Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marques, Mateus Diniz
Relação da gordura visceral abdominal e doença coronária avaliada pela tomografia computadorizada de múltiplos detectores / Mateus Diniz Marques. -- São Paulo, 2009.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Radiologia.
Área de concentração: Radiologia.
Orientador: Luiz Francisco Rodrigues de Ávila.

Descritores: 1.Aterosclerose 2.Tomografia computadorizada por raios X 3.Obesidade

USP/FM/SBD-161/09

MATEUS DINIZ MARQUES

Relação da gordura visceral abdominal e doença coronária avaliada pela tomografia computadorizada de múltiplos detectores

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Radiologia

Orientador: Dr. Luiz Francisco Rodrigues de Ávila

São Paulo

2009

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

Dedicatória

Ao amigo **Dr. José Rodrigues Parga**, exemplo de profissionalismo, moral e ética. Sempre disposto a doar-se para contribuir com o crescimento de seus alunos. Preocupado com a formação do cidadão acima de tudo. Um verdadeiro professor, a quem, além de agradecer, dedico esse trabalho.

Aos meus pais **Renato** e **Grindélia** pelo amor, carinho, dedicação e esforço sem limites para ofertar-me a sustentação essencial para que chegasse até aqui. Fixaram em minha mente a importância da educação e do trabalho como meios para o sucesso, através do exemplo próprio.

À minha amada esposa **Aline**, pelo afeto, companheirismo e cumplicidade. Presença constante na dificuldade e protagonista dos melhores momentos vividos. Inspiração para vitória pelo exemplo de persistência e dedicação em busca dos objetivos traçados.

Agradecimentos

Pessoas

Ao **Dr. Luiz Francisco Ávila** pela orientação e apoio nos processos de execução desse trabalho.

À **Lenira Cipriano** pela amizade, companheirismo e pela disposição incansável em ajudar-me.

Ao **Dr. Raul Dias Santos** pelo empenho, interesse e confiança em nosso trabalho. Responsável por contribuições essenciais desde o planejamento inicial deste trabalho até a sua fase de conclusão.

Aos colegas **José Alves Roch**a e **Luiz Augusto Quaglia** pela amizade e pelo árduo trabalho na interpretação dos exames.

Aos meus irmãos **Renata** e **Ricardo** pelo companheirismo e apoio incondicional.

Aos meus grandes amigos, **André Brandão**, **Daniel Gressler**, **Danilo Berton**, **Diogo Ferreira**, **Fernanda Almeida**, **Rafael Batista**, **Rodrigo Siqueira** e **Tiago Leiria** pelo carinho e confiança sempre demonstrados.

Aos colegas médicos estagiários do serviço de imagem cardiovascular do Instituto do Coração (InCor), pelos ensinamentos e ajuda na elaboração e condução do trabalho.

À equipe de enfermagem do Departamento de Imagem do Instituto do Coração (InCor), pela atenção dada aos pacientes durante todo o processo de atendimento e realização dos exames.

À equipe de biomédicos do Departamento de Imagem do Instituto do Coração (InCor) pela inestimável ajuda na realização dos exames.

À **Creusa Dal Bo** pela presteza e agilidade na orientação estatística.

À **Marli Cruz**, **Marilza Farias** e **Cristina Cardoso** pela ajuda e solicitude sempre ofertadas.

À **Lia Melo** pela paciência, interesse e engajamento no sentido de impulsionar o trabalho de pesquisa.

À **Sandra Scaramuzzo** pela ajuda com os trâmites administrativos.

Aos participantes do estudo pela colaboração e disposição em ajudar sempre evidentes em suas manifestações.

Instituições

Ao Instituto do Coração (InCor - HCFMUSP) representado pelo Departamento de Imagem Cardiovascular.

Ao Instituto de Radiologia (InRad - HCFMUSP) representado pela Pós-Graduação.

À FAPESP (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo) por conceder suporte financeiro, ao acreditar na proposta inicial de desenvolvimento desse projeto científico.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso e Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

Sumário

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Abreviaturas e siglas

Símbolos

Resumo

Summary

1. Introdução 1

1.1. Doença Arterial Coronária 2

1.2. Investigação diagnóstica da doença arterial coronária 4

1.3. Doença aterosclerótica e obesidade 9

1.4. Gordura visceral abdominal e fatores de risco para doença aterosclerótica 11

1.5. Gordura visceral abdominal e doença arterial coronária 17

1.6. Métodos de avaliação da gordura visceral abdominal 19

2. Objetivos 21

2.1. Objetivo Principal 22

2.2. Objetivos secundários 22

3. Metodologia 24

3.1. População estudada 25

3.1.1. Critérios de inclusão 25

3.1.2. Critérios de exclusão 26

3.2. Avaliação clínica: fatores de risco cardiovasculares 27

3.3. Avaliação laboratorial bioquímica 28

3.4. Medidas de adiposidade pela tomografia computadorizada 33

3.4.1. Aquisição das imagens abdominais 33

3.4.2. Interpretação das imagens abdominais 34

3.5. Avaliação de doença coronária por TCMD 38

3.5.1. Escore de cálcio utilizando a TCMD 39

3.5.1.1. Aquisição do escore de cálcio 39

3.5.1.2. Interpretação do escore de cálcio 40

3.5.2. Angiografia coronária por TCMD 42
3.5.2.1. Aquisição da angiografia coronária 42
3.5.2.2. Interpretação da Angiografia coronária 45
3.6. Análise estatística..... 49

4. Resultados..... 52
4.1. Características dos participantes..... 53
4.2. Escore de cálcio 56
4.2.1. Relação do escore de cálcio com as variáveis clínicas 57
4.2.2. Relação do escore de cálcio com as medidas de adiposidade 58
4.2.3. Determinantes do escore de cálcio..... 60
4.3. Angiografia coronária por tomografia computadorizada 61
4.3.1. Relação da presença de DAC com as variáveis clínicas..... 62
4.3.2. Relação da presença de DAC com as medidas de adiposidade 65
4.3.3. Determinantes de DAC..... 67
4.3.4. Relação do diagnóstico de DAC significativa com as variáveis clínicas..... 72
4.3.5. Relação do diagnóstico de DAC significativa com as medidas de adiposidade..... 72

5. Discussão..... 74
5.1. Medidas de adiposidade e as características dos participantes..... 76
5.2. Medidas de adiposidade e o escore de cálcio..... 77
5.3. Medidas de adiposidade e a angiografia coronária 81
5.4. Limitações do estudo..... 88
5.5. Implicações clínicas..... 89

6. Conclusões..... 91

7. Anexo..... 94
Anexo I – **Termo de consentimento informado .....** 95

8. Referências..... 99

Lista de Figuras

Figura 1. Medida da área de gordura visceral abdominal em L4-L5..... 35

Figura 2. Medida da área da gordura subcutânea abdominal em L4-L5 ... 36

Figura 3. 1) Medida da área de gordura visceral abdominal em L1-T12; 2) Medida da atenuação hepática; 3) Medida da atenuação do baço 38

Figura 4. Exemplos de escore de cálcio zero, com valores baixos e elevados 41

Figura 5. Representação de angiografia coronária normal. 46

Figura 6. Representação de angiografia coronária com evidência de placa ateroscleróticas sem ocasionar estenose significativa 47

Figura 7. Representação de angiografia coronária com evidência de placa aterosclerótica ocasionando estenose significativa 47

Figura 8. Representação de angiografia coronária com evidência de várias placas com diferentes graus de estenoses 48

Figura 9. A) Angiografia por TCMD de artéria descendente anterior sem evidência de placas ateroscleróticas e B) Angiografia da mesma artéria com placa aterosclerótica em terço médio com pontos de estenose significativa. 62

Figura 10. Distribuição das áreas de GVA entre indivíduos com e sem DAC 67

Figura 11. Curva ROC de GVA L4-L5 e L1-T12 para diagnóstico de DAC 69

Figura 12. Distribuição de GVA L1-T12 entre os indivíduos com e sem DAC 70

Figura 13. Curva ROC de LSAR para diagnóstico de DAC 71

Figura 14. Imagens tomográficas no nível L4-L5 de duas participantes do sexo feminino (A) e 92,5cm (B). A) participante com GVA L4-L5 de 141,2cm^2 e angiografia com DAC; B) participante com GVA L4-L5 de 69,5cm^2 e angiografia normal 84

Lista de Tabelas

Tabela 1. Definição de síndrome metabólica pela *International Diabetes Federation* 29

Tabela 2. Critérios de pontuação para o escore de Framingham em mulheres.....30

Tabela 3. Critérios de pontuação para o escore de Framingham em homens.....31

Tabela 4. Risco de Framingham em homens e mulheres 32

Tabela 5. Frequência Cardíaca e % do intervalo RR para o ECC.....40

Tabela 6. Parâmetros de aquisição da angiografia coronária por TCMD.....44

Tabela 7. Características da história clínica dos 125 participantes 53

Tabela 8. Medidas de adiposidade e perfil metabólico discriminadas pelo sexo 54

Tabela 9. Correlação entre as medidas de adiposidade 55

Tabela 10. Valores de escore de cálcio discriminados por coronárias.....56

Tabela 11. Relação das medidas de adiposidade e escore de cálcio 59

Tabela 12. Características laboratoriais dos 125 participantes de acordo com o diagnóstico de DAC 63

Tabela 13. Características da história clínica dos 125 participantes de acordo com o diagnóstico de DAC 64

Tabela 14. Relação das medidas de adiposidade e diagnóstico de DAC 66

Tabela 15. Variáveis de adiposidade e DAC significativa 73

Abreviaturas

ACI	Angiografia coronária invasiva
ATC	Angiografia coronária por tomografia computadorizada
C/Q	Relação cintura/quadril
DAC	Doença arterial coronariana
DM	Diabete Melito
DP	Desvio padrão
GSA	Gordura subcutânea abdominal
GVA	Gordura visceral abdominal
GVA L1-T12	Gordura visceral no nível L1-T12
GVA L4-L5	Gordura visceral no nível L4-L5
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	*High density lipoprotein*
InCor	Instituto do Coração
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal

IVUS	*Intravascular ultrasound*
L1-T12	Espaço intervertebral entre a primeira vértebra lombar e a décima segunda vértebra torácica
L4-L5	Espaço intervertebral entre as quarta e quinta vértebras lombares
LSAR	Relação entre a atenuação do fígado e do baço *(liver spleen attenuation ratio)*
LDL	*Low density lipoprotein*
ROC	Curva ROC *(Receiver operating characteristics)*
SM	Síndrome Metabólica
TCMD	Tomografia computadorizada com múltiplos detectores
TC	Tomografia computadorizada
TG	Triglicerídeos

Símbolos

≥	Maior ou igual a
>	Maior que
≤	Menor ou igual a
<	Menor que
cm	Centímetros
cm^2	Centímetros quadrados
kV	Quilovolts
Kg	Quilogramas
mA	Miliampère
mm	Milímetros
ms	Milisegundos
mSv	Milisivert

Resumo

Marques MD. *Relação da gordura visceral abdominal e doença coronária avaliada pela tomografia computadorizada de múltiplos detectores* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 115 p.

