

José Knopfholz

**FATORES ASSOCIADOS À CALCIFICAÇÃO CORONARIANA EM
PORTADORES DE SÍNDROME METABÓLICA**

Doutorado em Medicina Interna

UFPR

Tese apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de
Doutor, sob orientação do Prof. Dr.
Cláudio Leinig Pereira da Cunha

Curitiba

2010



PARECER

Aos seis dias do mês de dezembro do ano de dois mil e dez, a banca examinadora constituída pelos Professores Doutores **Rosana Bento Radominski, Marcelo Chiara Bertolami, José Rocha Faria Neto, Dalton Bertolin Précoma e Cláudio L. Pereira da Cunha**, exarou o presente parecer sobre a tese elaborada por **José Knopfholz**, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde – Doutorado, da Universidade Federal do Paraná, intitulada: “**FATORES ASSOCIADOS À CALCIFICAÇÃO CORONARIANA EM PORTADORES DE SÍNDROME METABÓLICA**”. A Banca examinadora considerou que **José Knopfholz**, apresentou trabalho adequado para tese e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Doutor em Medicina Interna** e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação

Curitiba, 06 de dezembro de 2010.



Profa. Dra. Rosana Bento Radominski



Prof. Dr. Marcelo Chiara Bertolami


Prof. Dr. José Rocha Faria Neto


Prof. Dr. Dalton Bertolin Précoma


Prof. Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Cláudio Pereira da Cunha pelo interesse, disponibilidade, orientação, dedicação e profissionalismo. Ainda merecem toda a gratidão os Drs. Danny Warszawiak, Dirceu Seiler Barbosa Neto, Rosana Bento Radominski, Alexandre Alessi, Monica Nunes Lima e Márcia Olandoski pela atenção e pelo necessário auxílio, sem os quais este trabalho não teria sido possível. O mesmo também certamente não teria ocorrido sem o apoio do bioquímico Edson Stori, da nutricionista Carolina Ribas e da Enfermeira Cíntia Dilay. Ressalto, também, meu muito obrigado ao Hospital Santa Cruz, ao Laboratório Lanac e aos acadêmicos envolvidos no projeto pela fundamental contribuição. Agradeço, em especial, à minha esposa Gabriela, pela dedicação e amor com que tem estado ao meu lado nos caminhos trilhados, e à Letícia, minha filha, que entrou em nossa vida enquanto esse trabalho vinha sendo elaborado, com todo amor e devoção.

Knopfholz, José

Fatores associados à calcificação coronariana em portadores de síndrome metabólica

José Knopfholz – Curitiba, 2010

xi, 69

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná
Programa de Pós Graduação em Medicina Interna

1. Síndrome metabólica. 2. Esteatose Hepática 3. Doença Coronariana
4. Escore de Cálcio 5. Dislipidemia

FONTES DE FINANCIAMENTO

Parte deste estudo foi financiada com verbas da Fundação Araucária®, através de seu programa de incentivo à pesquisa, PPSUS.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE TABELAS E QUADROS.....	ix
LISTA DE GRÁFICOS.....	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Síndrome Metabólica, seus componentes e potencial aterosclerótico.....	2
1.2 Fatores adjuvantes à Síndrome Metabólica avaliados neste estudo.....	4
1.3 Métodos de predição de risco cardiovascular usados neste estudo.....	7
2 OBJETIVOS.....	11
3 METODOLOGIA.....	12
4 RESULTADOS.....	20
4.1 Descrição geral.....	20
4.2 Análise dos pacientes com calcificação X sem calcificação	24
4.3 Análise dos pacientes abaixo e acima do 50º percentil.....	31
4.4 Análise das variáveis associadas ao Escore de Risco de Framingham.....	34
5 DISCUSSÃO.....	36
6 CONCLUSÕES.....	43
7 REFERÊNCIAS.....	44
ANEXOS.....	54
Anexo I (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).....	55
Anexo II (Normograma do Escore de Cálcio).....	59
Anexo III (Escore de Risco de Framingham).....	60

Anexo IV (Tabela com os dados dos pacientes)..... 62

LISTA DE ABREVIATURAS

- CA** Circunferência abdominal
- CAC** Calcificação arterial coronariana
- DAC** Doença arterial coronariana
- DHGNA** Gordurosa Não Alcoólica
- DM** *Diabetes mellitus*
- EC** Escore de Cálcio
- EH** Esteatose hepática
- ERF** Escore de Risco de Framingham
- HDL** Lipoproteína de alta densidade
- IC** Intervalo de confiança
- IMC** Índice de massa corpórea
- LDL** Lipoproteína de baixa densidade
- NCEP ATP III** Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)
- OR** *Odds ratio*
- PAD** Pressão arterial diastólica
- PAS** Pressão arterial sistólica
- NS** Não significativo
- RI** Resistência à insulina
- SM** Síndrome metabólica
- VLDL** Colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Demonstração figurativa do equipamento de tomografia.....	15
Figura 2: Demonstração figurativa do equipamento de ultrassonografia.....	15
Figura 3: Demonstração figurativa do kit utilizado para dosagem de adiponectina.....	16

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1: Critérios revisados do NCEP-ATP III.....	12
Quadro 2: Critérios de inclusão e exclusão.....	13
Tabela 1: Perfil clínico da população estudada	21
Tabela 2: Perfil bioquímico da população estudada.....	22
Tabela 3: Perfil bioquímico da população estudada nos grupos com e sem cálcio coronariano.....	24
Tabela 4: Níveis pressóricos e Escore de Risco de Framingham nos grupos com e sem cálcio coronariano.....	25
Tabela 5: Perfil bioquímico da população de acordo com o percentil obtido a partir do Escore de Cálcio.....	32
Tabela 6: Níveis pressóricos e Escore de Risco de Framingham de acordo com percentil obtido a partir do Escore de Cálcio.....	32
Tabela 7: Glicemia e adiponectina nas populações de baixo e médio risco de acordo com o Escore de Risco de Framingham.....	34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição da população de acordo com o gênero.....	20
Gráfico 2: Distribuição da população de acordo com a idade.....	21
Gráfico 3: Distribuição da população de acordo com o grau de esteatose.	22
Gráfico 4: Distribuição do escore de cálcio na população estudada.....	23
Gráfico 5: Distribuição dos percentis obtidos a partir do escore de cálcio na população estudada.....	23
Gráfico 6: Esteatose hepática e seus graus nos grupos com e sem calcificação coronariana.....	25
Gráfico 7: Probabilidade de calcificação coronariana de acordo com a idade.....	26
Gráfico 8: Probabilidade de calcificação coronariana de acordo com os níveis de colesterol LDL.....	27
Gráfico 9: Curva ROC do colesterol LDL para calcificação coronariana.....	28
Gráfico 10: Probabilidade de calcificação coronariana de acordo com os níveis de colesterol total.....	28
Gráfico 11: Curva ROC do colesterol total para calcificação coronariana...	29
Gráfico 12: Probabilidade de calcificação coronariana de acordo com o Escore de Risco de Framingham.....	30
Gráfico 13: Risco cardiovascular pelo Escore de Risco de Framingham nos grupos com e sem cálcio coronariano.....	30
Gráfico 14: Risco cardiovascular pelo Escore de Risco de Framingham nos grupos abaixo e acima da mediana quanto ao percentil de cálcio coronariano.....	33
Gráfico 15: Esteatose hepática e seus graus de acordo com o percentil de cálcio coronariano.....	33
Gráfico 16: Associação de esteatose hepática com risco cardiovascular segundo o Escore de Risco de Framingham.....	35

RESUMO

Introdução: A síndrome metabólica (SM) é preditora de eventos e mortalidade cardiovascular. Entretanto, por envolver um conjunto complexo de variáveis clínicas e metabólicas, nem sempre é possível definir o peso de cada uma delas na determinação desse risco. Objetivos: O objetivo primário deste estudo foi o de avaliar a associação de fatores comumente presentes na SM e do Escore de Risco Framingham (ERF) com a presença/quantidade de cálcio coronariano. Secundariamente, objetivou-se associar variáveis não quantificadas no ERF com o risco cardiovascular por ele determinado. Metodologia: Foram incluídos pacientes com SM de ambos os sexos, não-tabagistas, sem doença coronariana conhecida e que não estivessem em uso de estatinas, hipoglicemiantes, hipolipemiantes ou medicações potencialmente hepatotóxicas. Todos foram submetidos à avaliação clínica, ultrassonográfica, visando diagnosticar e quantificar esteatose hepática (EH), e bioquímica, incluindo dosagem de adiponectina. Realizou-se tomografia coronariana para detecção do Escore de Cálcio (EC) e o resultado foi transformado em percentil de acordo com idade e sexo, segundo normograma-padrão. Foram comparados os resultados dos grupos com e sem cálcio coronariano e aqueles abaixo e acima do 50º percentil. As variáveis que não compõem o ERF foram associadas ao risco cardiovascular por ele determinado. Resultados: A amostra consistiu de 51 pacientes, sendo a maioria do sexo feminino (80,4%) com idade média de 53,5 anos. Os indivíduos com cálcio coronariano (55%) e aqueles acima da mediana (56,8%) no EC apresentaram colesterol LDL (LDL) e total (CT) significativamente mais elevado ($p < 0,001$) quando comparados com aqueles sem cálcio coronariano e com EC abaixo da mediana. Não foram encontradas diferenças estatísticas realizando-se a mesma comparação quanto aos níveis de EH, peso, índice de massa corpórea, circunferência abdominal, pressão arterial, glicemia, triglicérides, colesterol HDL e adiponectina ($p > 0,05$). LDL acima de 130 mg/dL aumentou a chance de calcificação coronariana em 11,5 vezes (IC 95%=2,2-59). Pacientes com ERF mais elevado estiveram mais presentes no grupo com cálcio coronariano. Níveis maiores de adiponectina foram encontrados nos indivíduos de menor risco cardiovascular (ERF), porém com nível de significância limítrofe ($p = 0,06$). Conclusões: LDL, CT e ERF foram as variáveis analisadas que se associaram à calcificação coronariana. A hipoadiponectinemia teve tendência estatística de associar-se com risco cardiovascular mais elevado de acordo com o ERF.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome metabólica; Doença coronariana; Escore de cálcio; Dislipidemia; Esteatose hepática

ABSTRACT

Background: Metabolic syndrome (MS) is a predictor of cardiovascular mortality and events. Nevertheless, as this syndrome is a complex association of clinical and metabolic variables, it is not always possible to define the weight of each of its variables in this rise of elevated risk. **Objectives:** The primary purpose of this study was to associate common features of MS and Framingham Risk Score (FRS) with the presence/amount of coronary calcium. A secondary objective was to associate the variables that are not part of FRS with the cardiac risk determined by this score. **Methodology:** Non-diabetic and non-smoker patients from both genders with MS were included. Patients with known coronary disease and those who were using medications for hypertension, glycemic or lipidic levels were excluded. All selected individuals were submitted to a clinical evaluation, hepatic ultrasound in order to determine the presence and degree of fatty liver disease, and biochemical analysis, including adiponectin levels. Coronary tomography was completed to determine the calcium score (CS) and the result was transformed into percentile, according to a standard nomogram. The results from the groups with and without coronary calcium and above and below the 50th percentile were compared. Variables that are not part of FRS were associated with the risk determined by this score. **Results:** The sample consisted of 51 patients, the majority being female (80.4%), with an average age of 53.5 years. Individuals who presented coronary calcium (55%) and those above the median on CS (56,8%) presented higher LDL-cholesterol (LDL) and total cholesterol (TC) levels when compared with those without coronary calcium or below the median. No statistical difference was found doing the same comparison in presence and degree of fatty liver disease, weight, body mass index, abdominal circumference, blood pressure, glucose, triglycerides, HDL cholesterol and adiponectin ($p>0,05$). Higher adiponectin levels were found in individuals with lower cardiovascular risk according to FRS, but without statistical significance ($p=0,06$). **Conclusions:** LDL, TC and FRS were associated with coronary calcification. Lower adiponectin levels had statistical tendency of being associated with higher cardiovascular risk, according to FRC.

KEYWORDS: Metabolic syndrome; Coronary heart disease; Calcium score; Dyslipidemia; Fatty liver disease

1 Introdução

A síndrome metabólica (SM) é preditora de eventos e mortalidade cardiovascular¹. Apesar de atribuir-se parte do risco às alterações metabólicas inerentes à patologia, como triglicérides alto e colesterol HDL baixo, nem sempre é possível definir qual é o peso de cada uma de suas variáveis nessa elevação de risco.

