

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BRUNA LOISE MAYER

CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E
ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À
ANGIOTOMOGRAFIA DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS

CURITIBA

2025

BRUNA LOISE MAYER

CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E ESTEATOSE
HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À
ANGIOTOMOGRAFIA DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS

Dissertação de mestrado referente ao Programa
Pós graduação em Medicina Interna e Ciências da
Saúde do Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná, requisito parcial
à obtenção do título de Mestre em Medicina
Internas.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Augusto Magalhães

CURITIBA

2025

M468

Mayer, Bruna Loise

Correlação entre doença arterial coronariana e esteatose hepática não alcoólica em pacientes submetidos à angiotomografia das artérias coronárias [recurso eletrônico] / Bruna Loise Mayer. – Curitiba, 2025.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação Medicina Interna e Ciências da Saúde, 2025.

Orientador: Tiago Augusto Magalhães.

Bibliografia: p. 59-64.

1. Fígado gorduroso. 2. Hepatopatia gordurosa não alcoólica. 3. Síndrome metabólica. 4. Cálcio – efeitos adversos. 5. Vasos coronários. 6. Fatores de risco de doenças cardíacas. 7. Doença da artéria coronariana. 8. Diagnóstico por imagem – efeitos adversos. 9. Tomografia – efeitos adversos. 10. Angiografia por tomografia computadorizada – efeitos adversos. 11. Exames médicos. 12. Análise de dados. 13. Análise multivariada. 14. Prevalência. I. Universidade Federal do Paraná. II. Magalhães, Tiago Augusto. III. Título.

NLMC: WG 141.5.A3

Catalogação na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR, Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de BRUNA LOISE MAYER, intitulada: **CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À ANGiotomografia DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS**, sob orientação do Prof. Dr. TIAGO AUGUSTO MAGALHÃES, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 15 de Agosto de 2025.

Assinatura Eletrônica
25/08/2025 14:56:41.0
TIAGO AUGUSTO MAGALHÃES
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
25/08/2025 14:55:51.0
CLEVERSON ALEX LEITÃO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
25/08/2025 15:33:46.0
GUSTAVO LENCI MARQUES
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho à minha família, meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

Aqui expresso meus mais sinceros agradecimentos às pessoas que foram fundamentais para a conclusão desta dissertação de mestrado.

Primeiramente, ao meu orientador e professor Dr. Tiago Augusto Magalhães, pela orientação impecável, paciência e incentivo constante. Agradeço por todas as oportunidades proporcionadas nestes últimos anos e por todo ensinamento genuinamente compartilhado com tanta maestria.

À minha família, meu porto seguro, agradeço por nunca economizarem esforços para me darem todo apoio exigido em cada fase da minha vida. Vocês são meu exemplo de integridade e caráter, minha base e minha maior fonte de força e amor.

Ao meu marido, Felipe Franchini Rezende, sua compreensão, paciência e encorajamento constantes foram fundamentais durante todo o processo. Obrigada por caminhar com amor ao meu lado em todos os momentos, celebrando as vitórias e me dando todo o suporte nas dificuldades, sem você nada disso seria possível.

À querida Márcia Olandoski, que me auxiliou nas várias encruzilhadas estatísticas.

Ao meu irmão Pedro Mayer, que, com seu conhecimento em análise de dados, concedeu parte do seu tempo para auxiliar nos momentos de dúvidas e obstáculos no decorrer do trabalho.

A todos vocês, dedico essa conquista. Sem o apoio de cada um, este projeto não teria se realizado.

"O que sabemos é uma gota, o que ignoramos é um oceano."

(ISAAC NEWTON)

RESUMO

Introdução: A Doença Hepática Esteatótica associada a Disfunção Metabólica (MASLD) afeta cerca de 25% da população adulta mundial, com sua incidência aumentando consideravelmente, também, nas populações de adolescentes e crianças. As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo. Ambas as entidades estão intimamente relacionadas, pois compartilham muitos dos fatores de risco tradicionais. O risco cardiovascular em pacientes com MASLD estabelecida ainda é controverso e sua relação vem sendo cada vez mais discutida, a medida que a prevalência de ambas as doenças parece aumentar. O objetivo deste estudo foi correlacionar a extensão de doença arterial coronariana (DAC) com a presença de Esteatose Hepática (EH) em pacientes submetidos a Angiografia Coronariana por Tomografia Computadorizada (ACTC).

Metodologia: Pacientes submetidos à ACTC por indicação clínica, em serviço terciário, foram selecionados, e seus exames submetidos a análise complementar para presença de EH visualizada na porção do órgão presente nos cortes habituais da ACTC, através da relação de atenuação hepática e do baço ($F/B < 1$ como fator determinante de EH). Adicionalmente, dados provenientes de exames bioquímicos/laboratoriais foram analisados para caracterização do perfil metabólico dos pacientes estudados. **Resultados:** Um total de 481 pacientes foram selecionados, destes 64,4% eram do sexo feminino. DAC não esteve associada diretamente a presença de EH (OR 0,84 [IC 95% 0,52 - 1,35] $p=0,461$), mesmo quando avaliada através de diferentes grupos de classificação de escores. Observou-se relação positiva com DAC para as variáveis pré-diabetes ($p=0,026$), diabetes mellitus tipo 2 ($p<0,001$), hipertensão arterial sistêmica (HAS) ($p<0,001$), dislipidemia ($p<0,001$) e acidente vascular cerebral (AVC) prévio ($p=0,022$). **Conclusão:** Embora algumas evidências apontem para a correlação entre EH e DAC, na população estudada não se encontrou associação independente entre estas duas entidades, tanto nas análises multivariadas, quanto nas análises univariadas.

Palavras-chave: Esteatose Hepática Não Alcoólica; Doença Hepática Gordurosa Metabólica; Doença Arterial Coronariana; Escore de Cálcio; Angiotomografia Coronariana.

ABSTRACT

Introduction: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) affects approximately 25% of the global adult population, with a growing incidence among adolescents and children. Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of death worldwide. These conditions are closely interrelated, sharing multiple traditional risk factors. However, the cardiovascular risk specifically associated with established MASLD remains controversial and increasingly debated, particularly as the prevalence of both conditions continues to rise. This study aimed to investigate the association between the extent of coronary artery disease (CAD) and the presence of hepatic steatosis (HS) in patients undergoing coronary computed tomography angiography (CCTA). **Methods:** Patients who underwent CCTA for clinical indications at a tertiary care center were retrospectively selected. HS was assessed based on the portion of the liver visualized in standard CCTA field of view, using the liver-to-spleen attenuation ratio (L/S ratio <1 as the diagnostic criterion for HS). Additionally, biochemical and laboratory data were analyzed to characterize the metabolic profile of the study population. **Results:** A total of 481 patients were included, with 64.4% being female. CAD was not independently associated with the presence of HS (OR 0.84; 95% CI, 0.52–1.35; p=0.461), even when stratified by different calcium score categories. A significant association with CAD was observed for prediabetes (p=0.026), type 2 diabetes mellitus (p<0.001), hypertension (p<0.001), dyslipidemia (p<0.001), and prior stroke (p=0.022). **Conclusion:** Although some evidence points to a correlation between HS and CAD, in the population studied, no independent association was found between these two entities, either in multivariate or univariate analyses.

Keywords: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; Coronary Artery Disease; Calcium Score; Coronary Computed Tomography Angiography.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – IMAGENS REPRESENTATIVAS COM COLORAÇÃO DE HEMATOXILINA-EOSINA DE PACIENTES COM DIFERENTES GRAUS DE ESTEATOSE HEPÁTICA.....	19
FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DE INCLUSÃO DOS PACIENTES.....	35
FIGURA 3 – EXEMPLO CÁLCULO DO ESCORE DE CÁLCIO DA AGATSTON.....	38
FIGURA 4 – ANGİOTOMOGRAFIA DE CORONÁRIAS.....	41
FIGURA 5 – AVALIAÇÃO DE EH PELA TC SEM CONTRASTE.....	43
FIGURA 6 – EXEMPLO DE PACIENTE COM DAC E SEM EH.....	47
FIGURA 7 – EXEMPLO DE PACIENTE SEM DAC E SEM EH.....	47
FIGURA 8 – EXEMPLO DE PACIENTE SEM DAC E COM EH.....	48
FIGURA 9 – EXEMPLO DE PACIENTE COM DAC E COM EH.....	48

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 –	DISTRIBUIÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO SIS	51
GRÁFICO 2 –	DISTRIBUIÇÃO DE CAC-DRS.....	51
GRÁFICO 3 –	DISTRIBUIÇÃO DE CAD-RADS.....	52

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	CRITÉRIOS METABÓLICOS ADICIONAIS PARA DIAGNÓSTICO DE MASLD.....	18
TABELA 2 –	FATORES DE RISCO PARA MASLD.....	28
TABELA 3 –	CLASSIFICAÇÃO CAC-DRS.....	39
TABELA 4 –	CLASSIFICAÇÃO CAD-RADS.....	40
TABELA 5 –	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES INCLUSOS.....	45
TABELA 6 –	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DOS PACIENTES INCLUSOS.....	46
TABELA 7 –	PREVALÊNCIA DE DAC E MASLD.....	46
TABELA 8 –	DISTRIBUIÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE E EXTENSÃO DE DAC.....	49
TABELA 9 –	ASSOCIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO TRADICIONAIS E DE MASLD COM DAC.....	50
TABELA 10 –	COMPARAÇÃO DE 4 GRUPOS DEFINIDOS PELA PRESENÇA DE DAC E MASLD.....	53
TABELA 11 –	COMPARAÇÃO DE 4 GRUPOS DEFINIDOS PELA PRESENÇA DE DAC E MASLD (ANÁLISE MULTIVARIADA).....	54

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ACTC	Angiografia Coronariana por Tomografia Computadorizada
CAC	Calcificação das Artérias Coronarianas
CHC	Carcinoma Hepato Celular
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
MASLD	Doença Hepática Esteatótica associada a Disfunção Metabólica <i>(Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease)</i>
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM	Diabetes Melitus
DNL	Lipogênese de novo
DSLP	Dislipidemia
EC	Escore de Cálcio Coronariano
EH	Esteatose Hepática
ERG	Escore de Risco Global
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade (<i>High-Density Lipoprotein</i>)
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade (<i>Low-Density Lipoprotein</i>)
MEC	Matriz Extracelular
NASH	Esteato-Hepatite Não Alcoólica
Ox-LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada
PCR	Proteína C Reativa
ROI	Região de Interesse
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SM	Síndrome Metabólica
TC	Tomografia Computadorizada
TGs	Triglicerídeos
UH	Unidades Hounsfield
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (<i>Very-low-density lipoprotein</i>)
MCTN	Fator Derivado da Atenuação Máxima (<i>Maximal Computer Tomographic Number</i>).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Doença Arterial Coronariana.....	20
1.2 OBJETIVOS.....	22
1.2.1 Objetivos Gerais.....	22
1.2.2 Objetivos Específicos.....	23
1.3 JUSTIFICATIVA.....	23
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	24
2.1 PATOGÊNESE DA MASLD.....	24
2.2 PATOGÊNESE DA ATROSCLEROSE.....	29
2.3 MASLD COMO MEDIADOR INFLAMATÓRIO.....	30
2.4 CORRELAÇÃO DE MASLD E DAC NA LITERATURA.....	31
3 MÉTODOS.....	36
3.1 POPULAÇÃO.....	36
3.2 AVALIAÇÃO DA TOMOGRAFIA CARDIACA.....	37
3.2.1 CAC-DRS.....	37
3.2.2 CAD-RADS.....	39
3.2.3 SIS.....	40
3.3 AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA DA ESTEATOSE HEPÁTICA.....	41
3.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	43
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
4 RESULTADOS.....	45
5 DISCUSSÃO.....	54
6 CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS.....	59

1 INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é uma entidade clínico-patológica na qual ocorre acúmulo de triglicerídeos (TGs) no fígado e reflete um espectro de doenças hepáticas caracterizadas pela deposição de gordura dentro dos hepatócitos, com achados histológicos mostrando progressivamente esteatose, esteato-hepatite, fibrose e cirrose. Esteatose hepática (EH) caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de gordura nas células do fígado denominadas hepatócitos, podendo permanecer estável por muitos anos e até regredir se suas causas forem controladas, ou pode evoluir para a esteato-hepatite. Nessa fase a esteatose se associa a inflamação e morte celular, fibrose (cicatrização) e tem maior potencial de progressão, ao longo dos anos, para cirrose e para o carcinoma hepatocelular (CHC) ou câncer de fígado. DHGNA inclui todo espectro: esteatose, esteato-hepatite, cirrose e CHC (ESLAM et al., 2020a, 2020b).

Segundo Kleiner e colaboradores a DHGNA pode ser classificada conforme características histológicas específicas que incluem a quantidade de gordura no fígado, presença de inflamação e fibrose. Classifica-se em: 1) Esteatose - avaliada pela proporção de hepatócitos contendo gotículas lipídicas; 2) Inflamação lobular - presença de infiltrado inflamatório no espaço portal e parênquima hepático; 3) Balonização hepatocelular - lesão caracterizada pelo volume celular com citoplasma claro; 4) Fibrose - acúmulo de tecido conjuntivo no fígado em resposta a inflamação crônica. Por sua vez, a EH pode ser dividida em graus 1, 2 e 3, como discutido mais adiante. (KLEINER, D. E. et al. 2005).

Em 2020, um consenso internacional propôs uma mudança na nomenclatura de DHGNA para Doença Hepática Esteatótica associada a Disfunção Metabólica (“Metabolic dysfunction–associated liver disease” - MASLD). A principal justificativa para essa mudança foi que o diagnóstico desta entidade exige, além da exclusão do consumo excessivo de álcool, a exclusão de outras doenças hepáticas crônicas. Dada a alta prevalência de MASLD, é comum que essa condição coexista com outras doenças hepáticas, principalmente relacionadas à Síndrome Metabólica (SM), Dessa forma, a denominação anterior não reconhecia a possibilidade de

sobreposição de etiologias. Nesse sentido, diversas sociedades se reuniram para estabelecer esta nova nomenclatura. (ESLAM et al., 2020b).

A MASLD é classicamente definida pela presença de esteatose afetando mais de 5% de todos os hepatócitos (documentada histologicamente por biópsia hepática), na ausência de consumo excessivo de álcool e após exclusão de outras causas de doença hepática, como drogas, hepatite viral, doenças autoimunes, doença hepática hereditária ou hipotireoidismo (CAZAC et al., 2022). É a causa mais comum de doença hepática crônica, com crescente prevalência global (CARTER et al., 2022). Além da doença hepática, a MASLD também está fortemente associada a doenças extra-hepáticas como obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, sendo portanto, vista como manifestação hepática da SM (ABDALLAH et al., 2020). Frente a alta prevalência de MASLD, a possibilidade da coexistência de outras doenças hepáticas é alta, e critérios diagnósticos adequados precisam ser levados em consideração. Assim sendo, o mesmo consenso internacional relatado previamente, adotou critérios para diagnóstico de MASLD. Os critérios para um diagnóstico positivo são baseados em provas histológicas (biópsia), imagem ou biomarcadores sanguíneos de acúmulo de gordura no fígado, somado a pelo menos um dos seguintes critérios: sobrepeso/obesidade; DM tipo 2 ou evidência de desregulação metabólica, este último definido pela presença de pelo menos duas das alterações na tabela 1 (ESLAM et al., 2020b).

