintomáticos.[54]

O valor agregado da angiotomografia coronária com avaliação do escore de cálcio sobre os escores de risco clínico do *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) foi avaliado também em uma coorte de 630 diabéticos tipo 2 assintomáticos sem histórico de DAC, que foram avaliados por cerca de seis anos. O diagnóstico de DAC em diabéticos assintomáticos e a previsão de todos os eventos cardiovasculares futuros foi melhorada substancialmente pela adição da angiotomografia coronária em comparação com o uso dos escores clínicos isoladamente. [55]

Uma extensa revisão sistemática crítica da literatura relacionada à avaliação da aterosclerose coronariana por angiotomografia coronária em população diabética assintomática demonstrou o valor da utilização deste método em pacientes assintomáticos, expondo em sua conclusão que a angiotomografia coronária representa uma nova técnica capaz de detalhar as características da DAC, fornecendo informações diagnósticas e prognósticas em diabéticos tipo 2 assintomáticos. No presente estudo os pacientes diabéticos foram excluídos e, mesmo assim, uma alta ocorrência de DAC subclínica foi observada nos indivíduos não-diabéticos com obesidade ou sobrepeso. Este resultado, por si só, já indica um sinal de alarme para necessidade de investigação de nesta população.

Os estudos na literatura relacionados com uso da angiotomografia coronária em pacientes obesos assintomáticos para estratificação de risco cardiovascular são escassos. Um estudo realizado com angiotomografia coronária em 41 pacientes relatou alta prevalência de DAC calcificada e não calcificada em obesos mórbidos assintomáticos. O principal achado do estudo preliminar foi que a angiotomografia coronária identificou 61% dos obesos mórbidos como portadores de DAC e a maioria dos indivíduos apresentava escore de cálcio coronário maior que zero.[56]

Por outro lado, a ausência de aterosclerose na angiotomografia coronária está associada a excelente (100%) sobrevida livre de doença em um seguimento médio de 20 ± 5,4 meses, confirmando o conhecido alto valor preditivo da angiotomografia coronária tanto em pacientes diabéticos quanto em não diabéticos. [57]

O presente estudo reitera a segurança e aponta para a importância de uma estratégia que incorpora a angiotomografia coronária precoce para determinar melhor o risco

cardiovascular, considerando a complexa fisiopatologia das doenças cardiovasculares de uma forma geral. A fenotipagem da DAC pela angiotomografia coronária tem impacto prognóstico relevante e melhora a classificação de risco para eventos cardiovasculares quando comparada aos fatores de risco clássicos. As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte globalmente. A morte súbita cardíaca é a mais comum e frequentemente a primeira manifestação de doença cardíaca coronária, sendo responsável por aproximadamente 50% da mortalidade por doença cardiovascular. Pelo menos 80% dos pacientes que sofrem morte súbita cardíaca têm DAC como substrato anatômico subjacente devido a alterações ateroscleróticas das artérias coronárias. Portanto, o diagnóstico precoce é de suma importância.

Embora todas as medidas antropométricas sejam métodos simples e convenientes, sua acurácia na avaliação da obesidade tem sido questionada por não conseguirem distinguir a massa magra da massa gorda. Dada a epidemia mundial de obesidade, a identificação de indivíduos de alto risco é importante, pois permite o direcionamento de medidas preventivas e terapêuticas. Importante indagarmos cientificamente quais marcadores antropométricos, bioquímicos e de composição corporal na obesidade e sobrepeso que podem estar mais associados a um aumento do risco cardiovascular para uma melhor abordagem do paciente. O presente estudo procura contribuir para respostas a estas indagações. O aumento do percentual de gordura na bioimpedância, o aumento do percentual de gordura na musculatura esquelética e os maiores níveis séricos de desidrogenase láctica e de homocisteína nos indivíduos com evidências de doença coronária sugere hipóteses de alguns marcadores bioquímicos e de composição corporal., Todavia, devido ao seu desenho transversal, o estudo atual não permite a relação causal de doença coronária com quaisquer marcadores, por isso precisam ser testados em estudos prospectivos. [58]

Um estudo de coorte prospectivo realizado por cinco anos com 529 pacientes que foram submetidos à angiotomografia coronária para triagem de aterosclerose coronariana que apresentavam suspeita clínica de DAC, ou tinham pelo menos um fator de risco cardiovascular, demonstrou que relação SAT/VAT pode ser um marcador útil de risco para avaliação de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE – *major adverse cardiovascular events*). No estudo, MACE foi definido como morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, revascularização coronária e acidente vascular cerebral isquêmico. As medidas de área de SAT e VAT foram quantificadas usando TC.