INTRODUÇÃO: A gordura visceral abdominal tem sido associada com os fatores de risco cardiovasculares e com a doença arterial coronária (DAC). A maior parte dos estudos delineados para avaliar o risco atribuído à distribuição da gordura corporal utilizaram as medidas antropométricas para estimar a gordura visceral. Entretanto, quando comparada com as medidas antropométricas tradicionais (circunferência do quadril e relação das medidas da cintura e quadril), a gordura visceral avaliada pela tomografia computadorizada (TC) foi mais intensamente associada aos fatores de risco para DAC. A angiografia por TC com múltiplos detectores é um método diagnóstico em ascensão, permitindo a detecção de DAC obstrutiva e não obstrutiva, acrescentando informação para a estratificação de risco cardiovascular. O objetivo desse estudo foi avaliar a associação entre DAC e as medidas de adiposidade por métodos clínicos e tomográficos. **MÉTODOS:** Nós avaliamos prospectivamente 125 indivíduos consecutivos (57% eram homens, idade média de 56 ± 12 anos) referenciados para realizar angiografia coronária por TC. As variáveis clínicas e laboratoriais foram determinadas e tomografias cardíacas e abdominais foram realizadas em um tomógrafo com 64 fileiras de detectores. A DAC foi definida pela presença de qualquer placa coronária, calcificada ou não, identificada pela angiografia por TC. As artérias coronárias foram classificadas de acordo com a presença ou não de estenoses significativas (obstrução do diâmetro luminal ≥ 50%). As calcificações coronárias foram determinadas pelo escore de cálcio. As medidas de gordura visceral e subcutâneas foram realizadas em diferentes níveis do espaço intervertebral. **RESULTADOS:** A angiografia por TC detectou DAC em 70 participantes (56%) e nenhuma associação foi encontrada com as medidas antropométricas usuais (circunferências de cintura e quadril e índice de massa corpórea). Entretanto, as medidas das áreas de gordura visceral abdominal (GVA) foram significativamente associadas ao diagnóstico de DAC. As médias das áreas de GVA no espaço intervertebral L1-T12 (GVA L1-T12) e L4-L5 (GVA L4-L5) foram 151,2 cm^2 e 167,2 cm^2, respectivamente. Valores de GVA L1-T12 ≥145 cm^2 apresentaram *odds ratio* de 2,85 (1,3 – 6,26, IC95%) para o diagnóstico de DAC e a GVA L4-L5 ≥150 cm^2 apresentou *odds ratio* de 2,87 (1,31 – 6,3, IC 95%) para DAC. As medidas de adiposidade não mostraram associação com o grau de estenose coronária, nem com a presença de calcificações coronárias identificadas pelo escore de cálcio. A análise multivariada determinou a idade e a GVAL1-T12 como as únicas variáveis independentemente associadas ao diagnóstico de DAC. **CONCLUSÃO:** A gordura visceral avaliada pela TC é um marcador independente de DAC

diagnosticada pela angiografia coronária por TC. A avaliação da gordura visceral pela TC em diferentes sítios abdominais foi fortemente associada à DAC, e não se associou às tradicionais variáveis antropométricas e clínicas utilizadas para estimar o risco cardiovascular. A utilização das medidas de adiposidade pela TC na prática clínica pode agregar valor à estratificação de risco da DAC.

Descritores: tomografia computadorizada por raios X, aterosclerose, obesidade.

Summary

Marques MD. *Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multidetector computed tomography* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2009. 115 p.

INTRODUCTION: Visceral abdominal fat has been associated with cardiovascular risk factors and coronary artery disease (CAD). Visceral fat is frequently estimated using anthropometric measurements, but computed tomography (CT) studies have shown stronger association with CAD risk than anthropometric variables (waist circumference, waist-to-hip ratio). CT angiography is an emerging technology allowing detection of both obstructive and nonobstructive CAD adding information to clinical risk stratification. The aim of this study was to evaluate the association between CAD and adiposity measurements assessed clinically and by CT. **METHODS:** We prospectively evaluated 125 consecutive subjects (57% men, age 56.0 ± 12 years) referred to perform CT angiography. Clinical and laboratory data were determined. Cardiac CT and abdominal CT were performed in a 64- slice scanner. CAD was defined as the presence of any plaque detected by CT angiography and stenosis were graded as significant (greater than 50% of luminal narrowing) or nonsiginificant (less than 50%). The presence of coronary calcification was determined by calcium score. Visceral and subcutaneous adiposity measurements were determined at different intervertebral levels. **RESULTS:** CT angiography detected CAD in 70 (56%) subjects, and no association was found with usual anthropometric adiposity measurements. Nevertheless CT visceral fat area (VFA) was significantly associated to CAD. The mean VFA at the intervertebral locations T12-L1 (VFA L1-T12) and L4-L5 (VFA L4-L5) were 151.2 cm^2 and 167.2 cm^2, respectively. VFA L1-T12 values ≥ 145 cm^2 had an odds ratio of 2.85 (95% CI - 1.30 – 6.26) to CAD and VFA L4-L5 ≥150 cm^2 had a 2.87-fold (95% CI - 1.31-6.30) CAD risk. Adiposity measurement was not related to stenosis severity and neither to the presence of coronary calcification. The multivariate analysis determined age and VFA L1-T12 as the only independent variables associated to CAD. **CONCLUSION:** Visceral fat as assessed by CT angiography is an independent marker of CAD. VFA in different abdominal sites was strongly related to CAD but this relation was not found using anthropometric measurements and clinical variables. The use of these CT adiposity measurements in the clinical practice may improve the risk stratification to CAD.

Descriptors: computed tomography, X-ray, atherosclerosis, obesity.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença arterial coronária

As doenças cardiovasculares apresentam elevada prevalência na população, representando importante causa de morbidade e a principal causa de mortalidade no Brasil. Entre elas, a cardiopatia isquêmica é responsável por grande parte dos casos [1]. A identificação dos fatores predisponentes à instalação da doença aterosclerótica e seu diagnóstico precoce são de grande importância. A abordagem agressiva dos fatores de risco e a terapêutica direcionada à doença aterosclerótica estabelecida, mesmo que em estágios iniciais, tem mostrado melhora na sobrevida, redução do número de eventos cardiovasculares, diminuição da necessidade de intervenções invasivas e melhora da qualidade de vida [2;3].

Os primeiros estágios da aterogênese humana ainda não estão completamente definidos, entretanto evidências sugerem que a formação da placa aterosclerótica coronária se dá inicialmente pelo acúmulo de pequenas partículas de lipoproteínas na camada íntima da artéria. Essas partículas apresentam tendência de coalescerem em agregados de lipoproteínas [4]. Na presença de determinados produtos bacterianos ou fatores de risco, como dislipidemia, hormônios vasoconstritores secundários à hipertensão arterial sistêmica (HAS), produtos da glico-oxidação associados com a hiperglicemia ou citocinas pró-inflamatórias derivadas do excesso de tecido adiposo, o endotélio

aumenta as moléculas de adesão. Esse processo promove a entrada de leucócitos sanguíneos no interior da parede arterial. Uma vez na íntima arterial, os leucócitos, principalmente fagócitos mononucleares e linfócitos T, comunicam-se com as células endoteliais e com a musculatura lisa da parede arterial através de mediadores inflamatórios e de imunidade, incluindo citocinas e componentes do complemento. Uma consequência do processo inflamatório do ateroma em fase inicial é a migração das células da musculatura lisa da camada média para a íntima arterial. Essas células se proliferam e elaboram uma rica e complexa matriz extracelular. A matriz extracelular produz metaloproteinases que em resposta ao estresse oxidativo, hemodinâmico, inflamatório e sinais imunológicos irão modular diversas funções vasculares das células [5;6]. A evolução destas alterações celulares resulta na formação de placas de calcificação durante a progressão da lesão aterosclerótica [7-9].

A evolução do processo aterosclerótico usualmente transcorre em vários anos, em que o individuo normalmente permanece assintomático. Uma grande quantidade de placa aterosclerótica pode estar presente sem resultar em estenose devido ao crescimento excêntrico da placa em relação à luz arterial. Esse fenômeno é conhecido como remodelamento positivo. Quando a aterosclerose progride até resultar em estenose coronária, usualmente existe um comprometimento intimal difuso e avançado [10]. Entretanto, placas ateroscleróticas não oclusivas podem ser responsáveis por eventos isquêmicos agudos, como angina instável e infarto miocárdico devido à trombose arterial

aguda. A ruptura da capa fibrosa protetora da placa aterosclerótica comumente causa a trombose aguda, mas outros mecanismos, como hemorragia intra-placa, erosão superficial da íntima e erosão de um nódulo calcificado também podem resultar em trombose coronária [11;12].

1.2. Investigação diagnóstica da doença arterial coronária

A investigação diagnóstica da doença arterial coronária (DAC) pode ser realizada de maneira não invasiva por meio dos dados clínicos da história, exame físico, assim como pela utilização de métodos diagnósticos complementares. A utilização de exames não invasivos permite a identificação de disfunção ventricular, déficits perfusionais miocárdicos, arritmias, alterações hemodinâmicas e sintomas induzidos ou intensificados pelo estresse físico ou farmacológico [3]. Essas alterações são atribuídas à DAC na maior parte das vezes, mas permitem diagnósticos diferenciais.

A cinecoronariografia, tradicionalmente o método definitivo para avaliação do lúmen arterial, não permite a visualização da parede vascular e consequentemente não é um método sensível para o diagnóstico de DAC precoce, assim como para a estimativa do volume da placa aterosclerótica. O

ultrassom intravascular (IVUS – *intravascular ultrasound*) contempla essas informações e é o atual padrão ouro para o diagnóstico de DAC [13].

A tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD) apresenta crescente utilização na prática clínica como ferramenta diagnóstica de DAC por meio da mensuração do escore de cálcio e da angiografia coronária por tomografia computadorizada (ATC). A calcificação nas artérias coronárias, diagnosticada pela TCMD, é um marcador sensível e precoce da presença de aterosclerose. A calcificação coronariana é parte do desenvolvimento da aterosclerose e está ausente nas paredes dos vasos sadios [14;15]. A identificação de um escore de cálcio positivo (maior do que zero) confirma a presença de aterosclerose coronária [16]. Adicionalmente ao diagnóstico de aterosclerose, a utilização do escore de cálcio permite a quantificação da carga aterosclerótica do indivíduo, assim como a estratificação por território arterial comprometido pela doença. Essa informação possibilita estimativa de prognóstico para o indivíduo, conferindo piores resultados para aqueles com escores de cálcio mais elevados e com maior número de territórios coronários comprometidos [17-19]. O escore de cálcio é capaz de acrescer informação prognóstica aos tradicionais escores de risco cardiovasculares, como o escore de risco de Framingham, e redimensionar o risco de eventos cardiovasculares e morte em 10 anos [20-22]. Apesar de um escore de cálcio positivo definir a presença de aterosclerose coronária, um resultado negativo não pode ser considerado como excludente de DAC, pois até 6,2% dos indivíduos podem

apresentar placas ateroscleróticas não calcificadas como única manifestação de DAC [23]. A busca dessas placas coronárias não calcificadas por meio de estratégias não invasivas como a ATC é importante para aprimorar a estratificação de risco cardiovascular.

