



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Jenifer Palma d'El-Rei Pinto

**Estudo da reatividade microvascular em pacientes hipertensos com
adiposidade corporal elevada**

Rio de Janeiro

2019

Jenifer Palma d'El-Rei Pinto

Estudo da reatividade microvascular em pacientes hipertensos com adiposidade corporal elevada

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora, 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

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

P659 Pinto, Jenifer Palma d'El-Rei.
Estudo da reatividade microvascular em pacientes hipertensos com
adiposidade corporal elevada / Jenifer Palma d'El-Rei Pinto – 2019.
80 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 - Teses. 2. Distúrbios funcionais e metabólicos – Fatores de
risco – Teses. 3. Hipertensão - Fisiopatologia - Teses. 4. Endotélio -
Fisiologia - Teses. 5. Rigidez vascular - Fisiologia – Teses. 6. Adiposidade –
Fisiologia – Teses. I. Neves, Mario Fritsch Toros. II. Rodrigues , Luciana
Silva. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências
Médicas. IV. Título.

CDU 616-056.52:616.12-008.331.1

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

Jenifer Palma d'El-Rei Pinto

Estudo da reatividade microvascular em pacientes hipertensos com adiposidade corporal elevada

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

Aprovada em 18 de junho de 2019.

Orientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein
Instituto de Nutrição – UERJ

Prof. Dr. Wille Oigman
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof.^a Dra. Ana Rosa da Cunha Machado
Universidade Estácio de Sá

Prof.^a Dra. Fernanda Jurema Medeiros
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2019

DEDICATÓRIA

Ao meu filho e minha mãe, pelo incentivo, dedicação, conforto, amor e confiança, dedicados a mim durante toda esta jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar presente em todos os momentos da minha vida, me fortalecendo, me confortando e me fazendo seguir em frente, sempre.

A minha mãe Esmeralda, pela fé inabalável e por me passar segurança e força, nos momentos de maior dificuldade. Além disso, muito obrigada, por possibilitar toda a logística necessária na minha rotina diária para que essa conquista acontecesse.

Ao meu pai Temistocles, por todo amor e confiança. Passamos por momentos difíceis durante este período, mas graças à Deus, o senhor agora está bem e poderá curtir nossa vitória.

Ao meu filho Felipe, meu amor maior, responsável pelos momentos de descontração, alegria e parceria, o que tornou a caminhada bem mais leve e feliz.

A minha filha do coração e futura colega de profissão, Beatriz, pelo carinho, atenção e amor que sempre teve comigo.

Aos meus amados irmãos, Vanessa e Márcio, e aos meus cunhados-irmãos, Rodrigo e Liliane, por todo amor, cumplicidade, apoio, confiança e compreensão.

Aos meus afilhados, Leonardo, Maria Luiza, Enzo, Ricardo e Matheus, por ajudarem a tornar os meus dias bem mais alegres e coloridos.

Aos meus queridos amigos, Fernanda, André, Amanda, Bruno e Danielle, por toda parceria, carinho, zelo e dedicação.

Aos meus amigos do CHAMA, Livia Nogueira, Claudia Mansano, Tainah de Paula, Juliana Duarte, Fernanda Lima, Tarik Isbele, Valter Javaroni, Wellington Bruno e Ronaldo Gismondi, pela possibilidade de aprendizado e crescimento diário.

As minhas queridas amigas, Samanta Mattos, Viviane Prangiel e Bianca Marques, em especial, por toda ajuda durante a fase de captação de pacientes.

A minha amiga Michelle Cunha, minha grande parceira, pela dedicação, amizade, preocupação, carinho e pelas mensagens quase que diárias de incentivo. Além disso, meu muito obrigada por toda contribuição dada em todas etapas deste projeto.

Ao meu orientador, professor Mario Fritsch, por todos os conhecimentos compartilhados, pelo exemplo de profissionalismo, ética, generosidade, compreensão e amizade, nesses 10 longos anos de parceria. Além de um orientador excepcional, um grande amigo, a quem eu tenho uma profunda admiração.

Ao professor Wille Oigman, figura inspiradora, pelo exemplo de profissional, pelas contribuições valiosas durante o decorrer do trabalho e pela sua generosidade em compartilhar seus conhecimentos.

À professora Ana Rosa da Cunha, uma querida amiga, presente em todas as fases importantes da minha vida, exemplo de educadora, um ser humano ímpar, a quem eu tenho uma enorme admiração, carinho e gratidão.

Às queridas professoras Fernanda Medeiros e Márcia Simas, que desde a graduação e residência serviram como exemplo de profissionalismo e que sempre me inspiraram no mundo da nutrição. Vocês contribuíram demais para essa grande conquista.

Aos profissionais da secretaria de Clínica Médica e do CLINEX, que de alguma forma participaram e ajudaram no meu projeto, em especial, Cláudia Deolinda, Lourdes, Débora e Paula.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação Carlos Chagas Filho de Apoio à Pesquisa no Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ - E-26/203.007/2015) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - 307114/2017-1).

A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que se ganha, mas o que ele nos torna.

John Ruskin

RESUMO

PINTO, Jenifer Palma d'El-Rei. **Estudo da reatividade microvascular em pacientes hipertensos com adiposidade corporal elevada**. 2019. 80f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Diversos índices antropométricos têm sido propostos para determinar a associação entre excesso de peso e fatores de risco cardiovascular. O objetivo deste trabalho foi avaliar a relação entre adiposidade corporal e reatividade microvascular em pacientes hipertensos sob terapia anti-hipertensiva. Realizou-se um estudo transversal com pacientes hipertensos tratados (n=81) de 40 a 70 anos, ambos os sexos, submetidos à avaliação antropométrica e coleta de sangue para avaliação de exames bioquímicos (glicemia, ácido úrico, lipidograma, proteína C reativa, *Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*), com posterior cálculo dos índices antropométricos de adiposidade: conicidade (IC), adiposidade corporal (IAC), adiposidade visceral (IAV) e a relação cintura-estatura (RCE). Além destas avaliações, os pacientes foram submetidos a testes vasculares como: análise de reatividade microvascular (*Laser Speckle Contrast Image*), medida da velocidade da onda de pulso (VOP) e avaliação de parâmetros hemodinâmicos centrais (*Sphygmocor* e *Arteriograph*). Os participantes foram divididos pelos tercís de percentual de gordura (%G) obtido pela bioimpedância elétrica. A variação da área sob a curva (ASC) da perfusão cutânea foi inferior no tercil superior ($97 \pm 57\%$ vs $67 \pm 36\%$; $p= 0,027$). O %G apresentou correlação significativa com RCE ($r=0,77$; $p< 0,001$), IAV ($r=0,41$; $p= 0,018$), IC ($r= 0,60$; $p< 0,001$), IAC ($r= 0,65$; $p< 0,001$) nos homens e somente com RCE ($r=0,55$; $p< 0,001$) e IAC ($r=0,60$; $p< 0,001$) nas mulheres. Na regressão linear, a variação da ASC mostrou associação independente com %G ($\beta= - 3,15$; $p= 0,04$) nas mulheres e com a glicemia ($\beta= - 1,15$; $p= 0,02$) nos homens. Não houve diferença nas medidas de VOP. Em conclusão, os índices antropométricos de adiposidade foram mais associados com o %G nos homens. A maior adiposidade corporal foi associada com menor reatividade microvascular, o que foi mais evidente nas mulheres. Não houve diferença na rigidez arterial, o que pode ter sido influenciado pelo tratamento anti-hipertensivo.

Palavras-chave: Adiposidade. Obesidade. Hipertensão. Endotélio. Rigidez arterial. Rigidez vascular.

ABSTRACT

PINTO, Jenifer Palma d'El-Rei. **Microvascular reactivity study in hypertensive patients with high body adiposity**. 2019. 80f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Several anthropometric indices have been proposed to determine the association between overweight and cardiovascular risk factors. The objective of this study was to evaluate the relationship between body adiposity and microvascular reactivity in hypertensive patients under antihypertensive therapy. A cross-sectional study was carried out on treated hypertensive patients (n = 81) aged 40 to 70 years, both sexes, submitted to anthropometric evaluation and blood collection to evaluate biochemical tests (glycemia, uric acid, lipid profile, C-Reactive protein, Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance, with subsequent calculation of adiposity indices such as conicity index (CI), body adiposity index (BAI), visceral adiposity index (VAI) and waist-height ratio (WHeR). In addition to these evaluations, the patients underwent vascular tests including microvascular reactivity analysis, pulse wave velocity (PWV) measurement and assessment of central hemodynamic parameters (by Sphygmocor and Arteriograph). The participants were divided according to fat percentage (%F) obtained by electrical bioimpedance. The area under the curve (AUC) of cutaneous perfusion was lower in the upper tertile ($97 \pm 57\%$ vs $67 \pm 36\%$, $p = 0.027$). The %F showed a significant correlation with WHeR ($r = 0.77$, $p < 0.001$), VAI ($r = 0.41$, $p = 0.018$), CI ($r = 0.60$, $p < 0.001$) and VAI ($r = 0.65$, $p < 0.001$) in men, and only with WHeR ($r = 0.55$, $p < 0.001$) and BAI ($r = 0.60$, $p < 0.001$) in women. By linear regression, AUC perfusion change showed independent association with %F ($\beta = - 3.15$, $p = 0.04$) in women and with glycemia ($\beta = - 1.15$, $p = 0.02$) in men. There was no difference in PWV measurements. In conclusion, the anthropometric indexes of adiposity were more associated with the %F in men. The higher body adiposity was associated with lower microvascular reactivity, which was more evident in women. There was no difference in arterial stiffness, which may have been influenced by antihypertensive treatment.

Keywords: Adiposity. Obesity. Hypertension. Endothelium. Arterial stiffness.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|------------|--|----|
| Figura 1- | Adipocinas e vias metabólicas..... | 22 |
| Quadro 1 - | Adipocinas e suas funções fisiológicas..... | 23 |
| Quadro 2 - | Efeitos vasoativos das adipocinas..... | 26 |
| Figura 2 - | Desenho do estudo..... | 34 |
| Quadro 3 - | Classificação do estado nutricional de adulto, segundo índice de massa corporal..... | 36 |
| Quadro 4 - | Parâmetros de síndrome metabólica, segundo AHA..... | 42 |
| Figura 3 - | Representação do período basal pelo sistema de laser com contraste de imagem e marcação do período de um minuto para avaliação da área sob a curva basal..... | 43 |
| Figura 4 - | Representação do período de HRPO pelo sistema de laser com contraste de imagem com marcação do pico de hiperemia (em vermelho) e do período de um minuto para a avaliação da área sob a curva na HRPO (em azul)..... | 44 |
| Figura 5- | Imagem da onda de pulso aórtica (à direita) derivada a partir da onda de pulso radial (à esquerda) através do sistema SphygmoCor..... | 45 |
| Figura 6 - | Representação da onda de pulso aórtica..... | 45 |
| Figura 7 - | Ondas de pulso carotídeo (superior) e femoral (intermediário) obtidas pelo COMPLIOR-SP para medida da velocidade da onda de pulso central..... | 46 |
| Figura 8 - | Parâmetros hemodinâmicos centrais pelo método oscilométrico – Arteriograph..... | 47 |
| Figura 9 - | Velocidade da onda de pulso e idade vascular pelo método oscilométrico - Arteriograph..... | 48 |
| Figura 10- | Correlação dos índices de adiposidade com o percentual de gordura corporal de acordo com o sexo..... | 57 |
| Figura 11- | Figura 11 – Correlação da variação da Área Sob a Curva com gordura corporal em mulheres e glicemia em homens..... | 58 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------|---|----|
| Tabela 1 - | Divisão dos grupos pelo percentual de gordura..... | 34 |
| Tabela 2 - | Parâmetros clínicos da amostra geral..... | 50 |
| Tabela 3 - | Parâmetros clínicos divididos pelos tercís do percentual de gordura..... | 51 |
| Tabela 4 - | Parâmetros de adiposidade corporal divididos pelos tercís do percentual de gordura..... | 53 |
| Tabela 5 - | Parâmetros laboratoriais divididos pelos tercís do percentual de gordura..... | 54 |
| Tabela 6 - | Parâmetros vasculares divididos pelos tercís do percentual de gordura..... | 55 |
| Tabela 7 - | Correlação de <i>Pearson</i> dos índices de adiposidade e de risco cardiovascular com o percentual de gordura, por sexo..... | 56 |
| Tabela 8 - | Regressão linear da variável dependente variação da Área Sob a Curva com gordura corporal no sexo feminino e com glicemia no sexo masculino, após ajuste para idade e pressão arterial sistólica..... | 59 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|---|
| ACC | Antagonista do canal de cálcio |
| AF | Ângulo de fase |
| AGCC | Ácidos graxos de cadeia curta |
| AIS | Atividade insulínica sistêmica |
| Aix | Índice de incremento |
| Ang II | Angiotensina II |
| AOS | Apnéia obstrutiva do sono |
| AP | Aumento de pressão |
| ASC | Área sob a curva |
| AT1 | Angiotensina 1 |
| AVE | Acidente vascular encefálico |
| BIA | Bioimpedância elétrica |
| CC | Circunferência de cintura |
| CEP | Comitê de ética em pesquisa |
| CEs | Células endoteliais |
| CHAMA | Clínica de Hipertensão e Doenças Metabólicas Associadas |
| CMLS | Células musculares lisas |
| CQ | Circunferência de quadril |
| CT | Colesterol total |
| CVC | Condutância vascular cutânea |
| DCNT | Doenças crônicas não transmissíveis |
| DCV | Doença cardiovascular |
| DEXA | Absorciometria com raios-x de dupla energia |
| DM | Diabetes <i>mellitus</i> |
| DMF | Dilatação mediada por fluxo |
| ECLIA | Eletroquimioluminescência |
| EROS | Espécies reativas de oxigênio |
| FA | Fibrilação atrial |
| FCDA | Fator de contração derivado do adipócito |
| FRDA | Fator de relaxamento derivado do adipócito |

| | |
|--------|---|
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| HbA1c | Hemoglobina glicada |
| HDL | <i>High density lipoprotein</i> |
| HOMA | <i>Homeostatic model assessment</i> |
| HRPO | Hiperemia reativa pós-oclusiva |
| HUPE | Hospital Universitário Pedro Ernesto |
| IAC | Índice de adiposidade corporal |
| IAM | Infarto agudo do miocárdio |
| IAV | Índice de adiposidade visceral |
| IC | Índice de conicidade |
| IL | Interleucina |
| IMC | Índice de massa corporal |
| ISRA | Inibidor do sistema renina angiotensina |
| LDL | <i>Low density lipoprotein</i> |
| LSCI | <i>Laser speckle contrast image</i> |
| MLG | Massa livre de gordura |
| NCEP | <i>National Cholesterol Expert Painel</i> |
| NHANES | <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> |
| NO | Óxido nítrico |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PAD | Pressão arterial diastólica |
| PAM | Pressão arterial média |
| PAS | Pressão arterial sistólica |
| PCR | Proteína C- reativa |
| PDA | Pletismografia por deslocamento de ar |
| PDao | Pressão diastólica aórtica |
| PP | Pressão de pulso |
| PPao | Pressão de pulso aórtica |
| PSao | Pressão sistólica aórtica |
| RCE | Razão cintura-estatura |
| RCQ | Razão cintura-quadril |
| RNM | Ressonância nuclear magnética |
| ROI | Região circular de interesse |

| | |
|---------------|--|
| SM | Síndrome metabólica |
| SNS | Sistema nervoso simpático |
| SRAA | Sistema renina-angiotensina-aldosterona |
| TAPV | Tecido adiposo perivascular |
| TASC | Tecido adiposo subcutâneo |
| TAV | Tecido adiposo visceral |
| TC | Tomografia computadorizada |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TFG | Taxa de filtração glomerular |
| TG | Triglicerídeo |
| TNF- α | Fator de necrose tumoral alfa |
| USG | Ultrassonografia |
| VCAM | Molécula de adesão celular vascular |
| VOP | Velocidade de onda de pulso |
| VOP-CF | Velocidade da onda de pulso carótida-femoral |
| VOP-CF-N | Velocidade da onda de pulso carótida-femoral normalizada |

SUMÁRIO

| | | |
|---------|--|----|
| | INTRODUÇÃO | 16 |
| 1 | REVISÃO DA LITERATURA | 18 |
| 1.1 | Epidemiologia da obesidade | 18 |
| 1.2 | Tecido adiposo e subcutâneo e visceral | 20 |
| 1.3 | Fisiopatologia da inflamação na obesidade | 21 |
| 1.4 | Obesidade e função vascular | 24 |
| 1.5 | Avaliação da adiposidade corporal | 26 |
| 2 | OBJETIVOS | 30 |
| 2.1 | Objetivo geral | 30 |
| 2.2 | Objetivos específicos | 30 |
| 3 | METODOLOGIA | 31 |
| 3.1 | Casuística | 31 |
| 3.1.1 | <u>Critérios de inclusão</u> | 31 |
| 3.1.2 | <u>Critérios de exclusão</u> | 31 |
| 3.1.3 | <u>Cálculo amostral</u> | 32 |
| 3.2 | Questões éticas | 33 |
| 3.3 | Desenho do estudo | 33 |
| 3.3.1 | <u>Avaliação das características demográficas, clínicas e estilo de vida</u> | 34 |
| 3.3.2 | <u>Avaliação Nutricional</u> | 35 |
| 3.3.2.1 | Antropometria..... | 35 |
| 3.3.2.2 | Relação cintura – estatura (RCE)..... | 36 |
| 3.3.2.3 | Índice de conicidade (IC)..... | 37 |
| 3.3.2.4 | Índice de adiposidade corporal (IAC)..... | 37 |
| 3.3.2.5 | Índice de adiposidade visceral (IAV)..... | 37 |
| 3.3.2.6 | Bioimpedância elétrica..... | 38 |
| 3.3.3 | <u>Avaliação laboratorial</u> | 38 |
| 3.3.4 | <u>Pressão arterial casual</u> | 40 |
| 3.3.5 | <u>Risco cardiovascular e idades vascular pelo Escore de Risco de Framingham</u> | 40 |
| 3.3.6 | <u>Idade cardiometabólica</u> | 41 |

| | | |
|---------|---|----|
| 3.3.7 | <u>Definição de síndrome metabólica</u> | 40 |
| 3.3.8 | <u>Exames vasculares</u> | 42 |
| 3.3.8.1 | Hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO)..... | 42 |
| 3.3.8.2 | Parâmetros hemodinâmicos centrais..... | 44 |
| 3.3.8.3 | Velocidade de onda de pulso..... | 46 |
| 3.3.8.4 | Arteriograph..... | 47 |
| 3.3.9 | <u>Análise estatística</u> | 48 |
| 4 | RESULTADOS | 49 |
| 5 | DISCUSSÃO | 60 |
| | CONCLUSÃO | 64 |
| | REFERÊNCIAS | 65 |
| | APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... | 72 |
| | APÊNDICE B – Ficha de Avaliação..... | 73 |
| | ANEXO A – Carta de Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa..... | 75 |
| | ANEXO B – Escore de Risco de Framingham para DCV em 10 anos e cálculo da idade vascular para mulheres..... | 77 |
| | ANEXO C – Escore de Risco de Framingham para DCV em 10 anos e cálculo da idade vascular para homens..... | 79 |

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. A projeção é que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso e mais de 700 milhões obesos ¹. No Brasil, a obesidade vem crescendo cada vez mais. Evidências apontam que mais de 50% da população apresenta-se na faixa de sobrepeso e obesidade ².