No estudo presente, a mioesteatose (gordura muscular paraespinhal) avaliada por PDFF através da RM foi maior no grupo com DAC. De fato, a mioesteatose tem sido pouco

estudada em comparação com outras medidas de composição corporal. A RM pode ser usada na avaliação da infiltração de gordura intra-órgão tradicionalmente realizada no fígado e no pâncreas, o que poderia auxiliar no diagnóstico precoce de DAC subclínica, apoiando no futuro as decisões de tratamento. O impacto da avaliação da composição corporal no diagnóstico precoce e na progressão da doença cardiovascular não pode ser subestimado. A mioesteatose já demonstrou estar fortemente correlacionada com múltiplos fatores, incluindo resistência à insulina, diabetes, obesidade, envelhecimento, câncer, hipertensão e doenças cardiovasculares. A gordura intramuscular é uma alteração muscular arquitetônica precoce que ocorre antes do início da perda de força e das anormalidades funcionais, bem como antes das alterações metabólicas associadas à obesidade e ao diabetes. A deposição de gordura dentro dos músculos reduz significativamente a qualidade muscular. Dada a epidemia mundial de obesidade e sobrepeso, a identificação de indivíduos com mioesteatose e alto risco é importante, pois permite o direcionamento de medidas preventivas e terapêuticas.

Por outro lado, no nosso estudo, a gordura visceral, gordura subcutânea, gordura pancreática e gordura hepática, também avaliadas por meio de RM PDFF, não se associaram com a presença de DAC nos indivíduos com sobrepeso ou obesos assintomáticos. Deve-se ressaltar também que os únicos parâmetros bioquímicos avaliados no sangue que apresentaram correlação positiva com a presença de DAC foram a homocisteína e a desidrogenase láctica.

A LDH é uma enzima citoplasmática encontrada em quase todos os tecidos do corpo humano, pertencente à classe das oxidorredutases, sendo uma importante enzima da via metabólica anaeróbia que desempenha um papel importante na respiração celular, processo pelo qual a glicose dos alimentos é convertida em energia utilizável para nossas células. Condições que podem causar aumento de LDH no sangue podem incluir doença hepática, anemia, infarto agudo do miocárdio, fraturas ósseas, trauma muscular, câncer e infecções como encefalite, meningite, encefalite e vírus da imunodeficiência humana. A LDH também é um marcador não específico da renovação tecidual, que é um processo metabólico normal. Muitos cânceres causam um aumento geral nos níveis de LDH ou um aumento em uma de suas isoenzimas. Assim, pode ser um marcador tumoral inespecífico, não útil na identificação do tipo de câncer. A atividade da LDH é afetada pela hemólise da amostra de sangue. Uma vez que os glóbulos vermelhos contêm LDH, a hemólise causa um aumento artificial, levando a resultados altos falso-positivos. As cinco isoenzimas LDH são encontradas em concentrações específicas em diferentes órgãos e tecidos.[59]

No infarto agudo do miocárdio (IAM), os níveis séricos de LDH-1 são maiores que os de LDH-2 porque o dano aos tecidos cardíacos libera na circulação a isoenzima específica do coração, que é rica em LDH-1, ao contrário da LDH-2, que em condições normais é a forma circulante predominante. A proporção de LDH-1 para LDH-2 (LDH-1/LDH-2) é um marcador bem conhecido para o diagnóstico tardio de infarto do miocárdio. porque fornece mais especificidade de órgão do que a atividade total de LDH. Os níveis sanguíneos de LDH e de sua isoenzima LDH-1 são elevados 5–10 h após o IAM e atingem o valor máximo dentro de 60–144 h, e retornam à faixa normal dentro de 12 dias.[60–62]

No estudo presente, a regressão linear múltipla foi realizada considerando a LDH como variável dependente. A relação da LDH com o percentual de gordura pela bioimpedância, o percentual de gordura muscular paraespinhal por RM, a insulina plasmática e o HOMA-IR permaneceu significativa mesmo após ajuste por idade e sexo, o que sugere a utilidade dos níveis de LDH sérica como biomarcador do aumento do risco cardiovascular na prática clínica. [63,64]

A homocisteína é um aminoácido não fornecido pela dieta que pode ser convertido em cisteína e metionina por uma combinação de vitaminas B (B12, B6 e folato) e enzima metileno tetraidrofolato redutase (MTHFR). [65,66] Embora existam associações claras entre homocisteína e doença cerebrovascular, a avaliação e o tratamento permanecem controversos, pois os estudos prévios demostraram resultados conflitantes em seu efeito na redução dos riscos de doença cardiovascular e cerebrovascular.[66–68] Há evidências claras de que a redução dos níveis de homocisteína diminui os riscos cardiovasculares em pacientes com homocistinúria, um distúrbio autossômico recessivo raro, que pode levar à doença aterosclerótica em uma idade jovem.[69,70]

Além disso, alguns estudos demonstraram que a redução dos níveis de homocisteína pode ser benéfica para retardar a aceleração da atrofia cerebral.[71] Por outro lado, uma meta-análise da *American Heart Association* demonstrou que as terapias de redução da homocisteína não afetaram significativamente a prevenção dos acidentes vasculares cerebrais e apresentaram um impacto não significativo na doença coronariana.[66,67]