TABELA 1 - CRITÉRIOS METABÓLICOS ADICIONAIS PARA DIAGNÓSTICO DE MASLD

<ul style="list-style-type: none"> • Circunferência da cintura $\geq 102/88$ cm em homens e mulheres caucasianos ou $\geq 90/80$ cm em homens e mulheres asiáticos)* • Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou já em tratamento medicamentoso específico • Triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,70$ mmol/L) ou já em tratamento medicamentoso específico • HDL-colesterol plasmático <40 mg/dl ($<1,0$ mmol/L) para homens e <50 mg/dl ($<1,3$ mmol/L) para mulheres ou já em tratamento medicamentoso específico. • Pré-diabetes (níveis de glicose em jejum de 100 a 125 mg/dl [5,6 a 6,9 mmol/L] ou níveis de glicose pós-carga de 2 horas de 140 a 199 mg/dl [7,8 a 11,0 mmol] ou HbA1c 5,7% a 6,4 % [39 a 47 mmol/mol]) • Índice de HOMA $\geq 2,5$ • Nível de proteína C-reativa plasmática de alta sensibilidade >2 mg/L
<p>**As diretrizes da AHA/NHLBI para síndrome metabólica reconhecem um risco aumentado de doença cardiovascular e diabetes em limiares de circunferência da cintura >94 cm em homens e >80 cm em mulheres e identificam esses como pontos de corte opcionais para indivíduos caucasianos ou populações com maior resistência à insulina</p>

FONTE: tabela adaptada de ESLAM et al. (2020)

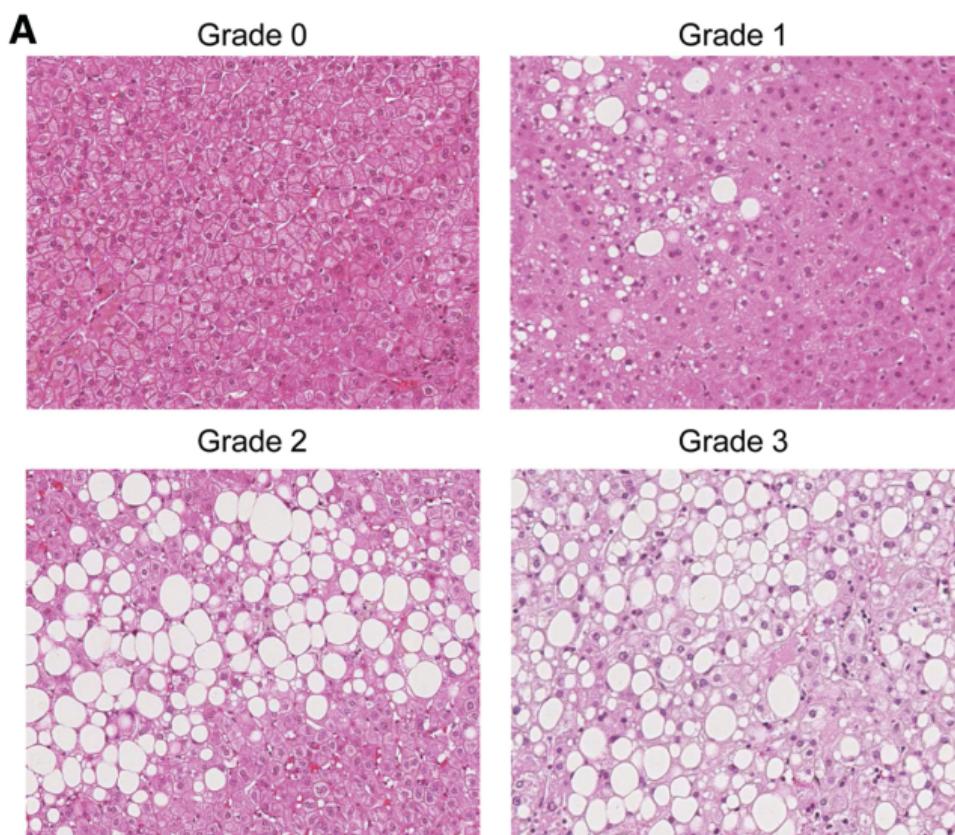
A MASLD afeta mais de 25% dos adultos globalmente, com variações significativas por região e etnia. Entre 2016 e 2018, a prevalência foi mais baixa na África (13,5%) e mais alta no México, América Central e do Sul (31%), Oriente Médio (32%) e Sul da Ásia (33%). Nos EUA, os hispânicos têm as maiores taxas (21%), seguidos por brancos (12,5%) e negros (11,6%). Dentre os hispânicos, há variação de incidência: a prevalência entre os de origem mexicana é de 33%, mas é menor entre dominicanos (16%) e porto-riquenhos (18%), não se podendo, portanto, generalizar os dados, pois mesmo dentro das mesmas etnias pode-se observar variação de incidência (DUELL et al. 2022, STAHL et al. 2019).

Uma alta prevalência do polimorfismo no gene que codifica a fosfolipase semelhante à patatina, contendo o domínio 3 (PNPLA3) em hispânicos tem sido proposta como contribuição para a alta prevalência de MASLD. No entanto, dado o aumento das tendências de obesidade e diabetes mellitus (DM) tipo 2 na população pediátrica na América Latina, espera-se que a carga de doenças hepáticas associadas à EH aumente significativamente (YOUNOSSI et al. 2019).

Atualmente, a biópsia hepática não direcionada continua sendo o padrão-ouro para a detecção e classificação da EH. Essa classificação histológica é determinada

pela porcentagem de hepatócitos que contêm vacúolos intracelulares de gordura, e é distribuída em diferentes graus: grau 0 (menos de 5% dos hepatócitos afetados) é considerado normal; grau 1 (5%–33% dos hepatócitos afetados) indica esteatose leve; grau 2 (34%–66% dos hepatócitos afetados) representa esteatose moderada; e grau 3 (mais de 66% dos hepatócitos afetados) caracteriza esteatose grave (Figura 1). O limiar frequentemente utilizado para definir esteatose moderada é de 30%. Além de ser um procedimento invasivo, a biópsia hepática apresenta limitações importantes, como sua inviabilidade para avaliações frequentes e repetidas da esteatose e a variabilidade de amostragem, pois apenas uma pequena fração do fígado, aproximadamente 1/50.000 do volume do órgão, é analisada. Além disso, o procedimento é caro e requer sedação (STAREKOVA et al. 2021).

FIGURA 1 - IMAGENS REPRESENTATIVAS COM COLORAÇÃO DE HEMATOXILINA-EOSINA DE PACIENTES COM DIFERENTES GRAUS DE ESTEATOSE HEPÁTICA (GRAUS 0 A 3).



FONTE: JIMÉNEZ-AGÜERO, R. et al. (2014).

Em contrapartida, as técnicas de imagem não invasivas têm avançado consideravelmente nas últimas décadas, permitindo a avaliação volumétrica da EH

de maneira segura, rápida, precisa e com menor custo. Essas técnicas estão se tornando a escolha preferida na prática clínica atual como partida para avaliação de MASLD.

A deposição progressiva de gordura no fígado que caracteriza a MASLD, pode ser identificada na tomografia computadorizada (TC) sem contraste através da redução na atenuação hepática, medida em Unidades Hounsfield (UH) ou alteração na razão de atenuação hepática para a esplênica. Quanto maior for o grau de depósito de gordura hepática, menor será a atenuação. Embora não indicada habitualmente para esta finalidade, a TC pode fornecer uma avaliação do grau de EH (DUELL et al., 2022; ZEB et al., 2012).

A principal causa de mortalidade em pacientes com MASLD é a doença cardiovascular (DCV), visto que seu achado está associado a aumento da rigidez arterial, espessamento médio-intimal das artérias carótidas e disfunção microvascular coronariana (PARK et al., 2016).

1.1 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A DCV é a principal responsável por mortes no Brasil e no mundo, contribuindo significativamente para o aumento da morbidade e da incapacidade ajustada pelos anos de vida perdidos. Embora as taxas de mortalidade e os anos de vida ajustados por incapacidade padronizados por idade estejam em queda no Brasil, possivelmente em função de políticas de saúde eficazes, o número total de casos continua a crescer, principalmente devido ao envelhecimento e ao aumento das doenças nesta população (PRÉCOMA et al. 2019).

A estratificação do risco cardiovascular auxilia, principalmente, a traçar metas de tratamento para aqueles pacientes que se encontram em prevenção primária e é o primeiro passo para manejo clínico dos fatores de risco.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia adotou como principal algoritmo o escore de risco global (ERG), que inclui a estimativa em 10 anos de eventos coronarianos, cerebrovasculares, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca (D'AGOSTINO et al., 2008). Segundo a diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a classificação de risco é dividida em baixo, intermediário, alto e muito alto risco cardiovascular. Entretanto, a estimativa do risco

de doença aterosclerótica resulta da somatória do risco associada a cada um dos fatores de risco somados à potenciação causada por sinergismos entre alguns desses fatores. Diante da complexidade dessas interações, a atribuição intuitiva do risco frequentemente resulta em sub ou superestimação dos casos de maior ou menor risco, respectivamente. (PRÉCOMA et al. 2019).

A avaliação do Escore de Cálcio das Artérias Coronárias (EC) entra como ferramenta complementar à estratificação de risco individual, principalmente àqueles grupos de pacientes de risco intermediário e assintomáticos (GREENLAND et al., 2010). De acordo com o estudo MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), observa-se forte correlação positiva entre a magnitude do EC e eventos cardiovasculares futuros (ZEB et al., 2012). Várias pesquisas também demonstraram a capacidade do EC na predição de mortalidade e eventos cardiovasculares de maneira independente e aditiva aos fatores de risco tradicionais (GRANDHI et al. 2020, ADEHOEFFER et al. 2020, PLETCHER et al. 2020).

O valor prognóstico de um EC igual a zero, conhecido como "poder do zero", recebe atenção especial, pois, no contexto de limiares de risco mais baixos, onde o uso das estatinas é questionado, o valor negativo pode ser utilizado para reestratificar o risco cardiovascular dos indivíduos e, assim, auxiliar na decisão de adiar ou suspender de forma segura determinadas terapias preventivas (ASIR; CAINZOS-ACHIRICA 2021).

Em relação aos pacientes sintomáticos em investigação de doença arterial coronariana (DAC), tornou-se essencial, por meio de testes não invasivos, identificar tanto os pacientes cuja dor torácica é de origem isquêmica, quanto as artérias e estenoses específicas responsáveis pela isquemia. Para suprir essa demanda, os testes progrediram desde simples testes de esteira para métodos que avaliam mudanças no fluxo sanguíneo miocárdico (ex: perfusão miocárdica por tomografia computadorizada de emissão de fóton único - SPECT, tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética), métodos que possibilitem avaliação anatômica, como a angiografia coronária por tomografia computadorizada (ACTC), até métodos que combinam imagem anatômica coronariana com avaliação fisiológica ou de perfusão, como a reserva de fluxo fracionada derivada da ACTC e a perfusão por tomografia computadorizada. Todo esse arsenal tecnológico vem tendo implicações

significativas para as estratégias diagnósticas e terapêuticas em pacientes em investigação de DAC (NARULA et al. 2021).

O SCOT-HEART Trial foi um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, com 4.146 pacientes, com o objetivo de avaliar o impacto da ACTC em pacientes com dor torácica estável. Os dados de desfechos de 5 anos do estudo confirmam resultados promissores anteriores: as razões de risco foram 0,59 ($p= 0,004$) para a ACTC em comparação ao cuidado padrão para o desfecho primário de morte por DAC ou infarto do miocárdio não fatal, e 0,60 para infarto do miocárdio não fatal isoladamente, sem diferenças gerais em relação à angiografia coronária invasiva ou revascularização (SCOT-HEART Investigators, 2018).

O PROMISE trial foi um estudo randomizado com 10.003 pacientes que testou a hipótese de que o prognóstico daqueles pacientes submetidos ao teste anatômico, no caso ACTC, seria superior ao dos submetidos às provas funcionais. Apesar de não superior às estratégicas funcionais, a ACTC mostrou-se equivalente na avaliação da DAC quando comparada aos demais testes não invasivos (DOUGLAS et al. 2015).

Os fatores de risco subjacentes para MASLD, como dislipidemia e desregulação da homeostase da glicose contribuem para o aumento do risco de DCV na MASLD, mas a predileção pela deposição de gordura ectópica no fígado e outros tecidos parece estar associada com aumento risco de cardiovascular além do risco atribuível aos fatores de risco tradicionais (DUELL et al., 2022). Permanece ainda incerto se a MASLD afeta os desfechos cardíacos por meio da modificação de fatores de risco cardiovasculares compartilhados ou se a presença de MASLD por si só tem significado clínico em termos de desfechos cardiovasculares. Assim, é importante determinar se a MASLD tem uma associação independente com aterosclerose coronária, bem como se sua presença inicia ou agrava a aterosclerose (CARTER et al., 2022).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivos gerais

Correlacionar a presença e gravidade de DAC (estabelecida por meio do escore de cálcio coronariano e da angiotomografia das artérias coronárias) com a existência de EH analisada pelo exame de tomografia.

1.2.2 Objetivos específicos

- 1) Verificar a correlação da extensão de aterosclerose coronariana (identificada pelo escore de cálcio coronariano e pela angiotomografia de coronárias), com a presença de EH.
- 2) Traçar o perfil metabólico e bioquímico dos pacientes com discordância entre acometimento aterosclerótico coronariano e manifestação de EH.

1.3 JUSTIFICATIVA

A MASLD afeta cerca de 25% da população adulta mundial, com sua incidência aumentando também nas populações de adolescentes e crianças. O aumento das taxas de sedentarismo, obesidade, SM e DM tipo 2, colabora para que a incidência da doença possa chegar a 35% na próxima década (DUELL et al., 2022; ESLAM et al., 2020a).

As DCV são a principal causa de morte no mundo. Com o aumento da expectativa de vida e a crescente urbanização, sua importância vem crescendo, principalmente, nos países de baixa e média renda. A implementação de políticas de saúde, entre elas, o estímulo aos hábitos de vida saudáveis, o acesso às prevenções primária e secundária, o tratamento dos eventos cardiovasculares agudos, é essencial para o controle das DCV (NASCIMENTO et al., 2018).

A presença de MASLD e DAC estão comumente relacionadas à SM, mas a maneira como ambas as entidades se relacionam ainda é controversa na literatura. No exame de ACTC, os cortes tomográficos incluem parte do fígado, sendo possível a avaliação concomitante da presença e gravidade da MASLD no mesmo exame, trazendo informações para melhor caracterização do perfil metabólico dos pacientes, com possível impacto nas medidas de tratamento. Além disso, entender a relação entre o depósito de gordura hepática e a DAC, e sua possível independência dos

demais fatores de risco, abre caminho para novas hipóteses na fisiopatologia da aterosclerose.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A MASLD é uma condição que vem ganhando destaque nos últimos anos devido à sua prevalência crescente em todo o mundo, associada ao aumento dos casos de obesidade, SM e DM tipo 2. Esta doença engloba um espectro de condições que vão desde a EH simples até a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), quando já se observa injúria aos hepatócitos com ou sem fibrose, podendo evoluir para cirrose e CHC. Além de seus impactos hepáticos, a MASLD tem sido associada a DCV, especialmente à DAC, uma das principais causas de morbidade e mortalidade global (DUELL et al. 2022).