Em 2016, cerca de 41 milhões de mortes ocorreram por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (cardiovasculares, respiratórias, cânceres e diabetes), representando 71% do total de mortes no mundo. A principal causa de morte foi a doença cardiovascular (DCV), com 17,9 milhões de óbitos, 44% de todas as mortes por DCNT. O aumento das DCNT pode estar relacionado ao crescimento dos quatro principais fatores de risco (tabaco, inatividade física, consumo excessivo de álcool e dietas não saudáveis). Assim, a intervenção nos fatores de risco, pode contribuir para reduzir o número de internações e mortes em todo o mundo ³.

A obesidade, considerada uma doença crônica não-transmissível, entre outras causas, é resultante do desequilíbrio crônico entre consumo alimentar e gasto energético e pode ser definida como o acúmulo de gordura corporal capaz de acarretar prejuízos à saúde dos indivíduos, de modo a atuar como um fator de risco independente para as condições citadas anteriormente ⁴.

A obesidade ou até mesmo o sobrepeso geralmente não são difíceis de serem reconhecidos, mas o diagnóstico correto requer que os níveis de risco sejam identificados e isto, frequentemente, necessita de algumas formas de quantificação da composição corporal ⁵.

As técnicas de imagem, tais como ressonância nuclear magnética (RNM), tomografia computadorizada (TC) e absorciometria com raios-X de dupla energia (DEXA) são alternativas que oferecem maior precisão na avaliação do acúmulo de gordura. No entanto, muitas vezes, em razão do alto custo de seus equipamentos, da sofisticação metodológica e das dificuldades em envolver os avaliados nos protocolos de medida, sua utilização em estudos populacionais bem como diagnósticos clínicos tem sido limitada ⁵.

Nesse sentido, a simplicidade de utilização e a relativa facilidade de interpretação destacam os métodos antropométricos como bons instrumentos para avaliação do excesso de gordura corporal. Diversos índices antropométricos têm sido propostos para determinar a associação entre excesso de peso e fatores de risco cardiovascular.

O Índice de Massa Corporal (IMC) é, talvez, o que tenha maior divulgação no que diz respeito à estudo populacional. Seus valores limites são conhecidos por especialistas e leigos. O IMC é um bom indicador, mas não se correlaciona com a distribuição da gordura corporal⁵.

As medidas da circunferência da cintura (CC) e a razão cintura/ quadril (RCQ) são os indicadores mais utilizados na aferição da distribuição centralizada do tecido adiposo em avaliações individuais e coletivas, contudo as diferenças na composição corporal dos diversos grupos etários e raciais dificultam o desenvolvimento de pontos de corte universal. O conhecimento desses pontos de corte é útil na detecção do risco de desenvolvimento de doenças, tanto na vigilância da saúde quanto em estudos de diagnóstico populacional. Outros indicadores que vêm demonstrando forte correlação com os fatores de risco cardiovascular são: o índice de conicidade (IC), a razão cintura-estatura (RCE) e mais recentemente os índices de adiposidade corporal (IAC) e visceral (IAV)⁵.

Portanto, faz-se necessária a identificação de parâmetros que possam refletir de maneira mais precisa e viável na prática clínica, a distribuição do tecido adiposo (visceral ou subcutâneo) e sua relação com as alterações metabólicas e inflamatórias encontradas na obesidade, que levam ao prejuízo da saúde vascular e conseqüentemente aumentam o risco cardiovascular.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Epidemiologia da obesidade

A obesidade é considerada uma doença epidêmica de grande repercussão no cenário mundial, recorrente tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. As opiniões da sociedade sobre a obesidade têm seguido historicamente um curso variável. No início e meados do século XIX, o excesso de peso foi para muitos sinônimo de boa saúde e beleza ⁶. Mais recentemente há um consenso mundial entre os especialistas de que a obesidade se tornou um grande problema de saúde pública, com taxas de prevalência superiores a 50% em alguns países da Oceania, Norte da África e Oriente Médio e cerca de 30% na América do Norte. Esses números aumentam, se forem considerados também os indivíduos com sobrepeso⁷.

A obesidade é mais comumente definida através do IMC e classificada segundo a OMS, a partir de um $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$. O IMC é definido como a razão entre o peso do indivíduo em quilogramas (kg) e sua altura, ao quadrado (m^2) ⁸.

É uma doença de grande impacto social, familiar e financeiro. Os tratamentos oferecidos devido às consequências decorrentes da obesidade representam enormes gastos no setor da saúde. No Brasil, por exemplo, os custos totais com os procedimentos associados ao sobrepeso e à obesidade são de cerca de 2,1 bilhões de dólares anualmente ⁹.

O excesso de adiposidade corporal está relacionado a diversos efeitos negativos à saúde como aumento de alguns tipos de câncer e doença hepática não alcoólica. Além de aumentar de maneira significativa, direta e indiretamente, o risco cardiovascular, por ser um importante fator de risco para apneia obstrutiva do sono (AOS), insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica (HAS), síndrome metabólica (SM), diabetes *mellitus* (DM) tipo 2, infarto do miocárdio (IAM) e fibrilação atrial (FA) ^{10, 11, 12}.

A etiologia da obesidade é complexa e multifatorial, resultando da interação de genes, ambiente, estilo de vida e fatores emocionais. Mudanças sócio comportamentais da população também estão implicadas no aumento da ingestão alimentar e, portanto, no aparecimento da obesidade. A diminuição do número de refeições realizadas em casa, o aumento compensatório da alimentação em redes de *fast food* e o aumento do tamanho das porções levam ao aumento do conteúdo calórico de cada refeição ².

O gasto energético total diário pode ser didaticamente dividido em taxa metabólica basal (que representa 60% a 70%), pelo efeito térmico dos alimentos (que representa entre 5% e 10%) e pelo gasto de energia com atividade física. Atividade física é o mais importante componente variável, representando cerca de 20% a 30% do gasto energético total em adultos².

A genética também tem um papel importante na etiologia da obesidade, sendo o mais comum, sua herança poligênica. Sabe-se que existe influência dos períodos pré, peri e pós concepcional ou até mesmo em até duas gerações passadas, no risco de desenvolvimento de obesidade. Estes efeitos podem ser explicados através de mecanismos epigenéticos capazes de modular a expressão gênica e que resultam em alterações metabólicas, que podem favorecer o desenvolvimento da obesidade¹³. Assim, o aumento na prevalência da obesidade pode ser devido, em parte, às mudanças ambientais que afetaram as gerações anteriores^{2,14,15}.

O estresse, a ansiedade e os transtornos de origem psicológica podem estar relacionados tanto à causa, como à consequência da obesidade. Sintomas de estresse, tais como ansiedade e depressão são comuns em pacientes com excesso de peso, sugerindo relação entre estresse, transtorno de compulsão alimentar e obesidade².

Nesse contexto, acredita-se que ocorra uma hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, promovendo um consumo excessivo de alimentos palatáveis, calóricos e que tem propriedades de recompensa poderosas no sistema hedônico não homeostático, influenciando o comportamento futuro e levando a maior acúmulo de gordura visceral².

Outro fator importante que pode contribuir para o ganho de peso corpóreo é a privação do sono. Estudos transversais mostram que há uma relação inversa entre horas de sono por noite, IMC e obesidade¹⁶.

Evidências experimentais demonstram que a melatonina é necessária para a síntese adequada, secreção e ação da insulina, regulando a expressão do transportador de glicose 4 (GLUT-4) e da fosforilação do receptor de insulina. Sendo assim, uma redução na produção de melatonina, pode levar à resistência à insulina e conseqüentemente ao ganho ponderal¹⁶.

1.2 Tecido adiposo subcutâneo e visceral

O tecido adiposo humano apresenta diversos e discretos depósitos anatômicos. O tamanho dos estoques de gordura é altamente variável, podendo representar de 5 a 60% do peso corporal total ¹⁷.

O tecido adiposo subcutâneo (TASC) estoca mais de 80% da gordura corporal total. Esse depósito de gordura corresponde basicamente ao tecido adiposo acumulado nas regiões de glúteo, abdominal e femoral ¹⁷.

O depósito de gordura intra-abdominal está intrinsecamente relacionado à deposição de lipídios em órgãos. Em humanos, o depósito de gordura intra e retro peritoneal correspondem a 10 a 20% em homens e 5 a 10% em mulheres. O tecido adiposo da região intraperitoneal, também é conhecido como tecido adiposo visceral (TAV) ¹⁸.

Existem também numerosos depósitos adiposos menores, como o epicárdico, o intermuscular, perivascular que podem servir a funções especializadas relacionadas com os tecidos vizinhos, também conhecidos como depósitos de gordura ectópicos ¹⁹.

Essa variação na distribuição de gordura corporal tanto visceral, quanto subcutânea, é influenciada por diversos fatores, entre eles: raça, sexo e idade ¹⁸. O mecanismo pelo qual a distribuição ectópica de gordura ocorre pode ser explicado pela incapacidade do tecido adiposo subcutâneo de aumentar a massa de tecido adiposo através da hiperplasia dos adipócitos, promovendo, assim, a hipertrofia dos adipócitos durante um balanço energético positivo prolongado ¹⁹.

A hipertrofia dos adipócitos é uma característica fundamental da disfunção do tecido adiposo, e estes apresentam uma capacidade marcadamente prejudicada para armazenar rapidamente gordura, pois já estão sobrecarregados com lipídios armazenados, o que resulta em um redirecionamento de lipídios para outros órgãos metabólicos. Além disso, o tecido adiposo hipertrófico é caracterizado por infiltração de células imunitárias inatas e adaptativas e secreção alterada de adipocinas. Juntos, esses distúrbios podem levar ao desenvolvimento de resistência periférica à insulina ¹⁹.

A função prejudicada do tecido adiposo é causada pela interação de fatores genéticos, comportamentais e ambientais que levam à hipertrofia dos adipócitos, acúmulo ectópico de gordura, hipóxia, prejudicada função mitocondrial do tecido adiposo e processos inflamatórios no tecido adiposo ¹⁰.

Apesar de amplamente aceito que a obesidade aumenta o risco individual para DM, dislipidemia, doença hepática gordurosa, inflamação crônica subclínica, HAS e DCV, esta condição, por si só, não levaria a essas comorbidades. Diferenças individuais na composição corporal, distribuição de gordura e função do tecido adiposo, podem representar melhores preditores do risco de desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares ^{10, 20, 21}.

1.3 Fisiopatologia da inflamação na obesidade

O tecido adiposo dos indivíduos obesos apresenta diferenças celulares e estruturais, o que leva a um processo de remodelamento adaptativo ao desbalanço calórico crônico, incluindo: expansão do tecido adiposo; infiltração do tecido adiposo por células do sistema imune (linfócitos, eosinófilos, neutrófilos e mastócitos) e remodelamento da matriz extracelular para adequada expansão do tecido ²².

Esta situação provoca alterações metabólicas, concomitantemente à expansão do tecido adiposo, afetando o funcionamento correto deste tecido, levando a um desequilíbrio na homeostase metabólica e à distribuição ectópica de gordura ²³.

A adiposopatia, é um novo termo científico que foi criado para descrever a condição acima, caracterizada pela disfunção tecidual provocada pelo aumento do tecido adiposo e sua distribuição ectópica ao redor de órgãos (perirrenal, perivascular, omental, mesentérica) que cursa com: expressão aumentada de citocinas pró inflamatórias (adipocinas); hipóxia; fibrose e reduzida angiogênese, levando a consequências metabólicas deletérias ao indivíduo ²³.

O gatilho para a inflamação do tecido adiposo pode ser desencadeado por diferentes sinais intrínsecos como: a hipóxia e morte tecidual de adipócitos; mecanotransdução do remodelamento celular, bem como a desregulação do adipócito e alteração da flora intestinal ²⁴.

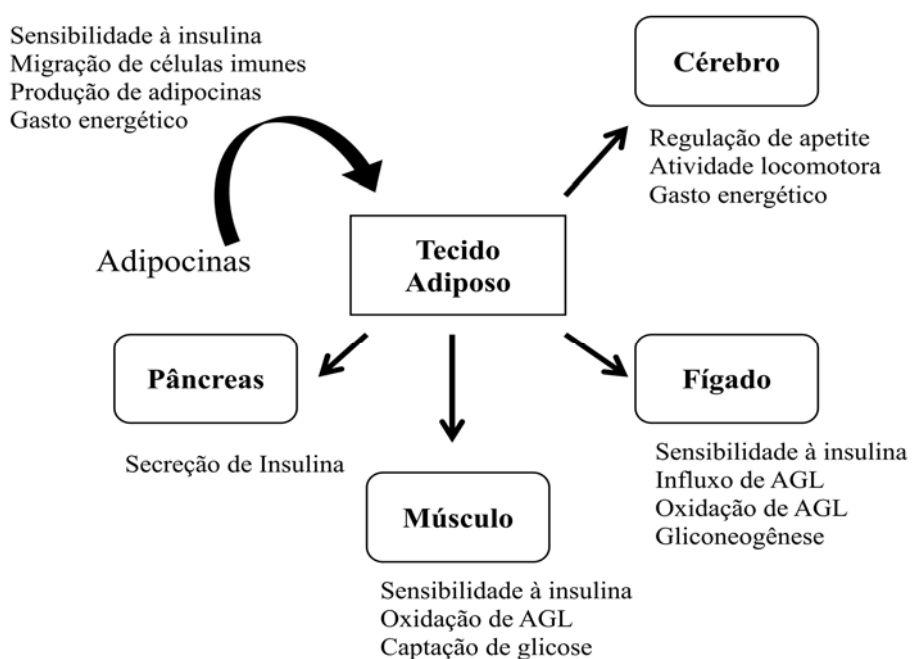
A microbiota intestinal vem ganhando um grande espaço no contexto da homeostase metabólica. Ela afeta profundamente o metabolismo humano atuando em vias metabólicas através da produção de vitaminas essenciais (especialmente vitaminas do complexo B, que funcionam como cofatores enzimáticos); na fermentação de carboidratos, fornecendo compostos como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) que são fonte de energia para o hospedeiro e da sinalização através de receptores de membrana para integrar funções

metabólicas. A composição da microbiota intestinal também tem sido estudada por estar envolvida no funcionamento do tecido adiposo e ação da insulina em obesos²³.

O tecido adiposo é um órgão endócrino altamente ativo, secretor de várias moléculas bioativas, denominadas adipocinas. As adipocinas estão envolvidas na regulação do apetite e saciedade, gasto energético, atividade endotelial, homeostasia, pressão arterial, sensibilidade à insulina, metabolismo energético em tecidos sensíveis à insulina, adipogênese, distribuição de gordura e secreção de insulina nas células β -pancreáticas. Portanto, as adipocinas são clinicamente relevantes como biomarcadores na distribuição de gordura, função do tecido adiposo, conteúdo de gordura hepática, sensibilidade à insulina, inflamação crônica e têm potencial para futuras estratégias de tratamento farmacológico para a obesidade e suas doenças relacionadas²⁵.

Na Figura 1 e no Quadro 1 encontram-se algumas destas adipocinas, suas funções fisiológicas específicas, suas vias metabólicas e importância clínica.

Figura 1 – Adipocinas e Vias Metabólicas



Legenda: AGL, Ácidos graxos livres.
Fonte: Adaptado de Bluher²⁵.

Quadro 1 – Adipocinas e suas funções fisiológicas

| Adipocina | Função / Significância Clínica |
|--------------------------------|---|
| Adiponectina | <ul style="list-style-type: none"> - Promove sensibilidade à insulina - Reduz liberação de glicose hepática - Promove captação de glicose pelo tecido periférico - Antiaterogênica: inibe adesão de monócitos nas células endoteliais e sua diferenciação em macrófagos nas “células espumosas” - Melhora função vascular: aumentando produção de óxido nítrico endotelial - Modula ingestão alimentar e gasto energético |
| Adipsina | <ul style="list-style-type: none"> - Promove estoque de triglicérido no tecido adiposo - Inibe lipólise |
| Angiotensinogênio | - Precursor do angiotensina I. Contribui para hipertensão. |
| Apelina | <ul style="list-style-type: none"> - Melhora: <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidade à insulina - Oxidação de ácido graxo - Captação de glicose pelo músculoesquelético |
| IL-6 | <ul style="list-style-type: none"> - Reduz sensibilidade à insulina - Reagente de fase aguda |
| Leptina | <ul style="list-style-type: none"> - Regula ingestão alimentar - Sinal de saciedade - Promove sensibilidade à insulina - Promove liberação de insulina - Modula função de células T |
| Lipocalina 2 | <ul style="list-style-type: none"> - Reagente de fase aguda - Níveis elevados são encontrados na obesidade e estão associados com resistência à insulina |
| Omentina | <ul style="list-style-type: none"> - Adipocina específica de depósito de gordura visceral - Promove sensibilidade à insulina - Suprime TNF alfa e IL-6 - Inversamente relacionada à obesidade |
| Resistina | <ul style="list-style-type: none"> - Aumenta produção de glicose hepática - Atividade pró inflamatória - Melhora expressão de VCAM-1 pelas células endoteliais - Níveis elevados na obesidade e no DM |
| TNF-α | <ul style="list-style-type: none"> - Contribui para resistência à insulina - Mediador de inflamação crônica - Promotor de aterosclerose |

Legenda: IL-6, Interleucina-6; VCAM-1, Molécula de adesão celular vascular; DM, Diabetes Mellitus; TNF alfa, Fator de necrose tumoral alfa.

Fonte: Adaptado de Nandini et al ²⁶.

1.4 Obesidade e função vascular

O endotélio tem papel fundamental na homeostase vascular, em especial na modulação do tônus vascular. Tal efeito é obtido pela produção e liberação de várias moléculas vasoativas que relaxam ou contraem o vaso, bem como pela resposta e modificação de mediadores vasoativos circulantes, tais como bradicinina e trombina. Este controle vascular desempenha um papel direto no equilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio do tecido metabólico através da regulação do tônus e diâmetro vascular. Além de estar envolvido também, no remodelamento da estrutura vascular e perfusão dos órgãos²⁷.