Os níveis de homocisteína são geralmente categorizados em três grupos: moderado (16 a 30 micromol/L), intermediário (31 a 100 micromol/L) e grave (acima de 100 micromol/L).[72] Como as vitaminas desempenham um papel tão crucial na bioquímica da homocisteína, quaisquer causas de deficiência de vitamina B12, B6 e folato como o uso de álcool ou uso de inibidores da bomba de prótons podem causar teoricamente elevados níveis séricos de homocisteína. [73,74]

Outras doenças que se correlacionam com níveis elevados de homocisteína incluem fratura do quadril, declínio cognitivo, osteoporose, doença renal crônica, hipotireoidismo, doença de Alzheimer e esquizofrenia. Embora o mecanismo exato seja desconhecido, níveis elevados de homocisteína podem aumentar o risco de aterosclerose, causando lesão da camada endotelial, promovendo inflamação e aumentando o estresse oxidativo.[59]

Na análise estatística realizada no presente estudo utilizando a regressão linear múltipla, a homocisteína sérica foi um biomarcador correlacionado diretamente com Escore de Risco de Framingham, em acordo com achados prévios que associam o aumento da homocisteína com o aumento do risco de desenvolver a aterosclerose. Entretanto, após ajuste por idade e sexo, a relação entre homocisteína e escore de Framingham perdeu a significância estatística, indicando haver outros fatores mais importantes que justificam esta associação, como por exemplo, idade e função renal.

O estudo atual ressalta o potencial da utilização da angiotomografia coronária, parâmetros bioquímicos e da RM para melhor avaliação do risco cardiovascular em indivíduos sintomáticos com sobrepeso / obesidade sem alterações metabólicas relevantes que inicalmente poderiam ser considerados de baixo risco. A doença cardiovascular continua sendo a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo. Estima-se que 80% dos eventos cardíacos e dos acidentes vasculares cerebrais sejam evitáveis, e 25 a 75% podem ser evitados por meio de detecção e de intervenção precoces.[75] Portanto, estratégias para prevenir eventos cardiovasculares e suas sequelas incapacitantes têm grande potencial para melhorar a saúde pública. A identificação de pacientes que podem se beneficiar de medidas preventivas intensificadas já foi reconhecida previamente como uma grande prioridade há décadas pela *U.S. Preventive Services Task Force.*[76]

O ensaio clínico DANCAVAS foi um estudo randomizado de triagem cardiovascular abrangente e avançada sobre a incidência de morte e eventos cardiovasculares, que avaliou mais de 46.611 homens que realizaram imagens cardiovasculares, incluindo imagens cardíacas, aferição da pressão arterial e exames de sangue. O estudo sugeriu que a triagem com exames cardiovasculares pode reduzir o risco de IAM, acidente vascular cerebral e morte em pacientes de 65 a 69 anos. O programa de triagem e intervenção incluiu: 1) uma tomografia computadorizada sem contraste cardíaca e truncal para detectar a pontuação do escore de cálcio da artéria coronária acima da mediana específica de sexo e idade, aneurismas aórticos, ilíacos e fibrilação atrial; 2) pressão arterial braquial e do tornozelo para diagnosticar a doença arterial periférica; e 3) avaliação laboratorial bioquímica. [77]

As ferramentas convencionais de previsão de risco subestimam o risco cardiovascular e classificam uma proporção substancial da população em risco intermediário. Os modelos baseados em fatores de risco tradicionais como os componentes da síndrome metabólica falham em estimar com precisão o risco e um número considerável de pacientes erroneamente acaba sendo classificado como risco baixo ou intermediário, para o qual a estratégia preventiva ideal poderia ser mais precisa.[78] O estudo clínico realizado avalia um perfil de pacientes muito comum na prática clínica diária médica de consultório (ambulatorial), que são pacientes obesos e com sobrepeso sem os fatores de risco para síndrome metabólica, que se forem estratificados pelos escores tradicionais como o de Framingham, podem ser avaliados como pacientes de baixo e médio risco, mas podem apresentar alto risco por já possuir DAC.

A relevância deste estudo é demonstrar na realidade, que é possível praticar uma medicina individualizada e de precisão com a abordagem criada no presente estudo de estratificação de risco cardiovascular global utilizando o exame clínico tradicional, as medidas antropométricas, dosagens laboratoriais bioquímicas, angiotomografia de coronárias e a ressonância magnética, individualizando a abordagem de cada paciente, consequentemente melhorando o seu tratamento e sua estratificação de risco.