2.1 PATOGÊNESE DA MASLD

O fígado recebe aproximadamente 25% do débito cardíaco total, o que lhe permite realizar numerosas funções vitais, essenciais à manutenção da homeostasia corporal. Destacam-se a regulação do metabolismo, conjugação e excreção de compostos, síntese proteica, metabolismo energético dos carboidratos, metabolismo dos lipídios e das proteínas, formação e secreção da bile, além de possuir propriedades endócrinas e imunológicas (GUYTON; HALL 2017).

A EH ocorre devido ao acúmulo ectópico de TGs no fígado, resultante de um desequilíbrio entre o armazenamento e a eliminação de lipídios, processo que é impulsionado por um aumento do fluxo de ácidos graxos livres derivados da lipólise do tecido adiposo, exacerbada pela resistência à insulina, bem como pela síntese de ácidos graxos a partir de carboidratos em excesso, e pela captação de quilomícrons e de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) da circulação global (DUELL et al. 2022, LOOMBA et al. 2021). Assim, a imunopatogênese da MASLD pode ser descrita resumidamente por duas hipóteses. Uma envolve o aumento da ingestão de gorduras alimentares, levando ao excesso de ácidos graxos livres, ao aumento da lipogênese de novo e à redução da excreção hepática de triglicerídeos. A outra

abrange o estresse oxidativo, a peroxidação lipídica, a disfunção mitocondrial e a liberação de mediadores inflamatórios (TANASE et al. 2020).

Existem quatro vias principais pelas quais podemos compreender a evolução para MASLD: captação de lipídios circulantes, lipogênese de novo, oxidação de ácidos graxos e exportação de VLDL (IPSEN et al. 2021).

1. **Captação de lipídios hepáticos:** A captação de ácidos graxos pelo fígado é mediada principalmente por transportadores específicos, como proteínas transportadoras de ácidos graxos (FATP), translocases de ácidos graxos e caveolinas (proteínas de membrana dos hepatócitos). Essas proteínas facilitam o transporte dos ácidos graxos circulantes para o fígado, onde são armazenados ou metabolizados. Estudos mostraram que a expressão dessas proteínas, especialmente FATP2, FATP5 e CD36, está aumentada em modelos animais e em pacientes com MASLD, sugerindo que sua função excessiva contribui para o acúmulo lipídico e a progressão da EH (IPSEN et al. 2021).
2. **Lipogênese de novo (DNL):** A DNL é o processo metabólico que converte carboidratos excedentes em ácidos graxos, os quais são posteriormente armazenados como TGs para uso energético futuro. Esse processo ocorre principalmente no fígado e no tecido adiposo. Embora contribua pouco para a homeostase lipídica sérica sob condições normais, em situações patológicas, a regulação inadequada da DNL pode levar a várias condições metabólicas adversas (IPSEN et al. 2021). A DNL começa com a glicose sendo transportada para dentro da célula por transportadores de glicose. Uma vez dentro da célula, a glicose entra na via glicolítica, onde é quebrada em duas moléculas de piruvato. O piruvato é então transportado para a mitocôndria, onde entra no ciclo do ácido cítrico. Dentro da mitocôndria, o piruvato é convertido em acetil-CoA pela enzima piruvato desidrogenase. A acetil-CoA é utilizada no ciclo do ácido cítrico para a produção de energia (ATP), mas também pode ser desviada para a síntese de lipídios. Quando há excesso de energia, o ciclo do ácido cítrico é inibido, e a acetil-CoA acumulada é convertida em citrato. O citrato é transportado para o citoplasma através de um transportador específico. No citoplasma, a enzima ATP-citrato liase converte o citrato de volta em acetil-CoA, que será utilizada na síntese de

ácidos graxos. A acetil-CoA carboxilase, uma enzima chave da DNL, converte o acetil-CoA em malonil-CoA. A enzima ácido graxo sintetase é responsável pela síntese dos ácidos graxos. Ela utiliza malonil-CoA e acetil-CoA para produzir palmitato, que é um ácido graxo saturado de 16 carbonos. Os ácidos graxos produzidos são esterificados com glicerol para formar TGs. Estes TGs são armazenados no tecido adiposo ou exportados do fígado em forma de VLDL para serem transportados pela corrente sanguínea. A DNL é aumentada em pacientes com MASLD e a regulação inadequada desse processo pode causar inflamação e apoptose celular, contribuindo para a progressão da doença (AMEERA et al. 2014).

3. **Oxidação de ácidos graxos:** A oxidação de ácidos graxos ocorre nas mitocôndrias, peroxissomos e citocromos, e gera energia a partir dos ácidos graxos, provenientes dos TGs, especialmente durante períodos de baixa disponibilidade de glicose. Em pacientes com MASLD, a oxidação de ácidos graxos aumenta como uma tentativa de compensar a sobrecarga lipídica, mas isso também resulta na produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), levando ao estresse oxidativo e dano celular. Com o avanço da doença, as mitocôndrias tornam-se disfuncionais, exacerbando a produção de ROS e comprometendo ainda mais o metabolismo lipídico (RAO; REDDY 2001).
4. **Exportação de lipídios:** Além da oxidação de ácidos graxos, a exportação de TGs é a única maneira de reduzir o conteúdo lipídico hepático. Devido à sua natureza hidrofóbica, os ácidos graxos só podem ser exportados do fígado após serem acoplados a partículas de VLDL, solúveis em água, juntamente com colesterol, fosfolipídios e apolipoproteínas (FABBRINI et al. 2008). Desta maneira, a exportação de lipídios pelo fígado é realizada principalmente através da formação de partículas de VLDL. A apolipoproteína B100 e a proteína de transferência de TGs microssomais desempenham papéis cruciais na secreção dessas partículas. No início da MASLD, a secreção de VLDL aumenta para tentar remover o excesso de lipídios do fígado, mas à medida que a doença progride, essa exportação diminui e/ou atinge um platô, resultando em acúmulo contínuo de lipídios e agravamento da EH. A secreção de VLDL se torna menos eficiente, o que leva à sobrecarga lipídica

intracelular, inflamação e avanço no processo de EH (REDDY; RAO 2006, IPSEN et al. 2021).

À partir de múltiplas vias, a resistência à insulina contribui diretamente para o desenvolvimento e progressão da MASLD ao aumentar a entrada e a síntese de gorduras no fígado, ao mesmo tempo em que reduz sua degradação e remoção (PETERSEN; SHULMAN 2018). Seguem enumerados abaixo as vias relacionadas à resistência insulínica na gênese da esteatose hepática:

1. Aumento da Lipólise no Tecido Adiposo: A resistência à insulina nos adipócitos reduz a inibição da lipólise, levando ao aumento da liberação de ácidos graxos livres na circulação. Esses ácidos graxos são transportados para o fígado, onde são captados e esterificados, formando TGs e levando ao acúmulo de gordura hepática.

2. Estimulação da DNL: No fígado, a insulina normalmente suprime a produção de glicose e a síntese de ácidos graxos. No entanto, com a resistência à insulina, ocorre uma sinalização hepática desregulada. Isso aumenta a atividade de vias lipogênicas que promovem a síntese de novos ácidos graxos a partir de carboidratos, intensificando o acúmulo de gordura.

3. Redução da Oxidação de Ácidos Graxos: A resistência à insulina também diminui a capacidade do fígado de oxidar ácidos graxos, o que contribui ainda mais para o armazenamento de lipídios no fígado.

4. Aumento da Exportação de VLDL: A resistência à insulina promove a secreção de VLDL pelo fígado, mas em estados mais avançados de resistência insulínica, essa exportação pode não acompanhar a taxa de produção de TGs, resultando no acúmulo intra-hepático.

Há uma intersecção entre os fatores de risco da SM e da MASLD, mas é possível que pacientes desenvolvam SM sem ter MASLD, e vice-versa. Além disso, embora o DM tipo 2 esteja associado a um risco elevado de MASLD, essa relação é bidirecional. Isso significa que o diagnóstico de MASLD em um paciente que não é diabético aumenta o risco de desenvolver DM tipo 2. Esses vínculos se devem à influência da adiposidade visceral e da resistência à insulina na patogênese tanto da MASLD quanto do DM tipo 2. A Tabela 2, adaptada de Duell *et al*, apresenta um resumo dos fatores de risco para desenvolvimento de MASLD (DUELL et al. 2022).

TABELA 2 - FATORES DE RISCO PARA MASLD

Metabólicos/Endócrinos:
Resistência à insulina Intolerância à glicose e diabetes
Hipertrigliceridemia - particularmente com desequilíbrio entre a produção e a depuração de triglycerídeos hepáticos
Adiposidade visceral
Síndrome metabólica
Síndrome dos ovários policísticos
Doença renal crônica
Lipodistrofia
Hipobetalipoproteinemia (atribuída a defeitos na apolipoproteína B)
Deficiência de lipase ácida lisossomal
Defeitos na oxidação mitocondrial de ácidos graxos (congênitos e adquiridos)
Medicamentos:
Álcool
Amiodarona
Aspirina (por exemplo, síndrome de Reye)
Corticosteroides
Lomitapida
Mipomersen
Anti-inflamatórios não esteroides
Inibidores da transcriptase reversa
Tamoxifeno
Tetraciclina
Ácido valproico
Fatores Genéticos:
Histórico familiar de MASLD
Variantes em vários genes:
<i>GCKR</i>
<i>MBOAT7</i>
<i>PNPLA3</i>
<i>TM6SF2</i>
<i>HSD17B13</i>

FONTE: DUELL et al. (2022).

A progressão da MASLD para NASH e cirrose é difícil de prever, com alguns pacientes apresentando rápida evolução para fibrose e, eventualmente, carcinoma hepatocelular, enquanto outros têm uma progressão mais lenta ao longo dos anos. A extensão da fibrose na biópsia inicial é o principal indicador da rapidez da progressão. Mesmo sem progressão para NASH, a MASLD não complicada, através de todas as vias metabólicas revistas acima, está associada a um estado inflamatório sistêmico (DUELL et al. 2022).

2.2 PATOGÊNESE DA ATROSCLEROSE

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica induzida por lipídios na parede arterial, impulsionada pelo envolvimento dos sistemas imunológicos inato e adaptativo. O primeiro passo no desenvolvimento da aterosclerose é a exposição das células vasculares ao excesso de lipídios, principalmente partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) com concomitante ativação/disfunção endotelial e internalização e deposição de lipídios na íntima (BADIMON; VILAHUR 2014).

As partículas de LDL se acumulam na íntima subendotelial devido ao aumento da permeabilidade das células endoteliais, principalmente em áreas de fluxo sanguíneo turbilhonado. Essas partículas de LDL oxidam-se (ox-LDL) devido à produção não controlada de ROS e são interiorizadas por receptores que promovem uma captação celular contínua desses produtos. A ox-LDL nas células endoteliais ativa o fator de transcrição pró-inflamatório fator nuclear kappa B (NF-κB), que aumenta a expressão de moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1) e a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM1). Essas moléculas facilitam a adesão de leucócitos circulantes e sua entrada na parede dos vasos. A formação da aterosclerose ocorre principalmente em locais de fluxo sanguíneo alterado, como curvaturas e bifurcações, e a inibição da ativação das células endoteliais pode prevenir o desenvolvimento da aterosclerose (FINNEY et al. 2021, CAMARÉ et al. 2017).

Durante o início do processo de aterosclerose, as células musculares lisas vasculares sofrem diferenciação, perdendo marcadores típicos e ativando vias de

desenvolvimento. Essas células começam a migrar, proliferar e produzir proteínas da matriz extracelular (MEC), contribuindo para o crescimento da lesão no vaso. Além disso, fatores de crescimento derivados da MEC mantêm o sinal de remodelamento fibroproliferativo. Macrófagos derivados de monócitos ingerem grandes quantidades de ox-LDL, transformando-se em células espumosas ricas em colesterol, o que compromete suas funções imunológicas, levando a estresse do retículo endoplasmático e consequente apoptose. Essas células apoptóticas são prontamente removidas por outros subtipos de macrófagos em um processo denominado eferocitose. No entanto, a fagocitose excessiva de células apoptóticas pelos macrófagos também sobrecarrega o retículo endoplasmático, levando à deterioração da eferocitose, e morte celular. Esse processo acarreta liberação de lipídios, mediadores pró-inflamatórios e pró-trombóticos que por sua vez tornam as placas cada vez maiores e mais vulneráveis a ruptura (BADIMON; VILAHUR 2014).

A história natural da aterosclerose segue, geralmente, um curso de progressão, e pode ser complicada por uma variedade de eventos adversos, como a ruptura ou erosão da placa. Os estágios de progressão da placa incluem doença assintomática (espessamento da íntima, xantoma da íntima e ateroma de capa fibrosa espessa); lesões instáveis que podem resultar em síndrome coronariana aguda (ateroma de capa fibrosa fina e nódulos calcificados); e estenose estável (placa fibrocalcificada). A aterosclerose subclínica é um processo que começa anos antes dos eventos clínicos ou dos sintomas (DAWSON et al. 2022).

As duas principais causas de trombose são a ruptura da placa e a erosão superficial. A ruptura ocorre quando a capa fibrosa fina que cobre o núcleo necrótico da placa se rompe, expondo o conteúdo trombogênico ao sangue. A erosão da placa, por sua vez, resulta de danos ou perda do endotélio, sem ruptura da capa, sendo comum em placas ricas em proteoglicanos e pobres em lipídios. Ambas as condições, em um ambiente pró-trombótico, podem causar trombose suboclusiva ou oclusiva e eventos coronarianos agudos, enquanto a cicatrização ocorre quando fatores antitrombóticos prevalecem (VERGALLO; CREA 2018).

2.3 MASLD COMO MEDIADOR INFLAMATÓRIO

É bem estabelecido que a inflamação sistêmica e vascular leva ao aumento do processo aterosclerótico, atuando como um dos principais impulsionadores no desenvolvimento de doenças cardíacas. O ambiente de inflamação sistêmica causado pela MASLD é resultado da incapacidade do fígado de metabolizar corretamente certas substâncias que afetam os vasos sanguíneos ou de eliminar adequadamente as citocinas inflamatórias do sangue. Um dos principais mecanismos desse estado inflamatório é o acúmulo de substâncias gordurosas no parênquima hepático, afetando o bom funcionamento do fígado. A captação inadequada de lipídios e a secreção alterada de certos ácidos graxos, combinadas com uma oxidação insuficiente dos ácidos graxos, levam à inflamação sistêmica e vascular (JOSLOFF et al. 2019).