Tais mecanismos são vantajosos paragarantir a manutenção adequada do tônus vascular em condições patológicas, onde uma das respostas mediadas pelo fator vasoativo é comprometida, favorecendo um estado vasoconstritor, pró-trombótico e pró-inflamatório, caracterizado de disfunção endotelial²⁸.

Na disfunção endotelial ocorre um desequilíbrio na produção e liberação de fatores contráteis e relaxantes, levando a menor liberação de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador e aumento das espécies reativas de oxigênio (EROS), provocando aumento da contratilidade vascular, permeabilidade vascular, favorecendo a formação de edema subendotelial, expressão de moléculas de adesão leucocitária, coagulação intravascular e da proliferação de células musculares lisas. O início e o curso clínico de eventos cardiovasculares adversos dependem diretamente das alterações na biologia vascular, sendo o endotélio responsável por promover a homeostasia vascular²⁸.

A maior parte do sistema circulatório é coberta por tecido adiposo. Tanto em roedores como em humanos, o tecido adiposo perivascular (TAPV) envolve praticamente todos os vasos sanguíneos nenhuma fásia separa este depósito de gordura de sua adventícia, permitindo fácil acesso para fatores secretados por ambos os órgãos. O TAPV regula a função vascular produzindo um grande número de moléculas vasoativas (Quadro 2). Em condições normais, o TAPV exerce seus efeitos anti-contráteis pela liberação de fatores vasorelaxantes tais como, fatores de relaxamento derivados do adipócito e adiponectina, promovendo o relaxamento de vasos sanguíneos. No entanto, o TAPV na obesidade torna-se altamente inflamado e induz disfunção vascular por secreção aumentada de fatores de vasoconstrição, como os principais componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), superóxido e adipocinas pró-inflamatórias, como Fator de necrose tumoral-alfa

(TNF- α), os quais são importantes contribuintes para ativação endotelial, inflamação vascular e formação neointimal ²⁹.

Várias adipocinas são capazes de controlar a função vascular indiretamente, através da ativação do sistema nervoso simpático (como a leptina) ou exercendo suas ações nos principais órgãos metabólicos, induzindo resistência à insulina, que agrava a disfunção endotelial (Quadro 2) ³⁰.

A secreção anormal de adipocinas e outros fatores vasoativos pelo tecido adiposo é um dos principais contribuintes para o início e progressão de processos metabólicos e vasculares relacionados à obesidade ^{29 28}. Além disso, ocorre um descoplamento da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) no TAPV, pela deficiência de L-arginina, induzida por uma atividade exacerbada da arginase, indisponibilizando arginina para síntese de óxido nítrico.

A inflamação do tecido adiposo, a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), a resistência à insulina e a lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox) são os principais fatores intervenientes na disfunção endotelial da obesidade ³¹.

De fato, a avaliação da função endotelial tem atraído muita atenção nos contextos clínicos, pois serve como um marcador de eventos cardiovasculares. As modalidades de diagnóstico disponíveis incluem formas de natureza invasiva e não invasiva. A primeira forma engloba a avaliação da função microvascular epicárdica endotelial coronária, realizada através da angiografia coronária e a avaliação do fluxo sanguíneo obtido pela pletismografia de oclusão venosa. A segunda forma engloba a dilatação mediada por fluxo, análise da onda de pulso arterial e a tonometria de amplitude de pulso, além da medida do fluxo sanguíneo microvascular com fluxometria por laser Doppler. A habilidade destes métodos para detectar a disfunção endotelial, antes da manifestação da doença cardiovascular, os torna atraentes ferramentas clínicas para a prevenção e reabilitação ³².

Quadro 2 – Efeitos vasoativos das adipocinas

| Adipocinas | Efeito vasoativo e mecanismo regulatório |
|--------------------------------|--|
| Superóxido | Vasoconstrição – Redução da biodisponibilidade de NO. |
| Leptina | Vasoconstrição: Ativação do sistema nervoso simpático. Vasodilatação: Endotélio dependente e independente. |
| TNF-α | Vasodilatação: Endotélio dependente e independente. Vasoconstrição: - Induzida por angiotensinogênio e endotelina 1 - Redução da biodisponibilidade de NO endotélio dependente. - Redução da atividade vasodilatadora do TAPV. |
| IL-6 | Vasodilatação: Endotélio independente Vasoconstrição: - Aumentada produção de EROS, levando à redução da atividade vasodilatadora do TAPV. - Redução da produção de NO, endotélio dependente. |
| Adiponectina | Vasodilatação: Dependente de NO. |
| Omentina | Vasodilatação: Endotélio dependente e independente. |
| Visfatina | Vasodilatação: Dependente de NO. |
| ADRF | Vasodilatação |
| Ang II | Vasoconstrição: Via receptor de AT1 |
| Resistina | Sem efeito na contratilidade vascular. Redução da função endotelial, via produção aumentada de endotelina 1 e pela redução na produção de NO. |

Legenda: TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina; ADRF, fator de relaxamento derivado do adipócito; Ang II, angiotensina II; NO, óxido nítrico; TAPV, tecido adiposo perivascular; EROS, espécies reativas de oxigênio; AT1, angiotensina 1.

Fonte: Adaptado de Engin³⁰.

1.5 Avaliação da adiposidade corporal

Avaliação da composição corporal é uma importante ferramenta de avaliação do estado nutricional e saúde da população, especialmente em relação à prevenção e tratamento de doenças cardiometabólicas.

Apesar de ser um método não invasivo, de baixo custo e reprodutível, o IMC apresenta limitações, pois não discrimina massa de tecido adiposo e massa magra. Assim, usar apenas o IMC para medir a composição corporal pode ser inadequado, porque agrupa-se indivíduos

com diferentes graus de adiposidade e massa magra na mesma categoria de risco cardiovascular^{33, 34}.

A avaliação da composição corporal em indivíduos obesos pode ser um desafio devido à hidratação corporal alterada ou variável, composição de massa livre de gordura (MLG) e às limitações inerentes ao tamanho físico³⁵.

Vários métodos de avaliação da composição corporal são usados nesta população, dentre eles: medidas da circunferência da cintura (CC), DEXA, pletismografia por deslocamento de ar (PDA) e análise por bioimpedância elétrica (BIA)³⁵.

Neste sentido, a DEXA nos permitiu avançar no conceito de composição corporal e sua relação com a saúde, pois permite a estimativa de adiposidade e massa corporal magra, independentemente do estado nutricional estabelecido pelo IMC³⁶. Em termos de praticidade, não é o método de avaliação mais aplicável devido ao alto custo e necessidade de um técnico treinado para realizar o teste.

A PDA, um método de densitometria, utiliza o deslocamento de ar para determinar o volume do corpo, capaz de fornecer medições de composição corporal semelhantes à pesagem subaquática e foi reconhecido também, como um método válido de avaliação³⁵.

A BIA é rápida, portátil, não invasiva e menos onerosa do que os métodos anteriores, além de não exigir um alto grau de habilidade técnica para operar, levando ao aumento da sua popularidade. Entretanto, requer protocolos rigorosos para sua execução, que devem ser repetidos para minimizar os possíveis erros na análise dos compartimentos corporais³⁷. Nos ensaios clínicos ela vem mostrando uma boa correlação com outros métodos, como a PDA, sendo uma alternativa mais prática e viável de análise da composição corporal³⁵.

Os exames de imagem são os métodos de eleição para avaliar e quantificar a gordura visceral. Atualmente, a TC é considerada o padrão ouro para a avaliação da gordura intra-abdominal, mas na verdade é um método de alto custo, pouco prático e que submete os pacientes à radiação ionizante. A RNM também desenvolveu critérios para avaliar a gordura visceral, com boa acurácia, mas está mais sujeita a artefatos que a TC e seu coeficiente de variação também é maior³⁸. A ultrassonografia (USG), um outro método de imagem, tem se mostrado um método simples, de baixo custo, sem risco de radiação e com reprodutibilidade e confiabilidade já comprovadas na quantificação da gordura visceral³⁹. Porém, estas técnicas de imagem são caras e não rotineiramente disponíveis, além da necessidade de um profissional experiente para sua execução.

Sendo assim, a estimativa desta gordura visceral de uma forma viável na prática clínica vem sendo feita através de índices antropométricos e metabólicos, que visam estimar a presença desta gordura e seu risco cardiometabólico associado.

Na década de 90, Rodolfo Valdez, considerando que a obesidade central, mais do que a obesidade generalizada, está associada às DCV, propôs o IC para avaliação da obesidade e distribuição da gordura corporal⁴⁰. O IC determina-se através das medidas da cintura, da estatura e do peso corporal⁴¹.

O IC foi fundamentado na ideia de que pessoas que acumulam gordura na região central do tronco têm a forma do corpo parecida com um duplo cone, descritos como dois cones com uma base comum enquanto que aquelas com menor quantidade de gordura na região central teriam aparência de um cilindro⁴².

Uma outra avaliação realizada na tentativa de estimar a presença de gordura central é a medida da RCE. Esta medida vem demonstrando forte correlação com os fatores de risco cardiovasculares, e vem sendo considerada em alguns estudos, como o marcador mais importante para avaliar tecido adiposo central^{43, 44}. Sua alta sensibilidade, baixo custo e fácil aplicabilidade, além de apresentar ponto de corte único de 0,5 a torna um marcador precoce e prático de risco à saúde cardiovascular⁴⁵.

O IAC, calculado a partir da medida da circunferência do quadril e da estatura, numa equação proposta para a avaliação da adiposidade corporal, usando DEXA como método de referência, mostrou uma correlação mais forte com a porcentagem de gordura corporal em comparação com o IMC⁴⁶.

A forte associação entre obesidade e distúrbios cardiometabólicos motivou o desenvolvimento destas várias técnicas simples e de baixo custo para determinar a adiposidade corporal. No entanto, estes índices não são capazes de distinguir gordura subcutânea de visceral, distinção esta, relevante e crucial na relação da obesidade e doenças cardiovasculares. Neste sentido, alguns índices foram desenvolvidos e estudados para resolver essas limitações, sendo um deles o IAV.

O IAV é um índice dependente do sexo, baseado em dados antropométricos (IMC e CC) e parâmetros metabólicos (triglicerídeos e colesterol-HDL), indicativo de distribuição e função do tecido adiposo. É um modelo matemático-empírico que não se origina de pressupostos teóricos, mas a partir da observação de uma população normal e com sobrepeso e de uma correlação linear entre IMC e DCV, da qual uma equação linear foi extrapolado⁴⁷.

Recentemente, o IAV provou ser um bom indicador da distribuição e funcionalidade do tecido adiposo que indiretamente expressa risco cardiometabólico. Além disso, foi

proposto como uma ferramenta útil para a detecção precoce de uma condição de risco cardiometabólico antes que ele se desenvolva em uma síndrome metabólica manifesta ⁴⁸. Dessa forma, é de suma importância avaliar a influência da adiposidade e suas diferentes formas de avaliação, na função vascular e parâmetros metabólicos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a relação entre adiposidade corporal e reatividade microvascular em pacientes hipertensos sob terapia anti-hipertensiva.

2.2 Objetivos específicos:

- a) avaliar a relação entre o percentual de gordura corporal e os seguintes parâmetros:
 - índices antropométricos de adiposidade;
 - risco cardiovascular;
 - idades vascular e cardiometabólica;
 - reatividade microvascular;
 - rigidez arterial.
- a) correlacionar o percentual de gordura corporal e a influência do sexo com os índices antropométricos de adiposidade e risco cardiovascular.
- b) correlacionar a reatividade microvascular com parâmetros antropométricos e metabólicos.

3 METODOLOGIA

3.1 Casuística

Para a realização deste estudo transversal foram selecionados pacientes provenientes do Ambulatório de Clínica Médica e da Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA) no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e da Policlínica Piquet Carneiro da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Os pacientes foram admitidos no estudo quando atendidos todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão listados adiante.

3.1.1 Critérios de inclusão:

- a) pacientes ambulatoriais com idade entre 40 e 70 anos;
- b) diagnóstico prévio de hipertensão arterial primária;
- c) uso estável de tratamento anti-hipertensivo por pelo menos quatro semanas;
- d) ambos os sexos, com mulheres pós-menopausa;
- e) assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.1.2 Critérios de exclusão:

- a) diabetes *mellitus* e/ou uso de insulina ou hipoglicemiantes orais;
- b) IMC ≥ 40 kg/m²;
- c) terapia de reposição hormonal;
- d) uso de betabloqueador ou estatina;
- e) evidências de hipertensão secundária;
- f) alterações da função tireoidiana clinicamente evidentes;

- g) doenças renais com taxa de filtração glomerular estimada menor que 60 ml/min/m²;
- h) doenças hepáticas agudas ou crônicas, ou elevação de transaminases hepáticas acima de três vezes do valor de referência;
- i) história de câncer nos últimos 5 anos;
- j) 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;
- k) acidente vascular cerebral prévio;
- l) pacientes com qualquer doença grave, condição ou terapia que, na opinião do investigador, possa prejudicar os resultados, interferir com os objetivos do estudo ou colocar em risco a segurança dos pacientes.

3.1.3 Cálculo amostral

Até o presente, não há estudos com objetivos, métodos e desfechos semelhantes que possibilitem o cálculo amostral mais preciso. De fato, ainda não há na literatura estudos que avaliem os efeitos da composição corporal sobre a função endotelial medida através da Hiperemia Reativa Pós-oclusão no laser com contraste de imagem. No entanto, para determinação do tamanho da amostra para este estudo, foi considerada a variação da Dilatação Mediada por Fluxo (DMF) observada em obesos no estudo de Gupta et al ⁴⁹. Dessa forma, para uma diferença de 3,0 (%) na DMF, desvio-padrão de 4,0 (%), com 80% de poder de estudo e significância em 5%, um número mínimo de 22 participantes em cada grupo seria necessário. Considerando uma perda estimada de 10% da amostra, o número mínimo de 72 participantes foi definido.

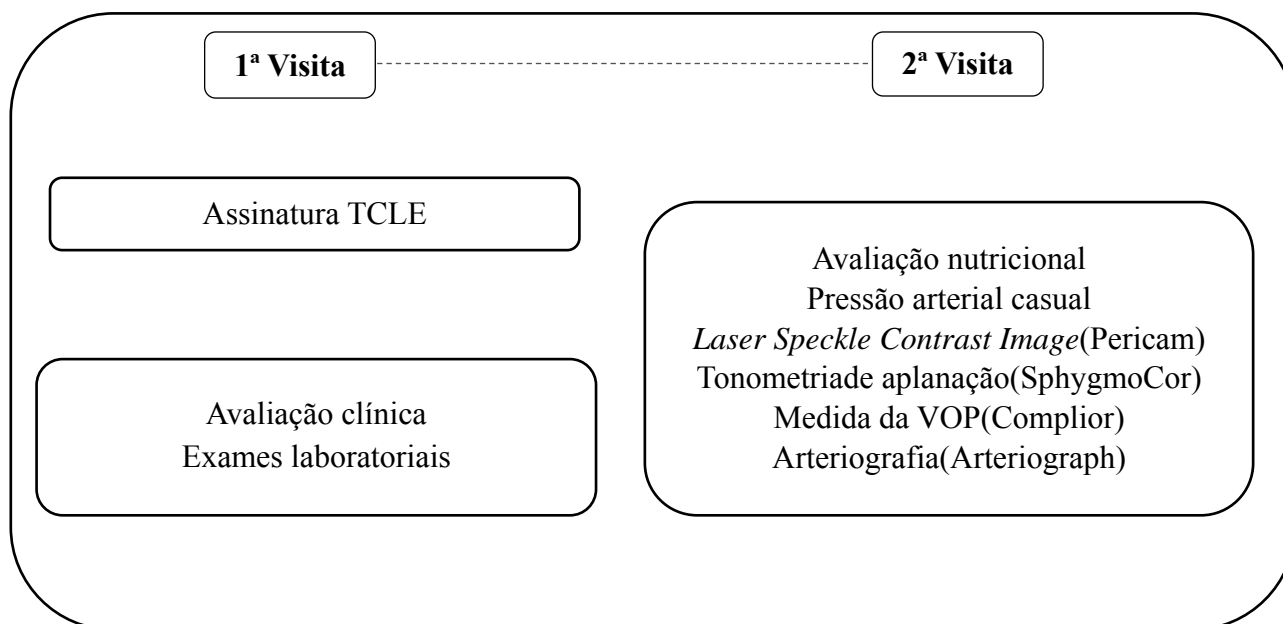
3.2 Questões éticas

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 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (CEP/HUPE) sob o registro 50751314.9.0000.5259, 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

Após uma avaliação inicial da história clínica, foram selecionados pacientes de ambos os sexos, hipertensos, em terapia anti-hipertensiva estável por pelo menos 4 semanas. Os pacientes incluídos realizaram duas visitas durante o estudo. Na primeira visita, a visita de rastreamento, foram verificados os critérios de inclusão, com coleta de exames laboratoriais, para verificação destes critérios. Já na segunda visita, os pacientes foram submetidos à avaliação nutricional (antropometria e bioimpedância) e às avaliações de função endotelial, parâmetros hemodinâmicos centrais e de rigidez arterial (Figura 2).

Figura 2 - Desenho do estudo



Legenda: TCLE, Termo de consentimento livre esclarecido; VOP, Velocidade da onda de pulso.
 Fonte: A autora, 2019.

Ao término do estudo, para análise dos resultados, os pacientes foram divididos pelo percentual de gordura em tercís, de acordo com o sexo, conforme detalhado na Tabela 1.

Tabela 1 – Divisão dos grupos pelo percentual de gordura

| Sexo | Percentual de Gordura (%) | | |
|----------------|---------------------------|-------------------------|-------------------|
| | 1º Tercil | 2º Tercil | 3º Tercil |
| % de gordura ♀ | < 36,49 (n=16) | 36,49 - 39,86 (n=16) | ≥ 39,87 (n=16) |
| % de gordura ♂ | < 25,27 (n=11) | 25,27 – 28,94 (n=11) | ≥ 28,95 (n=11) |

Fonte: A autora, 2019.