O presente estudo tem várias limitações. O tamanho amostral pode ser considerado pequeno, o que é atenuado pela inovação da associação entre mioesteatose e doença coronária e pelos métodos de investigação utilizados como a angiotomografia coronária e avaliação da composição corporal por RM. Além disso, o número de participantes foi suficiente para indicar significância estatística em diversas análises comparativas como medidas de associação e de correlação. Como a população de estudo foi restrita a indivíduos com sobrepeso e obesidade leve ou moderada, os resultados não podem ser extrapolados para outras populações, como indivíduos eutróficos ou com obesidade mórbida. No mesmo contexto, como a idade máxima para inclusão foi de 75 anos, os atuais achados não podem ser considerados para indivíduos mais idosos. O método de avaliação das imagens de ressonância é considerado examinador-dependente, o que poderia trazer uma falta de confiabilidade nos resultados. Entretanto, o procedimento foi realizado por uma radiologista muito experiente com o método, que repetiu as análises de cada paciente para confirmar a concordância dos valores encontrados. Este é um estudo transversal e não pode haver inferência de relação causa-efeito entre quaisquer variáveis. Por isso, os resultados requerem verificação por um estudo prospectivo de grande escala, com hipóteses bem definidas.

CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo demonstrou pela primeira vez a importância da avaliação da gordura visceral e ectópica e sua associação com a doença coronária em paciente com sobrepeso/obesidade sem alterações metabólicas relevantes. Os principais achados demonstraram maiores níveis séricos de desidrogenase láctica e homocisteína naqueles com evidências de doença coronária, podendo ser futuramente investigados como biomarcadores de doença arterial subclínica nesta população. Pode-se considerar como uma importante inovação metodológica deste estudo a medida do percentual de gordura visceral e ectópica por *próton density fat fraction* (PDFF) através da ressonância magnética e sua associação com doença cardiovascular avaliada por angiotomografia coronária. A mioesteatose, mais observada entre os pacientes com evidências de doença coronária, foi também associada com resistência à insulina, característica dos indivíduos com sobrepeso/obesidade, mesmo sem critérios para o diagnóstico de síndrome metabólica, podendo ser um possível indicador de doença coronária subclínica. Estudos prospectivos com maior tamanho amostral e em outras populações são necessários para comprovar estas hipóteses. Os achados do presente estudo sugerem o potencial da utilização integrada da angiotomografia coronária, parâmetros bioquímicos e da ressonância magnética para melhor estratificação do risco cardiovascular, permitindo assim a prática de uma medicina de precisão mais personalizada para os pacientes com sobrepeso/obesidade sem síndrome metabólica.

REFERÊNCIAS

1. Lopez-Jimenez F, Almahmeed W, Bays H, Cuevas A, Di Angelantonio E, le Roux CW, et al. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(17):2218–37.

2. Maffetone PB, Rivera-Dominguez I, Laursen PB. Overfat and underfat: New terms and definitions long overdue. Front Public Heal. 2017;4:279.

3. Maffetone PB, Laursen PB. The Prevalence of Overfat Adults and Children in the US. Front Public Heal. 2017;5:290.

4. Antonopoulos AS, Angelopoulos A, Tsioufis K, Antoniades C, Tousoulis D. Cardiovascular risk stratification by coronary computed tomography angiography imaging: Current state-of-The-Art. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(4):608-624.

5. Zaffina C, Wyttenbach R, Pagnamenta A, Grasso RF, Biroli M, Grande F Del, et al. Body composition assessment: comparison of quantitative values between magnetic resonance imaging and computed tomography. Quant Imaging Med Surg. 2022;12(2):1450–66.

6. WHO. Obesity and overweight [Internet]. [Geneva]: World Health Organization; 2021. Available from: http://www.who.int/topics/obesity/en/

7. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. New English J Med. 2017;377:13–27.

8. Dobbs R, Sawers C, Thompson F, Manyika J, Woetzel J, Child P, et al. How the world could better fight obesity. [Internet]. McKinsey Global Institute; 2014. Available from: https://www.mckinsey.com/industries/healthcare/our-insights/how-the-world-could-better-fight-obesity.

9. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.

10. Health. NI of. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. 1998 Sep;6 Suppl 2:51S-209S.

11. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. Am J Clin Nutr. 2000;72:694.

12. Janssen I, Katzmarzyk PT RR. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. Am J Clin Nutr. 2004;79(3):379-84.

13. Tsai AG, Wadden TA. In the clinic: obesity. Ann Intern Med. 2013 Sep 3;159(5):ITC3-1-ITC3-15; quiz ITC3-16. Doi: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-01003

14. Jacobs EJ, Newton CC, Wang Y, Patel AV, McCullough ML, Campbell PT, Thun MJ, et al. Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. Arch Intern Med. 2010;170(15):1293-301.

15. Simpson JA, MacInnis RJ, Peeters A, Hopper JL, Giles GG, English DR. A comparison of adiposity measures as predictors of all-cause mortality: the Melbourne Collaborative Cohort Study. Obesity (Silver Spring). 2007 Apr;15(4):994-1003.

16. Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, Mouw T, Adams KF, van Eijk JT, et al. Waist circumference and mortality. Am J Epidemiol. 2008 Jun 15;167(12):1465-75.

17. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-421.

18. Katharina Lechner RMK. Obesity and cardiovascular disease: beyond body weight and energy balance. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(17):2216–7.

19. Haslam DW JW. Obesity. Lancet. 2005;366:1197–209.

20. Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA HD. Body weight and mortality among women. N Engl J Med. 1995;333:677–85.

21. Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, Gu DF, Woodward M, Parag V, et al. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: An overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. Int J Epidemiol. 2004;33(4):751–8.

22. Kragelund C, Hassager C, Hildebrandt P, Torp-Pedersen C, Køber L. Impact of obesity on long-term prognosis following acute myocardial infarction. Int J Cardiol. 2005;98(1):123–31.

23. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Bertella E, Conte E, Baggiano A, et al. Prognostic value of multidetector computed tomography coronary angiography in diabetes: excellent long-term prognosis in patients with normal coronary arteries. Diabetes Care. 2013;36(7):1834-41.

24. Van Werkhoven JM, Cademartiri F, Seitun S, Maffei E, Palumbo A, Martini C, et al. Diabetes: Prognostic value of CT coronary angiography - Comparison with a nondiabetic population. Radiology. 2010;256(1):83–92.

25. Raposo HF. Tecido adiposo: suas cores e versatilidade. HU Rev. 2020;46:1-12.

26. Walker GE, Marzullo P, Ricotti R, Bona G, Prodam F. The pathophysiology of abdominal adipose tissue depots in health and disease. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014;19(1):57–74.

27. Neeland, I. J., Ross, R., Després, J.-P., Matsuzawa, Y., Yamashita, S., Shai, I., Eckel RH. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(9):715–25.

28. Waddell T, Bagur A, Cunha D, Thomaides-Brears H, Banerjee R, Cuthbertson DJ, et al. Greater ectopic fat deposition and liver fibroinflammation and lower skeletal muscle mass in people with type 2 diabetes. Obesity (Silver Spring). 2022;30(6):1231-38.

29. Neeland IJ, Yokoo T, Leinhard OD, Lavie CJ. 21st Century Advances in Multimodality Imaging of Obesity for Care of the Cardiovascular Patient. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(2):482-94.

30. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. Mol Aspects Med. 2013;34(1):1–11.

31. Cyrielle Caussy MHA. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. Hepatology. 2018;67(4):1348–59.

32. El-Zayadi A-R. Hepatic steatosis: A benign disease or a silent killer. World J Gastroenterol. 2008;14(26):4120–6.

33. de Andrade AR, Cotrim HP, Alves E, Soares D, Rocha R, Almeida A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese individuals: the influence of bariatric surgery. Ann Hepatol. 2008;7(4):364–8.

34. Jeremy P Domanski 1, Stephen J Park SAH. Cardiovascular disease and nonalcoholic fatty liver disease: does histology severity matter? J Clin Gastroenterol. 2012;46(5):427–30.

35. Nachit M, Kwanten WJ, Thissen JP, Op De Beeck B, Van Gaal L, Vonghia L, et al. Muscle fat content is strongly associated with NASH: A longitudinal study in patients with morbid obesity. J Hepatol. 2021;75(2):292–301.

36. Smits MM, van GE. The clinical significance of pancreatic steatosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8:169–77.

37. Ramkissoon R, Gardner TB. Pancreatic steatosis: An emerging clinical entity. Am J Gastroenterol. 2019 Nov;114(11):1726-1734.

38. Yao WJ, Guo Z, Wang L, Li K, Saba L, Guglielmi G, et al. Pancreas fat quantification with quantitative CT: an MRI correlation analysis. Clin Radiol. 2020 May 1;75(5):397.e1-397.e6.

39. Singh RG, Yoon HD, Wu LM, Lu J, Plank LD, Petrov MS. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Metabolism. 2017;69:1-13.

40. Ebadi M, Tsien C, Bhanji RA, Dunichand-Hoedl AR, Rider E, Motamedrad M, et al. Myosteatosis in Cirrhosis: A Review of Diagnosis, Pathophysiological Mechanisms and Potential Interventions. Cells. 2022;11(7):1–15.

41. Ebadi, M., Tsien, C., Bhanji, R. A., Dunichand-Hoedl, A. R., Rider, E., Motamedrad, M., et al. Skeletal Muscle Pathological Fat Infiltration (Myosteatosis) is Associated with Higher Mortality in Patients with Cirrhosis. Cells. 2022 Apr 14;11(8):1345.

42. Correa-de-Araujo R, Addison O, Miljkovic I, Goodpaster BH, Bergman BC, Clark RV, et al. Myosteatosis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. Front Physiol. 2020 Aug 7;11:963.

43. Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Malpica L, Williams GR. Myosteatosis and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2020;145:102839.

44. van Dijk DPJ, Bakers FCH, Sanduleanu S, Vaes RDW, Rensen SS, Dejong CHC, et al. Myosteatosis predicts survival after surgery for periampullary cancer: a novel method using MRI. HPB. 2018;20(8):715–20.