No inicio da utilização da ATC para diagnóstico de DAC, as limitações técnicas dos tomógrafos da época e talvez a falta de familiaridade dos médicos examinadores com as dificuldades impostas pelo método, comprometiam os resultados obtidos em comparações com a angiografia coronária invasiva (ACI) [24;25].

O advento dos tomógrafos de 16 colunas de detectores renovou a expectativa do diagnóstico de DAC de maneira não invasiva e com resultados confiáveis. Estudos unicêntricos mostraram bons resultados com o uso dessa tecnologia [26]. Estudo multicêntrico demonstrou sensibilidade de 98%, especificidade de 54%, valor preditivo positivo de 50% e valor preditivo negativo de 99%. A evidência de muitos segmentos de coronária considerados como não avaliáveis (29%) e o fraco valor preditivo positivo desencorajavam o uso rotineiro do método na avaliação clínica. Entretanto, a elevada sensibilidade e valor preditivo negativo do método ressaltavam a utilidade da ATC realizada em tomógrafos com 16 colunas de detectores na exclusão de doença em pacientes com risco intermediário de DAC [27].

A partir de 2005, com o início da utilização dos tomógrafos com 64 colunas de detectores e publicação dos primeiros resultados com esta tecnologia, a ATC passou a figurar em nosso meio como alternativa no diagnóstico da DAC. Os estudos iniciais realizados com aparelhos com essa tecnologia mostraram sensibilidade entre 90-100%, especificidade entre 92-95%, valor preditivo positivo entre 93-97% e valor preditivo negativo entre 93-100%. Esses excelentes resultados eram frutos de estudos unicêntricos e necessitavam de confirmação em estudos maiores e multicêntricos [28;29].

Os primeiros estudos multicêntricos comparando os resultados da ATC com ACI foram publicados em 2008 e demonstraram excelentes resultados de sensibilidade (95%) e valor preditivo negativo (99%) para o diagnóstico de placas ocasionando estenoses significativas (redução do diâmetro luminal $\geq$ 50%) em indivíduos com probabilidade intermediaria de DAC [30]. No entanto, estudo multicêntrico apresentou resultados com sensibilidade e o valor preditivo negativo para o diagnóstico de estenoses significativas, de apenas 85% e 83%, respectivamente. Uma explicação para esses resultados pode ser a alta prevalência de DAC nessa amostra (56%). Entretanto, a acurácia diagnóstica para a identificação de DAC foi boa, com área sob a curva de 0,93 (0,9-0,96, intervalo de confiança – IC 95%) [31].

Finalmente, o maior estudo multicêntrico incluiu 360 participantes, utilizando tomógrafos de 64 detectores de marcas diferentes e com participantes com alta prevalência de DAC (68%) demonstrou excelentes

resultados diagnósticos da ATC comparada com a ACI. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para o diagnóstico de estenoses superiores a 50% do diâmetro luminal foram de 99%, 64%, 86% e 97%, respectivamente [32].

Uma vantagem da ATC em relação à ACI é a possibilidade de avaliação da parede da artéria adicionalmente à avaliação da luz coronária. Essa característica permite a identificação de placas ateroscleróticas em estágios iniciais, antes mesmo de comprometer a luz arterial. O IVUS é o método padrão ouro para a avaliação da parede das artérias, porém necessita da cateterização do vaso a ser avaliado. A TCMD vem sendo utilizada como alternativa não invasiva para imagem de alta resolução das artérias coronárias e avaliação da parede. Estudos comparativos entre ATC realizada em tomógrafos de 64 colunas de detectores e IVUS para avaliação de placas ateroscleróticas coronárias apresentaram resultados de sensibilidade entre 95 e 97% e, especificidade entre 89 e 90%, valor preditivo positivo de 89% e valor preditivo negativo entre 95 e 97% [33;34].

Os elevados valores de sensibilidade e valor preditivo negativo da ATC, tanto para avaliação do lúmen quanto da parede das artérias coronárias, apontam a ATC como excelente opção não invasiva e segura no diagnóstico de DAC, principalmente em estágios precoces da doença. A ATC permite a identificação de indivíduos assintomáticos e com testes funcionais normais, entretanto portadores de aterosclerose coronária.

Atualmente, são conhecidas diversas situações ligadas direta ou indiretamente à doença aterosclerótica e à aterosclerose coronariana propriamente dita. Algumas dessas situações podem ser modificadas e resultar em reversão do seu efeito deletério sobre o sistema cardiovascular. A identificação dos fatores predisponentes ou intensificadores da DAC é de extrema importância ao médico e aos agentes de saúde a fim de que possam modular os esforços preventivos aplicados [35].

1.3. Doença aterosclerótica e obesidade

A obesidade, definida como índice de massa corporal (IMC) $\geq$ 30 Kg/m^2 [36], está relacionada com vários fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, assim como às manifestações clínicas da doença estabelecida. Estudos epidemiológicos demonstram que a obesidade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS). Está associada com a síndrome metabólica, diabete melito (DM) e dislipidemia [37-39]. O aumento em cada unidade de IMC foi associado ao acréscimo de 4% no risco de acidente vascular cerebral isquêmico e 6% no risco de acidente vascular cerebral hemorrágico em homens [40]. Uma vez

estabelecida a doença cardiovascular, os indivíduos obesos apresentam pior evolução, inclusive com maior mortalidade quando comparados aos indivíduos com IMC inferiores [41].

A melhor variável diagnóstica da obesidade para avaliação do risco cardiovascular ainda não está estabelecida. A utilização do IMC como única ferramenta de avaliação diagnóstica de obesidade tem sido questionada, tendo em vista que essa variável pode não discriminar adequadamente a adiposidade corporal em relação ao risco cardiovascular [42;43]. Essa teoria pode ser embasada em resultados controversos de estudos nos quais o risco de morte entre indivíduos obesos ou com sobrepeso (IMC entre 29,9 e 25 Kg/m^2) foi inferior ao daqueles com IMC normal (IMC entre 24,9 e 18,5 Kg/m^2), sugerindo que o prejuízo metabólico atribuído à obesidade pode não ser reproduzido pela mensuração do IMC isoladamente [44;45].

Tendo em vista que a obesidade não é uma condição homogênea, a distribuição regional da adiposidade corporal tem sido considerada importante na fisiopatologia das doenças cardiovasculares. A gordura pericárdica vem sendo relacionada como um dos locais de acúmulo de adiposidade relacionados com os fatores de risco e com o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. A presença de DAC definida pela identificação de calcificações coronárias pelo escore de cálcio foi relacionada com o aumento da gordura pericárdica [46;47]. Adicionalmente ao diagnóstico de DAC, a gordura pericárdica apresentou relação com os fatores de risco metabólicos para DAC.

No entanto, a gordura visceral abdominal (GVA) mostrou associação mais forte com a maioria dos fatores de risco metabólicos quando comparada à gordura pericárdica [47].

1.4. Gordura visceral abdominal e fatores de risco para doença aterosclerótica

O acúmulo de gordura na região abdominal, chamado de obesidade abdominal ou obesidade central, tem sido relacionado com importantes distúrbios metabólicos e com o risco de eventos cardiovasculares [48]. A obesidade central mostrou-se preditora mais potente que a obesidade generalizada em relação ao risco cardiovascular [44;49;50]. Índices antropométricos de adiposidade e composição corporal como a medida da circunferência da cintura, medida da circunferência do quadril e a relação das circunferências da cintura e quadril são utilizados clinicamente para avaliação da distribuição da gordura corporal e permitem estratificar grupos com piores desfechos cardiovasculares atribuídos à adiposidade [49;50].

A razão pela qual a obesidade central é considerada mais fortemente relacionada com a doença aterosclerótica do que a obesidade generalizada não

é totalmente definida. Evidências sugerem que a relação da gordura visceral abdominal (GVA) com as doenças cardiovasculares é consequência de um perfil metabólico diferenciado naqueles indivíduos com excesso de GVA, independentemente da adiposidade corporal total [51-53].

Uma das hipóteses que explicam o perfil metabólico associado à GVA e ao consequente favorecimento ao desenvolvimento da doença aterosclerótica é o acúmulo de gordura hepática (esteatose hepática) [54]. A gordura hepática tem sido associada à síndrome metabólica, hiperglicemia e dislipidemia [55;56]. A ligação entre a esteatose hepática, a GVA e a doença aterosclerótica é atribuída à drenagem venosa do tecido adiposo visceral pelo sistema venoso portal com conexão direta com o fígado. A mobilização de ácidos graxos livres é mais rápida pelas células do tecido adiposo visceral do que pelas células do tecido adiposo subcutâneo devido à maior atividade lipolítica nos adipócitos viscerais. Consequentemente, a adiposidade visceral contribuiria significativamente para manutenção de níveis elevados de ácidos graxos livres na circulação sistêmica [57]. O fluxo elevado de ácidos graxos livres pelo fígado pode diminuir a extração hepática de insulina levando à hiperinsulinemia sistêmica assim como estimulando a produção hepática de glicose [58-60]. Em indivíduos obesos os ácidos graxos livres podem falhar no estímulo de secreção adequada de insulina, ocasionando resistência insulínica hepática e periférica e resultando em produção excessiva de glicose pelo fígado e subutilização periférica de glicose. O excesso de ácidos graxos livres

circulantes pode estimular diretamente as células betas pancreáticas, que são criticamente envolvidas no controle da secreção de insulina, desempenhando papel importante na resistência à insulina. Na obesidade, a secreção insulínica das células beta pancreáticas é fortemente dependente dos ácidos graxos livres, resultando em hiperinsulinemia basal e aumento na resposta a cargas elevadas de glicose. A exposição crônica a elevados níveis de ácidos graxos livres exógenos elevam os níveis basais de insulina e prejudicam a secreção de insulina mediada pela glicose [53].

Entre os locais de acúmulo de adiposidade, na adiposidade visceral ocorre o maior metabolismo lipídico. Nesse local existe maior sensibilidade para a lipólise induzida pelas catecolaminas e diminuição da sensibilidade à insulina, mantendo esse tecido com um perfil favorável à lipólise. O perfil oposto ocorre na adiposidade subcutânea, que apresenta menor sensibilidade à lipólise induzida pelas catecolaminas e aumento na sensibilidade à insulina, mantendo-se em estado lipossintético e com reduzida depuração lipídica[53].

Outra hipótese é de que a gordura visceral produz uma série de hormônios como a leptina, adiponectina, interleucina-6, angiotensina II e resistina. Esses hormônios conferem ao tecido adiposo visceral o caráter de glândula endócrina, secretando várias proteínas com potentes efeitos metabólicos em tecidos distantes [61].

Independentemente do mecanismo, a GVA é considerada mais fortemente ligada aos distúrbios metabólicos do que outros sítios de gordura como a adiposidade subcutânea, a pericárdica [47;62], assim como a adiposidade generalizada propriamente dita [44;51;52]. A correlação entre IMC e GVA pode variar consideravelmente entre os indivíduos. Indivíduos com IMC normal ou baixo podem apresentar quantidades elevadas de GVA assim como aqueles com IMC elevados podem apresentar reduzida quantidade de GVA. O acúmulo excessivo de gordura abdominal, mesmo em indivíduos considerados não-obesos pelas medidas antropométricas habituais, está relacionado à maior incidência de distúrbios metabólicos susceptíveis ao desenvolvimento da DAC [63;64].