A atherosclerose está intimamente relacionada a um conjunto de características metabólicas e inflamatórias de um fenótipo caracterizado pelo aumento de gordura corporal ectópica, como o acúmulo de gordura disfuncional e ectópica na cavidade abdominal (gordura visceral) e em órgãos (pericárdio, fígado, pâncreas e músculo esquelético), contribuindo para um estado pró-aterogênico e pró-coagulatório (LECHNER et al. 2018).

A inflamação crônica no fígado ativa várias vias, como o fator nuclear kappa B (NF- κ B), que exacerba a resistência à insulina e contribui para a disfunção metabólica. Além disso, o fígado doente libera mediadores pro-inflamatórios e pró-aterogênicos, como a proteína C-reativa (PCR), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e fetuína-A. O aumento da inflamação hepática também eleva os níveis de fatores pró-coagulantes, como o fibrinogênio, a endotelina e o inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1). Todos esses fatores promovem disfunção endotelial e podem precipitar ou agravar o processo de atherosclerose sistêmica (ANSTEE et al. 2018, ABDALLAH et al. 2020).

Além disso, a MASLD está associada à dislipidemia aterogênica, com altos níveis de TGs, partículas de LDL pequenas e densas e baixos níveis de HDL, fatores que agravam consideravelmente o risco de atherosclerose (ZELBER-SAGI et al. 2016).

2.4 CORRELAÇÃO DE MASLD E DAC NA LITERATURA

Um estudo transversal avaliou 3014 participantes provenientes das coortes de descendentes de terceira geração do Estudo de Framingham utilizando tomografia computadorizada para pesquisa de EH. Regressão logística multivariada foi usada para determinar se a EH estava associada à prevalência de DCV, ajustada para variáveis de confusão. O principal desfecho clínico foi DCV clínica composta, definida por infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, insuficiência cardíaca ou doença arterial periférica. Os desfechos cardiovasculares subclínicos foram calcificação das artérias coronárias (CAC) medida por EC e calcificação da artéria abdominal. Também foram testadas se as associações eram independentes de outras doenças/características metabólicas. Neste estudo não houve associação entre a EH medida por TC e a prevalência de DCV clínica. No entanto, observaram-se associações multivariadas significativas entre EH e a aterosclerose subclínica, definida por EC com percentil ≥ 90 para idade e gênero (OR 1,20 [p <0,001]) (MELLINGER et al. 2017).

Saraya *et al* em seu estudo prospectivo com 800 pacientes submetidos a ACTC para investigação de DAC, avaliou não apenas a associação de presença de DAC com MASLD, mas também a associação de placas de alto risco e MASLD. Constatou-se que a associação positiva entre DAC e MASLD não só existe, como também a EH está relacionada a presença de placas com características de vulnerabilidade e a um aumento do grau de estenose das artérias coronárias. Sua análise mostra, ainda, que idade, tabagismo e MASLD são os únicos fatores de risco independentes para DAC. De maneira expressiva, o estudo demonstrou que MASLD está relacionada a um risco quase quatro vezes maior de DAC. Apesar de uma amostra significativa, o estudo é um desenho transversal de centro único, sendo considerado uma fator limitante para corroborar a relação causal/temporal entre EH e o desenvolvimento de DAC (SARAYA et al. 2022).

Tomizawa *et al* realizaram um estudo transversal retrospectivo com 2028 pacientes que foram submetidos a ACTC com análise concomitante do grau de EH pela tomografia. Dividiram-se os pacientes em quatro grupos de acordo com o grau de atenuação hepática e em uma análise univariada observou-se significância estatística com DAC obstrutiva (caracterizada por estenose $\geq 50\%$), presença de

calcificação coronariana, extensão da DAC e placas de alto risco. Já em análise multivariada, apenas a presença de DAC obstrutiva mostrou associação positiva com MASLD. A atenuação hepática menor que 54 HU (graus mais severos de EH) foi significativamente associada à DAC obstrutiva independente de fatores de risco convencionais, como idade, sexo, DM, HAS, dislipidemia e tabagismo. Embora os fatores de risco convencionais fossem preditores mais fortes de calcificação coronária e formação de placa, a gravidade da EH permaneceu um fator de risco independente para DAC obstrutiva (TOMIZAWA et al. 2016).

Em um período de quase dois anos, um estudo prospectivo com intenção de tratar, avaliou 61 pacientes divididos em dois grupos, com ($n=29$) e sem ($n=32$) doença hepática. Assy *et al* evidenciaram que, quando comparados com o grupo controle, os pacientes com MASLD apresentaram uma maior prevalência de placas coronarianas (calcificadas e não calcificadas), maior prevalência de DAC não obstrutiva, níveis mais elevados de TGs e maior resistência insulínica. MASLD provou ser um forte preditor de aterosclerose coronariana independentemente de fatores relacionados à SM. Apesar de pequeno em amostragem, este estudo mostra que, mesmo em pacientes sem SM, a presença de MASLD aumenta o risco cardiovascular (ASSY et al. 2010).

Outra estudo longitudinal investigou a associação entre a MASLD e CAC. A pesquisa incluiu 1.732 participantes, dos quais 846 tinham EH diagnosticada por ultrassonografia. O objetivo principal foi comparar o EC no início e no seguimento médio de 39 semanas. Em indivíduos sem calcificação (EC= 0) no início, qualquer calcificação incidental (EC $>$ 0) no acompanhamento foi definida como desenvolvimento de CAC. Em indivíduos com CAC (EC $>$ 0) no início, o agravamento confirmado do EC foi definido como progressão. Os resultados mostraram que mais participantes com MASLD apresentaram desenvolvimento ou progressão de CAC em comparação aos sem MASLD (48,8% vs. 38,4%, $p=0,001$). A MASLD afetou significativamente o desenvolvimento de calcificação em indivíduos sem calcificação no início (OR 1,49, $p=0,045$), mas não influenciou a progressão em indivíduos com CAC pré-existente (PARK et al. 2016).

Em contrapartida, múltiplos estudos não encontraram relação direta e/ou independente de outros fatores de risco cardiológicos entre MASLD e DAC.

Em uma análise post-hoc do estudo multicêntrico, randomizado e controlado SCOT-HEART, que primariamente objetivou avaliar o impacto da ACTC na gestão de pacientes com suspeita DAC, participantes entre 18 e 75 anos foram selecionados com base na visualização de partes do fígado nos exames de tomografia. A pesquisa buscou avaliar a relação entre a presença de EH e a carga de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias, medindo o EC e a presença de placas de baixa atenuação. Foram incluídos 1.726 participantes, dos quais 9% apresentaram MASLD. Os participantes com EH apresentaram mais incidência de DAC, incluindo uma pontuação de EC mais alta (43 AU x 19 AU, $p=0,046$), mais DAC não obstrutiva (48% vs 37%, $p=0,02$) e um aumento da carga de placa de baixa atenuação (5,11% vs 4,07%, $p=0,04$). No entanto, em análise multivariada, esses achados foram amplamente atribuíveis à presença de fatores de risco cardiovascular coexistentes, uma vez que a EH não foi um preditor independente desses achados (CARTER et al. 2022).

Kirby *et al*, em um estudo retrospectivo com 134 pacientes assintomáticos submetidos a TC cardíaca para avaliação de EC e que, simultaneamente, apresentavam avaliação de EH por outros métodos de imagem, como ultrassom, TC e ressonância magnética, analisaram a correlação entre MASLD e DAC. Embora obesidade ($IMC \geq 30$) e DM estivessem significativamente associados à presença de EH, não houve uma associação direta entre a gravidade da DAC e a presença de EH. Esses resultados sugerem que, embora a EH seja comum em pacientes com fatores de risco metabólicos, sua presença não está diretamente relacionada à gravidade da DAC em pacientes assintomáticos. A inclusão apenas de pacientes assintomáticos pode ter selecionado pacientes com um perfil metabólico mais favorável, e portanto, com menores chances de apresentar associação entre as duas entidades, especialmente se tratando de uma amostra pequena (KIRBY; HALEGOUA-DEMARZIO 2021).

Em uma meta-análise datada de 2019, publicada por Yan Liu *et al*, foram incluídos 14 estudos, totalizando 498.501 indivíduos, a fim de avaliar a associação entre a MASLD e o aumento do risco de mortalidade por todas as causas, DAC e câncer. Pacientes com MASLD apresentaram um risco elevado de mortalidade por todas as causas em comparação com aqueles sem a doença [razão de risco (RR) = 1,34; intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,17–1,54]. Entretanto, em relação a

mortalidade por DAC, não foram encontradas associações significativas ($RR = 1,13$; IC 95%: 0,92–1,38). O mesmo ocorreu com a variável câncer, em que também não foram observadas maiores taxas de mortalidade nesses pacientes ($RR = 1,05$; IC 95%: 0,89–1,25). Conclui-se, a partir dessa meta-análise, que MASLD é um preditor de aumento da mortalidade por todas as causas, mas não de mortalidade por DAC ou câncer (LIU et al. 2020).

Recentemente, Liaoming He *et al* utilizaram dados resumidos de vários estudos de associação genômica de larga escala em populações europeias, para realizar uma análise de Randomização Mendeliana de duas amostras para investigar a potencial associação causal entre MASLD e CAC. Cada conjunto de dados incluía informações sobre a presença de MASLD, CAC e cirrose (usado como controle positivo). Foram selecionadas variantes genéticas específicas associadas à MASLD. Entretanto, a análise final não encontrou evidências de uma associação genética significativa entre MASLD e CAC. Os dados sugerem que, geneticamente, MASLD não aumenta o risco de CAC, indicando que a relação observada em estudos anteriores pode ser influenciada por distúrbios metabólicos associados, como obesidade e diabetes, e não diretamente pela MASLD (HE, Liaoming et al, 2024).

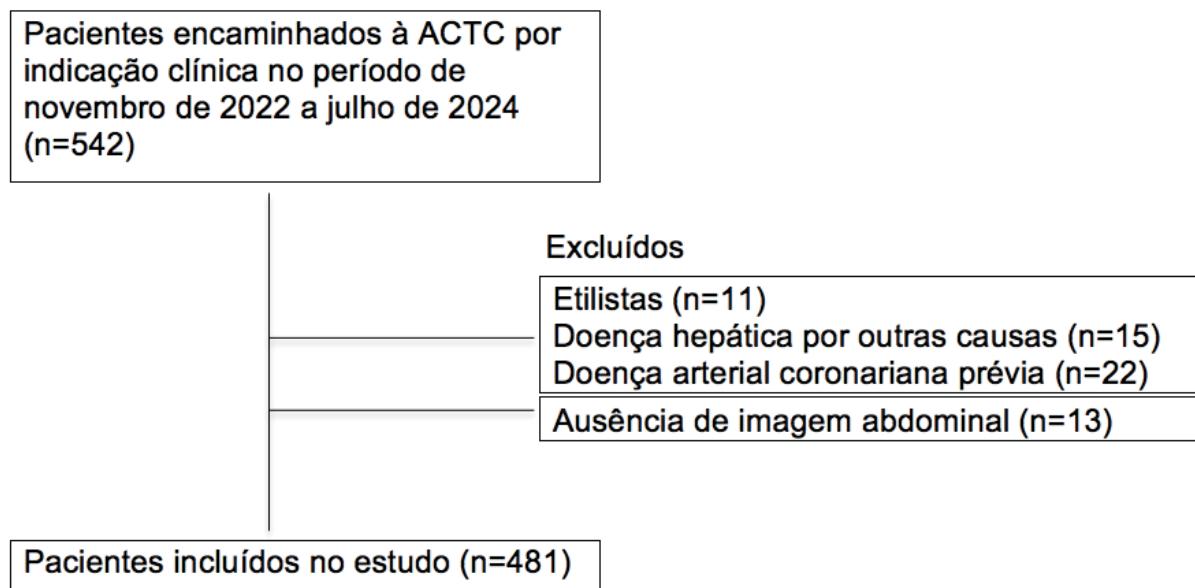
As diferenças nos critérios de inclusão e a alta variabilidade das ferramentas utilizadas para o diagnóstico de EH e DAC podem ser a explicação para essa discrepância entre os resultados de múltiplos estudos (CAZAC et al. 2022).

3 MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO

Do período de novembro de 2022 a julho de 2024, foram incluídos, da base de dados do Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) de maneira retrospectiva, pacientes submetidos a ACTC nesta instituição. Foram incluídos no estudo 481 pacientes de ambos os gêneros, com idade de 18 a 80 anos, atendidos no CHC-UFPR, e encaminhados ao exame de ACTC para investigação de DAC. Foram excluídos do estudo pacientes com o diagnóstico prévio estabelecido de DAC (infarto miocárdico, histórico de angioplastia / cirurgia de revascularização miocárdica), histórico de alcoolismo ou ingestão rotineira de bebidas alcoólicas (definido como ingestão >30g/dia para homens e >20g/dia para mulheres por semana), pacientes com histórico de doenças hepáticas em acompanhamento (cirrose hepática, transplante hepático, doenças de vias biliares com comprometimento da função hepática, drogas, hepatite viral, doenças autoimunes, doença hepática hereditária ou hipotireoidismo etc), bem como exames que não incluíam cortes do fígado e do baço (figura 2).

FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DE INCLUSÃO DOS PACIENTES



3.2 AVALIAÇÃO DA TOMOGRAFIA CARDÍACA

Os exames de TC cardíaca foram avaliados tanto sem contraste, para avaliação de EC, quanto após injeção de contraste, por meio de ACTC para avaliação da anatomia coronariana e definição da presença e característica de eventuais placas de ateroma no leito coronariano. Dentre os métodos escolhidos neste trabalho para avaliação da presença e extensão de DAC, optamos pela utilização dos métodos já validados intitulados de "Coronary Artery Disease Reporting and Data System" (CAD-RADS 2), "Coronary Artery Calcium Reporting and Data System" (CAC-DRS) e "Segment Involvement Score" (SIS), detalhados separadamente em tópicos abaixo.

O exame de ACTC foi avaliado por dois observadores independentes, e discordâncias foram resolvidas por meio de consenso. A avaliação do escore de cálcio coronariano foi realizada por meio de software específico (software Vitrea - Vital Images (Version 6.2.2163.11983)) e os resultados expressos segundo a fórmula ajustada de Agatston previamente validada (AGATSTON et al. 1990).