45. Reeder SB, Hu HH, Sirlin CB. Proton density fat-fraction: A standardized mr-based biomarker of tissue fat concentration. J Magn Reson Imaging. 2012;36(5):1011–4.

46. Kiefer LS, Fabian J, Rospleszcz S, Lorbeer R, Machann J, Storz C, et al. Assessment of the degree of abdominal myosteatosis by magnetic resonance imaging in subjects with diabetes, prediabetes and healthy controls from the general population. Eur J Radiol. 2018;105:261-268.

47. Body S, Ligthart MAP, Rahman S, Ward J, May-Miller P, Pucher PH, et al. Sarcopenia and Myosteatosis Predict Adverse Outcomes after Emergency Laparotomy: A Multi-center Observational Cohort Study. Ann Surg. 2022;275(6):1103–11.

48. Feng S, Mu H, Hou R, Liu Y, Zou J, Zhao Z, et al. Prognostic value of myosteatosis in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. nternational J Clin Oncol. 2022;27(7):1127–38.

49. Yi X, Liu H, Zhu L, Wang D, Xie F, Shi L, et al. Myosteatosis predicting risk of transition to severe COVID-19 infection. Clin Nutr. 2022;41(12):3007-3015.

50. Meister FA, Lurje G, Verhoeven S, Wiltberger G, Heij L, Liu WJ, et al. The Role of Sarcopenia and Myosteatosis in Short-and Long-Term Outcomes Following Curative-Intent Surgery for Hepatocellular Carcinoma in a European Cohort. Cancers (Basel). 2022;14(3):720.

51. Yi X, Fu Y, Long Q, Zhao Y, Li S, Zhou C, et al. Myosteatosis can Predict Unfavorable Outcomes in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated With Hepatic Artery Infusion Chemotherapy and Anti-PD-1 Immunotherapy. Front Oncol. 2022;12:1–13.

52. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;143(21):e984-e1010.

53. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. Circulation. 2008;117(6):743–53.

54. Min JK, Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography over coronary artery calcium score for risk prediction of major adverse cardiac events in asymptomatic diabetic individuals. Atherosclerosis. 2014;232(2):298–304.

55. Halon DA, Azencot M, Rubinshtein R, Zafrir B, Flugelman MY, Lewis BS. Coronary computed tomography (CT) angiography as a predictor of cardiac and noncardiac vascular events in asymptomatic type 2 diabetics: A 7-year population-based cohort study. J Am Heart Assoc. 2016;5(6):1–20.

56. Lubanski M, Vanhecke TE, Chinnaiyan KM, Franklin BA, McCullough PA. Subclinical coronary atherosclerosis identified by coronary computed tomographic angiography in asymptomatic morbidly obese patients. Heart Int. 2010;5(2):3–7.

57. Guaricci AI, De Santis D, Carbone M, Muscogiuri G, Guglielmo M, Baggiano A, et al. Coronary Atherosclerosis Assessment by Coronary CT Angiography in Asymptomatic Diabetic Population: A Critical Systematic Review of the Literature and Future Perspectives. Biomed Res Int. 2018;2018:8927281.

58. Shibata Y, Shiga Y, Suematsu Y, Tashiro K, Kawahira Y, Morita K, et al. Association Between Major Adverse Cardiovascular Events and the Ratio of Subcutaneous Fat Area to Visceral Fat Area in Patients Who Have Undergone Multidetector Row Computed Tomography. Circ Reports. 2021;3(11):674–81.

59. Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2023.

60. Ruzich RS. Cardiac enzymes: How to use serial determinations to confirm acute myocardial infarction. Postgrad Med. 1992;92(7):85-9.

61. Weinberger I, Rotenberg Z, Sagie A, Fuchs J, Sperling O, Agmon J. "Flipped" lactic dehydrogenase pattern in acute coronary insufficiency. Clin Cardiol. 1986;9(12):597–9.

62. Penttilä I, Penttilä K, Rantanen T. Laboratory diagnosis of patients with acute chest pain. Clin Chem Lab Med. 2000;38(3):187–97.

63. Son P, Lewis L. Hyperhomocysteinemia. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554408/.

64. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Levey AS, Hunsicker L, Pfeffer MA, et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. Circulation. 2011;123(16):1763-70.

65. Park WC, Chang JH. Clinical Implications of Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutations and Plasma Homocysteine Levels in Patients with Thromboembolic Occlusion. Vasc Specialist Int. 2014;30(4):113-9.

66. Lee M, Hong KS, Chang SC, Saver JL. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention: A meta-analysis. Stroke. 2010;41(6):1205–12.

67. Li Y, Huang T, Zheng Y, Muka T, Troup J, Hu FB. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2016;5(8):1–19.

68. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8(8):CD006612. Published 2017 Aug 17. Doi:10.1002/14651858.CD006612.pub5

69. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association. Circulation. 1999;99(1):178–82.