A obesidade é associada tanto a intolerância à glicose quanto ao diagnóstico de DM. Entretanto, até um terço dos indivíduos com IMC dentro dos limites considerados normais apresentam DM ou intolerância à glicose, sugerindo que a obesidade pode não ser o requisito básico para o desenvolvimento desses distúrbios metabólicos. Homens e mulheres com DM e intolerância à glicose apresentam maior quantidade de gordura visceral do que indivíduos com metabolismo da glicose normal, independentemente da adiposidade corporal total medida pelo IMC. Inclusive, em indivíduos com IMC normal, o aumento da GVA está relacionado com níveis séricos aumentados de insulina [63]. Entretanto, a incidência de DM é maior com o aumento da GVA

independentemente da insulina sérica, da secreção de insulina e da adiposidade corporal total [65].

A GVA tem sido relacionada ao metabolismo lipídico há bastante tempo, mostrando relação positiva com níveis séricos de colesterol LDL (*Low density lipoprotein)* [66]. Estudo conduzido entre indivíduos não obesos mostrou correlação negativa entre IMC e o colesterol HDL *(High density lipoprotein)*, enquanto a GVA apresentou correlação positiva com os níveis de colesterol total, triglicerídeos, apolipoproteina B e E, e correlação negativa com os níveis de HDL colesterol. Esses achados não se reproduziram em relação à gordura subcutânea, ressaltando a importância da gordura visceral em detrimento das outras variáveis de adiposidade no que se refere ao metabolismo lipídico [51]. Estudos com tomografia computadorizada (TC) relataram que mulheres com GVA $\geq$ 106 cm^2 apresentavam níveis séricos de colesterol HDL reduzidos, níveis séricos de triglicerídeos elevados, relação LDL/HDL elevada, piora na tolerância à glicose e hiperinsulinemia quando comparadas àquelas com áreas inferiores. Valores de área de GVA superiores a 163 cm^2 conferiam risco de 5,5 vezes de apresentarem colesterol HDL reduzido e de 4 vezes de apresentarem a relação LDL/HDL elevada comparadas com aquelas com áreas inferiores a 105 cm^2 [67]. A avaliação tomográfica da adiposidade visceral em indivíduos de ambos os sexos mostrou que o acréscimo de 20 cm^2 na área de GVA está associado com a diminuição dos níveis séricos de colesterol HDL de 9 mg/dl e 6 mg/dl entre os homens e mulheres, respectivamente [68].

Uma das comorbidades mais comuns associadas à obesidade é a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). O mecanismo dessa associação é atribuído à adiposidade visceral [69]. A avaliação transversal da GVA em população de descendentes de japoneses vivendo nos Estados Unidos mostrou que o aumento da adiposidade visceral está associado à prevalência elevada de HAS, e permanece um preditor significativo de prevalência de HAS, mesmo quando as outras formas de medida de adiposidade são contempladas [70]. O acompanhamento de homens e mulheres da mesma população por 10 anos mostrou que a GVA está associada ao aumento no risco de desenvolvimento de HAS, sendo considerada fator de risco independente. Mesmo após ajuste para outras formas de medida de adiposidade total e regional, a GVA permaneceu como a única variável relacionada com desenvolvimento de HAS [71].

Outra comorbidade é a síndrome metabólica (SM), desordem complexa que unifica dislipidemia, resistência à insulina e hipertensão, e é fator de risco primário para o desenvolvimento de DM e DAC. Independentemente da classificação de adiposidade corporal definida pelo IMC, o acúmulo de GVA mostrou ser o principal determinante para o desenvolvimento da SM, tanto em homens quanto em mulheres. Inclusive, valores elevados de GVA foram associados ao aumento da prevalência de SM, principalmente em indivíduos com IMC normal ou considerados com sobrepeso, e essa relação foi mais evidente nos grupos com menor adiposidade corporal total [64]. Tanto a GVA quanto a gordura subcutânea abdominal (GSA) são associadas com a SM.

Entretanto, a relação da GVA com a SM se mostrou mais intensa que a da GSA independentemente do critério diagnóstico adotado para a definição da SM [72].

1.5. Gordura visceral abdominal e doença arterial coronária

A doença aterosclerótica compromete diversos órgãos, sendo o acometimento cardíaco considerado importante causa de morbidade e mortalidade atribuída à aterosclerose. A DAC apresenta diversas manifestações clínicas, como dor torácica, manifestações clínicas de insuficiência cardíaca, arritmia, infarto do miocárdio e morte súbita. Os fatores de risco atribuídos ao desenvolvimento da doença aterosclerótica são compartilhados pela DAC [3]. Entre os fatores de risco para DAC, a adiposidade visceral vem ganhando espaço. Entretanto a força de sua associação com a DAC ainda não está completamente definida.

Estudos com o seguimento de indivíduos com obesidade central resultaram em maior incidência de manifestação clínica de DAC. O acompanhamento de homens sem diagnóstico prévio de DAC por 10 anos mostrou que o aumento da adiposidade visceral abdominal, medida pela TC, está associado à maior incidência de DAC, definida por história clínica de infarto

agudo do miocárdio, dor torácica anginosa, realização de angioplastia coronária trans-percutânea, realização de cirurgia de revascularização miocárdica e pela presença de alterações eletrocardiográficas [73]. A medida da adiposidade visceral abdominal tanto em homens como em mulheres mostrou-se preditora independente para o risco de infarto agudo do miocárdio. No entanto, a medida da adiposidade corporal total pelo IMC não mostrou essa relação [74]. Resultados semelhantes foram encontrados com o seguimento por oito anos de mais de 40 mil mulheres sem o diagnóstico de DAC. Nesse grupo, a circunferência da cintura e a relação das circunferências da cintura e do quadril (medidas utilizadas para estimar adiposidade visceral abdominal) foram relacionadas com maior incidência de DAC, definida por infarto agudo do miocárdio ou morte por causa cardíaca, independentemente das demais medidas de adiposidade e dos fatores de risco cardiovasculares. Esse achado se reproduziu inclusive entre as mulheres consideradas não obesas, com IMC ≤ 25 Kg/m^2. Mulheres apresentando valores de circunferência da cintura superiores a 76,2 cm apresentaram 2,4 vezes mais risco de DAC [75].

Existem poucas informações sobre a relação da GVA e a lesão coronária obstrutiva sem a presença obrigatória de manifestações clínicas da doença. A adiposidade visceral abdominal, avaliada pela TC, mostrou associação com a extensão e severidade de estenoses coronárias identificadas pela ACI [51;76]. Estudos relacionando a adiposidade visceral estimada pela circunferência abdominal demonstraram que essas medidas, comparadas com a adiposidade

corporal total, apresentavam associação mais intensa com a DAC subclínica diagnosticada pelo escore de cálcio [77;78]. A medida da GVA pela TC confirmou esses resultados, mostrando que a GVA é preditora independente da presença e extensão da calcificação coronária [79]. Adicionalmente, a GVA está associada ao prognóstico de indivíduos com diagnóstico de DAC. O seguimento de mulheres na pós-menopausa com diagnóstico estabelecido de DAC demonstrou que as taxas de mortalidade eram superiores entre aquelas com circunferência de cintura superior a 88 cm independentemente do IMC. Inclusive, as maiores taxas de mortalidade foram observadas entre as mulheres com circunferência da cintura > 88cm e com IMC normal. Mulheres com a circunferência da cintura < 88cm apresentaram diminuição da mortalidade mesmo com IMC elevados [44].

1.6. Métodos de avaliação da gordura visceral abdominal

O IMC e a medida da circunferência da cintura têm sido usados como estimativa clínica de adiposidade corporal total e da adiposidade visceral abdominal, respectivamente. Esses métodos, apesar de extremamente práticos e baratos, não distinguem o acúmulo de gordura entre os compartimentos

visceral e subcutâneo. A medida da circunferência da cintura é de simples execução nos consultórios médicos, não agrega custos à avaliação clínica inicial e adiciona informação em relação à medida do peso corporal ou do IMC isolados. No entanto, a medida direta da GVA, isolando-a da gordura subcutânea e da musculatura abdominal, mostrou ser marcador mais fidedigno do risco cardiovascular [80].

A ultrassonografia abdominal é uma das ferramentas utilizadas para a medida da GVA e da GSA. A GSA é determinada pela distância entre a pele e a face externa do músculo reto abdominal e a GVA é definida pela distância entre a face interna do mesmo músculo e a parede anterior da aorta. Essa metodologia apresenta boa correlação com a TC quando utilizada para a estimativa de gordura visceral ($r = 0,71$). Entretanto as medidas da gordura subcutânea apresentam correlação fraca com a TC ($r = 0,33$) [81]. A ressonância magnética também pode ser utilizada para avaliação da GVA e GSA demonstrando boa reprodutibilidade e com a vantagem sobre a TC de não utilizar a radiação ionizante. Porém os custos são superiores aos outros métodos [53]. A medida da GVA pela TC é considerada a técnica mais acurada e reprodutível, sendo considerada padrão ouro na avaliação da GVA [53;82].

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Principal

Este estudo teve como objetivo principal investigar se o acúmulo de adiposidade visceral abdominal medido pela TCMD está relacionado ao diagnóstico de DAC avaliada pela ATC.

2.2. Objetivos secundários

Os objetivos secundários deste estudo consistiam em:

A - Avaliar a relação entre a adiposidade visceral abdominal e o diagnóstico de DAC obstrutiva, definida pela presença de estenoses coronárias com redução do diâmetro luminal ≥ 50%.

B - Avaliar a relação entre a adiposidade visceral abdominal e o diagnóstico de DAC definida pela identificação de calcificação das artérias coronárias por meio do escore de cálcio. Adicionalmente, relacionar a adiposidade visceral com a presença de calcificação coronária em diferentes graus de severidade.

C - Avaliar se a adiposidade visceral medida em diferentes topografias abdominais apresenta impacto distinto em relação à DAC. Para avaliar essa hipótese foram realizadas medidas de adiposidade abdominal na topografia da cicatriz umbilical e no abdômen superior em topografia do fígado.

D - Avaliar as relações entre a adiposidade visceral e os diversos fatores de risco estabelecidos de DAC, tanto da história clínica quanto do exame físico e avaliação laboratorial bioquímica.

3. METODOLOGIA

3.1. População estudada

Durante o período de julho de 2007 a fevereiro de 2008 foram estudados 125 indivíduos. A coleta de dados foi feita de maneira prospectiva e transversal. Participaram do estudo 71 (56,8%) homens e 54 (43,2%) mulheres e a idade média dos participantes foi de 56,5 anos.

3.1.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo indivíduos encaminhados ao Serviço de Radiologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP) para a realização de ATC por suspeita clínica de DAC. A indicação dos exames era previamente definida pelos médicos assistentes dos participantes e baseada nos fatores de risco, história clínica ou exames não invasivos.