3.3.1 Avaliação das características demográficas, clínicas e estilo de vida

Os dados da história clínica foram coletados por meio de informações obtidas na anamnese como diagnóstico de doença atual, tempo de diagnóstico da HAS, idade, outras doenças associadas, menopausa, história familiar de HAS, DM, IAM e acidente vascular

encefálico (AVE), tabagismo, ingestão de bebida alcoólica, prática de atividade física e uso de medicamentos. No histórico familiar, foram considerados parentes de primeiro grau. Foram considerados não-tabagistas os pacientes que nunca fumaram ou aqueles que interromperam o ato de fumar há mais de 12 meses. Pacientes que ingeriam qualquer tipo de bebida alcoólica foram considerados etilistas. Quanto à prática de atividade física, foram realizadas perguntas quanto ao tipo e a frequência da sua realização, tomando-se como parâmetro de classificação a realização de qualquer tipo de exercício físico pelo menos 3 vezes por semana com duração mínima de 30 minutos.

3.3.2 Avaliação Nutricional

A avaliação do estado nutricional foi obtida a partir de métodos diretos (antropometria) e pela bioimpedância elétrica.

3.3.2.1 Antropometria

A avaliação do estado nutricional foi obtida a partir da combinação de métodos diretos (antropometria). Por meio da avaliação antropométrica foram verificados peso corporal, estatura, circunferências da cintura e do quadril.

Seguindo as técnicas preconizadas pela OMS, o peso corporal foi aferido em balança digital da marca Filizola® com capacidade máxima de 180 Kg, com o paciente em pé, posicionado no centro da plataforma da balança, vestindo roupas leves e descalço⁵⁰. Na mesma balança foi verificada a estatura, a partir do antropômetro, com o paciente descalço e em posição ereta com os calcanhares juntos e então o IMC foi calculado, dividindo-se o peso corporal (em quilograma) pelo quadrado da altura (em metro). Os pontos de corte adotados para a classificação nutricional foram baseados nos critérios propostos pela OMS (Quadro 3)

Quadro 3 - Classificação do estado nutricional de adulto, segundo Índice de Massa Corporal

| IMC (Kg/m²) | Classificação |
|-------------------------------|----------------------|
| < 16 | Magreza grau III |
| 16 a 16,9 | Magreza grau II |
| 17 a 18,4 | Magreza grau I |
| 18,5 a 24,9 | Eutrofia |
| 25 a 29,9 | Sobrepeso |
| 30 a 34,9 | Obesidade grau I |
| 35 a 39,9 | Obesidade grau II |
| ≥ 40 | Obesidade grau III |

Legenda: IMC, Índice de Massa Corporal.

Fonte: Adaptado de World Health Organization ^{50,51}

As circunferências da cintura e do quadril foram obtidas com auxílio de fita métrica de fibra de vidro, flexível e inextensível. A circunferência da cintura foi determinada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A avaliação da circunferência do quadril (CQ) foi realizada no maior diâmetro da região glútea. A partir destas medidas foi calculada a razão cintura-quadril (RCQ) ⁵¹.

3.3.2.2 Razão Cintura / Estatura (RCE)

O cálculo da RCE foi feito conforme fórmula abaixo ⁵²:

$$RCE = CC / Alt \quad (1)$$

Onde: CC = Circunferência de cintura (cm); Alt = Altura (cm)

3.3.2.3 Índice de Conicidade (IC)

O cálculo do índice de conicidade, foi realizado utilizando a seguinte fórmula ⁵³:

$$IC = CC / 0,109 \times \sqrt{PC} / Alt \quad (2)$$

Onde: CC=Circunferência de cintura (m); PC= Peso corporal (Kg); Alt= Altura (m).

3.3.2.4 Índice de Adiposidade Corporal (IAC)

O índice de adiposidade corporal (IAC), foi calculado a partir da medida da circunferência do quadril e da estatura ⁴⁶.

A fórmula para cálculo do IAC, segue abaixo:

$$IAC = CQ / (Alt \times \sqrt{Alt}) - 18 \quad (3)$$

Onde: CQ = Circunferência de quadril (cm); Alt = Altura (m).

3.3.2.5 Índice de Adiposidade Visceral (IAV)

O índice de adiposidade visceral utilizado, foi o proposto por Amato et al.⁴⁷, utilizando dados antropométricos e bioquímicos. O IAV foi calculado, levando em consideração as variações por gênero. Seguem abaixo as fórmulas que foram utilizadas para os cálculos ⁴⁷:

$$\text{Homens: } IAV = (CC / 39,68 + 1,88 \times IMC) \times (TG / 1,03) \times (1,31 / HDL\text{-col}) \quad (4)$$

$$\text{Mulheres: } IAV = (CC / 39,68 + 1,89 \times IMC) \times (TG / 0,81) \times (1,52 / HDL\text{-col}) \quad (5)$$

Onde: CC = Circunferência de cintura (cm); IMC = Índice de Massa Corporal (Kg/m²); TG = Triglicérideo (mmol/l); HDL – col = *High Density Lipoprotein - cholesterol*(mmol/l)

3.3.2.6 Bioimpedância elétrica

A bioimpedância elétrica (BIA) é um método não invasivo utilizado para avaliação da composição corporal. O aparelho tetrapolar Biodynamics modelo 310e foi utilizado para avaliação seguindo as seguintes recomendações prévias ⁵⁴:

- 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.

O procedimento foi realizado com o paciente deitado em repouso por pelo menos cinco minutos, em decúbito dorsal sobre uma superfície isolante (colchonete) em uma sala com temperatura ambiente de 23°C, após a retirada de qualquer material metálico unido ao corpo. Como padronização, as medidas de BIA foram executadas no hemitórax direito com a colocação de quatro eletrodos. Os eletrodos distais foram afixados na base da segunda ou terceira articulação metacarpo-falângica e metatarso-falângica a pelo menos cinco centímetros de distância dos eletrodos proximais, colocados na superfície dorsal da articulação do punho, coincidindo o processo estilóide do rádio e da ulna, e do tornozelo de modo que a borda do eletrodo se alinhasse aos maléolos medial e lateral.

O ângulo de fase (AF) foi calculado a partir dos valores de resistência e reatância fornecidos pela BIA, pela fórmula: $AF = \arctan(\text{reatância} / \text{resistência}) \times 180 / \pi$. Resistência é a oposição oferecida ao corpo pela alternância do fluxo da corrente elétrica, sendo inversamente relacionada ao conteúdo de água e de eletrólitos no tecido. Reatância é relacionada com as propriedades de capacitância da membrana celular e pode variar dependendo de sua integridade, função e composição ⁵⁵.

3.3.3 Avaliação laboratorial

As amostras de sangue venoso foram coletadas em uma sala refrigerada na CHAMA, estando os pacientes em jejum de 12h. Um tubo com uma amostra em frasco de bioquímica

foi centrifugado 45 minutos após a coleta do sangue, a 3000 rotações por minuto (rpm), durante 15 min para a separação do soro. Uma alíquota pipetada foi levada ao Laboratório do CLINEX/HUPE tendo sido armazenada em freezer a -80°C , por período máximo de 30 dias, para posterior dosagem PCR no laboratório Richet. As análises foram realizadas de acordo com o laboratório central e de endocrinologia do HUPE e do laboratório Richet. Foram também avaliados os seguintes parâmetros:

- a) exames bioquímicos: A glicose foi dosada pelo método enzimático hexoquinase. A hemoglobina glicada, creatinina, sódio e potássio plasmáticos foram dosados pelo método enzimático colorimétrico;
- b) a insulina plasmática foi determinada por método de imunoenensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA), utilizando o kit comercial (Roche Diagnostics, In, USA). O índice de resistência à insulina foi obtido utilizando-se o cálculo do HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance), no qual a resistência é determinada pelo produto da insulinemia de jejum ($\mu\text{U}/\text{mL}$) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5⁵⁶;
- c) no lipidograma foram obtidos os valores de colesterol total (CT), triglicerídeo (TG) e HDL-colesterol (*high density lipoprotein*) pelo método colorimétrico enzimático, sendo este último considerado adequado quando $> 40\text{mg}/\text{dl}$ para homens e $> 50\text{mg}/\text{dl}$ para mulheres. A estimativa do LDL-colesterol foi calculada pela fórmula de Friedewald: $\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - (\text{TG}/5)$ ⁵⁷;
- d) a determinação da concentração sérica da PCR foi realizada por método de turbidimetria (Látex de alta sensibilidade), utilizando o kit C-reactive protein ELISA (Helica Biosystems Inc, Fullerton, CA, USA), cujo valor de referência para avaliação de risco cardiovascular foi $> 0,10\text{mg}/\text{dl}$;
- e) a avaliação da função renal foi realizada através da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) utilizando a equação Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) de 2009⁵⁸ com base na creatinina sérica.

3.3.4 Pressão arterial casual

As medidas da PAS e PAD foram obtidas com aparelho digital calibrado (modelo HEM-705CP, OMRON Healthcare Inc., Illinois), 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 realizadas três aferições com intervalo de um minuto, foi calculada a média para determinação da inclusão do paciente no estudo. A variação entre as medidas da PA foi homogênea, mas caso alguma das medidas apresentasse uma diferença maior do que 7 mmHg uma nova medida era feita e considerada para a análise. A PP foi determinada a partir da diferença entre a PAS e PAD. A PA média (PAM) foi determinada pela equação: $PAM = PAD + PP/3$.

3.3.5 Risco cardiovascular e idade vascular pelo Escore de Risco de Framingham

O cálculo de idade vascular foi o mesmo utilizado no trabalho de D'Agostino et al.⁵⁹ que avaliou o risco de DCV baseado no *Framingham Heart Study*⁵⁹. Esta avaliação considera o risco de desenvolver, em um período de 10 anos, doença coronária fatal ou não fatal, acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico, isquemia cerebral transitória, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca. A população envolvida nesta avaliação são indivíduos de ambos os sexos, entre 30 e 74 anos, sem DCV prévia. Os preditores considerados são sexo, idade, PA sistólica (em tratamento ou sem tratamento), colesterol total, HDL-colesterol, presença ou não de diabetes, status de fumante ou não-fumante. De acordo com o número de pontos, em tabelas diferentes para homens e mulheres, é obtido o percentual de risco de DCV em 10 anos e, com uma outra tabela de associação, a idade vascular (ANEXOS B e C).

3.3.6 Idade Cardiometabólica

A idade cardiometabólica foi obtida através do endereço eletrônico <https://myhealthcheckup.com>, buscando-se o link para *Cardiometabolic Age*. Este calculador de risco de idade cardiometabólica é apoiado pelo *Canadian Institute for Health Research* (CIHR), desenvolvido por médicos e estatísticos na Universidade McGill, no Canadá. O cálculo foi validado em 2015 utilizando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2003–10 e comparando com expectativa de vida para Americanos com dados do *Framingham Heart Study* ⁶⁰. A estimativa de risco para diabetes e DCV leva em consideração sexo, idade, etnia, altura, peso, circunferência de cintura, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, PAS e PAD, uso de medicação anti-hipertensiva, glicemia, história clínica de DCV, infarto ou ataque isquêmico transitório, doença vascular periférica, diabetes, história familiar de diabetes e DCV prematura, realização, duração e intensidade de atividade física, e tabagismo ⁶¹.

3.3.7 Definição de Síndrome Metabólica

A definição de síndrome metabólica seguiu os critérios estabelecidos pela *American Heart Association* (AHA), sendo considerada quando presentes pelo menos três dos cinco parâmetros reportados no Quadro 4 ⁶².

Quadro 4 - Parâmetros de síndrome metabólica, segundo AHA

| Parâmetros | Valores |
|------------------------|-------------------------|
| Circunferência cintura | |
| Homens | > 102 cm |
| Mulheres | > 88 cm |
| Triglicerídeos* | ≥ 150 mg/ dL |
| HDL – colesterol* | |
| Homens | < 40 mg/ dL |
| Mulheres | < 50mg / dL |
| Pressão arterial* | ≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg |
| Glicemia de jejum* | ≥ 100 mg/ dL |

Legenda: HDL, *high density lipoprotein*.

Nota: *Para estes critérios, além dos pontos de corte referenciados, leva-se em consideração o uso de medicações para estas condições.

Fonte: Adaptado de Grundy et al.⁶²

3.3.8 Exames Vasculares

3.3.8.1 Hiperemia Reativa Pós-oclusão (HRPO)

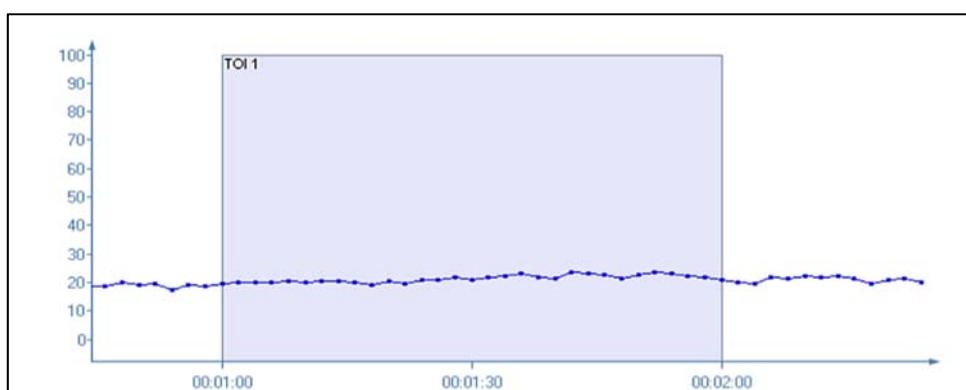
A reatividade microvascular foi avaliada utilizando o sistema de laser com contraste de imagem (*laser speckle contrast image- LSCI*) com um comprimento de onda do laser 785 nm (Sistema PSI Pericam, Perimed, Suécia), em combinação com HRPO para avaliação fisiológica, não invasiva e contínua das alterações de perfusão microvascular cutâneas endotélio dependente expressas em unidades arbitrárias de perfusão. A taxa de aquisição de imagem foi de uma imagem / segundo e a distância entre a cabeça do laser e a superfície da pele foi fixada em 20 cm.

O exame foi realizado no período da manhã, e o paciente foi submetido a um período de aclimação por cerca de 10 minutos em uma sala com temperatura em torno de 22°C ± 1. O laser foi localizado a uma distância de aproximadamente três centímetros na superfície

ventral do antebraço esquerdo sem pelo, com pele íntegra, sem áreas de hiperpigmentação e veias visíveis. Foi selecionado um local da pele (regiões circulares de interesse – ROI) com medição acima de 250 mm³ de diâmetro determinado aleatoriamente.

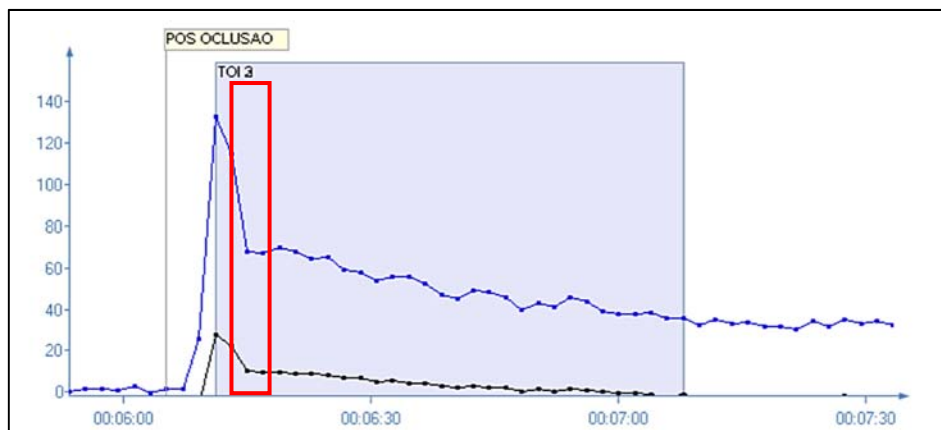
Utilizou-se um esfigmomanômetro sobre a artéria braquial para aplicar uma pressão de 50 mmHg acima da PAS por três minutos. Após rápida descompressão, as alterações do fluxo foram gravadas para avaliar a HRPO. O fluxo é então registrado durante os 3 min de oclusão e 3 min após o período de hiperemia reativa (Figuras 3 e 4). O software do fabricante (PIMSoft, Perimed) foi utilizado para analisar as imagens. Através das análises obteve-se resultados da média do período basal, área sob a curva (ASC) do período basal, marcando-se um minuto deste período, média do pico de HRPO e a área sob a curva do período após a oclusão, marcando-se um minuto deste período. A condutância vascular cutânea (CVC) foi obtida pela fórmula: $CVC = \text{perfusão basal (ou HRPO)} / \text{PAM periférica}$.

Figura 3 - Representação do período basal pelo sistema de laser com contraste de imagem e marcação do período de um minuto para avaliação da área sob a curva basal



Fonte: A autora, 2019.

Figura 4 - Representação do período de HRPO pelo sistema de laser com contraste de imagem, com marcação do pico de hiperemia (em vermelho) e do período de um minuto para avaliação da área sob a curva na HRPO (em azul)



Fonte: A autora, 2019.

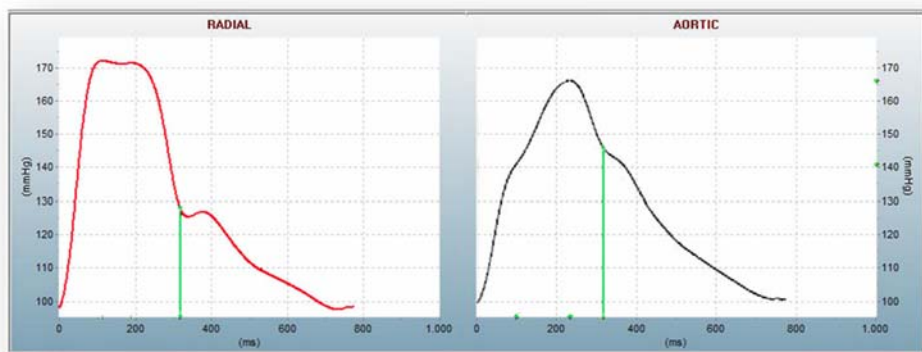
3.3.8.2 Parâmetros Hemodinâmicos Centrais

A hemodinâmica central foi avaliada com o paciente em decúbito dorsal por período mínimo de 5 minutos. A análise da onda de pulso da artéria radial foi feita utilizando um dispositivo de tonometria disponível comercialmente (SphygmoCor; AtCor Medical, Sydney, Austrália). Formas de onda de pressão periférica foram registradas a partir da artéria radial no punho por tonometria de aplanção usando um micromanômetro (Millar Instruments, Houston, TX, EUA). Depois de 10 formas de onda sequenciais terem sido adquiridas, uma função de transferência generalizada validada foi usada para gerar as correspondentes pressões aórticas centrais e formas de onda de pressão (Figuras 5 e 6).