70. Wilcken DEL, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. J Inherit Metab Dis. 1997;20(2):295–300.

71. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by b vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. PLoS One. 2010;5(9):1–10.

72. Morris AAM, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):49–74.

73. Cylwik B CL. Disturbances of folic acid and homocysteine metabolism in alcohol abuse. Pol Merkur Lek. 2011;30(178):295–9.

74. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27(11):1110–21.

75. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al; ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. Eur Heart J. 2018;39(7):508-579.

76. Franco M, Cooper RS, Bilal U F V. Challenges and opportunities for cardiovascular disease prevention. Am J Med. 2011;124:95–102.

77. Lindholt JS, Søgaard R, Rasmussen LM, Mejldal A, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. Five-Year Outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) Trial. N Engl J Med. 2022;387(15):1385–94.

78. Verma KP, Inouye M, Meikle PJ, Nicholls SJ, Carrington MJ, Marwick TH. New Cardiovascular Risk Assessment Techniques for Primary Prevention: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2022;80(4):373-387.

APÊNDICE – Artigo publicado

Clinical Nutrition 41 (2022) 2577–2586

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/clnu

Meta-analyses

Effects of weight loss through lifestyle changes on heart rate variability in overweight and obese patients: A systematic review

Samanta Mattos [a], Michelle Rabello da Cunha [a], Maria Inês Barreto Silva [b, c], Fabiano Serfaty [a], Mika P. Tarvainen [d, e], Márcia Regina Simas Torres Klein [b], Mario Fritsch Neves [a, *]

[a] Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
[b] Department of Applied Nutrition, Nutrition Institute, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
[c] Department of Applied Nutrition, Nutrition School, Federal University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
[d] Department of Applied Physics, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland
[e] Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland

ARTICLE INFO

Article history:
Received 27 June 2022
Accepted 16 September 2022

Keywords:
Overweight
Obesity
Weight loss
Heart rate variability
Autonomic nervous system

SUMMARY

Background & aims: The effects of calorie restriction and physical activity on autonomic regulation and cardiac vagal control in overweight and obese individuals remain inconsistent. Thus, this systematic review aimed to evaluate the weight loss effects through lifestyle changes on heart rate variability (HRV) markers in overweight and obese subjects.
Methods: A systematic search for studies published up to November 2021 was conducted in MEDLINE, Embase, EBSCO host and VHL REGIONAL/LILACS. The main outcomes were changes in HRV indices from pre- and post-nutritional intervention and exercise in overweight and obese individuals. This review was registered in PROSPERO: CRD42021274467.
Results: The literature search retrieved 959 articles, of which 12 were included in this review. The intervention in nine studies was diet only, in two studies was diet and exercise, and in one study diet was compared to diet and exercise. The weight loss was greater than 10% in four studies and between 5 and 10% in three studies. Most of the studies revealed that weight loss through lifestyle changes seems to promote beneficial effects on HRV, restoring sympathovagal balance by increasing parasympathetic activity and reducing sympathetic activation.
Conclusion: This systematic review exhibited the beneficial effects of weight loss through lifestyle changes on cardiac autonomic control in overweight and obese individuals. Future investigations need standardization of HRV indices for better interpretation of autonomic function in different clinical situations.
© 2022 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

ANEXO - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto

UERJ - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO/ UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Novas Abordagens da Saúde cardiovascular em adultos com obesidade e sobrepeso sem fatores de risco tradicionais

Pesquisador: FABIANO MARCEL SERFATY

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 26294819.4.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.834.060

Apresentação do Projeto:

Transcrição editada do conteúdo registrado no protocolo e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil.

Doença aterosclerótica coronariana (DAC) é causa importante de morbidade e mortalidade. Pacientes com sintomas ou aterosclerose em outro território já devem ser investigados para DAC, e os de alto risco cardiovascular já devem receber tratamento clínico agressivo. Assim, maior discussão sobre rastreamento da DAC está nos indivíduos assintomáticos, sem aterosclerose conhecida, e que não são considerados de alto risco.

Indivíduos sem fatores de risco tradicionais, mas com sobrepeso/obesidade constituem subgrupo de especial interesse quanto à DAC subclínica, pela sua elevada e crescente prevalência e porque maior frequência de DAC nestes indivíduos quando são "metabolicamente saudáveis" é controvertida. Entre métodos de imagem não invasivos, escore de cálcio das artérias coronárias (eCAC) é o mais aceito para DAC subclínica. As atuais diretrizes já consideram que um eCAC elevado deve reestratificar os pacientes e, mais que isso, levar à modificação da conduta, com maior agressividade do tratamento. O valor adicional da angiografia ao eCAC tem sido explorado, mas existe pouca informação sobre este valor adicional em pacientes assintomáticos, sobretudo quando não são de alto risco cardiovascular. O objetivo do estudo é avaliar a associação entre escore de cálcio e lesão coronária por angiotomografia na investigação de DAC subclínica em