As indicações para a realização dos exames foram: avaliação de dor torácica em 32 indivíduos (25,6%), confirmação do resultado de testes funcionais alterados em 33 participantes (19,2% apresentando teste ergométrico alterado e 7,2% com cintilografia miocárdica alterada) e 60

indivíduos (48%) eram assintomáticos e realizavam o exame por motivo de revisão cardiológica.

3.1.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo indivíduos com diagnóstico prévio de doença coronária, definida pela identificação de estenoses coronárias diagnosticadas por meio de angiografia invasiva ou não invasiva (ACI ou ATC prévios), assim como revascularização coronária percutânea ou cirúrgica prévias e pela história de infarto agudo do miocárdio anteriormente.

O recrutamento dos participantes foi realizado no dia anterior ao exame. Mediante pesquisa na agenda de exames do dia subsequente, os indivíduos programados para realizar ATC eram contatados por meio de ligação telefônica e indagados sobre a presença dos critérios de exclusão do estudo. Uma vez identificado como elegível ao estudo, a apresentação do estudo era feita e solicitado jejum de 12 horas para aqueles que demonstrassem interesse em participar. No dia do exame, o estudo era novamente apresentado, potenciais dúvidas esclarecidas e confirmada a realização do jejum previamente solicitado. A inclusão no estudo ocorreu de forma voluntária, e foi obtida a assinatura de termo de consentimento informado previamente revisado e aprovado pelos comitês de ética institucionais (Anexo I).

3.2. Avaliação clínica: fatores de risco cardiovasculares

Inicialmente era realizada entrevista pelo médico pesquisador, com o preenchimento de um questionário para investigação dos diversos fatores de risco para doença cardiovascular.

A seguir, o médico pesquisador realizava o exame físico para aferição da pressão arterial sistêmica e realização das medidas antropométricas. A medida da estatura foi realizada com o participante descalço, em posição ereta e determinada em centímetros (cm). A medida do peso corporal total, em quilogramas (Kg), foi efetuada com o participante descalço, entretanto permanecendo vestido com a roupa leve. O IMC, em Kg/m^2, foi calculado por meio da fórmula: $peso/(altura)^2$ e foi utilizado no estudo como forma de estimativa da adiposidade corporal total.

A medida da circunferência abdominal (cintura) era realizada com fita métrica e considerados os valores a cada 0,1cm. A aferição se dava após expiração normal, com os braços junto ao corpo em local equidistante da borda inferior da última costela e borda superior da crista ilíaca. Os valores da circunferência do quadril (quadril) obedeceram as mesmas regras, sendo aferida a maior circunferência obtida na região das nádegas. A relação entre as medidas da cintura e do quadril (relação C/Q) era obtida pela divisão simples dos valores dessas circunferências. Todas as medidas antropométricas foram

realizadas conforme os padrões internacionais [36;83;84], sendo coletadas pelo mesmo pesquisador. As medidas da cintura, quadril e da relação C/Q foram realizadas para estimativa de adiposidade visceral abdominal.

3.3. Avaliação laboratorial bioquímica

Após a etapa de entrevista e exame físico, os participantes eram encaminhados à equipe de enfermagem para a realização de uma punção venosa periférica (*Abocath*™ de número 18-22), localizada preferencialmente na fossa antecubital do membro superior direito. Esse acesso venoso tinha a finalidade principal de injeção do contraste iodado necessário para a realização da angiografia. Logo após a punção venosa, e imediatamente antes da injeção de qualquer substância para a manutenção da permeabilidade do cateter, era realizada coleta de amostras de sangue com cinco mililitros e enviadas para o laboratório de análises clínicas da instituição (InCor – HCFMUSP). Foram determinadas as dosagens de glicemia, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicerídeos e creatinina das amostras coletadas em mg/dl conforme as normativas internacionais [85].

A presença de síndrome metabólica foi determinada pelos critérios da *International Diabetes Federation* que considera obrigatória a presença de adiposidade abdominal aumentada na definição do diagnóstico (Tabela 1) [86]. O

risco de eventos cardiovasculares em 10 anos foi determinado através do escore de Framingham (Tabelas 2-4) [87].

Tabela 1. Definição de síndrome metabólica pela *International Diabetes Federation*

Obesidade Central:
Circunferência da cintura > 94 cm para homens e > 80 cm para mulheres
MAIS DOIS dos seguintes itens:
A- Triglicerídeos elevados:
>150 mg/dl ou
Tratamento específico para esse distúrbio lipêmico
B- Colesterol HDL reduzido:
< 40 mg/dl em homens ou
< 50 mg/dl em mulheres ou
Tratamento específico para esse distúrbio lipêmico
C- Elevação da Pressão arterial (PA):
PA Sistólica >130 mm/Hg ou
PA Diastólica >85 mm/Hg ou
Tratamento de HAS prévia
D- Glicemia de jejum elevada:
Glicose > 100 mg/dl ou
Diagnóstico prévio de DM

HDL - High density lipoprotein, LDL - Low density lipoprotein, PA - pressão arterial

Tabela 2. Critérios de pontuação para o escore de Framingham em mulheres

Pontos	Idade (anos)	Colesterol HDL (mg/dl)	Colesterol total (mg/dl)	PAS não tratada (mm/Hg)	PAS tratada (mm/Hg)	Tabagismo	Diabete Melito
-3				<120			
-2		60+					
-1		50-59			<120		
0	30-34	45-49	<160	120-129		Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Sim	
4	40-44		240-279	150-159			Sim
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						

HDL - High density lipoprotein, PAS - pressão arterial sistólica

Tabela 3. Critérios de pontuação para o escore de Framingham em homens

Pontos	Idade (anos)	Colesterol HDL (mg/dl)	Colesterol total (mg/dl)	PAS não tratada (mm/Hg)	PAS tratada (mm/Hg)	Tabagismo	Diabete Melito
-2		60+		<120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	<160	120-129	<120	Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		Sim
4			280+		140-159	Sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						

HDL - High density lipoprotein, PAS - pressão arterial sistólica

Tabela 4. Risco de Framingham em homens e mulheres

Risco Framingham em mulheres		Risco Framingham em homens	
Pontos	risco, %*	Pontos	risco, %*
≤ - 2	< 1	≤ - 3	< 1
-1	1,0	-2	1,1
0	1,2	-1	1,4
1	1,5	0	1,6
2	1,7	1	1,9
3	2,0	2	2,3
4	2,4	3	2,8
5	2,8	4	3,3
6	3,3	5	3,9
7	3,9	6	4,7
8	4,5	7	5,6
9	5,3	8	6,7
10	6,3	9	7,9
11	7,3	10	9,4
12	8,6	11	11,2
13	10,0	12	13,2
14	11,7	13	15,6
15	13,7	14	18,4
16	15,9	15	21,6
17	18,5	16	25,3
18	21,5	17	29,4
19	24,8	18+	>30
20	28,5		
21+	> 30		

* risco de eventos cardiovasculares em 10 anos

3.4. Medidas de adiposidade pela tomografia computadorizada

3.4.1. Aquisição das imagens abdominais

Após o preenchimento do questionário, exame físico e punção venosa, o participante era encaminhado para a realização dos exames de imagem. Todos os exames de TCMD foram realizados em aparelhos de 64 colunas de detectores (*Aquilion64™ - Toshiba™ Medical Systems Corporation*, Otawara, Japão) no Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP). Os pacientes foram orientados quanto aos detalhes do exame e posicionados na mesa da TCMD em posição de decúbito dorsal, na posição cabeça à frente, discretamente deslocados para direita, mantendo o coração no centro do foco de raios-X. Os braços do paciente foram posicionados acima da cabeça. Todos os pacientes receberam monitorização eletrocardiográfica para sincronização com a aquisição da imagem e seguimento da frequência cardíaca durante os exames cardiológicos que se sucederiam.

As imagens utilizadas para a medida da gordura visceral foram adquiridas através TCMD sem contraste. Inicialmente, obtínhamos a chamada imagem localizatória, incluindo toda a extensão do tórax e abdômen. Imagens axiais foram realizadas, durante pausa inspiratória, no espaço intervertebral entre a quarta e quinta vértebras lombares (L4-L5), visualmente determinada

com base nesta primeira imagem. Os parâmetros de aquisição utilizados foram voltagem do tubo de 120 kV, corrente do tubo de 200 mA, colimação dos detectores de 64 por 0,5 mm e reconstrução com cortes tomográficos de 10 mm de espessura, seguindo modelos previamente descritos na literatura [53;88]. A localização dessas imagens coincide com a topografia da cicatriz umbilical e é muito próxima da localização onde é realizada a medida da circunferência abdominal.

Com o intuito de esclarecer se existem locais onde a GVA apresenta diferente comportamento metabólico e, consequentemente, diferença na relação com a DAC, foram adquiridas imagens no espaço intervertebral entre a primeira vértebra lombar e a décima segunda vértebra torácica (L1-T12). Foram utilizados os mesmos parâmetros previamente descritos. A razão dessa imagem adicional foi avaliar a gordura hepática e compará-la aos sítios de mensuração habitual da GVA.

3.4.2. Interpretação das imagens abdominais

A quantificação da adiposidade nas imagens adquiridas foi feita por meio da medida da área de gordura (cm^2) contida em diferentes compartimentos abdominais. As imagens obtidas nas topografias descritas foram interpretadas no *software* de edição de imagens comercialmente disponível como componente do tomógrafo previamente citado.

Uma vez que a cavidade abdominal é preenchida por diversas estruturas e órgãos, e muitas vezes a gordura não pode ser separada visualmente dessas, foi necessário edição das imagens para isolamento da gordura. A atenuação da gordura, padronizada por estudos anteriores, está entre -190 e -30 unidades Hounsfield [53;80;88]. Sendo assim, o perímetro do compartimento abdominal em estudo foi manualmente delimitado e o *software* mensurava exclusivamente a área das estruturas incluídas nessa faixa de atenuação atribuída à gordura.

As medidas de adiposidade realizadas na topografia de L4-L5 foram as áreas de gordura do compartimento intra-abdominal e subcutânea. Para a medida da gordura do compartimento intra-abdominal (GVA), delimitou-se o perímetro da face interna da musculatura abdominal, excluindo a coluna vertebral (Figura 1).

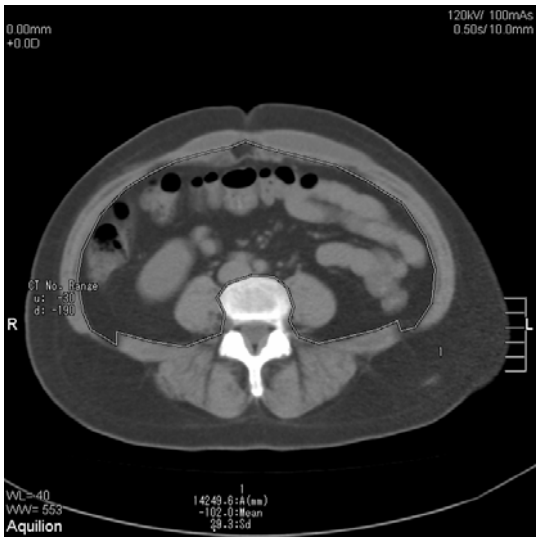


Figura 1. Medida da área de gordura visceral abdominal em L4-L5

A medida da gordura no compartimento subcutâneo foi definida da seguinte maneira: inicialmente mediu-se a área de gordura do compartimento intra-abdominal somado à musculatura abdominal e a coluna vertebral definindo o limite desse compartimento como a face externa da musculatura abdominal. Nessa primeira medida apenas o tecido subcutâneo e a pele foram excluídos (Figura 2A). O segundo passo foi obter a medida da área total de gordura na topografia L4-L5 (Figura 2B). A gordura abdominal subcutânea foi definida pela subtração das áreas de gordura total pela área das demais estruturas encontradas nessa topografia.