Pelo fato de a SM ser uma fusão de fatores de risco que quase invariavelmente revelam resistência à insulina², o papel do colesterol LDL e de outros fatores que não fazem parte da síndrome têm sido frequentemente subestimados.

Paralelamente a esse fato, outros fenômenos clínicos ocasionalmente vêm sendo associados à aterosclerose nessa população, como esteatose hepática (EH) e hipoadiponectinemia. A primeira foi correlacionada com espessamento intimal³ e aterosclerose de carótidas⁴ e a segunda encontra-se deficitária em situações de disfunção das células gordurosas e parece contribuir para a resistência à insulina^{5,6}, o que predispõe não só à própria EH⁷ mas também possivelmente à disfunção endotelial e aterosclerose⁶.

1.1 Síndrome Metabólica, seus componentes e potencial aterosclerótico

A SM é um transtorno representado por uma associação de fatores de risco cardiovasculares, normalmente relacionados à deposição visceral de gordura e à resistência insulínica.

Apesar da diversidade de critérios para sua definição, há consenso sobre algumas alterações metabólicas presentes, como obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, hipertensão arterial, resistência à insulina (RI) ou intolerância à glicose, estado pró-inflamatório e estado pró-trombótico⁸. Sua etiologia é complexa e caracteriza-se por defeitos em diversos sistemas regulatórios homeostáticos⁹. Do ponto de vista clínico, cinco pontos são importantes embora não ocorram obrigatoriamente de forma simultânea: pressão arterial elevada, colesterol HDL baixo, triglicerídeos elevados, glicemia de jejum aumentada e, como foco central, obesidade abdominal⁸.

Ainda não está completamente elucidado como se deflagra o início da doença. Acredita-se, entretanto, que a SM tem três fatores etiológicos de relevância: (1) a obesidade e as alterações funcionais do tecido adiposo, (2) a resistência periférica à insulina e (3) os fatores independentes produzidos no fígado ou no sistema imunológico ou vascular^{10,11}.

A liberação de ácidos graxos livres a partir do tecido adiposo disfuncionante é um dos primeiros passos para determinar a dislipidemia aterogênica associada a essa condição. A partir desse momento, o fígado passa a formar uma quantidade anormalmente elevada de uma lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL)

modificada, mais rica em triglicerídeos e acentuadamente volumosa. Além disso, essa VLDL difere da habitual, na composição das apolipoproteínas que a compõe, sendo mais rica em apolipoproteína C3, o que inibe a apolipoproteína C2, a qual por sua vez funciona como ativadora da lipase lipoproteica para desencadear a hidrólise de triglicerídeos. Sendo assim, essa VLDL sofre uma hidrólise menos intensa dos triglicerídeos ali presentes, formando um remanescente lipídico importante. Em adição a este fato, a apolipoproteína C3 aumenta o tempo de circulação dessas partículas de VLDL, o que propicia uma atuação maior da proteína transportadora de ésteres de colesterol. Esta, por sua vez transporta uma quantidade maior de colesterol para o interior das lipoproteínas de densidade intermediária formadas após a hidrólise, aumentando o potencial aterogênico da mesma. O resultado disso é uma segunda partícula, ainda rica em triglicerídeos, mas agora também contendo grande quantidade de colesterol. Por fim, seguindo o ciclo natural, a lipase hepática desencadeia nova liberação de ácidos graxos nessa partícula recém-formada, surgindo desse fenômeno uma terceira ameaça aterosclerótica: as LDL pequenas e densas^{12,13}.

Todo esse processo culmina, portanto, com a deposição desse colesterol no espaço subendotelial, o que leva a sua fácil absorção pelos macrófagos, propiciando a manutenção do processo de aterosclerose. Esta habitualmente é um fenômeno que se desencadeia a partir da formação de células espumosas resultantes justamente da fagocitose do colesterol pelos leucócitos subendoteliais. Na síndrome metabólica, esse fato ocorre principalmente pelo potencial aterogênico

da elevação de triglicérides, mas também pela disfunção das HDLs, que já está anormalmente reduzida e, em algumas situações, por estar estruturalmente imperfeita, parece não ter uma capacidade adequada em realizar sua ação habitual^{14,15}. Finalmente, a hipertensão arterial aumenta a intensidade de contato do sangue com o endotélio, contribuindo para a aterogênese nessa situação. Paralelamente a isso, a hiperglicemia aumenta a oxidação de colesterol e a migração de leucócitos para o espaço subendotelial^{12,13}, ainda em uma fase habitualmente subclínica da doença arterial coronariana (DAC).

Diante do exposto, uma quantidade bastante extensa de fatores bioquímicos e clínicos pode desencadear ou potencializar a aterosclerose nessa população. Entretanto, como já descrito, nem sempre é possível definir o peso de cada uma das variáveis na ocorrência desse processo e, até o momento, o risco vem sendo atribuído de forma importante aos próprios fatores da síndrome. Devido a isso, a elevação do colesterol LDL não fez parte de nenhuma das definições de SM até o momento.

1.2 Fatores adjuvantes à Síndrome Metabólica avaliados neste estudo

O presente estudo analisou dois fatores comumente presentes na SM: esteatose hepática (EH) e hipoadiponectinemia.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), exemplo mais comum de doença hepática crônica, é caracterizada pelo aumento de deposição de triglicérides nos hepatócitos¹⁶. Apesar da história natural da lesão hepática ainda

permanecer desconhecida, esta doença tem sido cada vez mais pesquisada, tendo em vista sua associação freqüente com fatores de risco cardiovasculares e uma possibilidade de incremento de risco cardiovascular por ela determinada¹⁷.

O provável mecanismo fisiopatológico da lesão hepática na SM consiste na anormalidade dos metabolismos glicêmico e lipídico, sendo evidente um maior aporte e uma biossíntese lipídica aumentada no fígado¹⁸. A EH, exemplo mais comum de DHGNA, é um achado comum na SM, tendo sido citada como sendo de 5 a 9 vezes mais prevalente nessa população do que nos indivíduos que não apresentam a síndrome¹⁶.

Conforme demonstrado, na SM existe um estado de disfunção do metabolismo e o fígado, como órgão responsável pelo processamento dos ácidos graxos livres por meio de sua captação, oxidação ou metabolização, também sofre as conseqüências desse desequilíbrio. Essa alteração seria traduzida pelo aparecimento da DHGNA^{17,18}.

O tecido adiposo é extremamente vascularizado e é cada vez mais evidente seu grande papel metabólico. Mudanças estruturais e bioquímicas desse tecido parecem ser as maiores responsáveis pelo surgimento da SM. Alguns polimorfismos têm sido descritos na gênese da obesidade que, em conjunto com hábitos de vida inadequados, podem deflagrar o aumento da resistência adipocitária à insulina e uma maior liberação de ácidos graxos livres¹⁹. A leptina, uma adipocina associada ao excesso de peso, parece ser responsável por uma maior oxidação dos ácidos graxos por tecidos sensíveis à insulina. No fígado, essa metabolização leva a uma

maior neoglicogênese, que se perpetua e é aumentada por um estado de hiperinsulinemia compensatória, o qual ocorre para tentar manter a homeostase da glicemia¹⁸. Todos esses fatores contribuem para a deposição lipídica no tecido hepático. Assim sendo, a EH é a manifestação hepática da SM, estando claramente relacionada à obesidade visceral e à RI.

As citocinas têm um papel importante na formação e evolução da EH e também da aterosclerose. Recentemente, as adipocinas têm sido valorizadas por exercerem efeitos periféricos, locais e sistêmicos. Os adipócitos hipertrofiados liberam mediadores que recrutam macrófagos, os quais por sua vez formam novas citocinas. Essas têm um papel definido: estimulam as adipocinas inflamatórias e inibem as anti-inflamatórias, como a adiponectina. Além disto, na EH, algumas adipocinas também passam a ser secretadas pelos hepatócitos, instalando um permanente estado de inflamação hepática, que pode liberar fatores sistêmicos e pró-trombóticos, desencadeadores de progressão de aterosclerose e de ruptura de placa¹⁹.

A adiponectina já demonstrou modificar a evolução da EH²⁰. Além disso, a carência desse hormônio adipocitário, que ocorre em situações de disfunção das células gordurosas, parece contribuir para a RI^{5,6,21,22}, o que também predispõe à EH²³ e possivelmente à disfunção endotelial e à aterosclerose²⁴. Além disto, tem sido citada uma ação potencialmente anti-aterosclerótica: esse hormônio parece exercer ação anti-inflamatória endotelial e hepática, além de ter potencial antifibrótico e aparentemente antiplaquetário²⁵.

Baixos níveis de adiponectina em alguns estudos estiveram associados à doença coronariana, ocasionalmente de forma independente²⁶. Devido a sua ação anti-inflamatória e antitrombótica, níveis reduzidos desse hormônio têm sido pesquisados intensamente como mediadores de risco cardiovascular.

1.3 Métodos de predição de risco cardiovascular usados nesse estudo

Dois métodos de predição de risco cardiovascular foram analisados nesse estudo: o Escore de Cálcio (EC) e o Escore de Risco de Framingham (ERF).

A introdução da tomografia computadorizada na prática clínica vem ocorrendo desde a década de 80. Esse exame é baseado na emissão de um feixe de raios-X no formato de hélice que passa pelo corpo por diversos ângulos permitindo a criação de imagens seccionais²⁷. O valor dos pontos digitais detectados pelos raios é medido a partir de uma unidade de referência denominada unidade de Hounsfield (HU). Foi preconizado o valor 0 HU para água, -1000 HU para o ar e ± 1000 HU para o osso cortical. Baseado nessa escala de valores, é possível definir a densidade dos diferentes tecidos atingidos pelos raios-X. A calcificação coronariana pela tomografia vem sendo definida como uma lesão hiperatenuante acima do limiar de densidade de 130 HU em uma área de dois ou mais pixels adjacentes. O produto da área total de cálcio coronariano por um fator derivado da densidade máxima é o EC, publicado por Agatston et al²⁸, que hoje também tem o seu nome.

Algumas definições são fundamentais quanto à aplicabilidade clínica do EC e da presença de calcificação arterial coronariana (CAC)²⁹:

- “ 1) escore de cálcio negativo (CAC=0) indica uma baixa probabilidade de DAC e de eventos cardiovasculares futuros;*
- 2) ausência de CAC é preditiva de baixo risco em um período de 2-5 anos;*
- 3) escore de cálcio positivo (CAC > 0) confirma a presença de DAC;*
- 4) valor de escore de cálcio alto (>400 ou >percentil 75 para a idade e sexo) significa risco moderado a alto de eventos clínicos em 2-5 anos;*
- 5) medida da CAC é preditora independente de eventos e acrescenta valor prognóstico em relação aos fatores de risco tradicionais de Framingham e à proteína C-reativa;*
- 6) a quantificação da CAC pode alterar a conduta clínica, principalmente em pacientes de risco intermediário. Nesses casos os pacientes poderiam ser tratados como de alto risco para eventos cardiovasculares.”*

Uma metanálise mostrou que indivíduos com EC acima da mediana apresentaram um risco relativo de morte por doença arterial coronariana e/ou infarto do miocárdio 4,2 vezes (IC 95% 1,6-11,13) maiores quando comparados aos indivíduos com EC coronariano abaixo do 50º percentil³⁰. Finalmente, trabalhos recentes novamente foram capazes de demonstrar o EC como um preditor de eventos cardiovasculares³¹ e de mortalidade³².

Quanto ao Escore de Risco de Framingham (ERF), utilizado nesse estudo, é importante frisar que o mesmo provém de um dos maiores estudos populacionais longitudinais realizados até hoje. Foi desenvolvido na cidade de Framingham (Massachusetts) e patrocinado pelo *National Heart Institute*, com início em 1948. O objetivo foi o de mapear e mensurar os fatores de risco cardiovasculares, que à época eram pouco conhecidos.