Pressão sistólica aórtica (PSao), pressão diastólica aórtica (PDao), PP aórtica (PPao), aumento de pressão (AP), e o índice de incremento (Aix) foram derivados da análise da forma de onda de pulso. A PPao foi calculada como a diferença entre a pressão sistólica e diastólica. O AP é a diferença entre a segunda e a primeira pressão de pico sistólico, e o Aix é definido como a razão entre a AP e a PPao, sendo expressa em porcentagem [$Aix = (AP/PP) \times 100$] e reflete também rigidez vascular (Figura 6). Além disso, dado que o Aix é influenciado pela frequência cardíaca, um índice de aumento normalizado para uma frequência cardíaca de 75 batimentos / min (índice de aumento em 75 – Aix75) foi derivado. Além destes dados foi

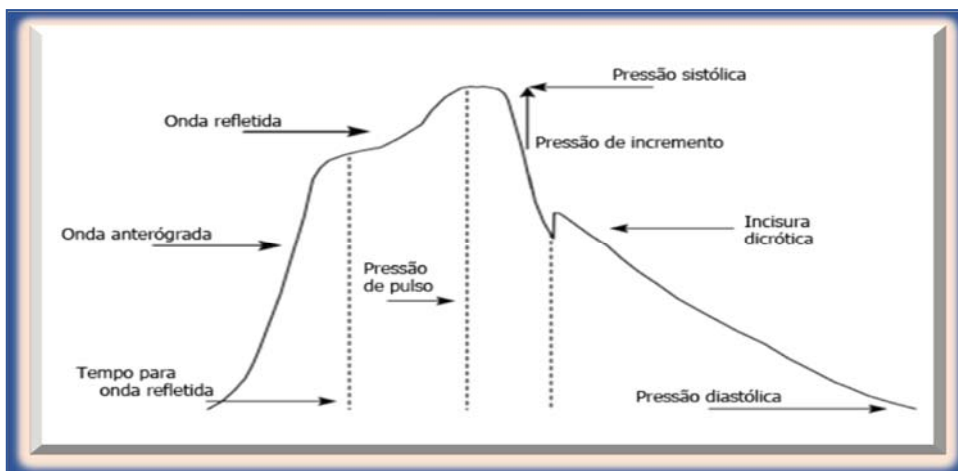
calculada a Amplificação da PP por meio da fórmula: $(PP \text{ periférica} - PP_{ao}) / PP_{ao}$. Dados de alta qualidade, definidos como aqueles com índice de qualidade maior que 90%, foram derivadas de um algoritmo que incluiu a média da altura do pulso, variação da altura do pulso, variação diastólica e a taxa máxima de subida da onda periférica.

Figura 5 - Imagem da onda de pulso aórtica (à direita) derivada a partir da onda de pulso radial (à esquerda) através do sistema SphygmoCor



Fonte: A autora, 2019

Figura 6 - Representação da onda de pulso aórtica



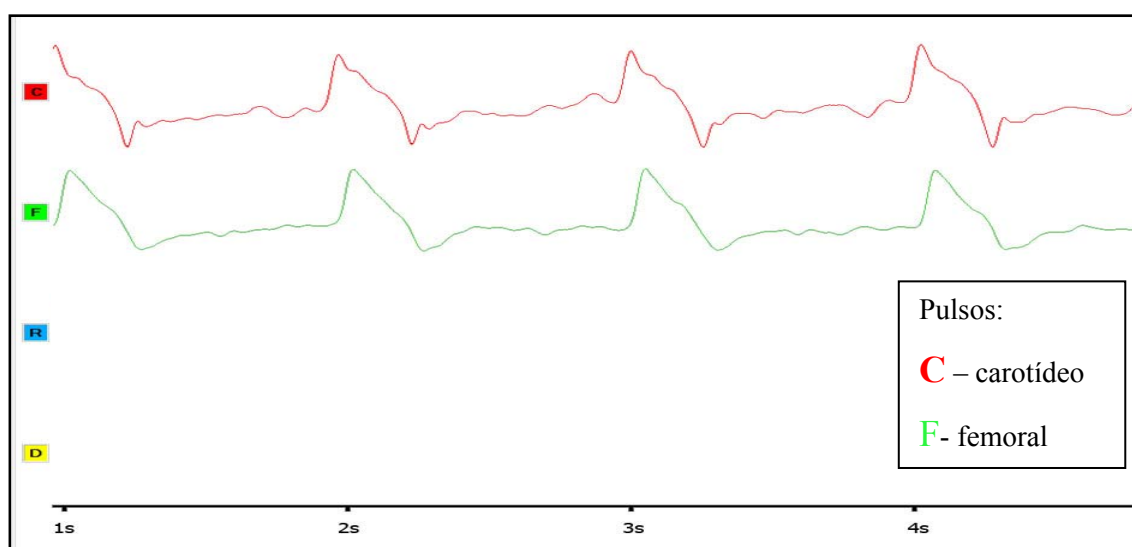
Fonte: A autora, 2019

3.3.8.3 Velocidade Onda de Pulso

Um aumento da VOP reflete o enrijecimento arterial resultante de mudanças estruturais e funcionais do sistema vascular ⁶³. As ondas de pulso de todos os pacientes foram obtidas transcuteaneamente pelo aparelho COMPLIOR-SP (Alam Medical, France), por meio de transdutores colocados sobre a carótida direita e ao mesmo tempo sobre a artéria femoral direita. A distância entre os pulsos carotídeo e o femoral foi medida diretamente com o auxílio de uma fita métrica inextensível, sendo este valor multiplicado por 0,8 para fins de cálculo da VOP. A relação entre a distância para o pulso femoral e o intervalo de tempo entre o pulso carotídeo e o pulso femoral determinou a VOP carótida-femoral (VOP-CF) que equivale à VOP central (Figura 7). Duas medidas foram realizadas e quando a diferença foi superior a 20%, uma terceira medida foi realizada. A média das duas medidas foi considerada a VOP para análise.

Sabe-se que VOP central é influenciada pela PA do paciente, por esta razão, esta medida deve ser corrigida calculando a VOP Normalizada (VOP-CF-N), através da seguinte fórmula: $VOP-CF\ N = (VOP-CF / PAM) \times 100$ ⁶⁴. Foi considerado o ponto de corte utilizado na literatura científica de $VOP-CF \geq 10$ m/s como indicativo de rigidez arterial ⁶⁵.

Figura 7 - Ondas de pulso carotídeo (superior) e femoral (intermediário) obtidas pelo COMPLIOR-SP para medida da velocidade da onda de pulso central



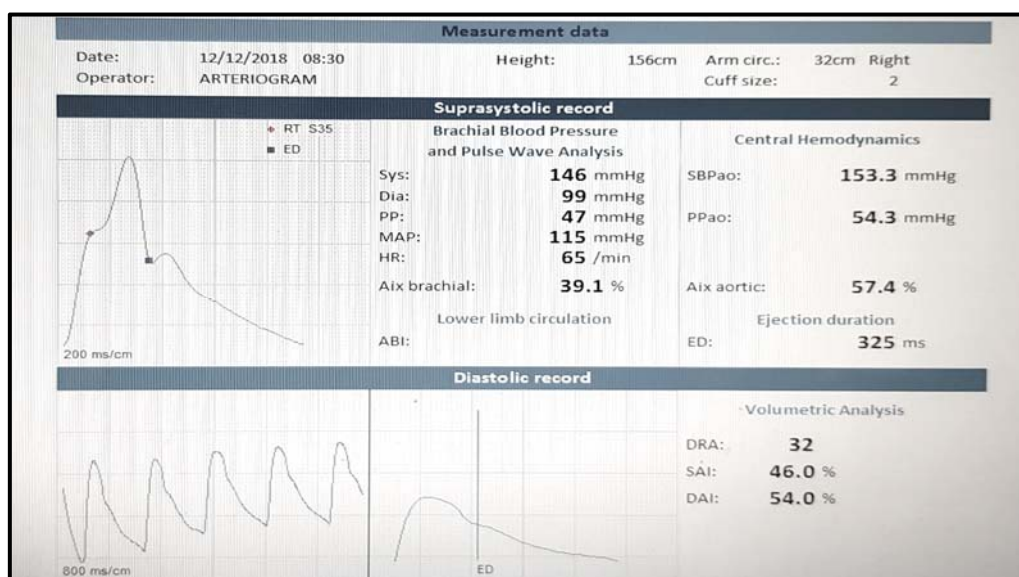
Fonte: A autora, 2019.

3.3.8.4 Arteriograph

A Arteriografia é um dispositivo não invasivo, independente do operador e validado, que usa curvas de pressão oscilométricas registradas com o uso de um manguito na artéria braquial, para determinar a pressão arterial e VOP. O dispositivo utilizado para a arteriografia, foi o Arteriograph (Tensiomed Kft., Budapeste, Hungria), que mostra estreita correlação com o amplamente utilizado sistema Sphygmocor.

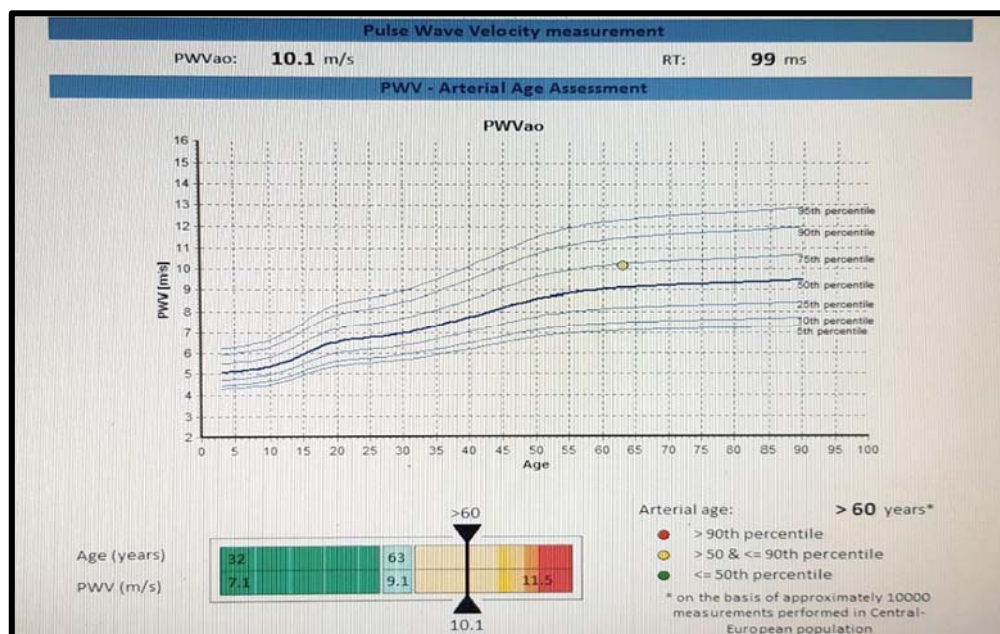
A avaliação pelo dispositivo Arteriograph foi realizada pela manhã, após jejum de 8 horas. Todas as medidas foram realizadas em decúbito dorsal após 15 min de descanso em uma sala silenciosa, com temperatura controlada. A estimativa da pressão central, foi realizada por um software de computador, conectado ao aparelho, através da aferição da pressão arterial periférica na artéria braquial, com pressão do manguito, em torno de entre 35 e 40 mm Hg acima da PAS aferida no momento do exame. A medição foi baseada no fato que durante a sístole, o volume de sangue ejetado na aorta gera uma onda de pulso, o chamado "pico sistólico inicial". A onda de pulso desce pela periferia, reflete a partir da bifurcação da aorta, criando uma segunda onda, o "pico sistólico tardio". O tempo de retorno das ondas de pulso foi calculado como a diferença de tempo entre a primeira e a segunda, onda sistólica refletida. (Figuras 8 e 9) ⁶⁶.

Figura 8 – Parâmetros hemodinâmicos centrais pelo método oscilométrico – Arteriograph



Fonte: A autora, 2019.

Figura 9 – Velocidade de onda de pulso e idade vascular pelo método oscilométrico – Arteriograph



Fonte: A autora, 2019.

3.3.9 Análise estatística

Os resultados foram expressos em média \pm desvio-padrão. O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para avaliar distribuição normal. As variáveis de distribuição não normal foram logaritmizadas (base 10) antes da análise. Os tercis do percentual de gordura foram comparados pelo teste *One-Way ANOVA*, seguido pelo pós-teste de *Tukey*. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência e percentual e comparadas pelo teste do Qui-quadrado. O coeficiente de *Pearson* foi obtido em cada teste de correlação entre as variáveis contínuas. Foi considerado um intervalo de confiança de 95%, sendo estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. A regressão linear, considerando a ASC como variável dependente, ajustada por idade e por PAS, foi realizada separadamente nos grupos de homens e mulheres. As análises estatísticas foram realizadas pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20 para *Windows* (SPSS, Chicago, IL).

4 RESULTADOS

Inicialmente foram selecionados 88 pacientes, sendo quatro excluídos por glicemia \geq 126 mg/dL, um por apresentar triglicérideo de 600 mg/dL, alterações identificadas após a coleta e análise do sangue na primeira visita, um paciente por arritmia cardíaca, identificada durante a realização dos exames vasculares e um por apresentar IMC \geq 40 Kg/ m². Portanto, os resultados apresentados a seguir referem-se aos 81 pacientes que foram incluídos no estudo, com média de idade de 58 ± 6 anos, sendo 59% do sexo feminino (n=48). Para análise dos resultados, os pacientes foram divididos de acordo com o tercil do percentual de gordura corporal, conforme diferença de sexo.

Os parâmetros clínicos e de estilo de vida tanto da amostra total quanto por tercís estão apresentados nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

A idade vascular foi significativamente maior no último tercil quando comparado aos primeiro e segundo, e a idade cardiometabólica significativamente maior no terceiro tercil em comparação ao primeiro. Não houve diferença significativa na média de idade e risco cardiovascular entre os grupos.

Não foram encontradas diferenças significativas com relação aos parâmetros pressóricos, de estilo de vida e no uso de anti-hipertensivo entre os grupos.

Tabela 2 – Parâmetros clínicos da amostra geral

| Parâmetros | Amostra total (n=81) |
|--|---------------------------------|
| Idade (anos) | 58 ± 7 |
| Gênero, n (%): | |
| ♂ | 33 (41) |
| ♀ | 48 (59) |
| IMC (kg/m ²) | 28,9 ± 3,8 |
| RCV (%) | 16,8 ± 11,2 |
| Idade vascular (anos) | 72 ± 11 |
| Idade CM (anos) | 57 ± 8 |
| PA sistólica (mmHg) | 138 ± 11 |
| PA diastólica (mmHg) | 83 ± 9 |
| PP (mmHg) | 54 ± 8 |
| Estilo de vida, n (%) | |
| Etilismo | 36 (44) |
| Sedentarismo | 63 (78) |
| Uso de anti-hipertensivo, n (%) | |
| Diurético | 77 (95) |
| ISRA | 72 (89) |
| ACC | 18 (22) |
| Monoterapia | 10 (12) |
| Com 2 drogas | 56 (69) |
| Com 3 drogas | 15 (18) |

Legenda: RCV, Risco cardiovascular; CM, cardiometabólica; PA, pressão arterial; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; ISRA, inibidor do sistema renina angiotensina; ACC, antagonista do canal de cálcio.

Nota: Dados expressos em média ± desvio-padrão ou em proporções quando indicado.

Fonte: A autora, 2019.

Tabela 3 – Parâmetros clínicos divididos pelos tercís do percentual de gordura

| Parâmetros | Percentual de Gordura | | | Valor de P |
|--|-----------------------|---------------------|------------------------|--------------|
| | 1º Tercil (n=27) | 2º Tercil (n=27) | 3º Tercil (n=27) | |
| Idade (anos) | 57 ± 6 | 58 ± 7 | 60 ± 7 | 0,116 |
| RCV (%) | 15,6 ± 10,5 | 14,2 ± 9,9 | 20,8 ± 12,9 | 0,079 |
| Idade vascular (anos) | 70 ± 11 | 68 ± 12 | 77 ± 10 ^{*††} | 0,007 |
| Idade CM (anos) | 55 ± 7 | 55 ± 8 | 60 ± 8 [*] | 0,025 |
| PA sistólica (mmHg) | 136 ± 9 | 135 ± 13 | 140 ± 11 | 0,173 |
| PA diastólica (mmHg) | 84 ± 8 | 81 ± 10 | 86 ± 8 | 0,137 |
| PP (mmHg) | 52 ± 6 | 54 ± 9 | 54 ± 8 | 0,608 |
| Estilo de vida, n (%) | | | | |
| Etilismo | 11 (41) | 12 (44) | 13 (48) | 0,861 |
| Sedentarismo | 22 (82) | 19 (70) | 22 (82) | 0,526 |
| Uso de anti-hipertensivo, n (%) | | | | |
| Diurético | 26 (96) | 25 (93) | 26 (96) | 0,769 |
| ISRA | 23 (85) | 25 (93) | 24 (89) | 0,687 |
| ACC | 8 (30) | 5 (19) | 5 (19) | 0,526 |
| Monoterapia | 4 (15) | 2 (7) | 4 (15) | 0,493 |
| Com 2 drogas | 16 (59) | 22 (82) | 18 (67) | |
| Com 3 drogas | 7 (26) | 3 (11) | 5 (19) | |

Legenda: RCV, Risco cardiovascular; CM, cardiometabólica; PA, pressão arterial; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; ISRA, inibidor do sistema renina angiotensina; ACC, antagonista do canal de cálcio.

Nota: Dados expressos em média ± desvio-padrão ou em proporções quando indicado. Valor de P corresponde ao Qui-quadrado para variáveis categóricas e *One-Way Anova* para variáveis numéricas com pós-teste de *Tukey*.

* p<0,05, **p<0,01 vs 1º tercil, †† p<0,01 vs 2º tercil.

Fonte: A autora, 2019.

O IMC foi significativamente maior no terceiro tercil em relação aos primeiro e segundo. A circunferência da cintura foi significativamente maior nos segundo e terceiro tercís com relação ao primeiro no sexo masculino, e no terceiro em relação ao primeiro no sexo feminino. A RCQ foi significativamente maior nas mulheres do terceiro tercil em relação ao primeiro, não sendo encontradas diferenças entre os homens. A RCE foi significativamente maior no último tercil quando comparado aos demais, tanto nos homens quanto nas mulheres. O ângulo de fase não apresentou diferença significativa entre os grupos.

O índice de conicidade foi maior no último tercil no sexo masculino, quando comparado ao primeiro, e no último no sexo feminino quando comparado ao segundo e primeiro tercís. O índice de adiposidade corporal foi significativamente maior no terceiro tercil quando comparado aos outros dois.