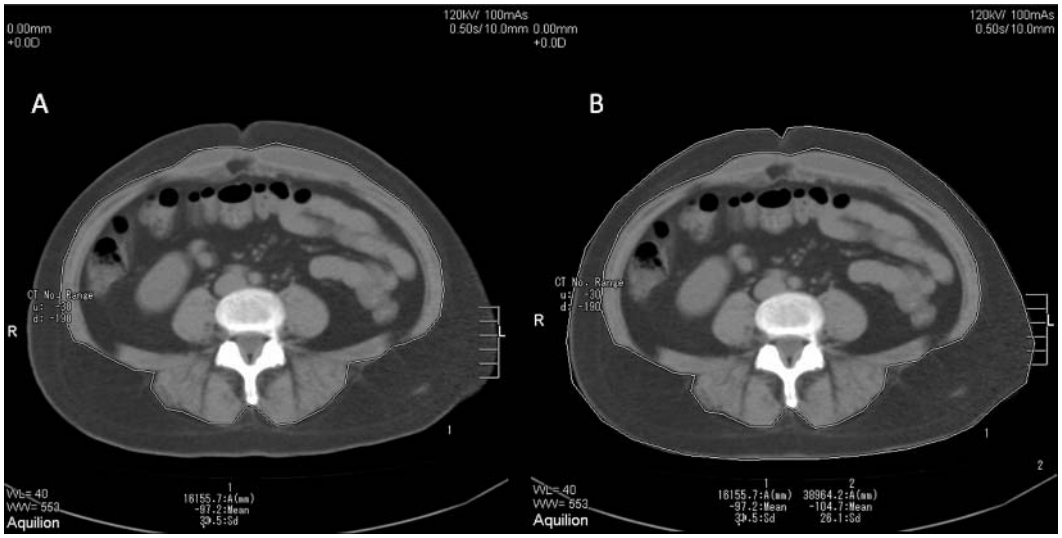


Figura 2. Medida da área da gordura subcutânea abdominal em L4-L5. **A)** Medida da área da gordura dos compartimentos intra-abdominal somado à musculatura da parede abdominal; **B)** Medida descrita anteriormente e a medida da área de gordura abdominal total. A medida da gordura subcutânea é definida pela subtração das medidas 1 e 2 na figura

Na topografia de L1-T12 foi realizada a medida da área de gordura intra-abdominal, delimitando-se o perímetro interno à musculatura abdominal e espaço pleural quando existente. O cálculo da área de gordura obedecia aos mesmos critérios descritos para a avaliação na topografia de L4-L5. Adicionalmente à medida da área de gordura nessa topografia, a relação das atenuações entre o fígado e o baço (LSAR – *liver spleen attenuation ratio*) foi definida com o objetivo de evidenciar esteatose hepática. Uma região de interesse medindo 2,0 x 2,0 cm era posicionada no fígado e outra no baço e as atenuações médias eram determinadas. O próximo procedimento era a divisão entre a média de densidade encontrada no fígado pela encontrada no baço [56]. Como a atenuação da gordura é menor do que a dos tecidos hepáticos e esplênicos normais, valores elevados dessa relação são indicativos de normalidade, enquanto valores reduzidos dessa relação apontam para a esteatose hepática. Essa avaliação de esteatose hepática foi executada em 111 dos 125 participantes, pois as imagens foram realizadas obrigatoriamente entre L1-T12 e devido à variações anatômicas e constitucionais o baço não foi visualizado nessa topografia em 14 participantes (Figura 3).

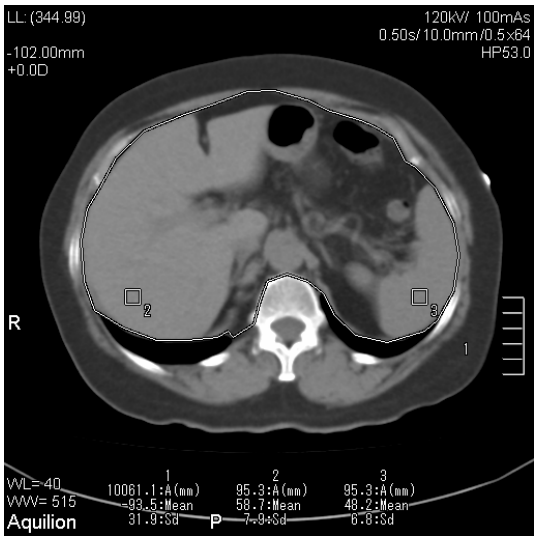


Figura 3. **1)** Medida da área de gordura intra-abdominal; **2)** Medida da atenuação hepática; **3)** Medida da atenuação do baço

A supervisão e orientação durante a aquisição das imagens, assim como a delimitação dos compartimentos e o cálculo das áreas de gordura foram conduzidas pelo mesmo pesquisador.

3.5. Avaliação de doença coronária por TCMD

Na sequência do estudo, os participantes foram submetidos a dois exames para a avaliação de doença coronária. A identificação de calcificações nas artérias coronárias epicárdicas foi pesquisada pelo escore de cálcio e a avaliação luminal dessas artérias foi contemplada pela ATC. Os exames cardíacos foram realizados imediatamente após a aquisição das imagens

abdominais para as medidas de adiposidade. Seguindo o protocolo de aquisição de imagens da instituição, primeiramente realizou-se o escore de cálcio e, posteriormente, a ATC.

3.5.1. Escore de cálcio utilizando a TCMD

3.5.1.1. Aquisição do escore de cálcio

Os participantes, previamente posicionados na mesa de exame do tomógrafo e com monitorização eletrocardiográfica, eram então submetidos à TCMD para avaliação do escore de cálcio. O planejamento utilizado para a aquisição do escore de cálcio incluía uma janela de varredura, visualmente estabelecida com base na primeira imagem localizatória, com cobertura desde a bifurcação da traquéia até a completa inclusão da silhueta cardíaca no nível do diafragma.

As imagens para a determinação do escore de cálcio foram adquiridas antes da injeção do contraste iodado, por meio de aquisição prospectiva e sincronizada com o eletrocardiograma. Os parâmetros de aquisição foram uma velocidade de rotação do tubo de 0.4 s, voltagem do tubo de 120 kV, e corrente do tubo de 300 mA, obtendo imagens axiais com espessura de 3,0 mm e cobrindo toda a área cardíaca. As imagens foram adquiridas durante a diástole do ciclo cardíaco, definida pelo intervalo entre as ondas R do eletrocardiograma e ajustadas pela frequência cardíaca do participante, segundo a Tabela 5. A

aquisição do escore de cálcio foi realizada durante pausa inspiratória de aproximadamente 15s, para minimizar artefatos de movimento. Os parâmetros técnicos descritos acima são concordantes com protocolos já validados [19;31;89].

Tabela 5. Frequência Cardíaca e % do intervalo RR para o ECC

FC (bpm)	% do intervalo RR
50	79
60	75
70	71
80	67
90	63

FC – Frequência Cardíaca, RR – intervalo entre as ondas R do eletrocardiograma

3.5.1.2. Interpretação do escore de cálcio

As imagens foram reconstruídas e enviadas para a estação de trabalho comercialmente disponível (*Vitrea*™2, versão 3,5 - *Vital Images Inc*, Plymouth, MN, EUA). Dois médicos com experiência de pelo menos um ano na interpretação de tomografias cardíacas analisaram os exames. Em caso de discordância dos resultados, um terceiro médico com experiência de mais de 7 anos na interpretação de tomografias cardíacas avaliava o exame e definia o resultado final. O resultado por consenso foi utilizado para a análise do estudo. Os médicos envolvidos na interpretação dos exames eram cardiologistas e

radiologistas, desconheciam completamente os dados clínicos dos participantes e avaliaram os exames de maneira independente.

As calcificações coronárias foram definidas como placas com pelo menos 3 *pixels* contíguos com atenuação igual ou superior a 130 unidades Hounsfield. Essas imagens são destacadas pelo *software* em cor diferenciada e o examinador seleciona as imagens que correspondem às placas coronárias (Figura 4). A quantificação do escore de cálcio de cada coronária foi aferido separadamente e o escore de cálcio total foi definido pela soma de cada uma das artérias coronárias de acordo com o protocolo de Agatston [89;90].

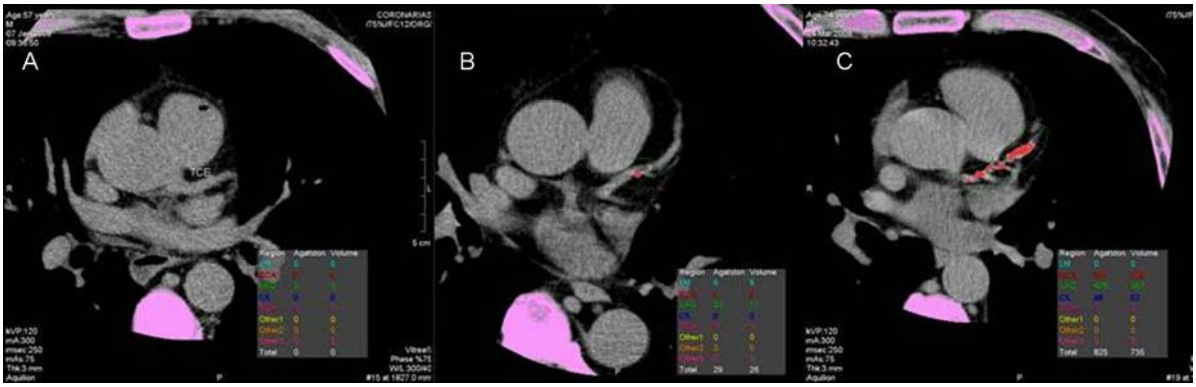


Figura 4. **A**) Exemplo do escore de cálcio de zero, **B**) Escore de cálcio com valores baixos e **C**) Escore de cálcio elevado. Imagens demonstrando calcificação no território da artéria descendente anterior (em vermelho). Estruturas com atenuação superior a 130 unidades Hounsfield identificadas em cor rosa

O escore de cálcio foi analisado de duas maneiras distintas. Inicialmente foram selecionados dois grupos: 1. indivíduos com escore de cálcio negativo

(escore de cálcio zero) e indivíduos com escore de cálcio positivo (qualquer valor de escore de cálcio maior que zero). No grupo com escore de cálcio negativo foram incluídos 60 indivíduos (48% da amostra) e 65 com escore positivo e 2. indivíduos com escore de cálcio menor ou igual a 100 (95 indivíduos) e aqueles com valores maiores que 100 (considerados como integrantes de uma faixa de risco cardiovascular mais elevada) [91].