A partir daí, definiram-se as variáveis que, para aquela população, permitiram a elaboração da tabela de Framingham: idade, sexo, colesterol total, colesterol HDL, níveis de pressão arterial, presença ou não de *diabetes mellitus* (DM) e tabagismo. A ponderação dessas variáveis permitiu a formação de um escore de risco³³. O uso do ERF consagrou-se mundialmente e é recomendado pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica³⁴. Entretanto, mais recentemente a tendência tem sido incluir os diabéticos como sendo portadores de alto risco cardiovascular e aplicar um ERF adaptado a não diabéticos, conforme recomendado pela IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose³⁵. Nesse caso, as variáveis permanecem as mesmas mas a presença de DM deixa de fazer parte da avaliação do escore.

Através da determinação do escore absoluto, pode-se estimar, pelo ERF, quem são os indivíduos de risco baixo (probabilidade menor que 10% de infarto ou morte por doença coronariana no período de 10 anos), risco intermediário (probabilidade entre 10% e 20% de infarto ou morte por doença coronariana no

período de 10 anos) e risco alto (probabilidade maior do que 20% de infarto ou morte por doença coronariana no período de 10 anos) de eventos cardíacos.

Sendo assim, o ERF é uma ferramenta útil e de grande valia para a delimitação de risco de boa parte da população mundial, tendo sido escolhida nesse estudo, em conjunto com o EC, para estratificar risco cardiovascular.

2 Objetivos

Os objetivos primários deste estudo foram:

- 1) Avaliar a associação entre fatores comumente presentes na síndrome metabólica e a presença/quantidade de cálcio coronariano.
- 2) Avaliar a associação entre o Escore de Risco de Framingham e a presença/quantidade de cálcio coronariano.

Secundariamente, objetivou-se:

- 3) Avaliar a associação entre fatores comumente presentes na síndrome metabólica e o risco cardiovascular de acordo com o Escore de Risco de Framingham.

3 Metodologia

Esta pesquisa foi aprovada pelo **Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná** (Anexo I). Ao longo de 18 meses, foram selecionados 51 pacientes consecutivos de um ambulatório de cardiologia, de ambos os sexos, portadores de SM. Após a seleção, todos os que concordaram em participar do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo II). Para diagnóstico de SM foram utilizados os critérios do *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)* (NCEP-ATP III) revisados² (quadro 1).

Quadro 1: Critérios Revisados do NCEP-ATP III²

<p>Apresentar ou estar em tratamento por pelo menos 3 dos seguintes fatores:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Diabetes ou glicemia de jejum maior ou igual a 100 mg/dL2) Hipertensão arterial ou valores maiores ou iguais a 130/85 mmHg.3) Hipertrigliceridemia ou dosagem de triglicerídeos maior ou igual a 150 mg/dL4) Colesterol HDL baixo ou dosagem de colesterol HDL para homens menor que 40 mg/dL e para mulheres menor que 50 mg/dL5) Cintura abdominal maior que 102 cm em homens e maior que 88 cm em mulheres
--

Excluíram-se pacientes tabagistas, diabéticos e também indivíduos que utilizavam quaisquer medicações contínuas, incluindo anti-hipertensivos,

hipoglicemiantes ou drogas que atuam sobre os lípidos, quando da admissão ao ambulatório. Essa conduta foi tomada para se quantificar valores de pressão arterial, glicemia e níveis lipídicos sem influência farmacológica. Pacientes em tratamento por hepatites virais, auto-imunes, por deposição de metais e que faziam uso de etanol duas vezes por semana ou mais também não foram incluídos. Excluíram-se da análise, também, indivíduos que apresentavam doença coronariana ou sintomas sugestivos de coronariopatia.

O quadro 2 resume os critérios de inclusão e exclusão.

Quadro 2: Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

- 1) Apresentar ou estar em tratamento por pelo menos 3 dos critérios definidores de SM (vide quadro 1).
- 2) Idade entre 30 e 80 anos.

Critérios de exclusão

- 1) Apresentar ou estar em tratamento por qualquer hepatopatia crônica viral, auto-imune ou por depósitos de metais.
- 2) Estar em tratamento com medicações contínuas
- 3) Apresentar sorologia positiva para hepatite B ou C
- 4) Apresentar sintomas sugestivos de angina *pectoris* ou histórico médico de lesão aterosclerótica coronariana.
- 5) Ingesta de bebida alcoólica maior que 20 g por dia por 2 dias ou mais na semana.
- 6) Gravidez
- 7) Diabetes *mellitus*
- 8) Tabagismo

Cada paciente foi submetido, na primeira consulta, à avaliação clínica, na qual obtiveram-se dados antropométricos e foi realizada aferição da pressão arterial, além da mensuração da circunferência abdominal através de fita métrica alocada no

topo da crista ilíaca direita ao redor do abdome e paralela ao chão. A medida foi feita no final da expiração. Essa metodologia foi descrita junto com a definição dos critérios do NCEP-ATP III². Em seguida, foram solicitados: glicemia de jejum, triglicerídeos, colesterol HDL e colesterol LDL. Este último foi realizado sob a forma de dosagem bioquímica direta em todas as situações. Na segunda consulta, esses exames foram trazidos e definiu-se se o paciente seria incluído no estudo. O colesterol total foi calculado com base na fórmula de Friedwald³⁶. Em todos os casos, utilizaram-se como valores para as variáveis do estudo os dados clínicos da primeira consulta e os primeiros exames após a admissão, ainda sem o uso de medicações.

Após a seleção e avaliação clínico/laboratorial inicial, cada paciente submeteu-se à tomografia computadorizada para quantificação de EC (VCT Light Speed 64 canais, *General Electric*, Milwaukee - demonstrado na figura 1), à ultrassonografia abdominal para avaliar a presença e mensuração de EH (Aplio XG, *Toshiba*, Tokyo - demonstrado na figura 2) e à dosagem bioquímica de adiponectina (Kit 125 T, *Millipore* - RIE, Billerica - demonstrado na figura 3), a qual foi realizada em duplicata empregando-se técnica de radioimunoensaio.

Figura 1: Demonstração figurativa do equipamento de tomografia



Figura 2: Demonstração figurativa do equipamento de ultrassonografia



Figura 3: Demonstração figurativa do kit para dosagem de adiponectina



A presença de EH foi quantificada pelo radiologista em graus I, II e III, conforme definição padrão para esse fim³⁷. Considerou-se esteatose leve (grau I), um aumento mínimo na ecogenicidade hepática com visualização normal do diafragma e das bordas dos vasos intra-hepáticos. Na esteatose moderada (grau II), além de um aumento moderado na ecogenicidade hepática, o paciente deveria apresentar visualização ligeiramente alterada dos vasos intra-hepáticos e do diafragma. Na esteatose grave (grau III) deveria haver penetração insuficiente do segmento posterior do lobo direito e visualização bastante deficiente ou nula dos vasos hepáticos e do diafragma. Todos os exames foram realizados pelo mesmo avaliador.

Na tomografia coronariana, o EC foi calculado como sendo a soma de todas as calcificações detectadas nos territórios coronarianos, a partir de cortes axiais tomográficos de 2,7 mm de espessura com incremento de 1,3 mm. Foi considerada CAC a imagem de 2 pixels contíguos com coeficiente de atenuação maior que 130 unidades HU. O EC foi realizado pelo método de Agatston²⁸ por meio do programa de computador SmartScore 4.0 (*General Eletrics Medical System, Milwaukee*). Esse valor foi transformado em percentil de acordo com idade e sexo, segundo normograma confeccionado para esse fim, através de classificação consagrada após exame em 35246 voluntários assintomáticos e sem doença coronariana conhecida³⁸, conforme demonstrado no anexo III.

Em seguida, os dados clínicos e laboratoriais foram colocados em tabela própria para determinação do risco cardiovascular de acordo com o ERF³³ (anexo IV). Nesse caso, o valor obtido foi transformado em percentual de risco de eventos cardiovasculares em 10 anos, de acordo com a classificação já descrita.

Todas as variáveis obtidas foram avaliadas e comparadas de duas formas: 1) no grupo com e sem CAC e 2) nos grupos abaixo e acima da mediana (50º percentil) de EC para idade e sexo.

Além disso, as variáveis que não compõem o ERF foram avaliadas e comparadas de acordo com o grupo de risco delimitado por esse escore (baixo risco/médio risco/alto risco). Consideraram-se de baixo risco indivíduos com risco inferior a 10% de eventos cardiovasculares em 10 anos, médio risco aqueles entre

10 e 20% e alto risco os indivíduos cuja possibilidade de eventos superasse os 20% nos 10 anos.

Análise Estatística

Todos os dados foram obtidos prospectivamente pelo pesquisador e registrados no instrumento de coleta de dados. Os dados foram digitados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel*®), conferidos e exportados para posterior análise estatística.

Devido à pequena quantidade de pacientes com EH em grau acentuado, eles foram agrupados com aqueles que apresentavam essa condição em nível moderado. Pacientes com ERF denotando risco cardiovascular menor do que 1% foram agrupados àqueles com 1% de risco para haver possibilidade de análise.

A estimativa da diferença entre médias, para variáveis de distribuição contínua foi realizada pelo teste t de Student e a diferença entre medianas, para variáveis de distribuição assimétrica foi realizada pelo teste de Mann-Whitney. Para as variáveis de natureza categórica foram aplicados os testes qui-quadrado de Pearson e qui-quadrado de Pearson para tendências lineares.

Curvas ROC foram construídas para estimar os pontos de corte e respectivos índices de sensibilidade e especificidade em cada grupo.

A probabilidade de CAC e risco cardiovascular foi estimada por meio de regressão logística univariada. O modelo de regressão logística multivariada foi aplicado para identificar as variáveis mais expressivas para a ocorrência dos dois

eventos.

Para todos foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças podem estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível de significância mínimo de 5%. Valores de p acima de 0,25 foram expressos como não significativos (NS), enquanto números abaixo desse valor foram demonstrados de modo descritivo.

O tamanho da amostra foi estimada considerando-se um erro de tipo I de 5% (alfa) e erro do tipo II de 10%, com poder de teste mínimo de 90%.

4 Resultados

4.1 Descrição geral

Constituíram a amostra deste estudo 51 pacientes com SM, 41 (80,4%) do gênero feminino e 10 (19,6%) do gênero masculino (Gráfico 1), com média de idade de $53,5 \pm 10,5$ anos, variando de 33 a 78 anos. A distribuição da população de acordo com a idade está sendo demonstrada no gráfico 2.

Gráfico 1: Distribuição da população de acordo com o gênero

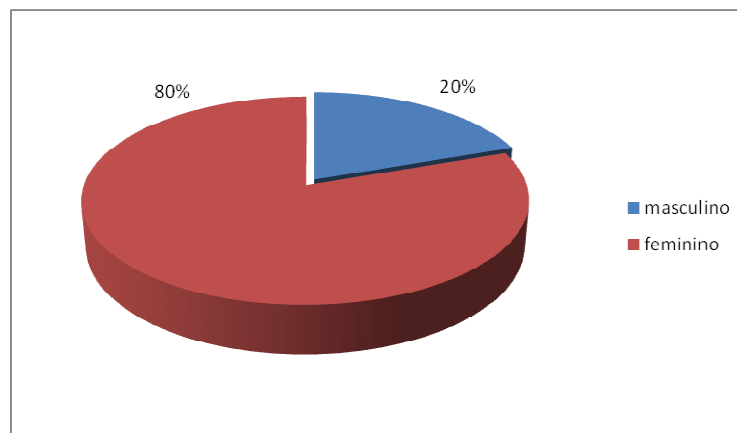
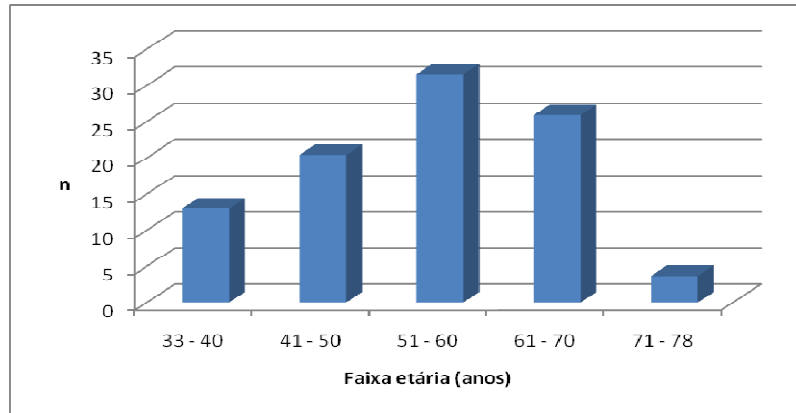


Gráfico 2: Distribuição da população de acordo com a idade



Na tabela 1 estão apresentados os valores do perfil clínico dos pacientes estudados.