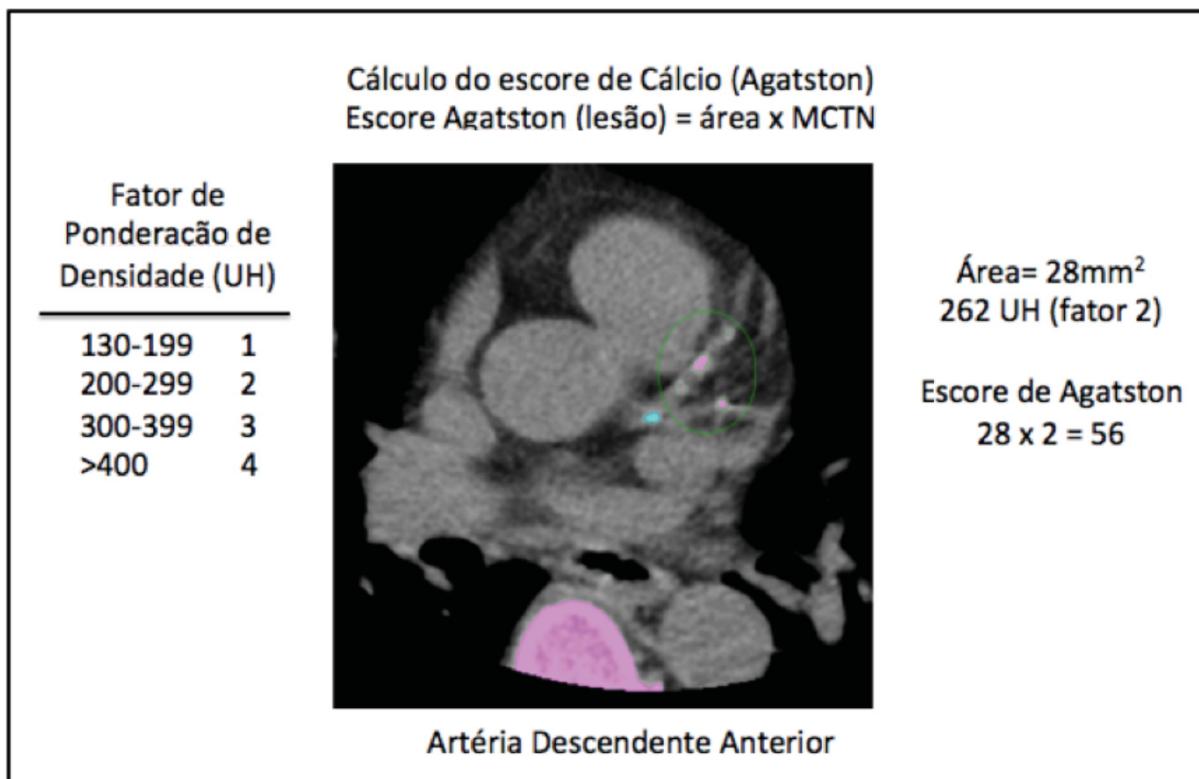
3.2.1 CAC- DRS

O escore CAC-DRS é um sistema padronizado para a classificação e a comunicação dos resultados do EC obtido por TC sem contraste. Ele é usado para avaliar o risco cardiovascular de um paciente com base na quantidade de cálcio presente nas artérias coronárias, que é um marcador de atherosclerose.

A pontuação de Agatston, derivada da soma de pontos com base na área e densidade de placa calcificada, tem sido adotado para melhor estratificação de risco cardiovascular em pacientes assintomáticos. A análise do EC é definida por uma lesão hiperatenuante com densidade maior que 130 UH em uma área de dois ou mais pixels adjacentes, observada no trajeto coronariano. O produto da área total de cálcio por um fator derivado da atenuação máxima (*Maximal Computer Tomographic Number - MCTN*) é o escore de cálcio publicado por Agatston et al e cuja unidade leva o seu nome (AGATSTON et al. 1990). A pontuação é calculada multiplicando-se uma medida automatizada da área da lesão por um fator de ponderação de densidade, que é derivado da atenuação máxima na tomografia computadorizada

dentro de uma determinada lesão calcificada (MCTN: 130 a 199 UH = 1; 200 a 299 UH = 2; 300 a 399 UH = 3; e ≥ 400 UH = 4). Exemplo: Escore Agatston (lesão) = área x MCTN (Figura 3).

FIGURA 3 – EXEMPLO DE CÁLCULO DO ESCORE DE CÁLCIO DE AGATSTON



LEGENDA: Exemplo de cálculo de Escore de Cálcio regional (Artéria Descendente Anterior) de paciente masculino, 71 anos, com histórico de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).

Os percentis de EC são baseados em idade, sexo e etnia, e distribuídos nas seguintes categorias de risco tradicionais: 0 = risco muito baixo; 1–99 = ligeiramente aumentado; 100–299 = moderadamente aumentado; 300–1000 = aumento significativo; e > 1000 = muito significativo. Como as recomendações de manejo são as mesmas para as categorias de 300–1000 e > 1000 , eles foram combinados em uma única categoria (> 300). A tabela 3 traz a distribuição da classificação do CAC-DRS.

TABELA 3 - CLASSIFICAÇÃO CAC-DRS

Escore Agatston	Grau de calcificação	Interpretação clínica
CAC-DRS 0	Zero	Risco baixo
CAC-DRS 1	0-99	Risco ligeiramente aumentado
CAC-DRS 2	100-299	Risco moderado
CAC-DRS 3	> 300	Risco moderado a severo

FONTE: Tabela adaptada da referência HECHT et al., (2018).

3.2.2 CAD-RADS

A graduação das estenoses coronarianas e placas ateroscleróticas foi realizada por meio de metodologia validada pela Sociedade Americana de Tomografia das Artérias Coronárias (Society of Cardiovascular Computed Tomography - SCCT), e denominada CAD-RADS (CURY et al., 2022). A classificação CAD-RADS varia de CAD-RADS 0 (ausência de qualquer placa) a CAD-RADS 5 (pelo menos um achado de oclusão coronariana) conforme detalhamento na tabela 4. A avaliação anatômica da circulação coronária é realizada de forma semi-quantitativa, classificando-se a redução luminal em cada artéria coronária como: ausente (0% de obstrução), mínima (1 a 24% de obstrução), discreta (25 a 49% de obstrução), moderada (50-69% de obstrução) ou importante (70 a 99% de obstrução). Considera-se uma lesão oclusiva quando há 100% da área luminal do vaso com estenose. (CURY et al., 2016). Para adequada caracterização anatômica, ferramentas de reconstrução tridimensional, e reconstruções curvas e multiplanares, foram utilizadas para definição de extensão e graus de obstrução na circulação coronariana (CURY et al., 2022).

TABELA 4 - CLASSIFICAÇÃO CAD-RADS

Classificação CAD-RADS	Grau de estenose coronariana
CAD-RADS 0	0%
CAD-RADS 1	1-24% (mínima)
CAD-RADS 2	25-49% (leve)
CAD-RADS 3	50-69% (moderada)
CAD-RADS 4	A - 70-89% (grave) B - Principal esquerda >50% ou doença trivascular (>70%)
CAD-RADS 5	100% oclusão total
CAD-RADS N	Estudo não diagnóstico.

FONTE: Tabela adaptada de CURY et al., (2022)

A classificação CAD-RADS demonstrou prever com precisão eventos cardiovasculares adversos maiores (como angina instável, infarto do miocárdio ou morte) em pacientes com dor torácica estável, mostrando desempenho superior em comparação com fatores de risco tradicionais e outros escores de estratificação de risco. O CAD-RADS também se correlaciona bem com o grau de estenose medido pela angiografia coronária invasiva, demonstrando alta precisão diagnóstica (CURY et al., 2022).

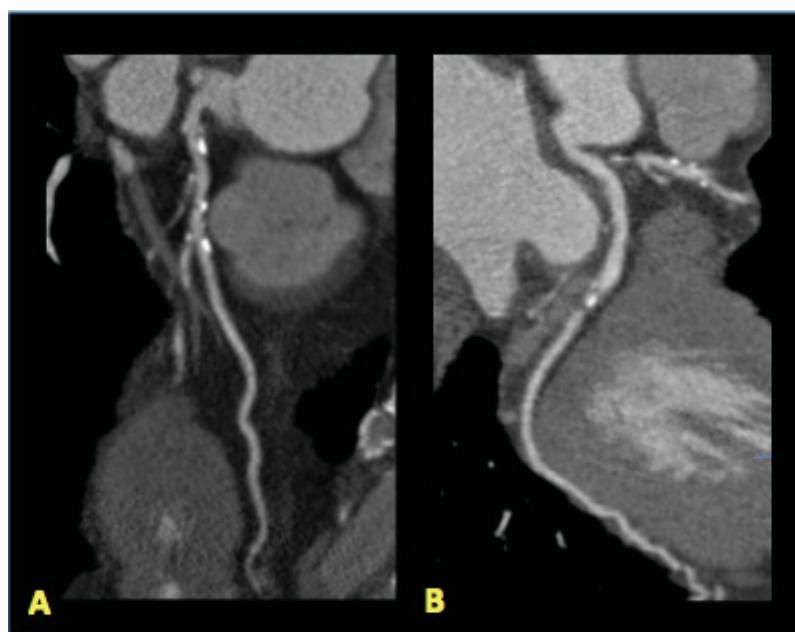
3.2.3 SIS

Para avaliar extensão da doença, utilizamos o escore de envolvimento segmentar (“Segment Involvement Score” - SIS), que é uma medida semi-quantitativa, na qual soma-se o número de segmentos coronarianos acometidos por placas, independentemente do grau de redução luminal de cada segmento. Esse escore ajuda a quantificar a carga de doença arterial coronariana, fornecendo uma visão mais ampla da extensão da aterosclerose do que apenas a presença de estenose significativa (AYOUB et al. 2021). O leito coronariano é dividido em 16 segmentos, os quais somam um ponto na presença de placa ateromatosa. Com

base em dados anteriores que examinaram a associação de mortalidade por todas as causas com extensão da doença, definimos doença não extensa como um SIS ≤ 4 e doença extensa como SIS >4 (BITTENCOURT et al. 2017, MIN et al. 2008).

Na figura 4 podemos observar um exame de ACTC realizado em nosso serviço demonstrando as diferentes classificações mencionadas acima.

FIGURA 4 – ANGIOTOMOGRAFIA DE CORONÁRIAS



LEGENDA: Estudo de ACTC de um paciente masculino de 84 anos, com EC de 1089, CAD-RADS de 4 e SIS-escore de 6. A) Artéria Descendente Anterior com placas calcificadas associadas a estenose discretas. B) Artéria Circunflexa com placa mista proximal, associada a estenose luminal importante.

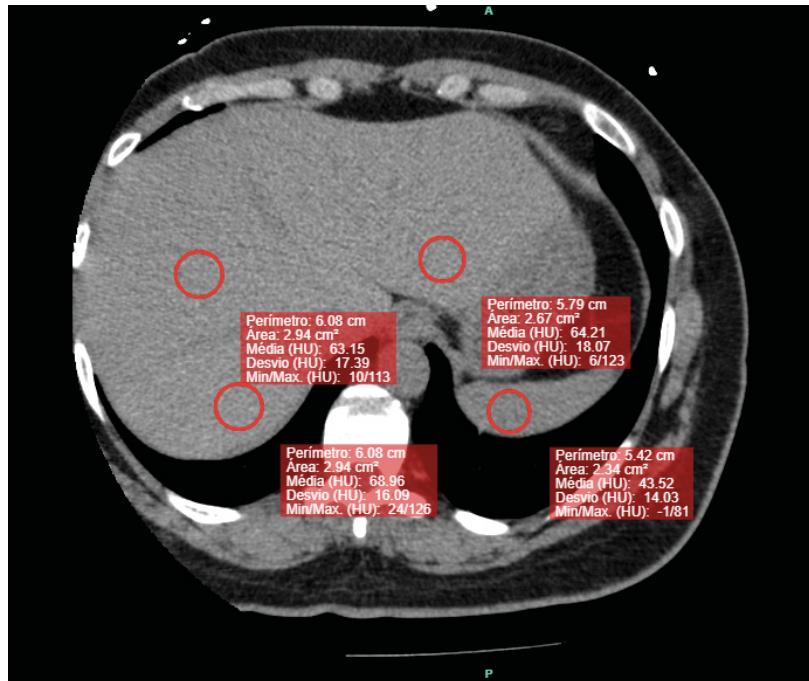
3.3 AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA DA ESTEATOSE HEPÁTICA

A avaliação de EH por TC vem sendo utilizada há décadas, medida em UH de atenuação das estruturas. A TC é um método de imagem amplamente utilizado que permite a estimativa objetiva do conteúdo de gordura no fígado. A absorção de raios X pelos TGs é menor do que a do fígado normal, o que leva a uma diminuição na atenuação com o aumento do conteúdo de gordura hepática. Na TC sem contraste, a atenuação média do fígado para a ausência de gordura comprovada por biópsia é de aproximadamente 64 UH, enquanto a EH moderada corresponde a aproximadamente 42 UH (STAREKOVA et al. 2021). Em condições

normais, a atenuação do fígado varia de 50-65 UH, 8-10 UH acima da atenuação do baço (ZHONG et al. 2009).

TC cardíacas basais sem contraste, realizadas primariamente para quantificação do EC, que incluíam em seu campo de visão porções do fígado e baço, foram utilizadas para medir a atenuação hepática e esplênica. As regiões de interesse (ROI) no fígado foram localizadas em três segmentos hepáticos distintos, duas em lobo hepático direito (anterior direito e posterior direito) e uma em lobo hepático esquerdo, medidos utilizando ROI com área superior a 100 mm², evitando a inclusão de grandes vasos ou estruturas biliares, como demonstrado na figura 5. Outra área única de interesse foi adicionada no baço, também com área superior a 100 mm². A relação da atenuação do fígado e do baço (F/B) menor que 1 define presença de EH, e foi utilizada como critério para presença de doença hepática em estudos anteriores (AL RIFAI et al. 2015, ZEB et al. 2012, ZHONG et al. 2009, TOTA-MAHARAJ et al. 2014, KODAMA et al. 2007).

FIGURA 5 – AVALIAÇÃO DE EH PELA TC SEM CONTRASTE



LEGENDA: Estudo de EC de uma paciente feminina de 60 anos. Exemplo de corte axial ao nível do fígado e do baço utilizado para avaliação. Duas ROIs no lobo direito do fígado e uma ROI no lobo esquerdo do fígado são demonstradas. Uma única ROI é observada dentro do baço. Cada ROI tem área superior a 100 mm². Para a avaliação de EH, as três ROIs do fígado e a ROI dentro do baço são utilizadas. O valor médio das UH das três ROIs é então dividido pelo valor de UH dentro do baço.

3.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Foi avaliado o perfil bioquímico/laboratorial dos pacientes incluídos no estudo (quando disponíveis), por meio de perfil lipídico (Colesterol total e frações HDL e LDL, triglicerídeos), marcadores inflamatórios (ex. PCR-us e/ou VHS), alterações de marcadores de função e lesão hepática (TGO, TGP, gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas direta e indireta, albumina e tempo de protrombina), glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada. Tais marcadores foram avaliados para a caracterização de quatro grupos distintos:

- 1) Pacientes com manifestação de DAC (CAD-RADS>0 e/ou CAC-DRS >0), e sem EH identificável (relação da atenuação fígado/baço >1);
- 2) Pacientes com concomitância de DAC (CAD-RADS>0 e/ou CAC-DRS >0) e EH (relação da atenuação fígado/baço <1)

3) Pacientes sem DAC (CAD-RADS=0 e CAC-DRS =0) e com EH identificável (relação da atenuação fígado/baço <1).

4) Paciente sem DAC identificável (CAD-RADS=0 e CAC-DRS=0) e sem EH (relação da atenuação fígado/baço >1).