Já o índice de adiposidade visceral foi significativamente maior no terceiro tercil quando comparado ao segundo. O número de critérios para classificação da síndrome metabólica foi significativamente maior no último tercil ao segundo (Tabela 4).

A Tabela 5 apresenta os dados laboratoriais sem diferença significativa na relação neutrófilo/linfócito e creatinina entre os grupos. O mesmo, foi observado no perfil lipídico, em que não há diferença estatística no colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol. Valores de glicemia, insulina, HOMA-IR e hemoglobina glicada foram similares entre os grupos, assim como a PCR e a TFG. Foram encontradas diferenças no ácido úrico do terceiro tercil com relação ao primeiro, e na relação TG/HDL do último tercil em relação ao segundo, sendo significativamente maiores.

Tabela 4- Parâmetros de adiposidade corporal divididos pelo tercil do percentual de gordura

| Parâmetros | Percentual de Gordura | | | Valor de P |
|--|-----------------------|---------------------------|------------------------------|-------------------|
| | 1º Tercil (n=27) | 2º Tercil (n=27) | 3º Tercil (n=27) | |
| IMC (kg/m²) | 26,1 ± 3,7 | 28,9 ± 3,1 | 31,4 ± 2,8 ^{***†} | < 0,001 |
| Perímetro Cintura (cm): | | | | |
| ♂ | 88,9 ± 11,7 | 98,8 ± 6,6* | 106,3 ± 8,5 ^{***} | < 0,001 |
| ♀ | 86,5 ± 8,3 | 91,5 ± 6,2 | 97,7 ± 8,8 ^{***} | < 0,001 |
| RCQ: | | | | |
| ♂ | 0,88 ± 0,08 | 0,93 ± 0,05 | 0,95 ± 0,04 | 0,053 |
| ♀ | 0,80 ± 0,05 | 0,82 ± 0,05 | 0,86 ± 0,06* | 0,040 |
| RCE: | | | | |
| ♂ | 0,53 ± 0,07 | 0,56 ± 0,03 | 0,62 ± 0,05 ^{***†} | 0,002 |
| ♀ | 0,54 ± 0,05 | 0,57 ± 0,04 | 0,63 ± 0,05 ^{***††} | < 0,001 |
| Gordura corporal (%): | | | | |
| ♂ | 20,0 ± 4,6 | 26,7 ± 1,1 ^{***} | 31,8 ± 2,5 ^{***††} | < 0,001 |
| ♀ | 31,0 ± 4,5 | 38,5 ± 1,0 ^{**} | 44,6 ± 8,4 ^{***††} | < 0,001 |
| Ângulo de fase (°) | 7,31 ± 0,83 | 6,83 ± 0,86 | 7,24 ± 1,39 | 0,220 |
| Índice de conicidade: | | | | |
| ♂ | 1,25 ± 0,87 | 1,30 ± 0,57 | 1,33 ± 0,62* | 0,026 |
| ♀ | 1,21 ± 0,76 | 1,21 ± 0,53 | 1,28 ± 0,80 [†] | 0,009 |
| Índice de adiposidade corporal: | | | | |
| ♂ | 28,0 ± 3,7 | 27,4 ± 1,4 | 31,9 ± 3,7 ^{††} | 0,004 |
| ♀ | 34,3 ± 3,4 | 36,4 ± 3,2 | 40,9 ± 4,6 ^{***††} | < 0,001 |
| Índice de adiposidade visceral | 2,88 ± 1,13 | 2,51 ± 1,04 | 3,55 ± 1,98 [†] | 0,037 |
| Crítérios SM | 2,3 ± 1,1 | 2,1 ± 0,9 | 2,9 ± 0,9 [†] | 0,018 |

Legenda: IMC, Índice de Massa Corporal; RCQ, razão cintura-quadril; RCE, Razão cintura-estatura; SM, Síndrome metabólica.

Nota: Dados expressos em média ± desvio-padrão. Valor de P corresponde ao Qui-quadrado para variáveis categóricas e *One-Way Anova* para variáveis numéricas com pós-teste de *Tukey*. * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 vs 1º tercil; † p<0,05, †† p<0,01, ††† p<0,001 vs 2º tercil.

Fonte: A autora, 2019.

Tabela 5- Parâmetros laboratoriais divididos pelo tercil do percentual de gordura

| Parâmetros | Percentual de Gordura | | | Valor de P |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| | 1º Tercil (n=27) | 2º Tercil (n=27) | 3º Tercil (n=27) | |
| Neutrófilo/Linfócito | 2,09 ± 0,77 | 2,06 ± 0,78 | 1,76 ± 0,59 | 0,132 |
| Creatinina (mg/dL) | 0,88 ± 0,20 | 0,89 ± 0,20 | 0,92 ± 0,25 | 0,851 |
| Ácido úrico (mg/dL) | 5,29 ± 1,60 | 5,52 ± 1,49 | 6,40 ± 1,69* | 0,029 |
| Colesterol total (mg/dL) | 209 ± 47 | 203 ± 28 | 216 ± 36 | 0,485 |
| HDL-c (mg/dL) | 56 ± 16 | 61 ± 20 | 51 ± 19 | 0,164 |
| LDL-c (mg/dL) | 126 ± 38 | 123 ± 43 | 129 ± 34 | 0,822 |
| TG (mg/dL) | 131 ± 49 | 111 ± 47 | 130 ± 58 | 0,061 |
| TG/HDL | 2,60 ± 1,43 | 2,28 ± 1,92 | 3,59 ± 2,85† | 0,050 |
| Glicose (mg/dL) | 94 ± 11 | 93 ± 10 | 96 ± 11 | 0,670 |
| Insulina (mcU/mL) | 14,4 ± 7,2 | 13,8 ± 4,8 | 16,5 ± 7,4 | 0,317 |
| HOMA-IR | 3,38 ± 1,69 | 3,20 ± 1,29 | 3,91 ± 1,89 | 0,270 |
| HbA1c (%) | 5,66 ± 0,32 | 5,62 ± 0,36 | 5,72 ± 0,34 | 0,556 |
| PCR (mg/dL) | 0,71 ± 0,50 | 0,73 ± 0,49 | 0,83 ± 0,59 | 0,655 |
| TFG (ml/min/1,73 m ²) | 87 ± 13 | 84 ± 19 | 79 ± 19 | 0,544 |

Legenda: HDL-c, *High Density Lipoprotein*-colesterol; LDL-c, *Low Density Lipoprotein*-colesterol; TG, Triglicerídeo; Log, Logaritmo; HOMA-IR, *Homeostatic Model Assessment - Insuline Resistance*; HbA1c, hemoglobina glicada; PCR, Proteína C reativa; TFG, Taxa de filtração glomerular.

Nota: Dados expressos em média ± desvio-padrão. Valor de P corresponde ao Qui-quadrado para variáveis categóricas e *One-Way Anova* para variáveis numéricas com pós-teste de *Tukey*. * p<0,05 vs 1º tercil; † p<0,05vs 2º tercil.

Fonte: A autora, 2019.

Na Tabela 6 encontram-se os dados dos testes vasculares. Nos parâmetros hemodinâmicos centrais, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, tanto nos dados por tonometria de aplanção quanto pela oscilometria. A VOP-CF e a VOP-CF-N não apresentaram diferenças estatísticas entre os tercils. Os dados obtidos pelo LSCI não apresentaram diferenças entre os grupos na perfusão, área sob a curva e condutância vascular cutânea tanto no basal e quanto na hiperemia reativa pós-oclusão e na variação da condutância. A variação da área sob a curva foi significativamente menor no terceiro tercil quando comparado ao primeiro.

Tabela 6- Parâmetros vasculares divididos pelo tercil do percentual de gordura

| Parâmetros | Percentual de Gordura | | | Valor de P |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| | 1º Tercil (n=27) | 2º Tercil (n=27) | 3º Tercil (n=27) | |
| <u>Hemodinâmica central</u> | | | | |
| Tonometria de aplanção | | | | |
| PAS aórtica (mmHg) | 131 ± 15 | 130 ± 17 | 132 ± 16 | 0,855 |
| PP aórtica (mmHg) | 46 ± 11 | 47 ± 10 | 46 ± 12 | 0,941 |
| AP (mmHg) | 17 ± 10 | 16 ± 7 | 15 ± 7 | 0,746 |
| Aix (%) | 33 ± 11 | 32 ± 10 | 32 ± 10 | 0,945 |
| Aix @ FC 75 (%) | 27 ± 9 | 27 ± 9 | 27 ± 9 | 0,997 |
| DE (%) | 34 ± 4 | 35 ± 3 | 35 ± 4 | 0,723 |
| SEVR | 167 ± 37 | 156 ± 27 | 155 ± 26 | 0,272 |
| <u>Hemodinâmica central</u> | | | | |
| Oscilometria | | | | |
| PAS aórtica (mmHg) | 143 ± 25 | 139 ± 16 | 147 ± 20 | 0,393 |
| PP aórtica (mmHg) | 54 ± 13 | 52 ± 9 | 57 ± 14 | 0,291 |
| Aix (%) | 43 ± 14 | 40 ± 14 | 41 ± 12 | 0,808 |
| DE (%) | 319 ± 32 | 326 ± 23 | 325 ± 29 | 0,626 |
| VOP (m/s) | 9,3 ± 1,8 | 9,2 ± 2,0 | 9,8 ± 1,8 | 0,558 |
| Idade vascular (anos) | 56 ± 15 | 54 ± 16 | 59 ± 15 | 0,462 |
| <u>VOP</u> | | | | |
| VOP CF (m/s) | 10,0 ± 1,8 | 9,7 ± 1,9 | 9,7 ± 2,0 | 0,803 |
| VOP CF-N (m/s) | 9,9 ± 1,7 | 9,8 ± 1,7 | 9,4 ± 1,9 | 0,468 |
| <u>LSCI</u> | | | | |
| Perfusão Basal (UAP) | 28,4 ± 11,0 | 32,2 ± 10,7 | 30,9 ± 9,8 | 0,410 |
| Basal CVC (UAP/mmHg) | 0,28 ± 0,11 | 0,33 ± 0,12 | 0,30 ± 0,09 | 0,303 |
| Perfusão HRPO (UAP) | 84,2 ± 26,2 | 87,2 ± 22,2 | 90,6 ± 21,0 | 0,601 |
| HRPO CVC (UAP/mmHg) | 0,84 ± 0,28 | 0,89 ± 0,25 | 0,87 ± 0,20 | 0,743 |
| ASC basal (UAP) | 1800 ± 679 | 2001 ± 663 | 1996 ± 579 | 0,334 |
| ASC HRPO (UAP) | 3360 ± 1190 | 3257 ± 856 | 3261 ± 882 | 0,978 |
| Varição de ASC (%) | 97 ± 57 | 70 ± 35 | 67 ± 36* | 0,027 |
| Varição de CVC (%) | 218 ± 105 | 185 ± 73 | 211 ± 90 | 0,366 |

Legenda: PAS, Pressão arterial sistólica; PP, Pressão de pulso; AP, Aumento de pressão; Aix, *Augmentation index*; DE, Duração de ejeção; SEVR, *Subendocardial viability ratio*; VOP, velocidade de onda de pulso; CF, Carótida femoral; CF-N, Carótida femoral normalizada; LSIC, Laser *speckle* de imagem contrastada; UAP, unidade arbitrária de perfusão; CVC, Condutância vascular cutânea; HRPO, hiperemia reativa pós oclusão; ASC, Área sob a curva.

Nota: Dados expressos em média ± desvio-padrão. Valor de P corresponde ao Qui-quadrado para variáveis categóricas e *One-Way Anova* para variáveis numéricas com pós-teste de *Tukey*. *p<0,05 vs 1º tercil.

Fonte: A autora, 2019.

O percentual de gordura apresentou correlações positivas e significativas com o IMC, CC, RCE e o índice de adiposidade, tanto nas mulheres quanto nos homens. Além destes resultados, entre os homens a RCQ, índice de conicidade, IAV, e o número de critérios para síndrome metabólica também apresentaram correlação positiva e significativa com o percentual de gordura corporal (Tabela 7 e Figura 10). A variação da ASC apresentou correlação negativa e significativa com o percentual de gordura corporal nas mulheres, e com a glicemia entre os homens (Figura 11). Foram realizadas outras análises de correlação com a variação da ASC, porém não houve significância estatística. Na regressão linear múltipla foi observada associação independente e significativa da variação da ASC com a gordura corporal total nas mulheres, e com a glicemia nos homens, após ajustes para idade e PAS (Tabela 8).

Tabela 7- Correlação de *Pearson* dos índices de adiposidade e de risco cardiovascular com o percentual de gordura, por sexo

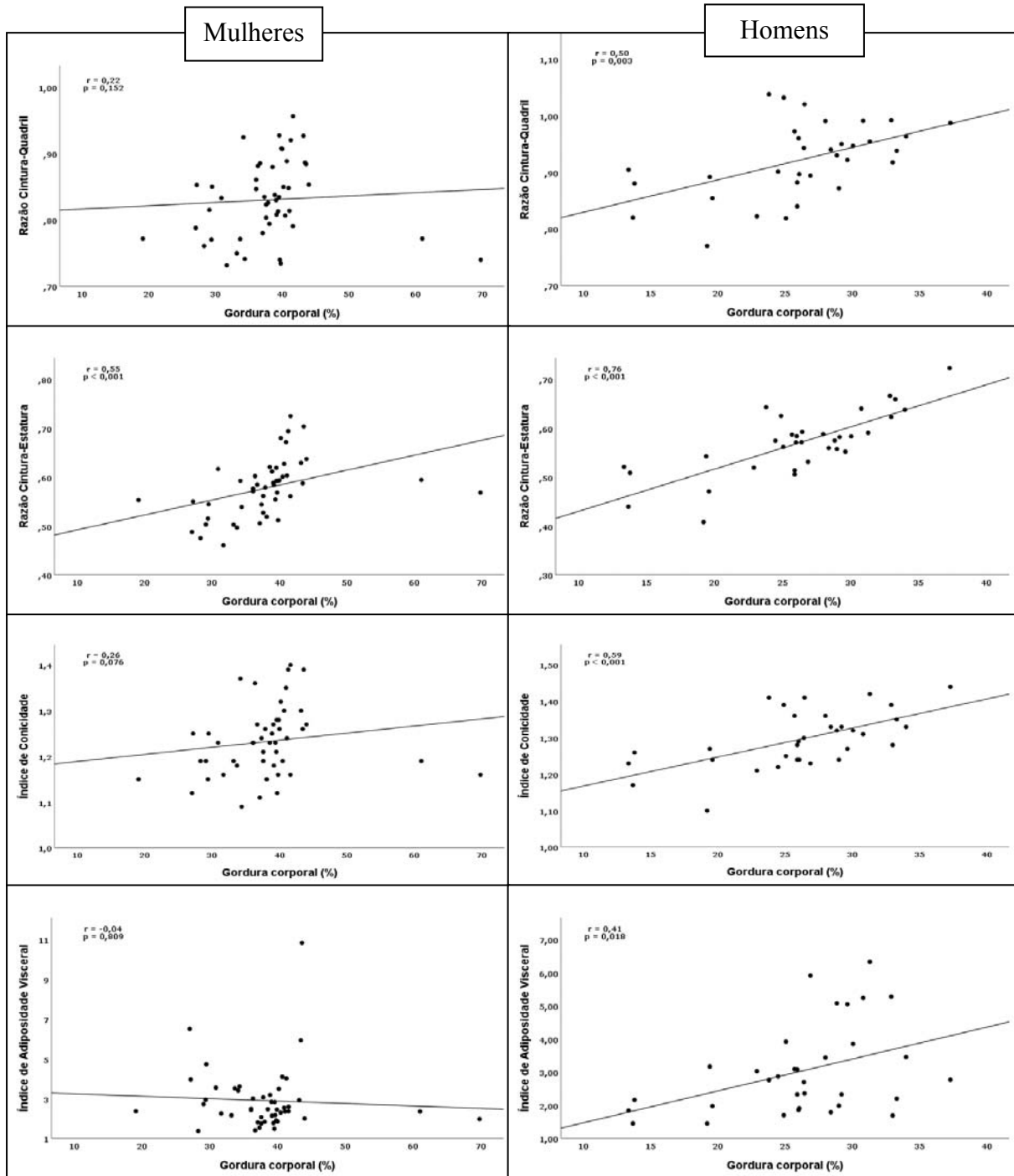
| Variáveis | Mulheres (n= 48) | | Homens (n= 33) | |
|--------------------------------|------------------|------------|----------------|------------|
| | Coefficiente r | Valor de P | Coefficiente r | Valor de P |
| IMC (Kg/m ²) | 0,556 | < 0,001 | 0,738 | < 0,001 |
| CC (cm) | 0,476 | 0,001 | 0,767 | < 0,001 |
| RCQ | 0,215 | 0,152 | 0,505 | 0,003 |
| RCE | 0,550 | < 0,001 | 0,767 | < 0,001 |
| Índice de Adiposidade Corporal | 0,599 | < 0,001 | 0,653 | < 0,001 |
| Índice de Conicidade | 0,264 | 0,076 | 0,597 | < 0,001 |
| Índice de Adiposidade Visceral | -0,037 | 0,809 | 0,410 | 0,018 |
| IV Framingham (anos) | 0,062 | 0,682 | -0,005 | 0,976 |
| Idade CM (anos) | 0,242 | 0,109 | -0,044 | 0,810 |
| Critérios SM | -0,066 | 0,662 | 0,464 | 0,007 |

Legenda: IMC, Índice de massa corpórea; CC, circunferência cintura; RCQ, Relação cintura-quadril; RCE, Relação cintura estatura; IV, Idade vascular; CM, cardiometabólica; SM, Síndrome metabólica.

Nota: Correlação de *Pearson*.