Tabela 1: Perfil clínico da população estudada

	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
PAS (mmHg)	152,6	17,0	152,0	110,0	190,0
PAD (mmHg)	90,3	8,4	90,0	74,0	110,0
ERF	13,7	4,2	15,0	-2,0	21,0
ERF (%)	5,8	5,8	4,0	1,0	20,0
Peso (Kg)	85,9	14,4	84,3	59,3	123,0
Estatura (m)	1,61	0,08	1,60	1,44	1,78
IMC	33,2	5,0	32,0	22,0	43,9
CA (cm)	106,6	7,5	106,0	92,0	129,0

ERF=Escore de Risco de Framingham ERF (%)=Percentual de risco para eventos cardiovasculares em 10 anos

IMC=Índice de massa corpórea CA=circunferência abdominal PAS=Pressão arterial sistólica

PAD=Pressão arterial diastólica

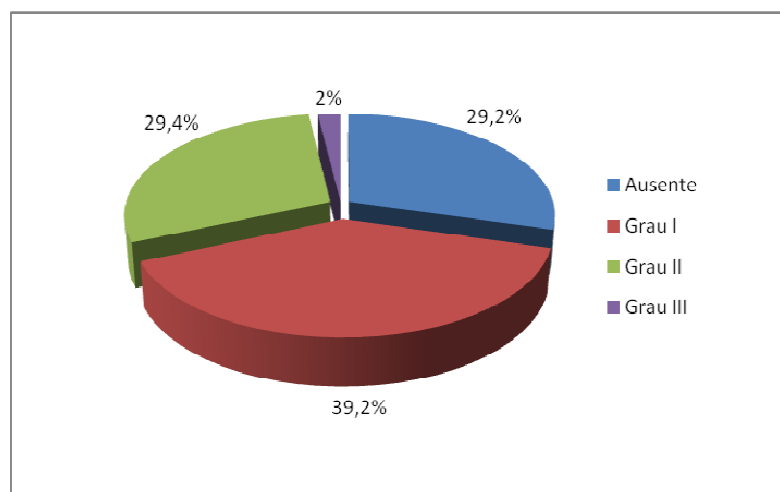
A tabela 2 evidencia o perfil bioquímico da amostra em estudo.

Perfil bioquímico da população estudada

	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Glicemia (mg/dL)	95,0	12,8	94,0	73,0	124,0
Triglicérides (mg/dL)	214,0	76,8	198,0	84,0	389,0
Colesterol LDL (mg/dL)	143,0	32,8	144,0	77,0	212,0
Colesterol HDL (mg/dL)	39,4	10,5	37,0	24,0	64,0
Colesterol total (mg/dL)	225,1	38,1	229,2	151,4	316,2
Adiponectina (ng/dL)	13,0	4,6	12,5	5,7	27,9

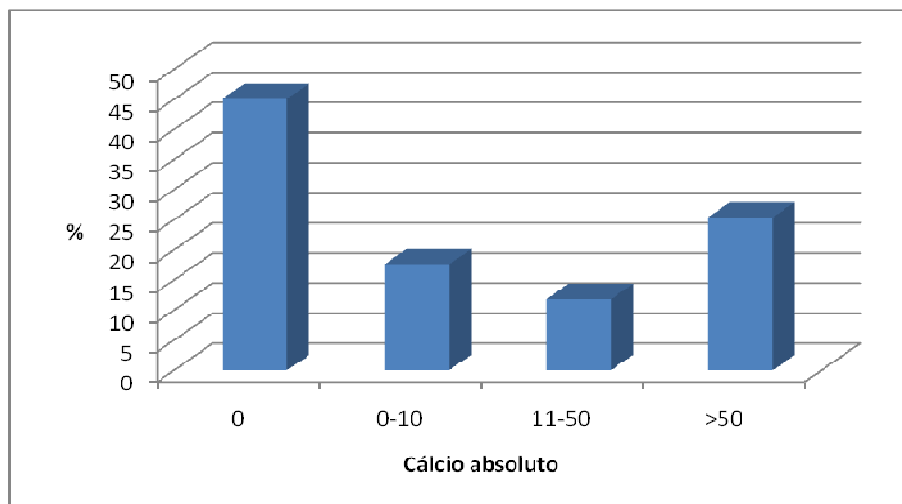
No gráfico 3, os pacientes estão distribuídos percentualmente de acordo com a presença e o grau de esteatose hepática.

Gráfico 3: Distribuição da população de acordo com o grau de esteatose



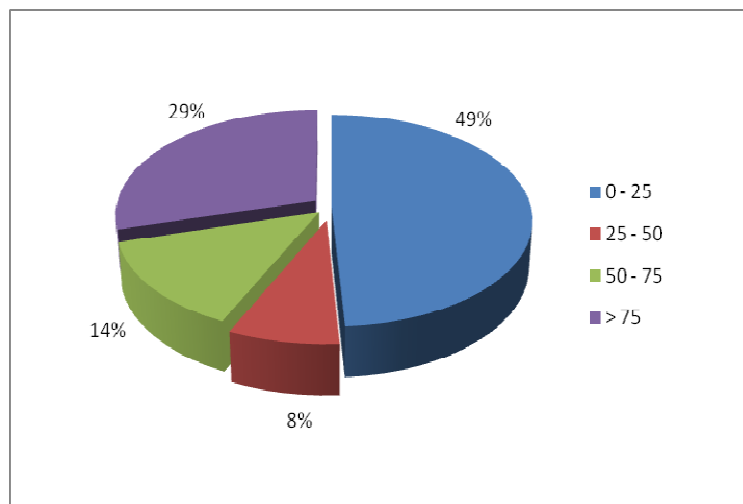
O EC absoluto foi em mediana de 1,0, variando de 0,0 a 371,0. O gráfico 4 ilustra a distribuição dos pacientes, estando os mesmos divididos em 4 categorias.

Gráfico 4: Distribuição do escore de cálcio na população estudada



O gráfico 5 ilustra a distribuição dos pacientes de acordo com o percentil obtido a partir do EC.

Gráfico 5: Distribuição dos percentis obtidos a partir do Escore de Cálcio na população estudada



Trinta e nove pacientes (76,5%) foram classificados como portadores de baixo risco pelo ERF e doze (23,5%) foram alocados no grupo de médio risco.

4.2 Análise dos pacientes com calcificação X sem calcificação

Vinte e três pacientes apresentaram EC igual a 0 e vinte e oito tiveram CAC mensurável. Do grupo sem CAC, 20 (86,9%) eram do gênero feminino e 3 (13,1%) do gênero masculino. Proporções semelhantes foram observadas entre os pacientes com cálcio superior a 0 (p=NS).

A idade tendeu a ser menor no grupo sem CAC ($50,9 \pm 10,6$ versus $55,6 \pm 10,0$; $p=0,09$). Não se observou diferença entre os grupos na média de peso, IMC, estatura e circunferência abdominal (p=NS).

Na avaliação de dados bioquímicos, os valores de colesterol LDL e colesterol total dos pacientes com EC maior que 0 foram significativamente superiores quando comparados com o grupo sem CAC ($p < 0,001$) (Tabela 3).

Tabela 3: Perfil bioquímico da população estudada nos grupos com e sem cálcio coronariano

Score de Cálcio	0	> 0	p
Glicemia (mg/dL)	$92,4 \pm 9,4$	$97,2 \pm 14,9$	0,19
Triglicerídeos (mg/dL)	$214,9 \pm 80,2$	$213,2 \pm 75,4$	NS
Colesterol LDL (mg/dL)	$121,0 \pm 24,1$	$161,0 \pm 28,0$	< 0,001
Colesterol HDL (mg/dL)	$39,4 \pm 11,2$	$39,4 \pm 10,1$	NS
Colesterol total (mg/dL)	$203,2 \pm 30,4$	$243,0 \pm 34,5$	< 0,001
Adiponectina (ng/dL)	$12,5 \pm 3,9$	$13,2 \pm 5,1$	NS

Teste t de Student

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que se refere a níveis pressóricos sistólicos e diastólicos. Pacientes com risco cardiovascular percentual mais elevado segundo o ERF estiveram mais presentes

no grupo com CAC (Tabela 4).

Tabela 4 : Níveis pressóricos e Escore de Risco de Framingham nos grupos com e sem cálcio coronariano

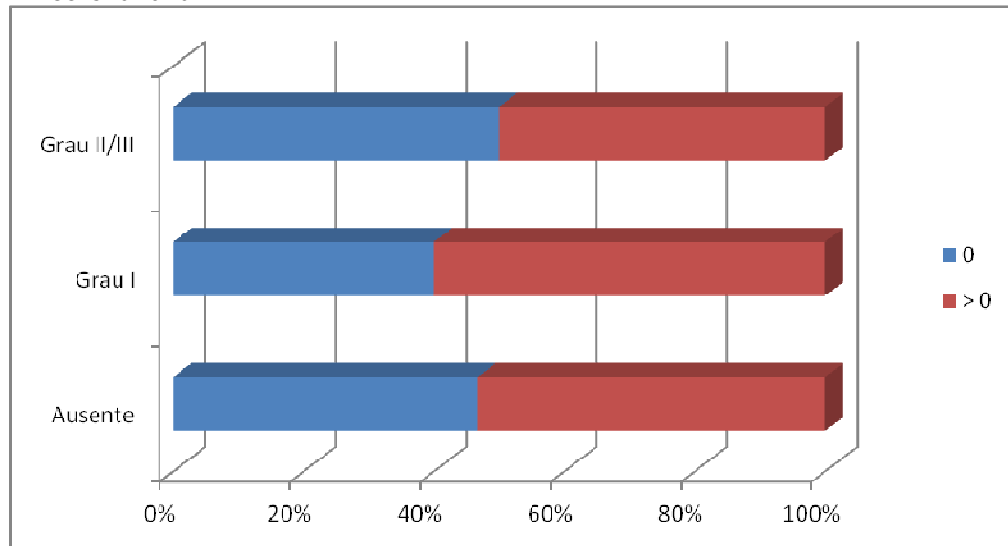
	0	> 0	p
PAS (mmHg)	153,9 ± 19,7	151,5 ± 14,7	NS*
PAD (mmHg)	89,1 ± 9,0	91,3 ± 7,9	NS*
ERF	12,4 ± 4,8	14,7 ± 3,4	0,05*
ERF (%)	2,0 (1,0 – 14,0)	5,5 (1,0 – 20,0)	< 0,001**

*Teste t de Student **Teste de Mann-Whitney

ERF=Escore de Risco de Framingham ERF (%)=Percentual de risco para eventos cardiovasculares em 10 anos PAS=Pressão arterial sistólica PAD=Pressão arterial diastólica

Não se observou associação entre níveis de gravidade de EH e a presença de cálcio (p=NS) (Gráfico 6).