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram organizados e analisados com o software IBM SPSS Statistics v.29.0.0. Resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios padrões, medianas, valores mínimos e máximos e de variáveis categóricas por frequências absolutas e percentuais. A comparação de dois grupos quanto a variáveis quantitativas foi feita usando-se o teste t de Student para amostras independentes. Mais de dois grupos foram comparados usando-se o modelo de análise da variância (ANOVA) com um fator ou o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis e o teste post-hoc de Dunn. A condição de normalidade de variáveis contínuas foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste exato de Fisher e o teste de Qui-quadrado foram aplicados para as comparações quanto a variáveis categóricas. Para as análises univariada e multivariada da associação de variáveis demográficas e clínicas com a probabilidade de ter DAC foram ajustados modelos de Regressão Logística. A significância de cada variável foi avaliada pelo teste de Wald e a medida de associação estimada foi a odds ratio (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Valores de p <0,05 indicaram significância estatística.

4 RESULTADOS

A idade média da população foi de 58,6 anos, composta majoritariamente por mulheres (64,4%). Dentre os fatores de risco para DAC, HAS encontra-se como o mais frequente, acometendo 69,8% da amostra. As demais características clínicas e bioquímicas dos pacientes podem ser avaliadas através da tabela 5 e 6, respectivamente.

TABELA 5 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES INCLUSOS

	n	(%) Média ($\pm DP$)
Masculino	171	35,6%
Feminino	310	64,4%
Idade (anos)	481	58,6 ($\pm 13,1$)
IMC (kg/m^2)	479	28,8 ($\pm 5,8$)
Baixo peso (IMC <18,5)	6	1,3%
Eutrofia (IMC 18,5 - 24,9)	127	26,5%
Sobrepeso (IMC 25 - 29,9)	165	34,4%
Obesidade grau 1 (IMC 30 - 34,9)	121	25,3%
Obesidade grau 2 (IMC 35 – 39,9)	40	8,4%
Obesidade grau 3 (IMC>40)	20	4,2%
Tabagismo	70	15,1%
Diabetes	126	26,3%
Pré-Diabetes	44	9,2%
HAS	335	69,8%
DSLP	278	57,8%
AVC prévio	35	7,3%
ICFER	67	14,0%
DRC	9	1,9%

LEGENDA: IMC, índice de massa corporal; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DSLP, dislipidemia; AVC, acidente vascular prévio; ICFER, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; DRC, doença renal crônica.

TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DOS PACIENTES INCLUSOS

Variável	n	Média (\pm DP)
Colesterol Total	392	178,2 (\pm 46,5)
HDL	393	46,0 (\pm 13,2)
LDL	390	108,3 (\pm 39,1)
TG	393	125,2 (\pm 74,4)
TGO	377	24,9 (\pm 13,7)
TGP	380	24,5 (\pm 15,3)
TP/RNI	178	1,32 (\pm 0,61)
Albumina	148	4,10 (\pm 0,50)
PCR	153	1,21 (\pm 2,71)
Glicemia de Jejum	331	109,9 (\pm 45,5)
Hemoglobina Glicada	358	6,05 (\pm 1,42)
Creatinina	447	0,91 (\pm 0,40)

LEGENDA: IMC, índice de massa corpórea; SIS escore, “segments involvement score”; HDL, “High-density lipoprotein”; LDL, “High-density lipoprotein”; TG, triglicerídeos, TGO, transaminase glutâmico-oxalacética; TGP, transaminase glutâmico pirúvica; TP/RNI, tempo de protrombina e relação normalizada internacional (RNI); PCR, proteína C reativa.

Do total de pacientes, 28,3% possuíam critérios tomográficos para o achado de EH e 49,5% possuíam achados tomográficos para o diagnóstico de DAC (tabela 7). Ambas as entidades estavam simultaneamente presentes em 13,1% dos pacientes.

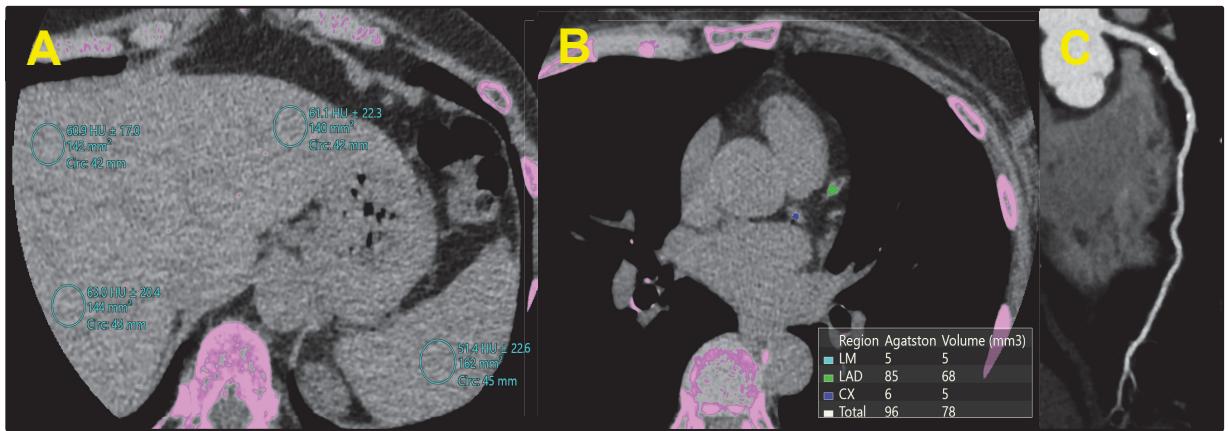
TABELA 7 – PREVALÊNCIA DE DAC E EH

	n	%
EH (Razão F/B<1)	136	28,3%
DAC	238	49,5%
DAC sem EH	175	36,4%
DAC com EH	63	13,1%
Sem DAC com EH	73	15,2%
Sem DAC sem EH	170	35,3%

LEGENDA: DAC, doença arterial coronariana; EH, esteatose hepática.

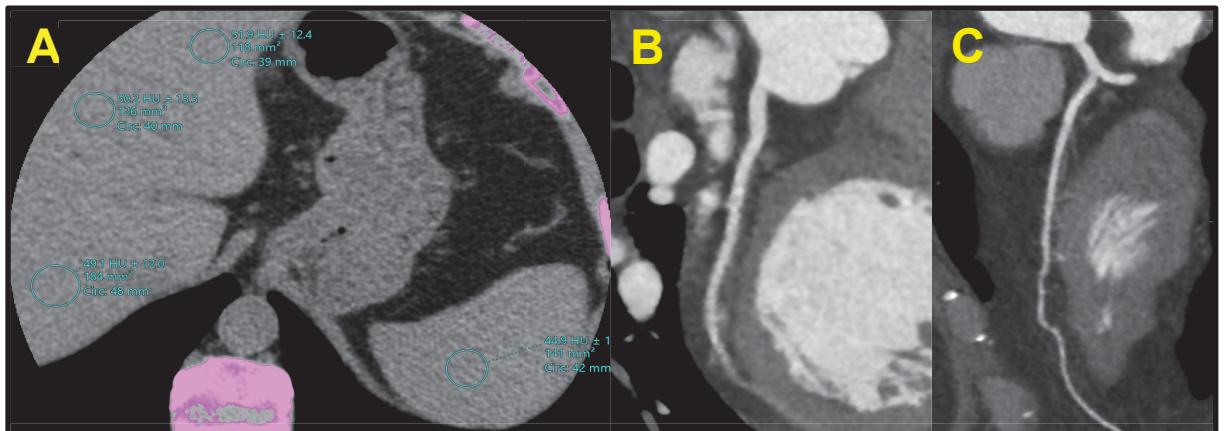
Exemplos dos quatro grupos de pacientes podem ser observados nas figuras 6,7, 8 e 9.

FIGURA 6 – EXEMPLO DE PACIENTE COM DAC E SEM EH



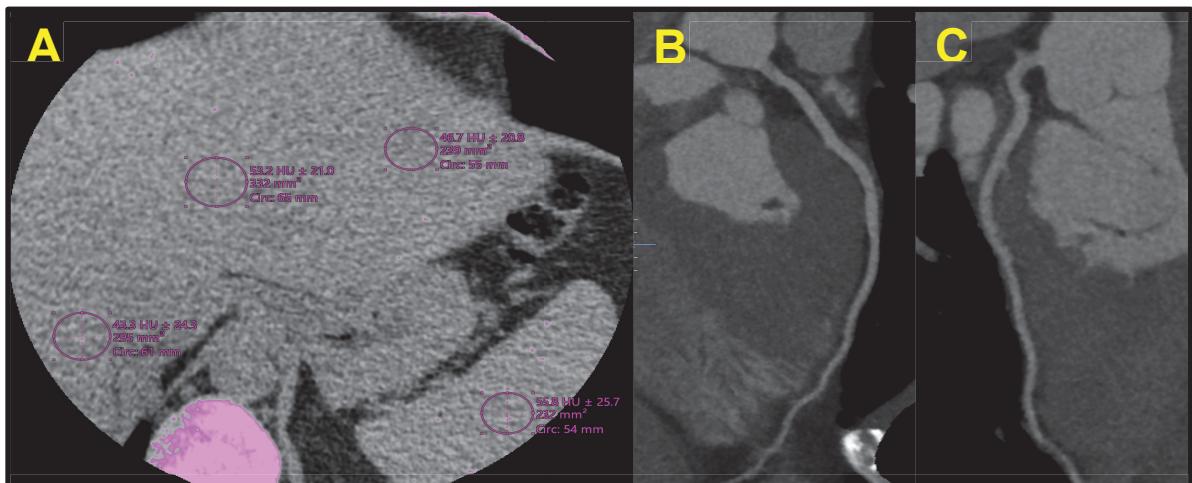
LEGENDA: Paciente feminina, 74 anos, com HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica) e DM tipo 2 (Diabetes Melitus). CAD-RADS 2; CAC-DRS 1; SIS-escore 4. A. Relação de atenuação fígado/baço de 1,19, indicando ausência de estetose hepática; B. Escore de Cálcio de 96; C. Placas calcificadas em terços proximal e médio da artéria descendente anterior.

FIGURA 7 – EXEMPLO DE PACIENTE SEM DAC E SEM EH



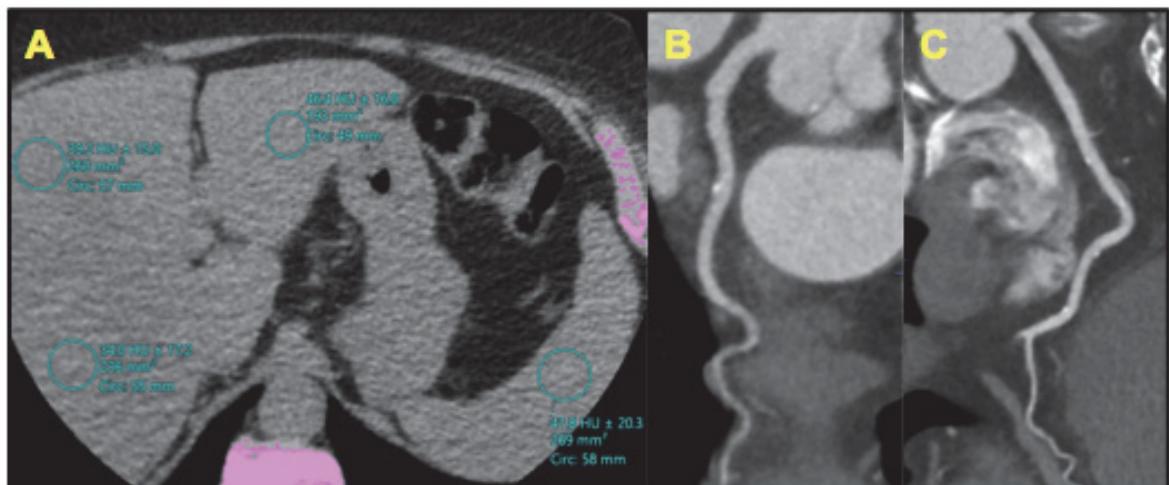
LEGENDA: Paciente feminina, 53 anos, com HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica). CAD-RADS 0; CAC-DRS 0; SIS-escore 0. A. Relação de atenuação fígado/baço de 1,45, indicando ausência de estetose hepática; B e C. Artéria circunflexa e artéria descendente anterior sem redução luminal, sem evidência de aterosclerose.

FIGURA 8 – EXEMPLO DE PACIENTE SEM DAC E COM EH



LEGENDA: Paciente masculino, 44 anos, com HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica) e obesidade. CAD-RADS 0; CAC-DRS 0; SIS-escore 0. A. Relação de atenuação fígado/baço de 0,85, indicando presença de estetose hepática; B e C. Artérias descendente anterior e circunflexa, respectivamente, sem redução luminal e sem evidência de aterosclerose.

FIGURA 9 – EXEMPLO DE PACIENTE COM DAC E COM EH



LEGENDA: Paciente feminina, 61 anos, com HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica), DM tipo 2 (Diabetes Melitus) e obesidade. CAD-RADS 2; CAC-DRS 2; SIS-escore 4. A. Relação de atenuação fígado/baço de 0,95, indicando presença de esteatose hepática; B e C. Artéria descendente anterior com placa calcificada proximal e artéria coronária direita com placas em terços médio e distal, com redução luminal discreta.

A gravidade e extensão de DAC estão distribuídas entre as classificações CAD-RADS, CAC-DRS e SIS-escore, conforme dados da tabela 8.

TABELA 8– DISTRIBUIÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE E EXTENSÃO DE DAC

Variável	Classif	n	%
CAD-RADS	0	267	55,5%
	1	59	12,3%
	2	95	19,8%
	3	32	6,7%
	4a	20	4,2%
	4b	4	0,8%
	5	4	0,8%
CAC-DRS	0	264	54,9%
	1-99	111	23,1%
	100-299	45	9,4%
	>300	61	12,7%
SIS	Leve (SIS ≤2)	339	71,2%
	Moderado (SIS 3-4)	64	13,4%
	Severo (SIS 5-7)	41	8,6%
	Extenso (SIS ≥8)	32	6,7%

LEGENDA: DAC, doença arterial coronariana ; CAD-RADS, "Coronary Artery Disease Reporting and Data System"; CAC-DRS, "Coronary Artery Calcium Reporting and Data System"; SIS, "Segment Involvement Score".

Na tabela 9 são apresentadas estatísticas descritivas das variáveis de acordo com suas classificações e a presença de DAC, os valores de p dos testes estatísticos e os valores estimados da medida de associação Odds Ratio (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Observa-se relação positiva de DAC com as variáveis pré-DM, DM tipo 2, HAS, dislipidemia e AVC prévio. Entretanto, não houve significância estatística entre a presença de DAC e MASLD.