3.5.2. Angiografia coronária por TCMD

3.5.2.1. Aquisição da angiografia coronária

Após a aquisição do escore de cálcio, as imagens axiais do tórax eram analisadas e programavam-se os limites superiores e inferiores da aquisição da angiografia coronária. O limite superior era definido entre 9 e 15 mm cranialmente à última imagem contendo segmento coronário e o limite inferior seguia a mesma regra no sentido caudal.

Simultaneamente à programação da aquisição, os participantes eram avaliados quanto à frequência cardíaca. Aqueles que apresentassem frequências acima de 70 batimentos por minuto durante pausa respiratória recebiam beta-bloqueador endovenoso (metoprolol) em doses progressivas até atingirem a frequência cardíaca de 60 batimentos por minuto ou até a dose máxima de 15mg. Todos os participantes que não apresentassem contra-

indicação para o uso de nitrato (uso recente de inibidores da fosfodiesterase ou hipotensão) recebiam um comprimido de dinitrato de isossorbida 5mg sublingual imediatamente antes do início da aquisição das imagens.

Uma vez planejada a aquisição da angiografia e ajustados os parâmetros de aquisição (Tabela 6), prescreveu-se uma imagem axial no nível da bifurcação do tronco da artéria pulmonar para monitorização do bolus de contraste. Uma região de interesse (*Sure Start*™, *Toshiba Medical Systems Corporation*, Otawara, Japão) era posicionada na aorta descendente e programada para identificar a elevação da atenuação média nessa região e iniciar automaticamente a aquisição da angiografia quando a densidade na região de interesse atingisse 150 unidades Hounsfield.

A seguir, uma injeção de 80 a 110 ml de contraste iodado a uma concentração de 300 mg/ml (Henetix 300 – Laboratório Guerbet - Rio de Janeiro - RJ) era administrado por meio de bomba injetora (*Stellant*™ - *Medrad*, Indianola, PA, EUA) através do acesso venoso periférico a uma velocidade inicial de 5 - 6 ml/s, seguido por infusão de 40 ml de solução fisiológica infundidos a 4 ml/s.

Para determinação do momento com maior concentração de contraste na aorta ascendente e coronária, realizamos o procedimento chamado de *bolus tracking*. Dessa maneira, imagens axiais sucessivas da aorta ascendente na localização previamente definida eram adquiridas após o início da infusão

venosa do contraste. No momento em que atenuação na aorta descendente atingia o limiar pré-determinado de 150 unidades Hounsfield, o participante era instruído a realizar uma manobra de pausa inspiratória, com duração média de 15 segundos, durante a qual a imagem helicoidal da angiografia era adquirida sincronizada com o traçado eletrocardiográfico. Nenhum participante apresentou qualquer complicação em decorrência dos exames realizados neste estudo.

Tabela 6. Parâmetros de aquisição da angiografia coronária por TCMD

	TCMD 64
Velocidade de rotação (ms)	400
Colimação	64x0,5
Pitch	0,2 a 0,225
kV	120
mA	300-500
Campo de Visão (mm)	320
Matriz	512x512
Espessura de corte adquirida (mm)	0,5
Espessura de corte reconstruída (mm)	0,3
Resolução espacial (mm)	0,35x0,35x0,35
Resolução temporal (ms)	200/62,5

kV – Kilovoltagem, mA – miliamperagem do tubo de raio-X.

3.5.2.2. Interpretação da Angiografia coronária

As imagens geradas pelo método retrospectivo de sincronização pelo eletrocardiograma permitem a obtenção da informação volumétrica em qualquer fase do ciclo cardíaco. Assim, podemos gerar reconstruções de todos os segmentos do coração em diferentes fases do ciclo cardíaco e identificarmos as fases onde visualizamos as artérias coronárias com maior nitidez.

Após o término da aquisição das imagens da angiografia escolhia-se uma imagem axial que permitisse a visualização das artérias coronárias epicárdicas. Nesta localização, avaliava-se 20 fases do ciclo cardíaco para permitir a escolha da fase em que cada coronária apresentasse a menor movimentação e, consequentemente, melhor nitidez de imagem. Uma vez definidas as fases do ciclo cardíaco com melhor qualidade das imagens, todo o bloco de imagens era reconstruído nesse mesmo momento do ciclo para posterior interpretação do exame. Em geral, as imagens reconstruídas durante a diástole máxima (aproximadamente 65-75% do intervalo entre as ondas R do eletrocardiograma) apresentam a menor movimentação e são escolhidas para a reconstrução e interpretação do exame. No entanto, alguns casos necessitaram de cuidados especiais na escolha das imagens para a reconstrução.

As artérias coronárias foram avaliadas quanto à presença de diferentes graus de estenose segundo a redução de diâmetro luminal e codificadas conforme o critério a seguir:

0- ausência de placas coronárias (angiografia normal) (Figura 5);

1- presença de placas coronárias ocasionando estenose inferior a 50% do diâmetro luminal da coronária (estenose não significativa) (Figura 6);

2- presença de placas coronárias ocasionando estenose igual ou superior a 50% do diâmetro luminal da coronária (estenose significativa) (Figura 7);

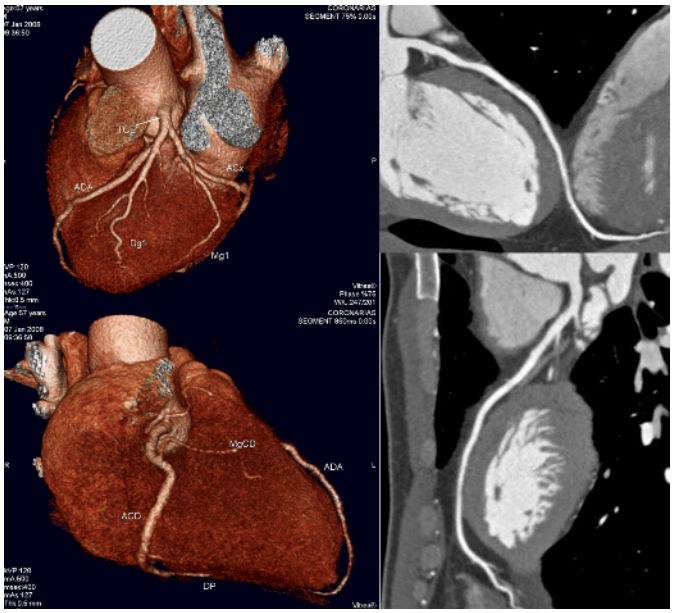


Figura 5. Representação de angiografia coronária normal. À esquerda, vemos as reconstruções tridimensionais e, à direita, as reconstruções multiplanares bidimensionais

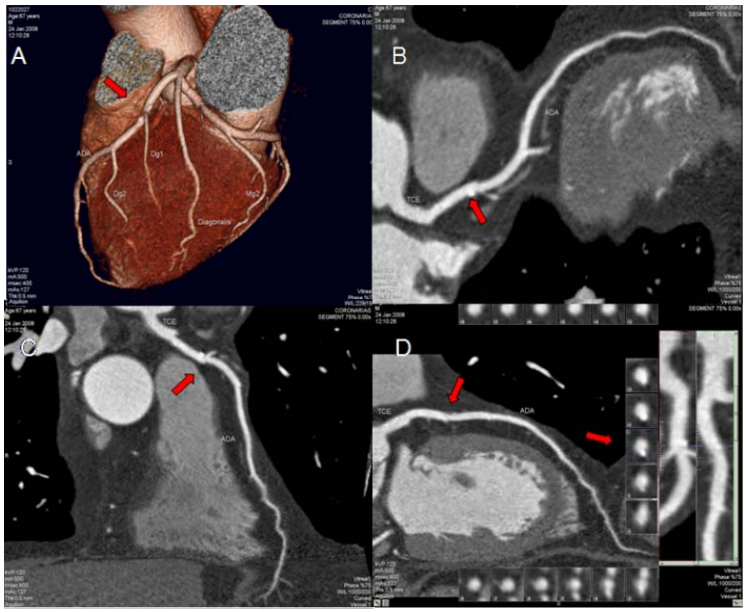


Figura 6. Representação de angiografia coronária com evidência de placa aterosclerótica (setas vermelhas) sem ocasionar estenose significativa em território de artéria descendente anterior

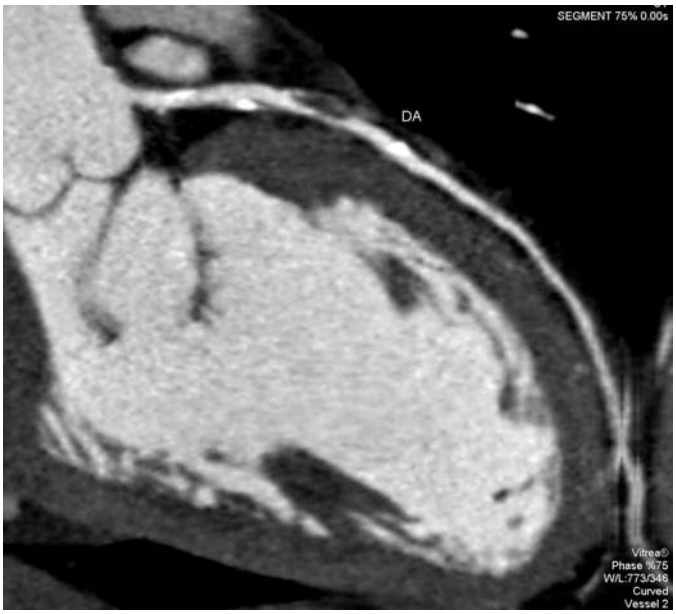


Figura 7. Representação de angiografia coronária com evidência de placa aterosclerótica ocasionando estenose significativa em território de artéria descendente anterior

As artérias coronárias foram separadas em 15 segmentos conforme a classificação da *American Heart Association* [92] e cada um desses segmentos foram avaliados separadamente. O diagnóstico final era definido pelo maior escore encontrado nos 15 segmentos (Figura 8). Os segmentos definidos como não avaliáveis, pela presença de artefatos comprometendo a acurácia diagnóstica, foram excluídos da interpretação e o diagnóstico definido baseado nos demais segmentos coronários do participante. Os mesmos dois observadores que interpretaram os exames de escore de cálcio interpretaram de maneira independente as angiografias. Em caso de discordância entre esses pesquisadores os exames eram avaliados pelo terceiro examinador com maior experiência e definia-se grau da obstrução.