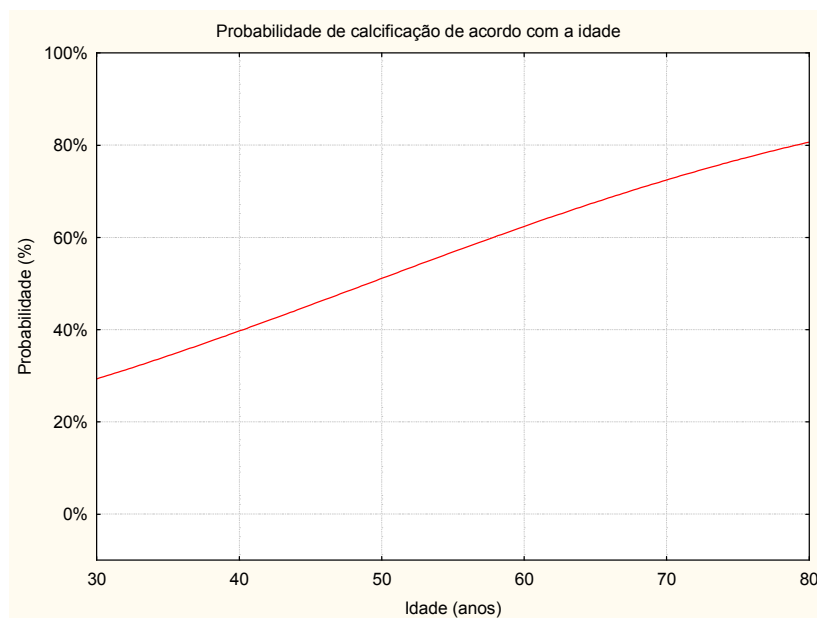
Gráfico 6: Esteatose hepática e seus graus nos grupos com e sem calcificação coronariana



Teste qui-quadrado para tendências lineares: p=NS

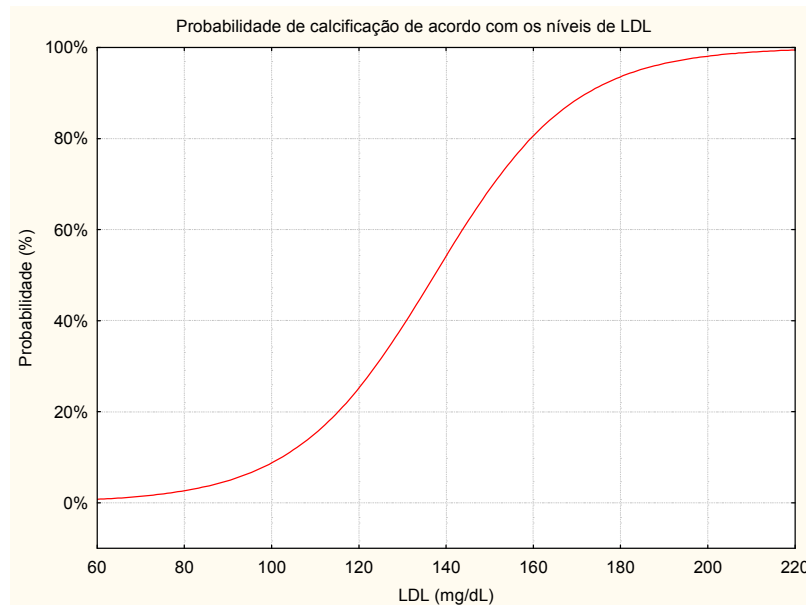
Os gráficos de regressão logística univariada ilustram a probabilidade de CAC de acordo com as principais variáveis estudadas. Observa-se tendência a aumento da probabilidade de CAC de acordo com a idade ($p=0,09$). Com idade de 30 anos a probabilidade de calcificação está em torno de 30% passando a 50% com 50 anos e a 80% com 80 anos (Gráfico 7).

Gráfico 7: Probabilidade de calcificação coronariana de acordo com idade



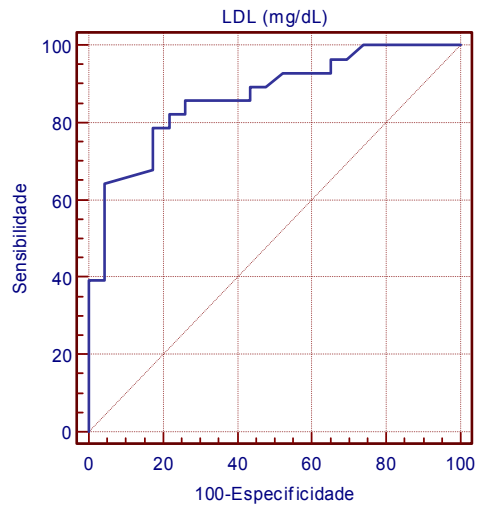
Observa-se também um aumento da probabilidade de CAC de acordo com o colesterol LDL ($p<0,001$) (Gráfico 8).

Gráfico 8: Probabilidade de calcificação coronariana de acordo com os níveis de colesterol LDL



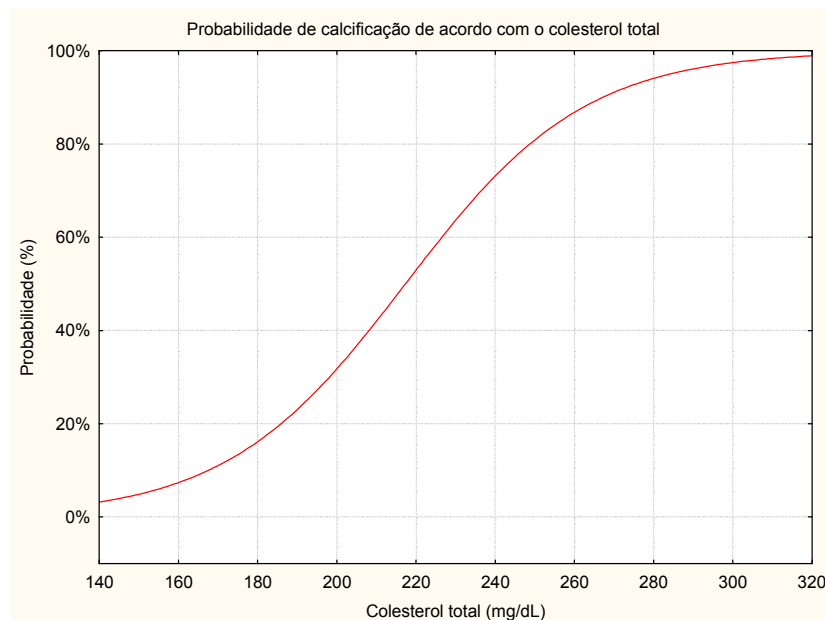
O colesterol LDL foi identificado como uma variável com elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de CAC. A construção da curva ROC indicou uma área sob a curva de 0,86, com ponto de corte de 143 mg/dL (sensibilidade=78,6% e especificidade=82,6%) (Gráfico 9).

Gráfico 9: Curva ROC do colesterol LDL para calcificação Coronariana



A probabilidade de CAC também se elevou de acordo com o colesterol total ($p < 0,001$) (Gráfico 10).

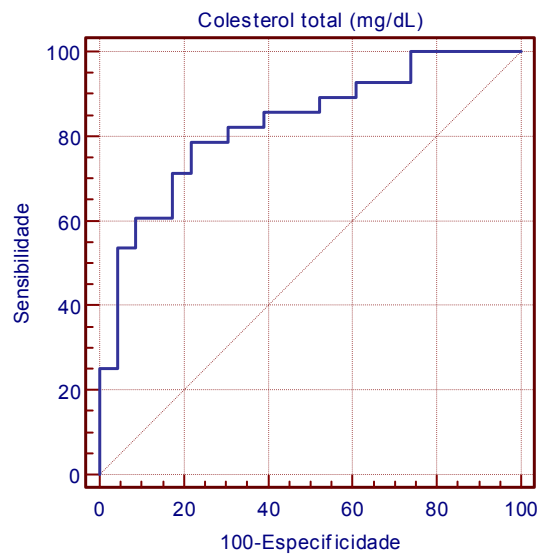
Gráfico 10: Probabilidade de calcificação coronariana de acordo com os níveis de colesterol total



O colesterol total também foi identificado como uma variável com elevada

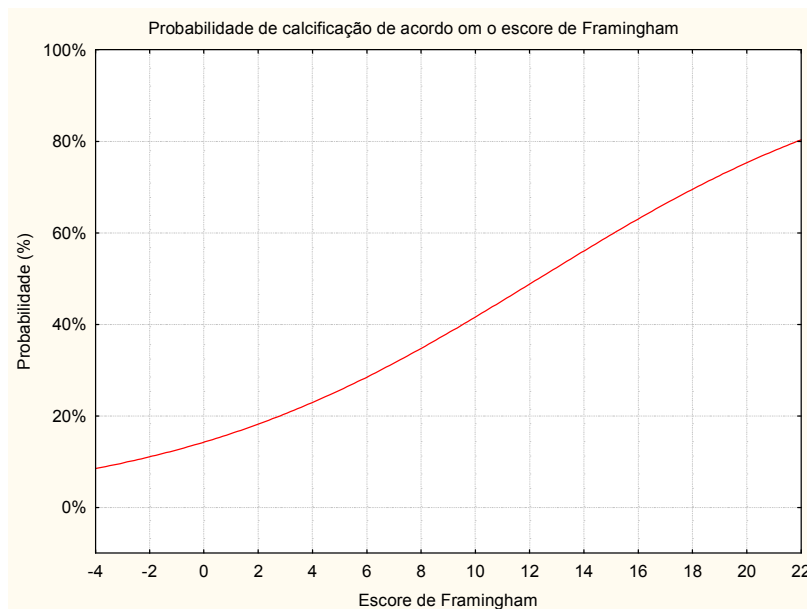
sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de CAC. A construção da curva ROC indicou uma área sob a curva de 0,82, com ponto de corte de 226,8 mg/dL (sensibilidade=78,6% e especificidade=78,3%) (Gráfico 11).

Gráfico 11: Curva ROC do colesterol total para calcificação coronariana



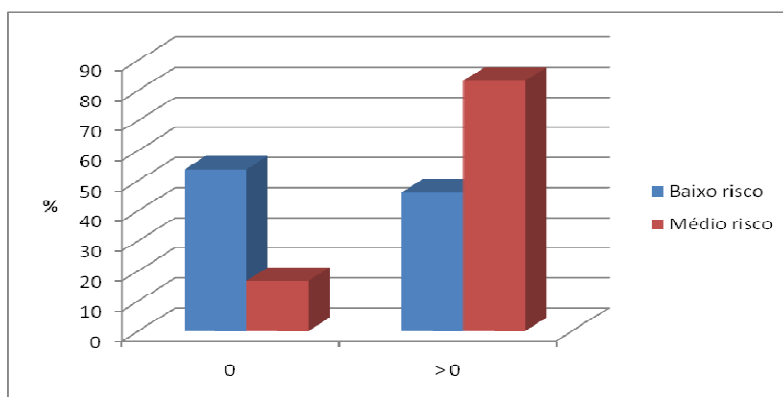
Observou-se ainda aumento da probabilidade de CAC de acordo com o escore de Framingham ($p < 0,001$). À medida que se aumenta o escore observam-se maiores probabilidades de CAC (Gráfico 12).

Gráfico 12: Probabilidade de calcificação coronariana de acordo com o Escore de Risco de Framingham



A população do estudo com EC superior a zero teve um percentual maior de pacientes com ERF de médio risco quando comparado àqueles sem cálcio coronariano, que por sua vez foram predominantemente de baixo risco (gráfico 13).

Gráfico 13: Risco cardiovascular pelo Escore de Risco de Framingham nos grupos com e sem cálcio coronariano



Teste qui-quadrado para tendências lineares: $p < 0,001$

Na análise multivariada (regressão logística), colesterol LDL, colesterol total e idade representaram riscos de presença de CAC. O risco mais significativo residiu no colesterol LDL que, quando superior a 130 mg/dL, aumentou a chance de CAC em 11,5 vezes (OR=11,5, IC 95%=2,2– 59,0; $p<0,001$) e no colesterol total que, quando acima de 200 mg/dL, aumentou o risco em 8,7 vezes (OR=8,7, IC 95%=1,7– 44,3; $p<0,001$).

4.3 Análise dos pacientes abaixo e acima do 50º percentil

Dos pacientes classificados de acordo com o percentil de cálcio, 29 estiveram abaixo do 50º percentil e 22 estiveram acima desse nível. Dos 29 pacientes com percentil de cálcio entre 0 e 50, 23 (79,3%) eram do gênero feminino e 06 (20,6%) do gênero masculino. Proporções semelhantes foram observadas entre os pacientes com percentil de cálcio superior a 50 ($p=NS$).

Não se observou diferença na média de idade dos pacientes ou nos valores médios de peso, estatura, IMC e circunferência abdominal ($p=NS$).

Os valores de colesterol LDL e colesterol total dos pacientes com percentil de cálcio > 50 foram significativamente superiores ($p<0,001$) (Tabela 5).

Tabela 5 : Perfil bioquímico da população de acordo com o percentil obtido a partir do Escore de Cálcio

	0 – 50	50 – 100	P
Glicemia (mg/dL)	93,8 ± 9,7	96,7 ± 16,1	NS
Triglicéridos (mg/dL)	219,7 ± 71,5	205,2 ± 82,1	NS
Colesterol LDL (mg/dL)	125,2 ± 25,7	166,4 ± 25,9	< 0,001
Colesterol HDL (mg/dL)	39,7 ± 11,1	39,0 ± 9,9	NS
Colesterol total (mg/dL)	208,8 ± 32,7	246,4 ± 34,5	< 0,001
Adiponectina (ng/dL)	12,9 ± 4,7	12,8 ± 4,8	NS

Teste t de Student

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos níveis pressóricos e ao ERF (tabela 6).