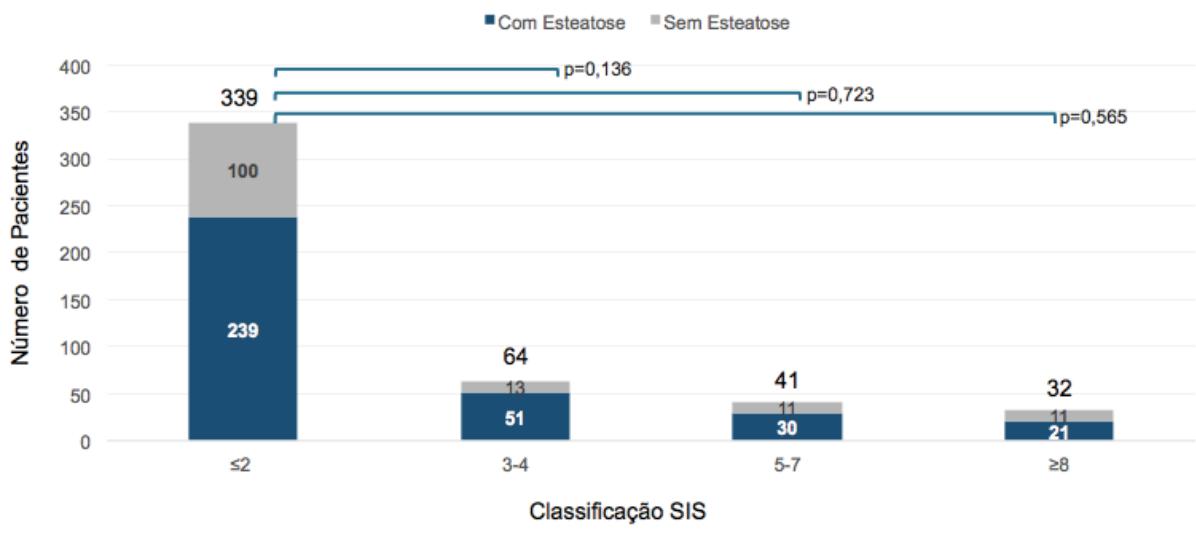
TABELA 9 – ASSOCIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO TRADICIONAIS E DE MASLD COM DAC

	n	Sem DAC (%)	DAC (%)	p*	OR (IC%)
Feminino	310	174 (56,1%)	136 (43,9%)	<0,001	1,89 (1,30 - 2,76)
Masculino	171	69 (40,4%)	102 (59,6%)		
Baixo peso/eutrófico	133	68 (51,1%)	65 (48,9%)		
Sobrepeso	165	81 (49,1%)	84 (50,9%)	0,727	1,09(0,69 - 1,71)
Obesidade	181	93 (51,4%)	88 (48,6%)	0,965	0,99(0,63 – 1,55)
Tabagismo	70	30 (42,9%)	40 (57,1%)	0,159	1,45 (0,87 - 2,42)
Diabetes	126	45 (35,7%)	81 (64,3%)	<0,001	2,26 (1,48 - 3,44)
Pré-Diabetes	44	15 (34,1%)	29 (65,9%)	0,026	2,09 (1,09 - 4,01)
HAS	335	138 (41,2%)	197 (58,8%)	<0,001	3,75 (2,45 - 5,73)
DSLP	278	104 (37,4%)	174 (62,6%)	<0,001	3,63 (2,48 - 5,33)
AVC prévio	35	11 (31,4%)	24 (68,6%)	0,022	2,37 (1,13 - 4,95)
ICFER (< 40%)	67	29 (43,3%)	38 (56,7%)	0,209	1,40 (0,83 - 2,35)
DRC	9	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0,340	0,51 (0,13 - 2,05)
EH (L/S/RATIO <1)	136	73 (53,7%)	63 (46,3%)	0,385	0,84 (0,56 - 1,25)

LEGENDA: Modelo de Regressão Logística univariada e teste de Wald, p<0,05. DAC, doença arterial coronariana; HAS, hipertensão arterial sistêmica; DSLP, dislipidemia; AVC, acidente vascular prévio; ICFER, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; DRC, doença renal crônica; EH, esteatose hepática.

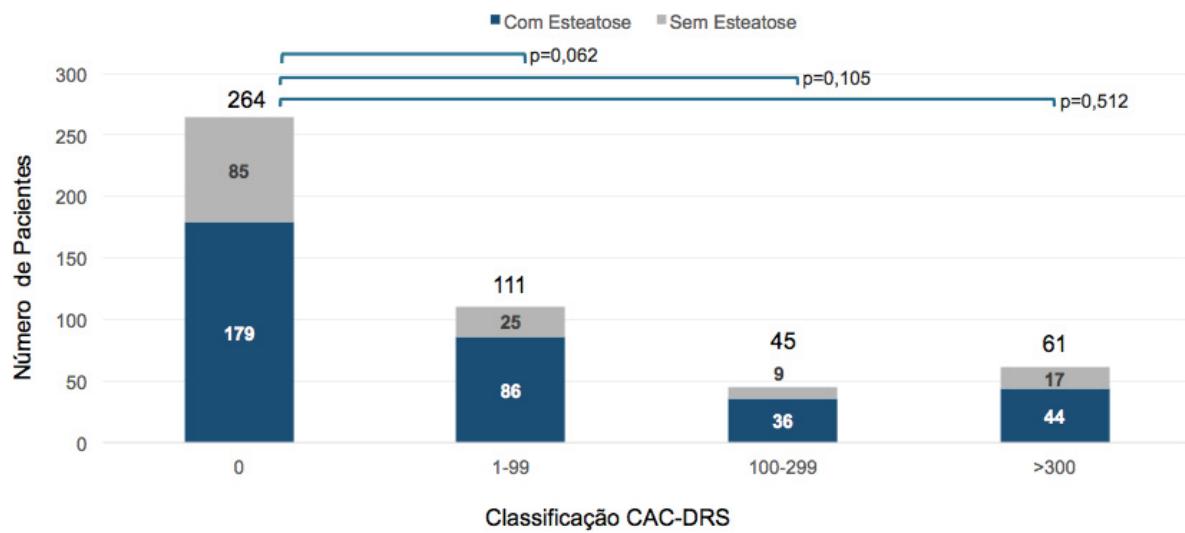
A associação da presença de MASLD e DAC, caracterizada conforme as classificações de extensão e gravidade de DAC não se mostraram significativas em nenhuma das análises, mesmo quando agrupamentos de classificação de gravidade e extensão de DAC foram realizados (gráficos 1, 2 e 3 respectivamente).

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO SIS



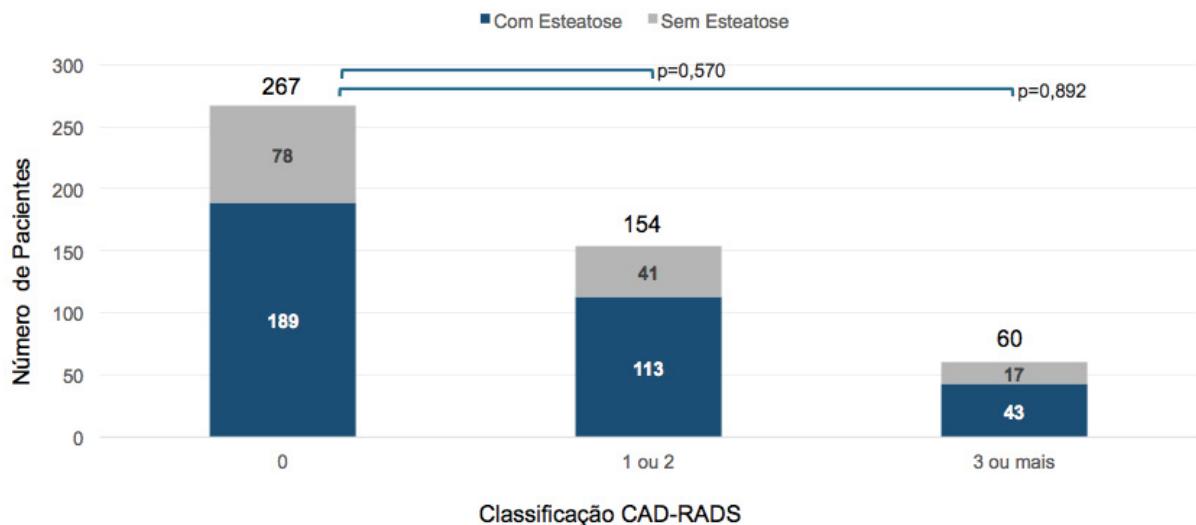
LEGENDA: SIS, "Segment Involvement Score".

GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DE CAC-DRS



LEGENDA: CAC-DRS, "Coronary Artery Calcium Reporting and Data System".

GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DE CAD-RADS



Em análise univariada da combinação de quatro grupos compostos por pacientes com DAC e sem DAC, com MASLD e sem MASLD, apenas as variáveis relacionadas a níveis elevados de hemoglobina glicada e glicemia de jejum apresentam significância estatística (tabela 10).

TABELA 10 – COMPARAÇÃO DE 4 GRUPOS DEFINIDOS PELA PRESENÇA DE DAC E MASLD

Variável	1. DAC / Não MASLD		2. DAC / MASLD		3. Não DAC / MASLD		4. Não DAC / Não MASLD		p*
	n	Média ± dp	n	Média ± dp	n	Média ± dp	n	Média ± dp	
CT	136	176,2 ± 46,6	52	177,9 ± 50,8	64	176,6 ± 41,1	140	180,9 ± 47,2	0,847 ^a
HDL	137	47,1 ± 15,1	52	43,6 ± 11,3	64	44,0 ± 11,7	140	46,8 ± 12,4	0,174 ^b
LDL	137	105,8 ± 36,8	51	106,6 ± 47,4	64	107,4 ± 33,5	138	111,8 ± 40,4	0,440 ^b
TG	138	126,9 ± 88,9	53	134,6 ± 50,3	63	133,9 ± 67,7	139	116 ± 68,6	0,272 ^a
TGO	135	24,7 ± 11,8	53	24,5 ± 11,2	62	23,5 ± 9,5	127	25,9 ± 17,8	0,978 ^b
TP/RNI	59	1,4 ± 0,7	19	1,2 ± 0,2	34	1,2 ± 0,3	66	1,4 ± 0,7	0,128 ^b
Albumina	46	4,0 ± 0,5	18	4,0 ± 0,5	28	4,2 ± 0,5	56	4,1 ± 0,6	0,098 ^b
PCR	48	1,2 ± 2,2	24	0,7 ± 1,2	28	1,8 ± 4,9	53	1,1 ± 2	0,885 ^b
Glicemia de Jejum	118	115,2 ± 54	43	116,2 ± 43,5	55	106,4 ± 39,2	115	103,9 ± 38,8	0,033 ^b
Hemoglobina Glicada	132	6,2 ± 1,5	50	6,6 ± 1,5	56	6,0 ± 1,3	120	5,7 ± 1,2	<0,001 ^b

LEGENDA: (a) ANOVA com um fator, p<0,05; (b) Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis e teste post-hoc de Dunn, p<0,05 (valores de p corrigidos por Bonferroni). DAC, doença arterial coronariana; MASLD, doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica; CT, colesterol total; HDL, "High-density lipoprotein"; LDL, "High-density lipoprotein"; TG, triglicerídeos, TGO, transaminase glutâmico-oxalacética; TGP, transaminase glutâmico pirúvica; TP/RNI, tempo de protrombina e relação normalizada internacional (RNI); PCR, proteína C reativa.

Quando avaliadas em análise multivariada, níveis elevados de hemoglobina glicada e glicemia de jejum, demonstraram diferença estatística apenas quando comparados os grupos 1) DAC e não MASLD x não DAC e não MASLD, e 2) DAC e MASLD x não DAC e não MASLD (tabela 11), demonstrando que o fator em comum de DAC é o principal relacionado às alterações de glicemia.

TABELA 11 – COMPARAÇÃO DE 4 GRUPOS DEFINIDOS PELA PRESENÇA DE DAC E MASLD (ANÁLISE MULTIVARIADA)

Grupos comparados	p*		
	Glic de Jejum	Hemog Glic	
DAC e não MASLD x DAC e MASLD	1	0,393	
DAC e não MASLD x não DAC e MASLD	1	1	
DAC e não MASLD x não DAC e não MASLD	0,049	<0,001	
DAC e MASLD x não DAC e MASLD	0,862	0,104	
DAC e MASLD x não DAC e não MASLD	0,121	<0,001	
Não DAC e MASLD x não DAC e não MASLD	1	0,095	

LEGENDA: DAC, doença arterial coronariana; MASLD, doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica. *Teste de Dunn, p<0,05 (valores de p corrigidos por Bonferroni).

5 DISCUSSÃO

Ao longo do último século, mudanças significativas no estilo de vida transformaram as prioridades de saúde em várias regiões do mundo, principalmente devido ao aumento das doenças não transmissíveis. A epidemia atual de doenças hepáticas crônicas está diretamente relacionada ao impacto crescente da MASLD, que acompanha o avanço global da obesidade. Muitos estudos sugerem que a MASLD induz uma resposta inflamatória sistêmica, aumento do estresse oxidativo, resistência à insulina, toxicidade dos ácidos graxos e disfunção endotelial (AMEERA et al. 2014, DUELL et al. 2022, IPSEN et al. 2021, JOSLOFF et al. 2019). Todos esses fatores compartilham a mesma fisiopatologia para o desenvolvimento da DAC levantando a questão da direta associação entre a presença de MASLD e a evolução para DAC.

Importante destacar, como diferencial metodológico deste estudo, a utilização simultânea de três distintas e reconhecidas ferramentas para a avaliação e classificação de DAC: CAD-RADS, CAC-DRS e SIS escore. Tal estratégia visa conferir maior rigor e confiabilidade à análise, uma vez que permite a abordagem da DAC sob diferentes perspectivas, proporcionando uma visão mais abrangente do perfil aterosclerótico dos pacientes. Ao adotar essa metodologia, o presente estudo se destaca em relação aos estudos existentes, que em sua maioria se restringem a uma ou duas métricas para avaliação de DAC.

Observamos correlação positiva de DAC com idade, DM, pré-DM, HAS, dislipidemia e AVC nas análises univariadas, em concordância com estudos previos realizados (SARAYA et al. 2022, CARTER et al. 2022). Nas análises de regressão multivariadas, HAS e dislipidemia mantiveram-se como fatores de risco independentes para DAC.

Apesar de nosso estudo utilizar, de maneira original, as três metodologias consagradas e recomendadas pela SCCT para quantificação de DAC, não observamos correlação positiva, direta ou indireta, entre o achado tomográfico de EH com a presença e/ou gravidade de DAC nas análises univariadas e multivariadas, mesmo quando agrupamentos classificatórios de DAC foram realizados.

De maneira semelhante, Liu e colaboradores, em meta-análise para investigar a associação entre EH e mortalidade por todas as causas, doenças cardiovasculares e câncer, não demonstrou associação de mortalidade entre EH e DAC. Neste estudo foram incluídos 14 estudos envolvendo 498.501 indivíduos e 24.234 mortes, utilizando um modelo de efeitos aleatórios para calcular estimativas de risco. Os resultados indicaram que EH está associada a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas ($HR = 1,34$; IC 95%: 1,17–1,54), mas não se observou associação significativa com mortalidade por doenças cardiovasculares ($HR = 1,13$; IC 95%: 0,92–1,38) ou câncer ($HR = 1,05$; IC 95%: 0,89–1,25) (LIU, Y. et al.2020).