adultos com sobrepeso/obesidade "metabolicamente saudáveis" e sem fatores de risco clássicos. O estudo também pretende explorar: (i) o valor adicional da angiografia nos indivíduos com eCAC não muito elevado; (ii) diferentes parâmetros de adiposidade como preditores de DAC subclínica; (iii) a influência do sexo e idade na presença de DAC subclínica; (iv) correlação da rigidez arterial com DAC subclínica. Inicialmente serão selecionados homens e mulheres, de 40 a 70 anos, com sobrepeso ou obesidade consecutivamente atendidos numa clínica privada. Serão incluídos apenas pacientes "metabolicamente saudáveis" e com TFG > 60 ml/min/1,73 m2. Serão excluídos pacientes sintomáticos, com doença aterosclerótica conhecida, ou fatores de risco clássicos. Por força dos critérios de seleção, nenhum paciente terá síndrome metabólica ou será considerado de alto risco cardiovascular. Para análise comparativa do escore de cálcio e das variáveis clínicas e bioquímicas, os pacientes serão divididos em dois grupos. Grupo controle (CON): angiotomografia de coronárias normal ou com lesões < 30% obstrução; Grupo doença coronária (DAC): angiotomografia de coronárias com lesões 30% obstrução. Após avaliação clínica e laboratorial, os participantes serão submetidos à análise da onda de pulso por oscilometria para medidas da pressão central e velocidade da onda de pulso como marcador de rigidez arterial. Todos os pacientes serão submetidos à angiotomografia coronária e estimativa do escore de cálcio. Um eCAC > 0 será considerado "presença de DAC"; e eCAC 100, 300 ou percentil 75% para sexo, idade, raça/etnia definirá "DAC com alto risco de eventos". Um eCAC 10 será considerado "DAC com risco já aumentado para eventos". Na angiografia, "DAC relevante" será definida na presença de placa com obstrução 30%.

Objetivo da Pesquisa:

Transcrição editada do conteúdo registrado no protocolo e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil.

Objetivo Primário:

Avaliar a associação entre escore de cálcio e lesão coronária por angiotomografia na investigação de doença coronária subclínica em indivíduos

adultos com sobrepeso/obesidade "metabolicamente saudáveis" sem outros fatores de risco clássicos para doença cardiovascular.

Objetivo Secundário:

avaliar nos indivíduos adultos com sobrepeso ou obesidade:• O valor adicional da angiografia para detecção e extensão da DAC subclínica quando eCAC não muito elevado (incluindo eCAC zero); • Diferentes parâmetros de adiposidade como preditores de DAC subclínica;• A influência do sexo e

idade para a presença de DAC subclínica; • Correlação de marcadores de rigidez arterial com escore de cálcio e presença de DAC subclínica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Prezado pesquisador: Caracteriza-se como risco direto para os participantes da pesquisa a possibilidade de desconforto ou constrangimento no momento do preenchimento dos questionários. Os pesquisadores devem se comprometer a minimizar os riscos ou desconfortos que possam vir a ser causados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Além de extensa e detalhada avaliação clínica e laboratorial, indivíduos adultos com sobrepeso/obesidade, que não exibam contraindicação ao exame e que concordem em realizá-lo, são rotineiramente submetidos à angiotomografia computadorizada coronariana como parte da investigação inicial e para definição da estratégia de tratamento. A pesquisa está bem estruturada e o referencial teórico e metodológico estão explicitados, demonstrando aprofundamento e conhecimento necessários para sua realização. As referências estão adequadas e a pesquisa é exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos iminentes aos participantes envolvidos de pesquisa.

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: Documento devidamente preenchido, datado e assinado
2) Projeto de Pesquisa: Adequado
3) Orçamento financeiro e fontes de financiamento: adequado/apresentado
4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Adequado
5) Cronograma: Adequado
6) Documentos pertinentes à inclusão do HUPE: Adequado
7) Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores: anexados e conforme as normas.

Os documentos de apresentação obrigatória foram enviados a este Comitê, estando dentro das boas práticas e apresentando todos dados necessários para apreciação ética e tendo sido avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas

vigentes e sem riscos iminentes aos participantes envolvidos de pesquisa

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em consonância com a resolução CNS 466/12 e a Norma Operacional CNS 001/13, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. Sª., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1454853.pdf	23/10/2019 18:11:54		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rostoASSINADA.pdf	23/10/2019 18:11:28	FABIANO MARCEL SERFATY	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDOfabianoSerfaty.pdf	23/10/2019 18:10:20	FABIANO MARCEL SERFATY	Aceito
Outros	termo_de_ciencia.pdf	23/10/2019 18:07:40	FABIANO MARCEL SERFATY	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Serfaty.pdf	23/10/2019 18:03:55	FABIANO MARCEL SERFATY	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com