Tabela 6 : Níveis pressóricos e Escore de Risco de Framingham de acordo com o percentil obtido a partir do Escore de Cálcio

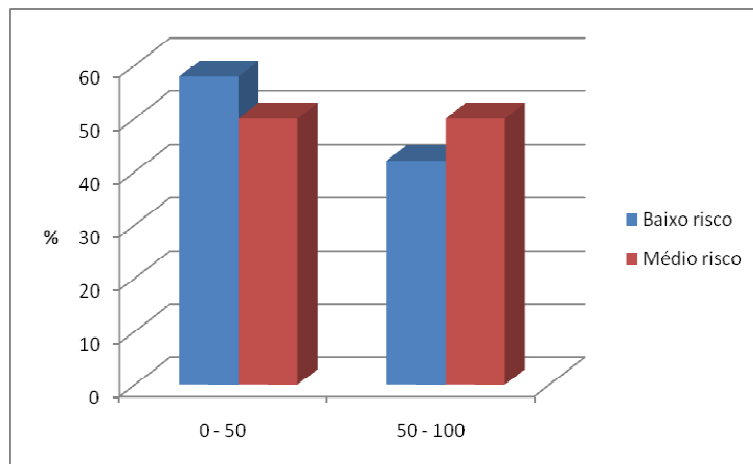
	0 – 50	50 – 100	P
PAS (mmHg)	153,7 ± 17,9	151,1 ± 15,9	NS*
PAD (mmHg)	89,5 ± 8,4	91,4 ± 8,4	NS*
ERF	13,0 ± 4,5	14,5 ± 3,8	NS*
ERF (%)	5,6 (1,0 – 20,0)	6,1 (1,0 – 20,0)	NS**

*Teste t de Student **Teste de Mann-Whitney

ERF=Escore de Risco de Framingham ERF (%)=Percentual de risco para eventos cardiovasculares em 10 anos
PAS=Pressão arterial sistólica PAD=Pressão arterial diastólica

No que se refere à alocação de pacientes em patamar de risco, também não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Gráfico 14).

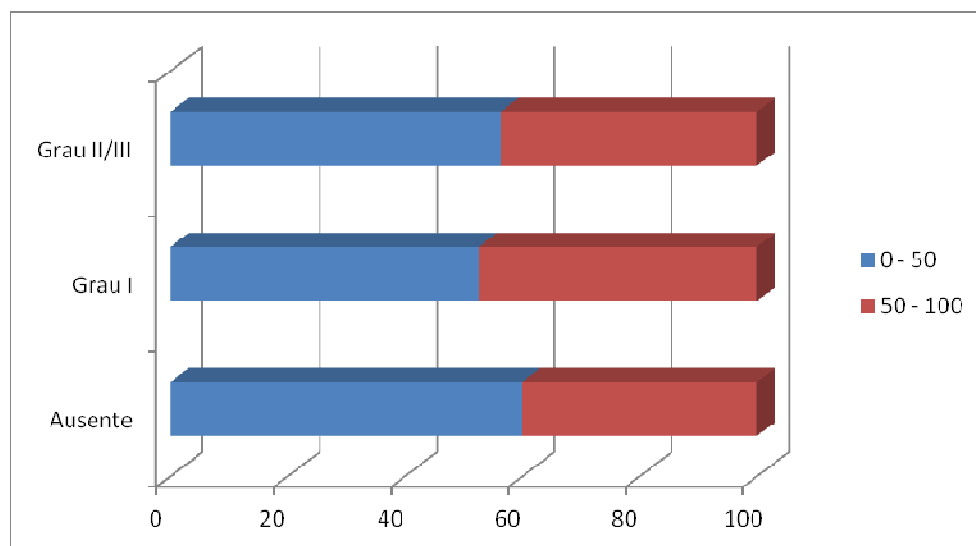
Gráfico 14: Risco cardiovascular pelo Escore de Risco de Framingham nos grupos abaixo e acima da mediana quanto ao percentil de cálcio coronariano



Teste qui-quadrado para tendências lineares: $p=NS$

Não foi encontrada associação significativa entre EH e o percentil de cálcio ($p=0,83$) (Gráfico 15).

Gráfico 15: Esteatose hepática e seus graus de acordo com o percentil de cálcio coronariano



Teste qui-quadrado para tendências lineares: $p=NS$

4.4 Análise das variáveis associadas ao Escore de Risco de Framingham

Dos 39 pacientes com baixo risco, 37 (94,9%) eram do gênero feminino e 02 (5,1%) do gênero masculino. Dos 12 pacientes com médio risco, 08 eram do gênero masculino (66,66%). Observou-se, assim, maior frequência do gênero masculino entre os pacientes de maior risco cardiovascular ($p < 0,001$).

A idade foi também significativamente menor no grupo de menor risco ($50,9 \pm 10,0$ *versus* $61,9 \pm 7,3$; $p < 0,001$). Não se observou diferença na média de peso, IMC, estatura e circunferência abdominal ($p = \text{NS}$).

Dentre as variáveis bioquímicas que não fazem parte do ERF, o valor da adiponectina tendeu a ser maior no grupo de baixo risco, com nível de significância limítrofe ($p = 0,06$), e os níveis de glicemia diferiram entre os grupos sem significância estatística ($p = 0,12$) (Tabela 7).

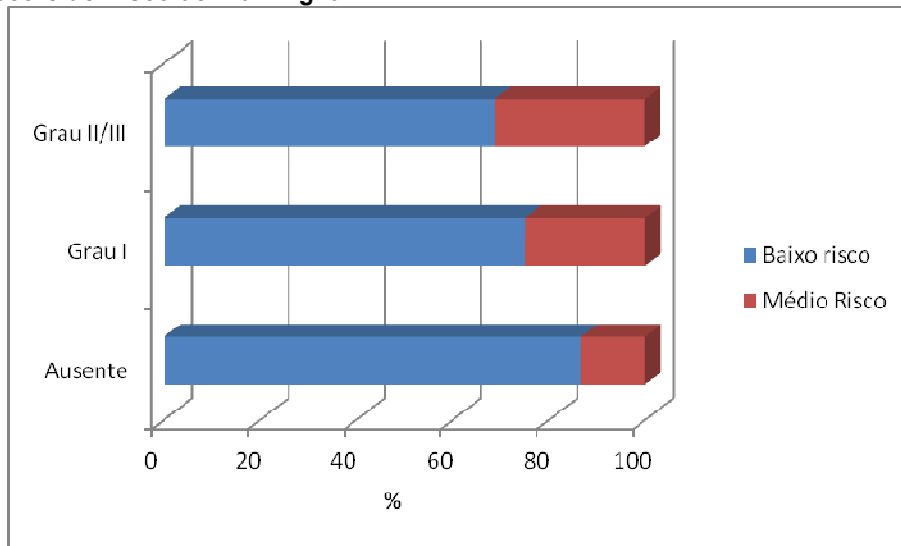
Tabela 7: Glicemia e adiponectina nas populações de baixo e médio risco de acordo com o Escore de Risco de Framingham

	Baixo risco	Médio risco	p
Glicemia (mg/dL)	$93,5 \pm 12,7$	$100,0 \pm 12,6$	0,12
Adiponectina (ng/dL)	$13,6 \pm 4,6$	$10,7 \pm 3,7$	0,06

Teste t de Student

Observou-se associação inversamente proporcional entre esteatose hepática e o risco cardiovascular, mas também não houve significância estatística desse dado (Gráfico 16).

Gráfico 16: Associação de esteatose hepática com risco cardiovascular segundo o Escore de Risco de Framingham



Teste qui-quadrado para tendências lineares: $p=0,24$

5 Discussão

O presente estudo, realizado com pacientes assintomáticos do ponto de vista cardiovascular e portadores de SM, teve por objetivo avaliar CAC e correlacionar a mesma com fatores presentes na SM. Além disso, objetivou mapear fatores associados a risco cardiovascular mais elevado pelo ERF e que não fazem parte desse escore. Houve clara associação dos níveis de colesterol LDL e de colesterol total com a presença e o grau de CAC. A idade tendeu a ser maior no grupo com cálcio coronariano. Além disto, o ERF foi ferramenta útil para predizer a presença de cálcio nas artérias coronárias. Por outro lado, dentre os fatores não presentes no ERF, a hipoadiponectinemia teve tendência estatística de associar-se a uma população de risco cardiovascular mais elevado.

A população estudada foi predominantemente feminina. São escassos os dados para comparação, delimitando o percentual de homens e mulheres portadores de SM no Brasil. Entretanto, um estudo recente, realizado na América Latina³⁹, sugere uma distribuição bastante heterogênea, no que diz respeito ao gênero, nos diferentes países deste continente, com um percentual maior de homens com SM em poucas cidades (como em Buenos Aires) e, por outro lado, uma prevalência muito maior de mulheres em outras, como em Quito, na qual se encontrou uma frequência três vezes maior dessa síndrome no sexo feminino. É válido lembrar que a população do estudo foi sendo selecionada consecutivamente conforme sua chegada ao ambulatório e aceitação para ser voluntária no trabalho.

No que diz respeito à EH, a presença desse fator em uma população com aterosclerose estabelecida é freqüente na literatura^{3,4}. Nesse estudo, a mesma não esteve associada com CAC. O fato da mensuração da EH ter sido realizada através da ultrassonografia aproxima esse trabalho da prática clínica e o diferencia de outros estudos que buscaram correlacionar a infiltração hepática gordurosa e diferentes formas de disfunção endotelial ou aterosclerose através de métodos mais invasivos ou onerosos^{40,41}. Santos et al⁴² demonstraram que a presença de EH ultrassonográfica aumenta a chance de CAC. Entretanto, diferentemente do presente trabalho, esses autores analisaram homens assintomáticos não obrigatoriamente portadores de SM. Além disto, estudaram somente a presença mas não a quantificação da EH.

A EH é resultado de uma quantidade muito grande de fenômenos bioquímicos que podem refletir de forma mais completa a presença de fatores pró-trombóticos e desencadeadores de disfunção endotelial, embora não tenha sido até o momento, demonstrada como causa direta de aterosclerose. Nesse trabalho, não se encontrou correlação estatística entre os níveis de EH e o risco coronariano de acordo com o ERF, embora os pacientes com EH mais grave estiveram proporcionalmente mais presentes no grupo com patamar mais elevado do que aqueles sem esse fator. Um trabalho anterior desse grupo de pesquisadores⁴³ encontrou associação de EH com CAC em um perfil semelhante de pacientes, mas nos quais não havia sido realizada a exclusão dos diabéticos. Apesar de a presença de DM não excluir o diagnóstico de síndrome metabólica, optou-se pela retirada

desse grupo pois o risco cardiovascular apresentado nesse condição já é elevado e, nesse caso, o cálcio coronariano e o ERF perdem boa parte de sua aplicabilidade. Entretanto, é provável que a manutenção do grupo de diabéticos em estudos que avaliam EH e risco cardiovascular, seja um fator de confusão para os resultados que associam EH e CAC ou aterosclerose de uma forma geral.

A adiponectina, um importante mediador da SM, foi aferida nesse estudo através de radioimunoensaio, um método confiável e com aplicabilidade clínica. Entretanto, não houve associação entre os níveis de adiponectina e o grau de CAC. Por outro lado, pacientes com níveis mais reduzidos desse hormônio tiveram tendência estatística de enquadrar-se em patamar de risco mais elevado.