Estudo recente, publicado em 2024 por Liaoming et al, utilizou Randomização Mendeliana para investigar a associação causal entre MASLD e DAC, empregando dados genéticos de grandes consórcios europeus. Não foi identificada associação causal entre ambas as doenças, com resultados consistentes em análises de sensibilidade, validação e abordagem reversa. A ausência de associação direta sugere que os achados de estudos observacionais anteriores decorrem principalmente de fatores metabólicos associados à MASLD, como obesidade e diabetes tipo 2, e não da EH isoladamente. Assim, o risco cardiovascular aumentado em pacientes com MASLD parece estar relacionado à presença de distúrbios metabólicos subjacentes (HE, Liaoming et al. 2024).

De maneira original, este trabalho se propôs a definir quatro diferentes fenótipos de expressão de DAC e MASLD, tentando identificar perfis bioquímicos e epidemiológicos que pudessem se correlacionar com as discrepâncias entre a expressão de DAC e MASLD (ex. presença de DAC na ausência de MASLD, e vice-versa)". Em análise univariada da combinação de quatro grupos compostos por pacientes com DAC e sem DAC, com MASLD e sem MASLD, apenas as variáveis relacionadas a níveis elevados de hemoglobina glicada e glicemia de jejum apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos de pacientes 1) DAC e não MASLD x não DAC e não MASLD, e 2) DAC e MASLD x não DAC e não MASLD. Conclui-se, portanto, que a presença DAC, em detrimento a presença de MASLD, é o fator influenciado pelas alterações no metabolismo da glicose e resistência insulínica.

A prevalência mundial de MASLD é estimada em 24%, com as maiores taxas registradas na América do Sul (31%) e no Oriente Médio (32%), seguidas pela Ásia (27%), EUA (24%) e Europa (23%). Em contraste, a África apresenta uma prevalência menor de 14% (YOUNOSSI et al. 2019). Em nosso estudo observamos incidência semelhante de MASLD na população global e principalmente na população da América do Sul com uma taxa de 28,3%. Em relação à prevalência de DAC na população estudada, houve uma desproporção em relação ao número de mulheres em nossa amostra, totalizando 64,4% da amostra (SUNG, Ki-Chul et al. 2013, CHEN, Chien-Chih et al. 2021). Nossa hipótese é que os pacientes do sexo masculino da instituição de origem, cujo risco cardiovascular é expressivamente maior que o da população feminina, são encaminhados com maior frequência diretamente ao cateterismo cardíaco para exclusão de DAC obstrutiva.

Em 2017, foi estimada uma prevalência de DAC de 1,75% (2.500.000 de indivíduos) na população brasileira maior que 20 anos (OLIVEIRA et al. 2020). Nosso estudo apresentou proporções muito maiores da DAC (49,5%) em decorrência da seleção dos pacientes. Além dos pacientes selecionados para o exame possuírem suspeita prévia de DAC, elevando a probabilidade do achado positivo da doença, a incidência elevada DAC em nosso estudo pode ser resultado do fato que a amostra originou-se de um serviço público terciário, com pacientes com múltiplas comorbidades e sintomáticos, com maiores chances de confirmação de DAC.

Em um estudo egípcio, Saraya et al investigou a associação entre MASLD e DAC em 800 pacientes com suspeita de obstrução coronariana, utilizando TC. Foram excluídos indivíduos com alto consumo de álcool, doenças hepáticas conhecidas ou contraindicações ao uso de contraste. MASLD foi detectada em 32% dos participantes e DAC em 45%. A análise mostrou que pacientes com MASLD têm maior probabilidade de apresentar DAC (OR 4,21, $p < 0,001$) e características de placa de alto risco. Além disso, MASLD esteve associada a um grau maior de estenose coronariana. O estudo concluiu que a presença de MASLD é um fator de risco independente para DAC e está correlacionada a maior severidade da doença coronariana (SARAYA et al. 2022). Diferente de nosso estudo, a população masculina contabilizou 71% da

amostra total. Desta maneira, e frente a maior prevalência e gravidade de DAC nos pacientes masculinos, o achado de não associação de DAC com MASLD encontrada em nosso estudo, pode estar relacionada ao alto número de pacientes do sexo feminino de nossa amostra.

Da mesma maneira que a prevalência de MASLD está mais presente no seguimento masculino, e nossa amostra contabiliza mais pacientes do sexo feminino, os resultados de ausência de associação entre as duas entidades também podem ser decorrentes dessa amostra assimétrica.

O desenho do estudo unicêntrico em setor terciário e retrospectivo é considerado uma limitação em nosso trabalho. Além disso, o número desproporcional de mulheres no estudo, em relação a estudos anteriores, pode ter interferido nos achados, fornecendo uma amostra não representativa, visto que a população feminina possui menor incidência de EH e menor gravidade de DAC. O critério definidor de EH, baseado em um único método, pode subestimar a verdadeira incidência do acometimento hepático na população estudada. Ainda, o uso de TC sem contraste para o diagnóstico de EH pode não ser tão preciso para detectar graus de esteatose leve, também subestimando os casos na população avaliada.

6 CONCLUSÃO

Nosso estudo não demonstrou associação independente entre DAC e MASLD, embora tenha identificado as reconhecidas correlações entre os fatores de risco tradicionais (HAS, DLP, DM tipo II) com DAC. Além disso, não identificamos a existência de perfis clínicos e laboratoriais específicos que permitissem explicar a dissociação entre a expressão clínica de DAC e o desenvolvimento do MASLD.

Considerando as limitações inerentes a este estudo retrospectivo e unicêntrico, entendemos a importância da validação externa dos dados através de um estudo multicêntrico abrangendo uma população mais representativa.

REFERÊNCIAS

- ESLAM, M. et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 158, n. 7, p. 1999–2014.e1, 1 maio 2020a.
- ESLAM, M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. **Journal of Hepatology**. Elsevier B.V., 1 jul. 2020b.
- KLEINER, D. E.; BRUNT, E. M.; et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 41, n. 6, p. 1313–1321, 2005.
- DUELL, P. B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: A scientific statement from the American Heart Association. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. NLM (Medline), 1 jun. 2022.
- STAHL, E. P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 73, p. 948-963, 2019.
- YOUNOSSI, Z. M. et al. Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, v. 69, n. 6, p. 2672-2682, 2019.
- HE, Liaoming et al. The association between non-alcoholic liver fatty disease and coronary artery calcification: a two-sample Mendelian randomization study. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 00, p. 1-8, 2024.
- CAZAC, G. D. et al. New insights into non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: The liver-heart axis. **Life MDPI**, 1 ago. 2022.
- CARTER, J. et al. Hepatosteatosis and atherosclerotic plaque at coronary CT angiography. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, v. 4, n. 2, 1 abr. 2022.
- ABDALLAH, L. R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its links with inflammation and atherosclerosis. **Current Atherosclerosis Reports**. Springer, 1 jan. 2020.
- JIMÉNEZ-AGÜERO, R. et al. Novel equation to determine the hepatic triglyceride concentration in humans by MRI: diagnosis and monitoring of NAFLD in obese patients before and after bariatric surgery. **BMC Medicine**, [S.I.], v. 12, p. 137, 2014.
- STAREKOVA, J. et al. Quantification of liver fat content with CT and MRI: state of the art. **Radiology**, v. 301, n. 2, p. 250-262, 2021.
- ZEB, I. et al. Computed tomography scans in the evaluation of fatty liver disease in a population-based study: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Academic Radiology**, v. 19, n. 7, p. 811–818, jul. 2012.

- PARK, H. E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification development: A longitudinal study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 101, n. 8, p. 3134–3143, 1 ago. 2016.
- PRÉCOMA, D. B. et al. Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian society of cardiology – 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 787–891, 1 out. 2019.
- D'AGOSTINO, R. B. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. **Circulation**, v. 117, n. 6, p. 743–753, fev. 2008.
- GREENLAND, P. et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 122, n. 25, 21 dez. 2010.
- GRANDHI, G. R. et al. Interação do cálcio da artéria coronária e fatores de risco para prever mortalidade por DCV/DC: O CAC Consortium. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 13, p. 1175-1186, 2020.
- ADEHOEFFER, S. et al. Pontuação de cálcio da artéria coronária: Novos insights sobre interpretação clínica – Lições do CAC Consortium. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, v. 2, p. e200281, 2020.
- PLETCHER, M. J. et al. Using the Coronary Artery Calcium Score to Predict Coronary Heart Disease Events: A Systematic Review and Meta-analysis. **Archives of Internal Medicine**, 2020.
- NASIR, K.; CAINZOS-ACHIRICA, M. Role of Coronary Artery Calcium Score in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. **BMJ**, 2021.
- NARULA, J. et al. SCCT 2021 Expert Consensus Document on Coronary Computed Tomographic Angiography: A Report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. **Journal of Cardiovascular Computed Tomography**, v. 15, p. 192-217, 2021. DOI: 10.1016/j.jcct.2020.11.001.
- SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 10, p. 924-933, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1805971.
- DOUGLAS, P. S. et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 14, p. 1291–1300, 2015.
- NASCIMENTO, B. R. et al. Cardiovascular disease epidemiology in Portuguese-speaking countries: Data from the global burden of disease, 1990 to 2016. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 110, n. 6, p. 500–511, 1 jun. 2018.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

LOOMBA, R.; FRIEDMAN, S. L.; SHULMAN, G. I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. **Cell**, v. 184, n. 10, p. 2537-2564, 2021.

TANASE, D. M. et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). **Journal of Diabetes Research**, v. 2020, n. 2020, p. 1-16, 2020.

IPSEN, D. H.; LYKKEFELDT, J.; TVEDEN-NYBORG, P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 78, n. 5, p. 1473-1496, 2021.

AMEERA, F. et al. De novo lipogenesis in health and disease. **Metabolism**, v. 63, n. 7, p. 882-892, 2014.

RAO, M. S.; REDDY, J. K. Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis. **Seminars in Liver Disease**, v. 21, p. 43–55, 2001.

FABBRINI, E. et al. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 134, p. 424–431, 2008.

REDDY, J. K.; RAO, M. S. Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 290, p. G852–G858, 2006.

PETERSEN, M. C.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. **Physiological Reviews**, v. 98, n. 4, p. 2133-2223, 2018.

BADIMON, L.; VILAHUR, G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. **Journal of Internal Medicine**, v. 276, n. 6, p. 618–632, 2014.

FINNEY, A. C. et al. The interplay between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerotic cardiovascular disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 144, p. 12-18, 2021. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.036.

CAMARÉ, C. et al. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. **Redox Biology**, v. 12, p. 18-34, 2017. DOI: 10.1016/j.redox.2017.05.013.

DAWSON, L. P. et al. Coronary atherosclerotic plaque regression: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 79, n. 1, p. 66-82, 2022. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.10.035.

VERGALLO, R.; CREA, F. Atherosclerotic plaque healing. **Circulation Research**, v. 123, n. 11, p. 1211-1222, 2018. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312317.

JOSLOFF, K. et al. Comprehensive review of cardiovascular disease risk in nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 70, n. 3, p. 1431-1444, 2019. DOI: 10.1002/hep.30501.

LECHNER, K. et al. High-risk atherosclerosis and metabolic phenotype: The roles of ectopic adiposity, atherogenic dyslipidemia, and inflammation. **Atherosclerosis**, v. 275, p. 54-62, 2018. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.012.

ANSTEE, Q. M.; TARGHER, G.; DAY, C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 15, n. 5, p. 293-306, 2018. DOI: 10.1038/s41575-018-0004-6.

ZELBER-SAGI, S. et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol independently predicts new onset of non-alcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 63, n. 3, p. 779-788, 2016.

MELLINGER, J. L. et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. **Journal of Hepatology**, v. 66, n. 4, p. 874-882, 2017.

SARAYA, S. et al. The associations between coronary artery disease and non-alcoholic fatty liver disease by computed tomography. **Journal of Hepatology**, 2022.

TOMIZAWA, N. et al. Relationship of hepatic steatosis severity and coronary artery disease characteristics assessed by coronary CT angiography. **International Journal of Cardiovascular Imaging**, v. 32, p. 73–82, 1 jun. 2016.

ASSY, N. et al. Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Radiology**, v. 254, n. 2, p. 393–400, fev. 2010.

KIRBY, R. S.; HALEGOUA-DEMARZIO, D. Coronary artery disease and non-alcoholic fatty liver disease: Clinical correlation using computed tomography coronary calcium scans. **JGH Open**, v. 5, n. 3, p. 390–395, 1 mar. 2021.

LIU, Y. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 115, n. 10, p. 1504-1512, 2020.

AGATSTON, A. S. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 15, n. 6, p. 827-832, 1990.

BLAHA, Michael J. et al. Coronary artery calcium scoring: is it time for a change in methodology? **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 10, n. 8, p. 923-937, 2017.

CURY, R. C. et al. CAD-RADS™ 2.0 - 2022 Coronary Artery Disease - Reporting and Data System: An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology (ACC), the American College of Radiology (ACR) and the North America Society of

Cardiovascular Imaging (NASCI). Radiology: Cardiothoracic Imaging, v. 4, n. 5, e220183, 2022.

CURY, R. C. et al. CAD-RADSTM Coronary Artery Disease – Reporting and Data System. **Journal of Cardiovascular Computed Tomography**, v. 10, n. 4, p. 269–281, jul. 2016.

HECHT, H. S. et al. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. **Journal of Cardiovascular Computed Tomography**, v. 12, n. 3, p. 185–191, mai. 2018.

AYOUB, C. et al. Prognostic value of segment involvement score compared to other measures of coronary atherosclerosis by computed tomography: A systematic review and meta-analysis. **European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy**, v. 7, n. 5, p. 334-342, 2021.

BITTENCOURT, M. S. et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 10, n. 10, p. 1164-1172, 2017.

MIN, J. K. et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 52, n. 17, p. 1331-1338, 2008.

ZHONG, L. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: quantitative assessment of liver fat content by computed tomography, magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. **Journal of Digestive Diseases**, v. 10, p. 315–320, 2009.

AL RIFAI, M. et al. The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Atherosclerosis**, v. 239, n. 2, p. 629–633, 1 abr. 2015.

ZEB, I. et al. Computed tomography scans in the evaluation of fatty liver disease in a population-based study: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Academic Radiology**, v. 19, n. 7, p. 811–818, jul. 2012.

TOTA-MAHARAJ, R. et al. Ethnic and sex differences in fatty liver on cardiac computed tomography: the multi-ethnic study of atherosclerosis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 4, p. 493–503, 2014.

KODAMA, Y. et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. **AJR American Journal of Roentgenology**, v. 188, n. 5, p. 1307–1312, 2007.

OLIVEIRA, G. M. M. et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 3, p. 308-439, 2020.

SUNG, Ki-Chul et al. Arterial stiffness, fatty liver and the presence of coronary artery calcium in a large population cohort. **Cardiovascular Diabetology**, [S.I.], v. 12, n. 162, 2013.

CHEN, Chien-Chih; HSU, Wei-Chien; WU, Han-Ming; WANG, Jiun-Yi; YANG, Pei-Yu; LIN, I-Ching. Association between the severity of nonalcoholic fatty liver disease and the risk of coronary artery calcification. **Medicina, Basel**, v. 57, n. 8, p. 807, 2021.