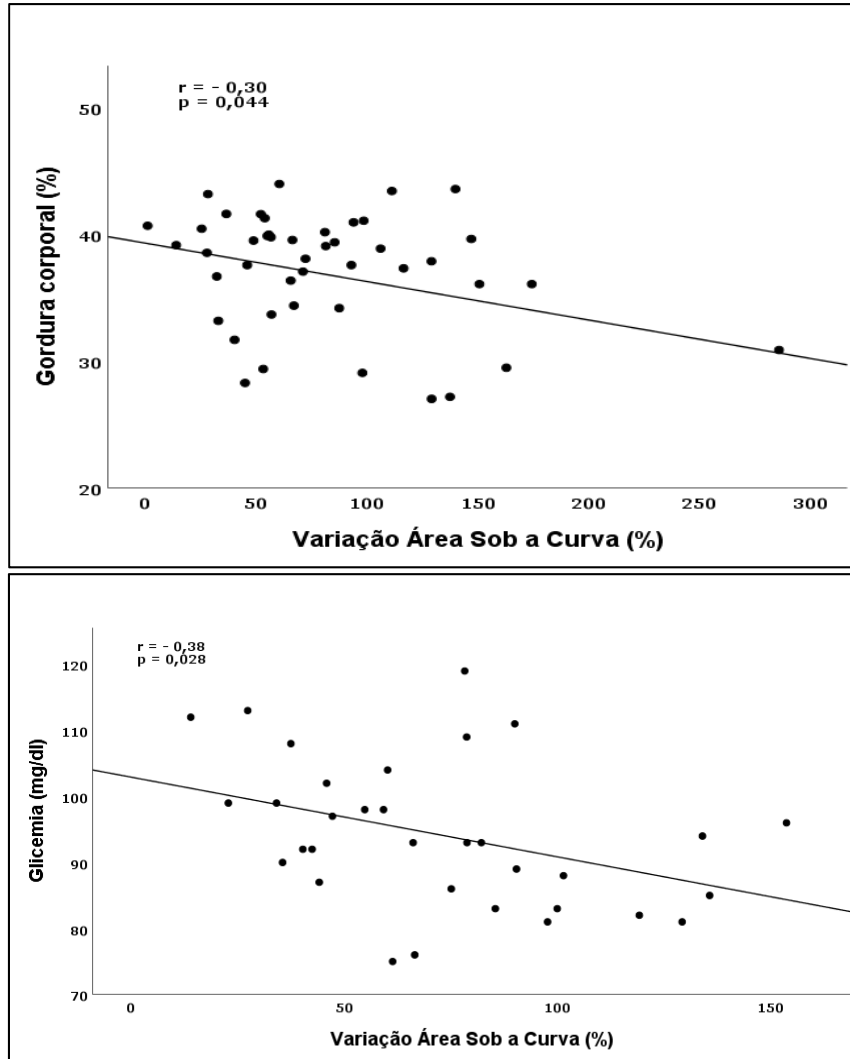
Fonte: A autora, 2019.

Figura 10 - Correlação dos índices de adiposidade com o percentual de gordura corporal, de acordo com o sexo



Fonte: A autora, 2019.

Figura 11- Correlação da variação da Área Sob a Curva com gordura corporal em mulheres e glicemia em homens



Fonte: A autora, 2019.

Tabela 8 - Regressão linear da variável dependente variação da Área Sob a Curva com a gordura corporal no sexo feminino e com glicemia no sexo masculino, após ajuste para idade e pressão arterial sistólica

| Variáveis dependentes | | Variáveis independentes | Coefficiente não padronizado B | IC 95% | Coefficiente padronizado Beta | Valor de P |
|------------------------------|---|--------------------------------|---------------------------------------|----------------|--------------------------------------|-------------------|
| ASC (%) | ♀ | Gordura Corporal (%) | -3,15 | -6,29 -0,10 | -0,32 | 0,049 |
| | ♂ | Glicemia (mg/dl) | -1,35 | -2,47 -0,22 | -0,43 | 0,020 |

Legenda: ASC, Área Sob a Curva.

Fonte: A autora, 2019.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a relação da adiposidade corporal com a reatividade microvascular e suas associações com diferentes índices antropométricos e metabólicos numa população de hipertensos sob terapia medicamentosa. Estudos semelhantes estão disponíveis na literatura, porém, discursam sobre a adiposidade em populações diferentes como, população obesa em comparação a indivíduos eutróficos, com ou sem comorbidades, ou em indivíduos com alterações metabólicas já estabelecidas, como no DM e na SM.

No que diz respeito aos parâmetros hemodinâmicos, tanto periféricos quanto centrais, não foram encontradas diferenças entre os grupos, mostrando que do ponto de vista pressórico, os grupos estavam bem equilibrados.

As idades vascular e cardiometabólica foram maiores no tercil superior de percentual de gordura, mostrando uma associação positiva entre acúmulo de gordura corporal e danos vasculares e metabólicos.

Valores superiores de ácido úrico e da relação TG/HDL foram encontrados no tercil de maior percentual de gordura, quando comparado com os tercís inferiores. A elevação do ácido úrico tem sido associada com a SM. Estudos experimentais sugeriram que o ácido úrico pode penetrar nas fibras musculares lisas e vasculares através de um sistema de transporte aniônico, seguido da ativação de múltiplas vias de transdução de sinal, que culminam no aumento da expressão de mediadores inflamatórios. As consequências são aumento da pressão arterial e hipertrofia de células musculares lisas vasculares. Além disso, o ácido úrico solúvel induz disfunção das células endoteliais vasculares, alteração da proliferação celular, senescência celular e apoptose, via ativação do SRAA ^{67,68}.

Gonçalves et al (2012), na seção transversal da sua coorte, mostraram que indivíduos com hiperuricemia tinham o risco 2,4 vezes maior de desenvolver SM quando comparados a indivíduos com níveis normais de ácido úrico. Dentro dos critérios de SM, a hipertrigliceridemia correlacionou-se fortemente com a hiperuricemia ⁶⁹. Um estudo publicado recentemente, realizado na Índia com indivíduos adultos, demonstrou associação dos níveis de ácido úrico com parâmetros antropométricos de obesidade, como IMC, RCQ e RCE. Níveis mais elevados de ácido úrico foram encontrados nos pacientes com SM ⁶⁸. Na amostra estudada, o maior HOMA-IR no terceiro tercil poderia refletir uma possível relação entre o ácido úrico e sensibilidade à insulina, porém este achado não atingiu significância estatística.

A relação TG/HDL tem sido proposta como um simples marcador de resistência à insulina, funcionando como um biomarcador para identificar perfis de risco cardiometabólico⁷⁰. Pantoja-Torres et al (2019) demonstraram numa população adulta eutrófica uma associação positiva da relação TG/HDL com resistência insulínica. Uma elevada relação de TG/HDL foi acompanhada de maior HOMA-IR e de insulina após um teste de tolerância oral à glicose⁷¹. Esta associação também foi estudada por Baez-Duarte et al (2017), porém numa população adulta, com IMC médio de 27,8 Kg/m², onde foi encontrada uma associação entre a relação TG/HDL com menor sensibilidade à insulina e presença de SM⁷².

Uma vez que a disfunção endotelial é considerada um marcador do processo aterosclerótico, é crucial avaliar suas manifestações mais precoces em micro e macrocirculação⁷³. Na literatura, diversos estudos foram encontrados avaliando os efeitos da adiposidade e da perda ponderal na função endotelial utilizando métodos como, a DMF e tonometria arterial periférica, refletindo a função endotelial macro e microvascular, respectivamente^{74,75}. A avaliação da função endotelial pela reatividade microvascular, através do método LSCI, não vem sendo utilizada nos ensaios clínicos com população obesa.

A reatividade microvascular na amostra estudada foi associada de forma negativa com o acúmulo de tecido adiposo, sendo a variação da ASC30% inferior no terceiro tercil quando comparada ao primeiro. Suboc et al (2013) demonstraram que a obesidade foi associada com pior função endotelial em adultos não diabéticos. Estes achados só se tornaram significativos quando os grupos foram divididos por sexo. Nas mulheres, a DMF foi 2,4% inferior na obesidade, o que foi associado à presença de inflamação sistêmica⁷⁴. A função endotelial, avaliada no presente estudo pela variação da ASC, correlacionou-se no sexo masculino com a glicemia, sugerindo uma possível associação importante nos homens entre função endotelial e sensibilidade à insulina. Já nas mulheres, essa correlação mostrou-se mais evidente com o percentual de gordura corporal, indicando uma provável relação direta entre tecido adiposo e função vascular neste sexo. Essas correlações se mantiveram após ajustes para a idade e para PAS, importantes fatores na regulação da função endotelial. O efeito da glicemia na função endotelial foi demonstrado também por Walther et al (2015), no qual a SM levou ao prejuízo da função endotelial, tanto macro quanto microvascular, que foi acentuado na presença de DM⁷⁵.

Walther et al (2015) demonstraram que a presença da SM levou à disfunção endotelial, tanto macro quanto microvascular, avaliadas pela DMF e pelo *Laser Doppler*, respectivamente. Os diabéticos avaliados apresentaram um agravante nesse prejuízo endotelial. Em acordo com os resultados do presente estudo, a presença de gordura

abdominal, com suas repercussões inflamatórias, parece ser o mecanismo envolvido na disfunção vascular ⁷⁵.

Em 2015, um outro grupo de pesquisadores avaliou obesos com e sem SM e encontrou uma reatividade vascular, avaliada pelo método da pletismografia, alterada nos dois grupos, quando comparados ao grupo controle eutrófico. O grupo sem SM apresentou uma alteração na resposta endotelial mais atenuada, mostrando que os efeitos da obesidade vão além dos danos provocados pelas anormalidades metabólicas ⁷⁶.

Com relação aos parâmetros de rigidez arterial, não foram encontradas diferenças entre os grupos estudados no presente estudo. Desamericq et al (2015) não encontraram associação entre obesidade e aumento de rigidez arterial numa amostra adulta com fatores de risco cardiovascular associados, como o DM ⁷⁷. Menezes et al (2019) também não encontraram associação da obesidade e resistência insulínica com alteração vascular, tanto na função endotelial quanto na rigidez arterial ⁷⁸.

Strasser et al (2017) encontraram uma associação positiva entre rigidez arterial e adiposidade abdominal, quando avaliadas as correlações entre IMC, CC e dados obtidos no DEXA com gordura visceral e VOP. Porém, quando avaliado o percentual de gordura corporal total, este não apresentou associação com a rigidez arterial ⁷⁹. Uma coorte de adultos jovens realizada, na região Sul do Brasil por Vianna et al (2019), mostrou uma associação positiva entre parâmetros de avaliação da adiposidade corporal (IMC, gordura corporal total e visceral) com VOP ⁸⁰. No presente estudo, a associação da adiposidade com rigidez arterial pode ter sido atenuada pela presença de drogas vasoprotetoras no esquema terapêutico dos pacientes, como os ISRA.

O percentual de gordura obtido pela BIA, no sexo masculino, mostrou uma boa correlação com todos os índices antropométricos de avaliação de adiposidade corporal, assim também com o número de critérios para SM. Nas mulheres esta correlação permaneceu somente para o IMC, CC, RCE e IAC. Em 2007, um estudo realizado no Brasil, com o objetivo de determinar a associação entre os diversos indicadores de obesidade e risco coronariano, mostrou que os indicadores apresentaram forte associação com RCE, destacando-se entre os homens o RCQ e o IC, enquanto para as mulheres entre 50 e 74 anos o IC foi o melhor marcador. Esta diferença pode ser explicada pela menopausa, fase em que ocorre perda da proteção fornecida pelo hormônio estrogênio, levando ao maior acúmulo de gordura abdominal, que contribui para a ocorrência de problemas cardiovasculares. As modificações hormonais tornam mais prevalentes as dislipidemias que contribuem para o aumento do risco coronariano ⁸¹.

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA Brasil) trata-se de uma coorte multicêntrica, com o propósito de investigar a incidência e os fatores de risco para doenças crônicas, em particular as DCV e o DM. A função vascular desta população mostrou uma associação positiva com a adiposidade abdominal, identificada pela CC, RCQ e IAV. Os resultados observados reforçam a importância da relação entre adiposidade abdominal e aterosclerose subclínica ⁸².

Algumas limitações foram identificadas no presente estudo. Não foi utilizado nenhum método para avaliação da ingestão alimentar dos pacientes, o que pode ter mascarado a influência de um possível padrão alimentar na função vascular. A ausência de marcadores inflamatórios e adipocinas prejudicou a análise da inflamação como mecanismo da disfunção endotelial associada à adiposidade corporal aumentada. A PCR foi o único marcador avaliado e não se mostrou diferente entre os grupos estudados. Mais uma vez, os efeitos de alguns anti-hipertensivos podem ter influenciado este resultado. Nenhum método de imagem foi utilizado para quantificar o tecido adiposo visceral. Entretanto, o objetivo principal do trabalho foi utilizar métodos mais simples de avaliação da adiposidade corporal e sua associação com as alterações vasculares que podem caracterizar um maior risco cardiovascular.

CONCLUSÃO

Nesta amostra de pacientes hipertensos em tratamento, os índices antropométricos de adiposidade foram associados com o percentual de gordura corporal, sendo mais significativo entre os homens. O maior risco cardiovascular entre aqueles com maior adiposidade corporal foi mais evidenciado pelas maiores idades vascular e cardiometabólica neste grupo de pacientes. A maior adiposidade corporal foi associada com menor reatividade microvascular, o que foi mais evidente entre as mulheres. Não houve diferença em relação à rigidez arterial, o que pode ser atribuído ao uso das medicações anti-hipertensivas que mantiveram níveis semelhantes de pressão arterial nos grupos estudados.

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Estudos da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da Obesidade. São Paulo, SP. 2013. Disponível em <http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade>.
2. Mancini MC. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. VI Diretrizes Bras Obesidade [Internet]. 2016;7–186. Available from: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fcc403e5da.pdf>
3. Tomie R, Bernal I, Guimarães M, Iii L, Suely S. Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil. *Revista de Saude Publica*. 2017;51:1–10.
4. Dias PC, Henriques P, Anjos LA dos, Burlandy L. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. *Cad Saude Publica*. 2017;33(7):1–12.
5. Haun DR, Pitanga FJG, Iessa I. Razão cintura/estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco coronariano elevado. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;55(6):705–11.
6. Kashima T. Obesity and Cardiovascular Diseases. *IRYO - Japanese J Natl Med Serv* [Internet]. 2017;52(1):3–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.04.004>
7. Europe PMC. Europe PMC Funders Group Global , regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013 : A systematic analysis. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81.
8. Akram DS, Astrup A V., Atinmo T, Boissin JL, Bray GA, Carroll KK, et al. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. *World Heal Organ - Tech Rep Ser*. 2000;(894).
9. Bahia L, Silva E, Coutinho F, Barufaldi LA, Abreu GDA, Malhão TA, et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system : cross-sectional study. *BMC Public Health* [Internet]. 2012;12(1):1.
10. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013;27(2):163–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.02.005>
11. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani R V, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Hear Fail*. 2013;1(2):93–102.
12. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, Jahangir E, Kokkinos P, Ortega FB, et al. Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis-The Obesity Paradox Updated. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2016;58(5):537–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2016.01.008>

13. Fuji TM, Medeiros R, Yamada R. Nutrigenomics and nutrigenetics: important concepts for the nutrition science. 2010;1–18. Available from: [papers2://publication/uuid/44C9C9B2-2C51-4B5B-B6F0-842A561C0A29](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2010/1-18/)
14. Kaushik P, Anderson JT. Obesity : epigenetic aspects. *BioMol Concepts*. 2016;7(3):145–55.
15. Sauder KA, Hockett CW, Ringham BM, Glueck DH. Fetal overnutrition and offspring insulin resistance and β - cell function: the Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) study. *Diabet Med*. 2017;34(10):1392–9.
16. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche, S. C. And DXT, Reiter RJ. Melatonin , energy metabolism , and obesity : a review. *J P Res*. 2014;371–81.
17. 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.
18. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med [Internet]*. 2013;34(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.001>
19. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts*. 2017;10(3):207–15.
20. Müller MJ, Lagerpusch M, Enderle J, Schautz B, Heller M, Bosy-Westphal A. Beyond the body mass index: Tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2012;13(SUPPL.2):6–13.
21. Blüher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J*. 2012;36(5):317–27.
22. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):1–11.
23. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism [Internet]*. 2019;92:51–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.009>
24. Wensveen FM, Valentić S, Šestan M, Turk Wensveen T, Polić B. The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur J Immunol*. 2015;45(9):2446–56.
25. Blüher M. Do adipokines link obesity to its related metabolic and cardiovascular diseases? *Clin Lipidol*. 2010;5(1):95–107.
26. Nandhini LP, Desai A, Sahoo J. Adipose tissue as an Endocrine Organ. In: Kalra S, Priya G, editors. *Lipocrinology: The Relationship between Lipids and Endocrine Function*. 2019. p. 73–95.
27. Toda N, Okamura T. Obesity impairs vasodilatation and blood flow increase mediated by endothelial nitric oxide: An overview. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(12):1228–39.
28. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arter Thromb Vasc Bio*. 2017;37(9):e108–14.

29. Gu P, Xu A. Interplay between adipose tissue and blood vessels in obesity and vascular dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):49–58.
30. Maenhaut N, Van de Voorde J. Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC Med*. 2011;9(Figure 2).
31. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. In: Engi AB, Engin A, editors. *Obesity and lipotoxicity*. 2017. p. 345–79.
32. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Bou- C, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function : a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:775–89.
33. Dulloo AG, Jacquet J, Solinas G, Montani JP, Schutz Y. Body composition phenotypes in pathways to obesity and the metabolic syndrome. *Int J Obes [Internet]*. 2010;34(S2):S4–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2010.234>
34. Perna S, Guido D, Grassi M, Rondanelli M. Association between muscle mass and adipo-metabolic profile: A cross-sectional study in older subjects. *Clin Interv Aging*. 2015;10:499–504.
35. Sullivan PA, Still CD, Jamieson ST, Dixon CB, Irving BA, Andreacci JL. Evaluation of multi-frequency bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in individuals with obesity. *Obes Sci Pract*. 2018;5(2):141–7.
36. Carvalho CJ de, Longo GZ, Juvanhol LL, Kakehasi AM, Pereira PF, Segheto KJ, et al. Body composition indices in Brazilian adults: age-specific and sex-specific percentile curves. *Arch Endocrinol Metab* . 2019;(11):1–11.
37. de van der Schueren MAE, Malone A, Schneider SM, Holst M, Austin P, Sieber C, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49–64.
38. Kooy K vander, Seidell J. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(4):187–96.
39. Eifler RV. The role of ultrasonography in the measurement of subcutaneous and visceral fat and its correlation with hepatic steatosis. *Radiol bras [Internet]*. 2013;46(5):273–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842013000500273
40. Valdez R, Seidell JC, Ahn YI, Weiss KM. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *Int J Obes*. 1993;17:77–82.
41. Milagres LC, Milagres DC, de Noaves JF, Franco FS, Martinho KO, Ribeiro AQ. Relação cintura/estatura e índice de conicidade estão associados a fatores de risco cardiometabólico em idosos. *Ciência Saúde Coletiva [periódico na internet] [Internet]*. 2019;23(Ic):1451–62. Disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/relacao-cinturaestatura-e-indice-de-conicidade-estao-associados-a-fatores-de-risco-cardiometabolico-em-idosos/16328?id=16328>

42. Caitano Fontela P, Winkelmann ER, Nazario Viecili PR. Study of conicity index, body mass index and waist circumference as predictors of coronary artery disease. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2017;36(5):357–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.09.013>
43. Roriz AKC, Passos LCS, De Oliveira CC, Eickemberg M, Moreira PDA, Sampaio LR. Evaluation of the accuracy of anthropometric clinical indicators of visceral fat in adults and elderly. *PLoS One*. 2014;9(7):5–10.
44. Tawfik HM. Waist height ratio and waist circumference in relation to hypertension, Framingham risk score in hospitalized elderly Egyptians. *Egypt Hear J* [Internet]. 2018;70(3):213–6.
45. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr*. 2005;56(5):303–7.
46. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A Better index of body adiposity. *Obesity*. 2011;19(5):1083–9.
47. Midiri M, Galia M, Amato MC, Giordano C, Galluzzo A, Vitabile S, et al. Visceral Adiposity Index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920–2.
48. Amato MC, Giordano C. Visceral Adiposity Index: An Indicator of Adipose Tissue Dysfunction. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1–7.
49. Gupta AK, Cornelissen G, Greenway FL, Dhoopati V, Halberg F, Johnson WD. Abnormalities in circadian blood pressure variability and endothelial function : pragmatic markers for adverse cardiometabolic profiles in asymptomatic obese adults. 2010;1–12.
50. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1–452.
51. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253.
52. Francisco José Gondim Pitanga, Lessa I. Razão cintura - estatura como discriminador do risco coronariano t os de adul adult. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;157–61.
53. Valdez R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(9):955–6.
54. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol*. 1986;60(4):1327–32.
55. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):49–52.

56. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski S, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9.
57. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499–502.
58. Levey AS, Stevens LA, Frcp C, Schmid CH, Zhang YL, Iii AFC, et al. NIH Public Access. 2009;150(9):604–12.
59. 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.
60. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DCW, et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people : a modelling study. *Lancet*. 2015;3(2):114–22.
61. Yang Q, Zhong Y, Ritchey M, Cobain M, Gillespie C, Merritt R, et al. Vital Signs: Predicted Heart Age and Racial Disparities in Heart Age Among U.S. Adults at the State Level. 2015;64(34):950–8.
62. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52.
63. Pauca A, O’Rourke M, Ko N. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001;38(4):932–7.
64. Scuteri A, Maria A, Gianni W, Assisi A, Volpe M. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly : a pilot study. *J Hypertens*. 2005;23(5):1211–6.
65. Van Bortel L. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445–8.
66. Lenkey Z, Tufano F, Kis P, Németh Á, Gaszner B, Cziráki A, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2010;28(10):2068–75.
67. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*. 2013;99(11):759–66.
68. Mukhopadhyay P, Ghosh S, Pandit K, Chatterjee P, Majhi B, Chowdhury S. Uric Acid and Its Correlation with Various Metabolic Parameters: A Population-Based Study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(134–139).
69. Gonçalves JP, Oliveira A, Severo M, Santos AC, Lopes C. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and metabolic syndrome. *Endocrine*. 2012;41(3):450–7.

70. Jeppesen J, Hein H, Suadicani P, Gyltenberg F. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arter Thromb Vasc Biol.* 1997;17(6):1114–20.
71. Pantoja-Torres B, Toro-Huamanchumo CJ, Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S, et al. High triglycerides to HDL-cholesterol ratio is associated with insulin resistance in normal-weight healthy adults. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet].* 2019;13(1):382–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.10.006>
72. Baez-Duarte BG, Zamora-Gínez I, González-Duarte R, Torres-Rasgado E, Ruiz-Vivanco G, Pérez-Fuentes R, et al. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects. *Gac Med Mex [Internet].* 2017;153(2):152–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28474700>
73. Maranhão PA, De Souza M das GC, Panazzolo DG, Neto JFN, Bouskela E, Kraemer-Aguiar LG. Metabolic changes induced by high-fat meal evoke different microvascular responses in accordance with adiposity status. *Biomed Res Int.* 2018. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/5046508>
74. Suboc TMB, Dharmashankar K, Wang J, Ying R, Couillard AB, Tanner MJ, et al. Moderate obesity and endothelial dysfunction in humans: influence of gender and systemic inflammation. *Physiol Rep.* 2013;1(3):1–10.
75. Walther G, Obert P, Dutheil F, Chapier R, Lesourd B, Naughton G, et al. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: Cross-sectional study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(4):1022–9.
76. Schinzari F, Iantorno M, Campia XU, Mores N, Rovella V, Tesauro M, et al. Vasodilator responses and endothelin-dependent vasoconstriction in metabolically healthy obesity and the metabolic syndrome. 2015;787–92.
77. Desamericq G, Tissot CM, Akakpo S, Tropeano AI, Millasseau S, MacQuin-Mavier I. Carotid-femoral pulse wave velocity is not increased in obesity. *Am J Hypertens.* 2015;28(4):546–51.
78. Menezes VP, Cohen C, Del-Rei J, Oigman W, Neves MF, Medeiros FJ. Evaluation of endothelial function and arterial stiffness in obese individuals with insulin resistance. *Nutr Health.* 2019;1–8.
79. Strasser B, Arvandi M, Pasha EP, Haley AP, Stanforth P, Tanaka H. Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet].* 2015;25(5):495–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2015.01.002>
80. Vianna CA, Horta BL, Gonzalez MC, França GVA, Gigante DP, Barros FL. Association of pulse wave velocity with body fat measures at 30 y of age. *Nutrition [Internet].* 2019;61:38–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.09.037>
81. Pitanga FJG, Lessa I. Associação entre indicadores antropométricos de obesidade e risco coronariano em adultos na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. *Rev Bras Epidemiol.* 2007;10(2):239–48.

82. Eickemberg M, Amorim LDAF, Almeida M da CC de, Aquino EML de, Fonseca M de JM da, Santos I de S, et al. Indicators of Abdominal Adiposity and Carotid Intima-Media Thickness: Results from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Arq Bras Cardiol.* 2019;220–7.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PROJETO DE PESQUISA: Avaliar a função endotelial e rigidez arterial em pacientes hipertensos obesos metabolicamente saudáveis em comparação àqueles com disfunção metabólica

Projetos de Mestrado e Doutorado da Pós-Graduação em Ciências Médicas

Investigadores: Viviane Prangiel de Menezes e Jenifer Palma d'El-Rei Pinto

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Fernanda Jurema Medeiros e Prof: Mario Fritsch Toros Neves

Instituição: Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) e Policlínica Piquet Carneiro (PPC)

O(A) Sr(a). está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa. Antes de decidir participar, é importante que entenda por que a pesquisa está sendo feita, quais são os passos do estudo e os possíveis riscos e benefícios que podem lhe causar.

OBJETIVO: Avaliar a função endotelial e rigidez arterial em pacientes hipertensos obesos metabolicamente saudáveis em comparação àqueles com disfunção metabólica

PROCEDIMENTOS: Os exames que fazem parte da sua rotina de tratamento serão realizados por profissionais treinados e capacitados (médico, nutricionista e técnico de enfermagem). A avaliação nutricional, a coleta de sangue, a medida da pressão arterial e os exames para avaliar o funcionamento dos vasos sanguíneos serão agendados de acordo com a sua disponibilidade. Também serão realizados exames para avaliação da estrutura vascular pela determinação da pressão aórtica central, velocidade da onda de pulso e pela retinografia, e para avaliação da função endotelial: ultrassonografia de carótida, dilatação mediada por fluxo e Laser speckle. Todos os participantes serão esclarecidos no início e no decorrer do estudo sobre os exames que serão submetidos e sobre o tratamento a ser realizado.

CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO E COMPENSAÇÃO: Sua participação neste estudo não terá nenhum custo adicional e não será remunerada.

RISCOS E BENEFÍCIOS: Como todos os exames que você realizará não serão invasivos, não há riscos relacionados à coleta de informações para este estudo.

CONFIDENCIALIDADE: As normas brasileiras garantem o sigilo dos seus dados. Todas as informações de pesquisa obtidas durante este estudo, proveniente de registros médicos e dados pessoais, são confidenciais. Sua identidade pessoal, quer dizer, seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo, no Hospital, mesmo que os dados possam vir a ser publicados/divulgados em artigos científicos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: Sua participação é totalmente voluntária; você não é obrigado (a) a participar. Seu tratamento e relacionamento com o médico não serão afetados pela decisão de participar ou não deste estudo. Caso decida participar, receberá este termo de consentimento para assinar em duas vias. Uma ficará com você e outra com o pesquisador responsável. Você ainda tem liberdade para deixar o estudo a qualquer momento sem precisar se explicar por que decidiu sair. Caso você recuse participar deste estudo, você não será penalizado de nenhuma forma e sua decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual você tem direito.

OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES: O Investigador Principal deste estudo é a **Viviane Prangiel de Menezes**, que pode ser encontrada na **Av. 28 de Setembro, 77 – sala 329 e pelo telefone (21) 2868-8484**. Se você tiver dúvidas em relação aos seus direitos como participante da pesquisa entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto na Av. 28 de Setembro, 77 – Térreo e no telefone (21) 2868-8253 ou fax (21) 2264-0853 ou e-mail: cep-hupe@uerj.br**.

Eu _____, declaro estar ciente do que foi explicitado nos parágrafos anteriores do presente termo e concordo em participar desse estudo. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

Assinatura do paciente: _____ **Data:** ____/____/____

Assinatura da Pesquisadora: _____

APÊNDICE B - Ficha de avaliação dos pacientes

FICHA DE AVALIAÇÃO - PROJETO OBESIDADE

Visita__/_/___

Identificação

Nome: _____
 Matrícula: _____ Sexo: () M () F Cor: _____ Data de nascimento: _____/_____/____ Idade: _____
 Profissão: _____ Telefone para contato: _____

Histórico Clínico

História Pessoal: () **Hipertensão** desde ____ () **Dislipidemia** diagnosticada em _____
 () **Diabetes** desde ____ () **IAM** () **AVE** () **Hipotireoidismo** () **Hipertireoidismo**
 Outras _____

História Familiar: P (pai), M (mãe), I (irmão), A (avós), D (desconhece)

Hipertensão Diabetes D.coronária AVE Dislipidemia
 D. tireóide M.súbita Outras

História Social:

Tabagismo: (S) (N) (EX) ____ cigarros/dia durante ____ ano parou aos ____ anos
 Etilismo: (S) (N) cerveja ____ ml/sem vinho ____ ml/sem destilados ____ ml/sem
 Atividade física: () sedentário () irreg. () regular ____ x/sem durante ____ min/dia
 Tipo: _____
Uso de medicamentos atuais? (S) (N) Quais e dose?

Menstruações () Regular () Irregular () **Menopausa:** ____ anos () **uso de hormônios**

Antropometria:

Bioimpedância:

| Parâmetros | 1ª Visita | Parâmetros | 1ª Visita |
|--------------------------|-----------|------------------|-----------|
| Peso corporal | | Gordura (%) | |
| Estatura | | Gordura (kg) | |
| IMC | | Massa magra (kg) | |
| Classificação IMC | | TMB | |
| Circunferência Cintura | | Água (L) | |
| Circunferência Abdominal | | Água (%) | |
| Circunferência Quadril | | Resistência | |
| RCQ | | Reactância | |
| RCE | | Ângulo de fase | |

Medida da PA casual:

| Visitas | PAS | PAD | FC | PAS | PAD | FC | PAS | PAD | FC | MPAS | MPAD | MFC |
|--------------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|-------------|-------------|------------|
| 1ª Visita SENTADO | | | | | | | | | | | | |
| 1ª Visita DEITADO | | | | | | | | | | | | |

SPHYGMOCOR:

| Parâmetros | 1ª Visita Medida 1 | 1ª Visita Medida 2 | Observação |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| AIx (%) | | | |
| HR (bpm) | | | |
| Aortic SP (mmHg) | | | |
| Aortic PP (mmHg) | | | |
| AP (mmHg) | | | |
| AI@ HR 75(%) | | | |
| Ejection duration (%) | | | |
| SEVR (%) | | | |
| Operator index | | | |

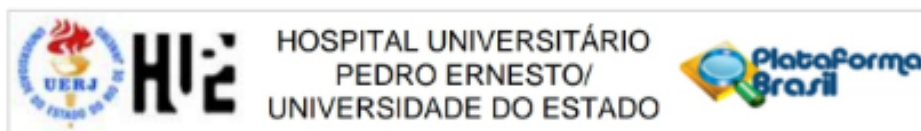
PERICAM:

| Parâmetros | 1ª Visita | Observação |
|-------------------|------------------|-------------------|
| Basal | | |
| CVC basal | | |
| Pico | | |
| CVC amp | | |
| AUC pré | | |
| AUC pós | | |
| Δ AUC | | |

VOP (Complior):

| Parâmetros | 1ª Visita Medida 1 | 1ª Visita Medida 2 | Observação |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| CF Distância (cm) | | | |
| PWV CF 1 | | | |
| cSBP 1 | | | |
| cPP 1 | | | |
| AP 1 | | | |
| Aix 1 | | | |
| PES 1 | | | |

ANEXO A - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da função endotelial em hipertensos obesos metabolicamente saudáveis

Pesquisador: VIVIANE PRANGIEL DE MENEZES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50751314.9.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Hospital Universitário Pedro Ernesto

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.335.967

Apresentação do Projeto:

Continuação do Parecer: 1.319.713

Objetivo da Pesquisa:

Continuação do Parecer: 1.319.713

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Continuação do Parecer: 1.319.713

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Continuação do Parecer: 1.319.713

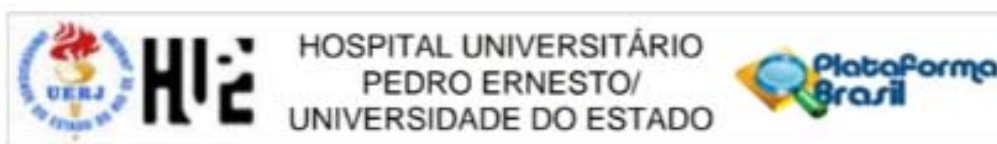
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram atendidas as considerações do Parecer anterior. Termos de apresentação obrigatória estão de acordo com a legislação pertinente e devidamente assinados pelos responsáveis.

Recomendações:**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O trabalho pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2968-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** csp-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.335.967

Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA ", clicar na opção da ramificação (pequeno triângulo no entrocamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: 1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais e anuais referentes ao andamento da pesquisa ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|-----------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_407042.pdf | 23/11/2015 10:54:12 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.doc | 23/11/2015 10:34:54 | VIVIANE PRANGIEL DE MENEZES | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | MESTRADO.pdf | 26/10/2015 14:10:59 | VIVIANE PRANGIEL DE MENEZES | Aceito |
| Outros | DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA.pdf | 11/06/2015 12:44:01 | | Aceito |
| Folha de Rosto | folha de rosto.pdf | 25/11/2014 21:53:49 | | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: csp-hupe@uerj.br

ANEXO B – Escore de Risco de Framingham para DCV em 10 anos e cálculo de idade vascular para mulheres

| Pontos RCV para mulheres | | | | | | | |
|--------------------------|-------------|-------|------------------|-----------------|-------------|---------|-----------|
| Pontos | Idade, anos | HDL | Colesterol Total | PAS não-tratada | PAS tratada | Fumante | Diabético |
| -3 | | | | < 120 | | | |
| -2 | | 60+ | | | | | |
| -1 | | 50-60 | | | < 120 | | |
| 0 | 30-34 | 45-49 | < 160 | 120-129 | | não | não |
| 1 | | 35-44 | 160-199 | 130-139 | | | |
| 2 | 35-39 | < 35 | | 140-149 | 120-129 | | |
| 3 | | | 200-239 | | 130-139 | sim | |
| 4 | 40-44 | | 240-279 | 150-159 | | | sim |
| 5 | 45-49 | | 280+ | 160+ | 140-149 | | |
| 6 | | | | | 150-159 | | |
| 7 | 50-54 | | | | 160+ | | |
| 8 | 55-59 | | | | | | |
| 9 | 60-64 | | | | | | |
| 10 | 65-69 | | | | | | |
| 11 | 70-74 | | | | | | |
| 12 | 75+ | | | | | | |
| Pontos | | | | | | | Total |

RCV para mulheres

| Pontos | Risco, % |
|--------|----------|
| ≤ -2 | < 1 |
| -1 | 1,0 |
| 0 | 1,2 |
| 1 | 1,5 |
| 2 | 1,7 |
| 3 | 2,0 |
| 4 | 2,4 |
| 5 | 2,8 |
| 6 | 3,3 |
| 7 | 3,9 |
| 8 | 4,5 |
| 9 | 5,3 |
| 10 | 6,3 |
| 11 | 7,3 |
| 12 | 8,6 |
| 13 | 10,0 |
| 14 | 11,7 |
| 15 | 13,7 |
| 16 | 15,9 |
| 17 | 18,5 |
| 18 | 21,5 |
| 19 | 24,8 |
| 20 | 28,5 |
| 21+ | >30 |

Idade vascular para mulheres

| Pontos | Idade vascular, anos |
|--------|----------------------|
| < 1 | <30 |
| 1 | 31 |
| 2 | 34 |
| 3 | 36 |
| 4 | 39 |
| 5 | 42 |
| 6 | 45 |
| 7 | 48 |
| 8 | 51 |
| 9 | 55 |
| 10 | 59 |
| 11 | 64 |
| 12 | 68 |
| 13 | 73 |
| 14 | 79 |
| 15+ | >80 |

RCV para homens

| Pontos | Risco, % |
|-----------|----------|
| ≤ -3 ou - | < 1 |
| - 2 | 1,1 |
| -1 | 1,4 |
| 0 | 1,6 |
| 1 | 1,9 |
| 2 | 2,3 |
| 3 | 2,8 |
| 4 | 3,3 |
| 5 | 3,9 |
| 6 | 4,7 |
| 7 | 5,6 |
| 8 | 6,7 |
| 9 | 7,9 |
| 10 | 9,4 |
| 11 | 11,2 |
| 12 | 13,2 |
| 13 | 15,6 |
| 14 | 18,4 |
| 15 | 21,6 |
| 16 | 25,3 |
| 17 | 29,4 |
| 18+ | >30 |

Idade vascular para homens

| Pontos | Idade vascular, anos |
|--------|----------------------|
| < 0 | <30 |
| 0 | 30 |
| 1 | 32 |
| 2 | 34 |
| 3 | 36 |
| 4 | 38 |
| 5 | 40 |
| 6 | 42 |
| 7 | 45 |
| 8 | 48 |
| 19 | 51 |
| 10 | 54 |
| 11 | 57 |
| 12 | 60 |
| 13 | 64 |
| 14 | 68 |
| 15 | 72 |
| 16 | 76 |
| ≥17 | >80 |