A literatura é controversa com relação à predição de risco cardiovascular pela adiponectina, existindo estudos que demonstram esse fato²⁴ e outros que questionam essa associação, entendendo que esse hormônio pode ser exclusivamente um marcador mas não um preditor independente de risco⁴⁴. Tem-se sugerido que o risco decorrente da hipoadiponectinemia não é igual entre os sexos, não sendo evidente em mulheres^{44,45}. No presente estudo, não apenas a amostra era predominantemente feminina, como também o método de quantificação de aterosclerose é capaz de identificar apenas placas calcificadas, enquanto tem-se sugerido que a adiponectina é preditor independente de placas mistas e não calcificadas mas não tem associação com placas calcificadas⁴⁶, o que corrobora o resultado desse estudo. Apesar disto, o fato de pacientes com risco cardiovascular mais elevado terem tendência a níveis menores desse hormônio, poderia reforçar a

aplicabilidade clínica da adiponectina, ainda restrita no momento. Para isso, entretanto, seria fundamental a percepção de que essa dosagem acrescenta informações diagnósticas, prognósticas e/ou de conduta. Entretanto, levando-se em conta que boa parte do risco detectado pelo ERF foi decorrente dos níveis de colesterol, essa pesquisa volta a reforçar o questionamento quanto ao fato desse hormônio ser principalmente um marcador de risco, associado aos fatores já estabelecidos.

É válido frisar o papel que obteve o colesterol LDL nesse estudo, tendo sido preditor independente de CAC. Cabe considerar que a população estudada era composta por indivíduos portadores de síndrome metabólica, que não estavam em uso de estatinas devido a não indicação por seus médicos assistentes, ou seja, para os quais a necessidade dessa droga não havia sido detectada. Na SM, grande parte do risco cardiovascular tem sido atribuído aos fatores componentes da síndrome (obesidade, glicemia, colesterol HDL, triglicerídeos e hipertensão arterial). Nesse estudo, nenhuma das variáveis causadoras da SM esteve associada à CAC, embora algumas delas estivessem próximas de significância estatística. De qualquer forma, mesmo não podendo excluir completamente o peso delas, foi inegável a associação do colesterol LDL com cálcio coronariano, de modo que esse fator deve ser novamente ressaltado como o grande alvo terapêutico, mesmo (e principalmente) em uma amostra em que outros fatores de risco são tidos como mais evidentes. Nesse estudo, a probabilidade de CAC foi gradualmente maior à medida que os níveis de colesterol LDL aumentaram. Com níveis entre 100 e 130

mg/dL percebe-se uma elevação bastante acelerada dessa possibilidade. Apesar disto, boa parte das diretrizes tem como meta almejar-se níveis de colesterol LDL inferiores a 130 mg/dL em grande parte dos pacientes com SM. Segundo os resultados desse estudo, entretanto, fica evidente, que, mesmo aqueles indivíduos com risco cardiovascular mais reduzido mas que sejam portadores de SM, mereceriam ter como meta níveis de colesterol LDL ainda menores.

É interessante evidenciar que a literatura não tem colocado o colesterol LDL como critério definidor de SM pois sua elevação não faz parte das alterações lipídicas esperadas de forma geral na fisiopatologia da mesma. Entretanto, nesse estudo, em que a média desse colesterol foi de 143 mg/dL, reforça-se a hipótese de que os níveis dessa lipoproteína são muito importantes, e que boa parte dos indivíduos com SM apresenta níveis de colesterol LDL elevados. Como o objetivo maior do diagnóstico da SM é delimitar uma população com maior risco cardiovascular, esses resultados estimulam a repensar os critérios diagnósticos de SM e as metas lipídicas a se almejar nessa população.

Finalmente, vale ressaltar que, de acordo com a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose³⁵, o uso do ERF em população portadora de SM, pode ser usado. Nesse estudo, encontrou-se correlação desse escore com presença de cálcio coronariano mas não na comparação dos pacientes abaixo e acima da mediana do EC para idade e sexo, diferentemente do que ocorreu com níveis de colesterol total e de colesterol LDL, que estiveram associados tanto à presença quanto à quantificação de cálcio coronariano. Percebeu-se,

também, que, boa parte do risco cardiovascular presente no ERF desses pacientes, deveu-se efetivamente a esses níveis lipídicos. Portanto, embora seja uma ferramenta definitivamente útil, inclusive nessa população, não se pode deixar de observar a conhecida possibilidade desse escore subestimar o risco cardiovascular na SM⁴⁷. Devido a esse fato, a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose³⁵ recomenda que o indivíduo com SM seja alocado em patamar de risco imediatamente superior àquele fornecido pelo ERF, ou seja, os indivíduos desse estudo alocados como portadores de médio risco de eventos coronarianos são na realidade portadores de alto risco cardiovascular e os de baixo risco são de médio risco.

Dentre as possíveis limitações do estudo deve-se citar que a presença de cálcio coronariano não significa obrigatoriamente estenose crítica de alguma artéria e a ausência desse fator não exclui a possibilidade de aterosclerose com placas não calcificadas. Apesar disso, como já citado, trabalhos foram capazes de demonstrar o EC como um preditor de eventos cardiovasculares³¹ e de mortalidade³². Obviamente, por este não se tratar de um trabalho longitudinal, o resultado do mesmo permite inferir, mas não concluir, que o colesterol LDL é o maior indicador de risco cardiovascular nessa população. Finalmente, sabe-se que o tamanho da amostra pode não ter possibilitado a associação de variáveis como a glicemia ($p=0,12$) com risco cardiovascular mais elevado. Entretanto, ela foi suficiente para avaliar com clareza o papel das outras variáveis e a falta de associação de boa parte delas com os fatores utilizados para mensuração de risco, bem como de

reforçar o papel do colesterol LDL como o maior preditor de CAC na amostra em questão.

6 Conclusões

1) O colesterol LDL foi a variável com maior probabilidade de associar-se à calcificação coronariana nessa população com síndrome metabólica. Além dele, a calcificação coronariana teve associação com colesterol total e com o risco cardiovascular determinado pelo Escore de Risco de Framingham.

2) A hipoadiponectinemia teve tendência estatística de associar-se a maior risco cardiovascular de acordo com o Escore de Risco de Framingham.

7 Referências

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–16
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735-52.
3. Targher G, Bertoli L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. Relations Between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care*. 2006; 29:1325-30
4. . Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1045-50.
5. Holst D, Grimaldi PA. New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism. *Current Opinion in Lipidology*. 2002;13:241–245.

6. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003;144:3765–3773.

7. Yalniz M, Bahcecioglu IH, Ataseven H, Ustundag B, Ilhan F, Poyrazoglu OK, Erensoy A. Serum Adipokine and Ghrelin Levels in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm*. 2006; 2006:34295.

8. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109:551-56.

9. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation*. 2005;112:505-12.

10. Després J-P. Our passive lifestyle, our toxic diet, and the atherogenic/diabetogenic metabolic syndrome: can we afford to be sedentary and unfit? *Circulation*. 2005;112:453-55.

11. Utzschneider KM, Kahn SE. REVIEW: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(12): 4753-4761.
12. Schmid H, Brenner GM, Chagas JK. Fisiopatologia da síndrome metabólica In: *Nutrição e síndrome metabólica.* São Paulo: Atheneu; 2009. 3-18.
13. Xavier HM, Monte O. Prevenção das complicações da aterosclerose na síndrome metabólica: da fisiopatologia à farmacoeconomia da terapia hipolipemiante com estatinas. *RBM* 2005; 62: 197-204.
14. Rashid S, Barrett PH, Uffelman KD, Watanabe T, Adeli K, Lewis GF. Lipolytically modified triglyceride-enriched HDLs are rapidly cleared from the circulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 483-487
15. Barbaras R, Collet X, Chap H, Perret B. Specific binding of free apolipoprotein A-I to a high-affinity binding site on HepG2 cells: characterization of two high-density lipoprotein sites. *Biochemistry.* 1994;33:2335-2340.
16. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143:722-8.

17. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008; 51:1947-1953.

18. Soler GLN, Silva AWSM, Silva VCG, Teixeira RJ. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Rev SOCERJ* 2008; 21: 94-100.

19. Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in Nonalcoholic Steatohepatitis: From Pathogenesis to Implications in Diagnosis and Therapy. *Mediators Inflamm.* 2009; 2009:831670. Epub 2009 Jun 3

20. Wang, AXY, Keshaw H, Xu LY, Lam KSL, Cooper GJS, The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *The Journal of Clinical Investigation* 2003;112: 91–100

21. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1930-1935

22. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, Staiger H, Maerker E, Haring H, Stumvoll M: Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 52:239-243,2003
23. Yalniz M, Bahcecioglu IH, Ataseven H, Ustundag B, Ilhan F, Poyrazoglu OK, Erensoy A. Serum Adipokine and Ghrelin Levels in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm.* 2006; 2006:34295.
24. Frystyk J, Berne C, Berglund L, Jensevik K, Flyvbjerg A, Zethelius B. Serum Adiponectin Is a Predictor of Coronary Heart Disease: A Population-Based 10-Year Follow-Up Study in Elderly Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:571-6
25. Lam KS, Xu A. Adiponectin: protection of the endothelium. *Curr Diab Rep* 2005; 5:254-259
26. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:85-9.
27. Pannu HK, Flohr TG, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in multi-detector row CT evaluation of the coronary arteries: principles, techniques, and anatomy. *Radiographics.* 2003;23 Spec No:S111-25.

28. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–32.
29. Grupo de Estudo em Ressonância e Tomografia Cardiovascular (GERT) do Departamento de Cardiologia Clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia, Rochitte CE, Pinto IM, Fernandes JL, Filho CF, Jatene A, Carvalho AC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and computed tomography imaging guidelines of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87:e60-100
30. O'Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, Doherty TM, Detrano RC. et al. Prognostic value of beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations. *Am J Cardiol* 2000; 85: 945-8.
31. Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, Mahmarian JJ. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1872-82.

32. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:17-23
33. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation*. 1998; 97:1837-47.
34. Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Diabetes; Sociedade Brasileira de Estudos da Obesidade. I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 Suppl 1:1-28.
35. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88 Suppl 1:2-19
36. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502

37. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau WJ. *Diagnostic Ultrasound*. 2004, Mosby. ISBN 0323020232
38. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglius M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol*. 2001;87:1335-9
39. Escobedo J, Schargrotsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet CP, Vinueza R, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:52
40. Petit JM, Guiu B, Terriat B, Loffroy R, Robin I, Petit V, et al. Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4103-6
41. Weghuber D, Roden M, Franz C, Chmelik M, Torabia S, Nowotny P, et al. Vascular function in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Pediatr Obes*. 2010 Oct 15. [Epub ahead of print]

42. Santos R, Nasir K, Conceição R, Sarwar A, Carvalho J, Blumenthal R. Hepatic steatosis is associated with a greater prevalence of coronary artery calcification in asymptomatic men. *Atherosclerosis*. 2007;194:517-9
43. Knopfholz J, Olandoski M, Faria-Neto JR, Warszawiak D, Radominski RB, Cunha CLP, et al. LDL-colesterol e esteatose hepática moderada e grave são preditores independentes de escore de cálcio elevado em pacientes com síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95 Suppl 1: 57
44. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol*. 2007;165:164-74
45. Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S, Thompson C, Sattar N. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:5677-83
46. Broedl UC, Leberherz C, Lehrke M, Stark R, Greif M, Becker A, et al. Low adiponectin levels are an independent predictor of mixed and non-calcified coronary atherosclerotic plaques. *PLoS One*. 2009;4:e4733.

47. Zarich S, Luciano C, Hulford J, Abdullah A. Prevalence of metabolic syndrome in young patients with acute MI: does the Framingham Risk Score underestimate cardiovascular risk in this population? *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:103-7.

ANEXOS

ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Informado

Projeto de pesquisa: Fatores Associados à Calcificação Coronariana em Portadores de Síndrome Metabólica

Instituição: UFPR

Pesquisador principal: Prof. Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

Sabe-se atualmente que, apesar de não terem sintomas, alguns grupos de indivíduos têm mais risco de desenvolver doenças do coração do que os outros. Dentre estes grupos encontram-se indivíduos portadores da chamada síndrome metabólica. Para que seja feito o diagnóstico desta condição deve-se reunir três dos seguintes fatores: dosagem elevada de glicose e triglicérides no sangue, baixo valor de bom colesterol, medidas aumentadas no abdome e pressão alta. Além disto, sabe-se que muitos dos indivíduos que tem essa síndrome também são portadores de outra condição, denominada esteatose hepática. Esta caracteriza-se pela presença de tecido gorduroso na superfície do fígado. Alguns estudos tem sugerido que a presença desta condição pode estar relacionada com a obstrução de artérias, inclusive no coração.

PROPÓSITO DO ESTUDO

Este projeto de pesquisa tem por objetivo saber se a presença de pessoas com síndrome metabólica e esteatose hepática apresentam maior quantidade de cálcio nas coronárias (artérias que levam sangue ao coração), o que, teoricamente, poderia sugerir risco mais significativo de doenças cardíacas ao longo dos anos.

SELEÇÃO

Você foi selecionado para participar deste estudo por apresentar síndrome metabólica, ter entre 30 e 80 anos e não apresentar nenhum dos itens que poderiam afastá-lo do estudo, chamados critérios de exclusão. Isto significa que, no momento desta seleção, você não apresenta ou está em tratamento por qualquer doença crônica do fígado, não está em tratamento com medicações tóxicas para o fígado, não tem exames sugestivos de hepatite B ou C. Além disto, sua seleção ocorreu pois não temos evidência de que você possua obstruções nas artérias do coração e sua ingestão de álcool é menor do que 20 gramas e menos que 2 vezes por semana.

PROCEDIMENTOS

Para participar deste estudo, você será submetido a exames de sangue, além de dois outros métodos de imagem que serão explicados a seguir.

A coleta de sangue ocorrerá no início do trabalho e é realizada na veia do cotovelo através da colocação de uma agulha conectada a uma seringa e dura em média 15 segundos. Habitualmente não existem problemas após a realização deste procedimento. Entretanto, algumas vezes, o paciente pode apresentar algumas manchas roxas após a retirada do sangue e discreta dor no local onde a agulha é inserida.

Outro exame a ser realizado é chamado ultra-sonografia de fígado e vias biliares. Este procedimento é indolor e realizado sem qualquer material radioativo, com auxílio de um equipamento que visa procurar a presença de gordura sobre o fígado, encostando na pele uma peça denominada transdutor e com auxílio de um gel passado na pele da barriga para facilitar a ação da máquina. São muito raros a presença de problemas relacionados a este procedimento. Pode ocorrer a presença de discreta dor ao se comprimir o transdutor contra a pele e um número muito pequeno de pessoas pode apresentar reações alérgicas ao gel.

Para concluir a participação deste estudo, você será submetido a um exame chamado de escore de cálcio, que procurará saber a quantidade de cálcio que existe nas suas coronárias. É um procedimento rápido, que dura segundos e indolor. Ele funciona através da emissão de raios – X em quantidade controlada e não envolve a injeção de contraste. Sabe-se que a exposição a radioatividade em grande quantidade pode causar tumores e lesões em vários órgãos. Entretanto, para isto são necessárias quantidades extremamente maiores de exposição do que ocorre neste exame.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (José Knopfholz – 9982-6955). Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para o mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

_____ NOME DO PACIENTE	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO RESPONSÁVEL (Se menor ou incapacitado)	_____ ASSINATURA	_____ DATA
_____ NOME DO INVESTIGADOR (Pessoa que tomou o TCLE)	_____ ASSINATURA	_____ DATA

ANEXO II – NORMOGRAMA DO ESCORE DE CÁLCIO

Tabela extraída de: Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglius M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol.* 2001;87:1335-9

	Age (yrs)								
	<40	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	>74
Men (25,251)	3,504	4,238	4,940	4,825	3,472	2,288	1,209	540	235
25th percentile	0	0	0	1	4	13	32	64	166
50th percentile	1	1	3	15	48	113	180	310	473
75th percentile	3	9	36	103	215	410	566	892	1,071
90th percentile	14	59	154	332	554	994	1,299	1,774	1,982
Women (9,995)	641	1,024	1,634	2,184	1,835	1,334	731	438	174
25th percentile	0	0	0	0	0	0	1	3	9
50th percentile	0	0	0	0	1	3	24	52	75
75th percentile	1	1	2	5	23	57	145	210	241
90th percentile	3	4	22	55	121	193	410	631	709

ANEXO III – ESCORE DE RISCO DE FRAMINGHAM

Tabela extraída de: Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88 Suppl 1:2-19

Tabela V - Escores de risco de Framingham (ERF) para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres (fase 2)

HOMENS						MULHERES					
Idade	Pontos					Idade	Pontos				
20-34	-9					20-34	-7				
35-39	-4					35-39	-3				
40-44	0					40-44	0				
45-49	3					45-49	3				
50-54	6					50-54	6				
55-59	8					55-59	8				
60-64	10					60-64	10				
65-69	11					65-69	12				
70-74	12					70-74	14				
75-79	13					75-79	16				

Colesterol Total, mg/dL	idade					Colesterol Total, mg/dL	idade				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0	0	0	0	0	< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
≥ 280	11	8	5	3	1	≥ 280	13	10	7	4	2

Fumo	idade					Fumo	idade				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Não	0	0	0	0	0	Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1	Sim	9	7	4	2	1

HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos	HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos
≥ 60	-1	≥ 60	-1
50-59	0	50-59	0
40-49	1	40-49	1
< 40	2	< 40	2

PA (sistólica, mm Hg)	não tratada	tratada	PA (sistólica, mm Hg)	não tratada	tratada
< 120	0	0	< 120	0	0
120-129	0	1	120-129	1	3
130-139	1	2	130-139	2	4
140-159	1	2	140-159	3	5
≥ 160	2	3	≥ 160	4	6

Continuação da Tabela V - Escores de risco de Framingham (ERF) para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres (Fase 2) - Continuação.

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)	Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)
<0	<1	<9	<1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	≥25	≥30
≥17	≥30		

ANEXO IV – TABELA COM OS DADOS DOS PACIENTES

	Idade	Sexo	Altura	Peso	IMC	CA	US	Cálcio	Percentil cálc	Glic	Trig	PAS	PAD	LDL	HDL	CT	ERF	ERF %	Adipo
1	51	F	1.53	74.6	31.87	111	EH II	83	Acima de 75	113	184	140	96	194	28	258.8	16	4	17.04
2	49	F	1.6	82	32.03	103	EH I	1	50-75	87	376	132	84	198	35	308.2	17	5	15.03
3	64	M	1.66	97.2	35.27	107	EH I	5	0-25	103	178	170	98	127	29	191.6	15	20	15.93
4	46	M	1.7	104	35.99	105	SEM ES	0	0-25	96	198	130	86	143	36	218.6	11	8	11.28
5	61	F	1.58	97.4	39.02	114	EH II	0	0-25	88	103	150	90	117	41	178.6	15	3	16.02
6	64	F	1.58	70	28.04	100	EH I	13	50-75	93	356	164	94	212	33	316.2	20	11	16.52
7	36	F	1.52	70	30.3	100	EH I	2	Acima de 75	97	108	146	86	181	44	246.6	12	1	21.3
8	33	M	1.78	103	32.51	105	SEM ES	0	0-25	86	224	130	80	112	29	185.8	-2	<1%	13.07
9	63	F	1.68	86.6	30.68	104	SEM ES	170	Acima de 75	86	112	160	102	198	36	256.4	19	8	21.66
10	55	F	1.56	64.9	26.67	93	SEM ES	0	0-25	98	286	160	90	77	37	171.2	16	4	8.86
11	67	F	1.66	69.2	25.11	103	EH I	8	25-50	88	253	154	90	104	29	183.6	15	20	13.75
12	51	F	1.62	74.6	28.43	106	EH II	0	0-25	106	183	110	82	122	34	192.6	8	<1%	8.84
13	54	F	1.64	97	36.06	118	EH II	0	0-25	86	97	160	82	104	28	151.4	12	1	8.66
14	67	F	1.54	67	28.25	96	EH II	65	50-75	121	194	150	84	208	42	288.8	20	11	7.93
15	78	F	1.5	90	40	129	EH I	0	0-25	105	107	160	76	124	59	204.4	21	14	16.02
16	58	F	1.55	80	33.3	108	EH II	0	0-25	118	258	150	96	133	54	238.6	15	3	14.89
17	62	F	1.51	73	32.02	113	EH I	371	Acima de 75	124	198	166	86	164	42	245.6	18	6	9.88
18	61	F	1.56	92.5	38.01	108	EH I	0	0-25	86	146	164	78	98	37	164.2	17	5	14.91
19	64	F	1.54	69	29.09	99	SEM ES	2	25-50	96	269	150	86	148	52	253.8	16	4	27.88
20	44	F	1.63	96	36.13	115	SEM ES	3	Acima de 75	76	389	136	74	184	29	290.8	14	2	17.45
21	55	F	1.58	75.9	30.4	107	EH I	0	0-25	85	375	160	100	167	34	276	19	8	8.12
22	48	F	1.6	78	30.47	98	EHII	49	Acima de 75	88	186	150	96	168	24	229.2	14	2	13.56
23	46	F	1.61	91	35.11	104	SEM ES	0	0-25	87	112	130	94	126	25	173.4	10	1	16.43
24	33	F	1.49	83	37.39	99	SEM ES	1	Acima de 75	84	197	130	96	153	44	236.4	4	<1%	8.99
25	62	M	1.74	81	26.75	101	SEM ES	1	0-25	112	253	150	100	144	52	246.6	13	12	7.4
26	65	F	1.44	67.8	32.7	104	EH I	0	0-25	97	159	170	90	123	59	213.8	18	6	16.66
27	53	F	1.64	84.3	31.34	102	EH II	0	0-25	97	177	150	100	99	55	189.4	11	1	12.38
28	56	M	1.72	87.7	29.64	104	SEM ES	50	50-75	92	199	166	84	154	37	230.8	15	20	8.7
29	52	M	1.71	106	36.25	110	EH II	0	0-25	96	338	164	82	77	27	171.6	12	10	8.76
30	36	F	1.56	106.8	43.89	119	EH I	0	0-25	86	199	186	86	133	54	226.8	9	1	5.68
31	39	F	1.62	112.7	42.94	116	SEM ES	0	0-25	92	257	152	90	137	41	229.4	9	1	8.64
32	62	F	1.53	66.5	28.41	94	SEM ES	61	Acima de 75	98	199	140	98	147	52	238.8	15	3	11.47
33	52	F	1.72	77.5	26.2	106	EH I	72	Acima de 75	84	273	160	104	175	64	293.6	16	4	12.17
34	33	F	1.7	88.8	30.73	104	SEM ES	0	0-25	94	195	158	108	148	38	225	6	<1%	14.29
35	50	F	1.6	96.8	37.81	111	EH I	0	0-25	98	216	168	80	148	42	233.2	15	3	7.06
36	64	F	1.67	98.5	35.32	104	EH III	90	Acima de 75	75	188	170	84	155	38	230.6	18	6	18.64
37	48	F	1.45	69	32.82	103	EH I	0	0-25	89	236	146	96	133	52	232.2	12	1	21.39
38	43	F	1.56	105.2	43.23	120	EH II	43	Acima de 75	74	116	164	94	124	33	180.2	9	1	7.59
39	53	F	1.57	88	35.7	107	EH I	123	Acima de 75	96	164	148	92	159	38	229.8	15	3	13.79

40	47	F	1.58	100.5	40.26	104	EH I	0	0-25	84	209	164	102	148	24	213.8	15	3	14.23
41	47	F	1.54	98	41.32	111	EH II	0	0-25	83	342	170	100	93	37	198.4	12	1	12.54
42	52	M	1.75	94	30.69	112	EH I	56	50-75	94	258	146	98	113	35	199.6	12	10	7.06
43	60	M	1.76	123	39.71	115	EH II	63	25-50	88	244	152	86	188	32	268.8	15	20	7.7
44	60	F	1.64	59.3	22.05	92	SEM E	0	0-25	96	198	118	78	89	38	166.6	13	2	16.29
45	38	F	1.55	74	30.8	98	EH I	18	Acima de 75	99	84	188	110	166	36	218.8	11	1	14.56
46	42	F	1.55	91	37.88	109	EH II	0	0-25	73	301	190	84	133	25	218.2	12	1	11.67
47	71	F	1.56	74	30.41	106	EH I	8	25-50	107	259	142	86	136	51	238.8	18	6	14.77
48	64	M	1.72	105.8	35.76	122	EH II	146	50-75	122	189	164	88	171	28	236.8	15	20	9.25
49	58	F	1.62	83.6	31.85	111	SEM E	58	Acima de 75	114	176	130	82	154	38	227.2	16	4	11.47
50	54	F	1.58	72.5	29.04	106	EH I	240	Acima de 75	124	148	124	86	144	41	214.6	12	1	9.86
51	57	M	1.72	83.5	28.22	103	EH II	21	50-75	86	221	150	94	139	61	244.2	12	10	9.54