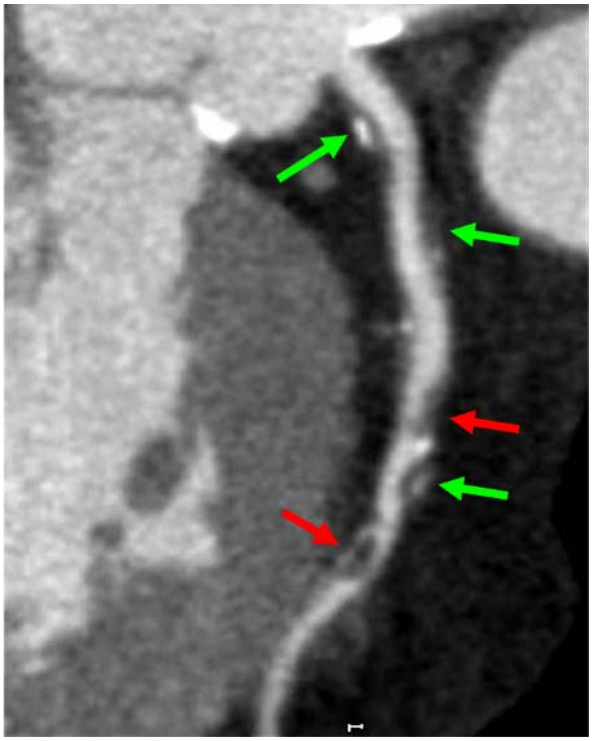


Figura 8. Representação de angiografia coronária com evidência de várias placas com diferentes graus de estenoses. As setas verdes indicam placas ocasionado estenoses não significativas e as setas vermelhas indicam placas ocasionando estenoses significativas. Participante classificado portador de DAC significativa

A análise das artérias coronárias foi realizada na mesma estação de trabalho utilizada na interpretação dos escores de cálcio, utilizando as ferramentas disponíveis como a reformatação multiplanar, a projeção de intensidade máxima e a reformatação planar curva. Cada examinador teve a liberdade de utilizar as ferramentas que julgasse mais oportunas na definição do seu diagnóstico (Figura 8).

Nenhum individuo foi excluído do estudo por apresentar exames com qualidade de imagem comprometida, nem foi necessário reconvocação para a repetição de exames. Aqueles exames com artefatos que pudessem comprometer o diagnóstico eram reconstruídos em diversas fases até que o médico examinador julgasse que as imagens permitissem o diagnóstico.

3.6. Análise estatística

O tamanho da amostra utilizada neste estudo foi definido para demonstrarmos, por meio da MDCT, uma associação entre o acúmulo de gordura visceral e o diagnóstico de DAC. Assumimos um erro tipo I ou alfa igual a 5% ($p < 0,05$ - bicaudado), um erro tipo II ou beta igual a 20% (poder da amostra = 80%) e diferença mínima esperada entre os grupos com e sem DAC de 30 cm^2 de área de gordura. O tamanho amostral mínimo obtido com esses parâmetros foi de 58 participantes.

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis contínuas, esta análise foi feita por meio da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias, desvio padrão (DP) e mediana. As variáveis categóricas foram analisadas e calcularam-se as frequências absolutas e relativas. A análise da distribuição das variáveis quanto à normalidade foi realizada utilizando o teste de Kolmogorov-Smirmov.

Para a comparação de médias de dois grupos foi utilizado o teste t de Student, quando a suposição de normalidade foi rejeitada foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. O teste de homogeneidade entre as proporções foi realizado utilizando o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher (quando ocorreram frequências esperadas menores que 5). A correlação entre variáveis foi analisada por meio do coeficiente de correlação de Spearman [(93)].

Foi analisada a variabilidade inter-observador para avaliação visual da presença de placas coronárias pela TCMD entre dois observadores. Utilizou-se o teste Kappa para esta avaliação de concordância.

A análise da associação entre o diagnóstico de DAC, tanto pelo escore de cálcio como pela ATC, e os parâmetros clínicos e tomográficos de adiposidade com obtenção de pontos de corte, foi realizada utilizando o modelo de regressão logística univariada com a curva ROC e os índices de eficiência (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia). Para o estudo multivariado foi utilizado o modelo de regressão logística com processo de seleção *stepwise* [(94)].

Com o objetivo de avaliar a contribuição de cada medida tomográfica de adiposidade individualmente em relação ao diagnóstico de DAC, modelos multivariados foram realizados incluindo os tradicionais fatores de risco, medidas clínicas de adiposidade e cada uma das variáveis tomográficas de adiposidade isoladamente.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%. Os testes estatísticos realizados neste estudo foram realizados utilizando *software* específico para cálculos estatísticos (SPSS for Windows, versão 15.0, SPSS inc., Chicago IL, EUA e SAS, versão 9.1, SAS Institute, Cary NC, EUA).

4. RESULTADOS

4.1. Características dos participantes

A idade média dos participantes foi de 56,5 anos. Entre os homens, a idade média foi de 53 ± 12 anos e entre as mulheres foi de 61 ± 10 (p<0,01). As características da história clínica dos participantes estão expostas na tabela 7.

Tabela 7. Características da história clínica dos 125 participantes

	Número de participantes (*n*=125)
Tratamento atual com anti-hipertensivos, *n* (%)	73 (58,4)
Tratamento atual com estatinas, *n* (%)	61 (48,8)
Tratamento atual para Diabete Melito, *n* (%)	16 (12,8)
História familiar de doença cardiovascular, *n* (%)	32 (25,6)
Tabagismo atual, *n* (%)	13 (10,4)
Sedentarismo, *n* (%)	102 (81,6)

Segundo os critérios do escore de Framingham, o risco de eventos cardiovasculares em 10 anos foi de 7,4% na média da amostra, sendo de 5,5% entre as mulheres e de 8,8% entre os homens (*p*<0,001). A síndrome metabólica foi identificada em 82 (66%) participantes. Os valores de creatinina foram maiores entre os homens com média de 1,0 (±0,16) (p<0,01). As características dos participantes quanto às medidas de adiposidade e perfil metabólico estão expostas na tabela 8.

Tabela 8. Medidas de adiposidade e perfil metabólico discriminados pelo sexo

	Mulheres (*n*= 71)	Homens (*n*= 54)	Total (*n*=125)	*P*
Medidas antropométricas				
Peso (Kg)	72,6 (15,3)	83,5 (13,6)	78,8 (15,2)	<0,01
IMC (Kg/m^2)	29,7 (5,35)	28,4 (4,25)	28,9 (4,7)	0,12
Cintura (cm)	96,1 (12,3)	100 (11,1)	98,3 (11,7)	0,06
Quadril (cm)	103,2 (11,9)	96,7 (9,9)	99,5 (11,2)	0,001
Relação cintura/quadril	1 (0,072)	0,98 (0,077)	0,98 (0,07)	0,167
Medidas pela TCMD				
GVA L4-L5 (cm^2)	145,44 (58,1)	183,8 (81,02)	167,22 (74,21)	0,006
GVA L1-T12 (cm^2)	97,84 (56,23)	191,83 (91,84)	151,23 (91,1)	<0,001
GSC (cm^2)	313,6 (108,79)	247,87 (94,02)	276,26 (105,44)	<0,001
LSAR	1,03 (0,33)	1,11 (0,42)	1,08 (0,38)	0,65
Perfil metabólico				
Glicose (mg/dl)	99 (27,5)	103 (30,6)	101,7 (29,2)	0,45
Colesterol total (mg/dl)	228 (83,3)	204 (58,6)	214,3 (71)	0,68
Colesterol LDL (mg/dl)	152 (79,3)	127 (50,8)	137,6 (65,2)	0,3
Colesterol HDL (mg/dl)	50 (8,9)	43 (10,9)	45,98 (10,6)	<0,01
Triglicerídeos (mg/dl)	127 (57,7)	177 (150,2)	155,5 (121,5)	0,13

Valores expressos em médias (desvio padrão).
IMC - Índice de massa corporal**,** GVA L4-L5 – gordura visceral abdominal no nível L4-L5, GSA - gordura subcutânea abdominal no nível L4-L5, GVA L1-T12 - gordura visceral abdominal no nível GVA L1-T12, LSAR – relação da atenuação do fígado e do baço, HDL - High density lipoprotein, LDL - Low density lipoprotein.

A correlação entre as variáveis antropométricas e da TCMD estão expostas na tabela 9. A medida da cintura mostrou-se melhor correlacionada com as medidas tomográficas representativas de adiposidade visceral do que com o IMC, a medida do quadril e a relação C/Q. Entre as medidas avaliadas, aquelas que melhor se correlacionaram foram as medidas do quadril com a GSA pela TCMD com r= 0,79 (p<0,001).

Tabela 9. Correlação entre as medidas de adiposidade

	GVA L4-L5 (cm^2)	GSA (cm^2)	GVA L1-T12 (cm^2)	LSAR†
IMC (Kg/m^2)	0,60**	0,73**	0,47**	- 0,21*
Cintura (cm)	0,74**	0,63**	0,66**	- 0,28*
Quadril (cm)	0,48**	0,79**	0,32**	- 0,07
Relação C/Q	0,43**	- 0,13	0,57**	- 0,32**

Valores expressos em coeficientes de correlação de *Spearman*
† LSAR medido em 111 indivíduos.
*p<0,05, **p<0,001.
GVA L4-L5 – gordura visceral abdominal no nível L4-L5, GSA - gordura subcutânea abdominal no nível L4-L5, GVA L1-T12 - gordura visceral abdominal no nível GVA L1-T12, LSAR – relação da atenuação do fígado e do baço, IMC – índice de massa corpórea, Relação C/Q – relação da medida das circunferências da cintura e do quadril.

As medidas de adiposidade realizadas pela TCMD apresentaram correlação entre si. A GVA L4-L5 foi correlacionada tanto com a GVA L1-T12 (r=0,66, p=0,001) quanto com a LSAR (r=-0,45, p=0,001). A GVA L1-T12 e a LSAR também apresentaram correlação inversa (r=-0,39, p=0,001). A medida de adiposidade subcutânea (GSA) apresentou correlação fraca com as medidas

de adiposidade visceral (0,23 para GVA L4-L5, p= 0,01, 0,21 para GVA L1-T12, p=0,018), exceto LSAR, que não apresentou correlação com a GSA.

4.2. Escore de cálcio

Os escores de cálcio encontrados apresentaram valores médios de 246 com mediana da amostra de 3. Entre os indivíduos com escore de cálcio positivo, a mediana foi de 83. Treze indivíduos (10,4%) apresentaram valores de escore de cálcio entre 101 e 400 e dezessete indivíduos (13,6%) apresentaram valores de escore de cálcio superiores a 400 (tabela 10).

Tabela 10. Valores de escore de cálcio discriminados por coronárias

	Média	Desvio padrão
TCE	6,7	25,4
ADA	116,7	447,4
ACx	44	217,7
ACD	78,6	492
Total	246	1115

TCE - tronco da coronária esquerda, ADA - artéria descendente anterior, ACx - artéria circunflexa, ACD - artéria coronária direita.

4.2.1. Relação do escore de cálcio com as variáveis clínicas

Os indivíduos com escore de cálcio positivo apresentaram idade superior à dos com escore negativo (59,5 ± 11,9 *versus* 53,4 ± 11,1, p=0,003). Da mesma forma, o risco de eventos cardiovasculares em 10 anos estimado pelo escore de Framingham foi superior entre aqueles com escore de cálcio positivo (9% comparado com 6% entre os com escore negativo, p<0,001).

Do ponto de vista metabólico, a frequência de dislipidemia foi superior entre aqueles com escore de cálcio positivo, presente em 78,5% dos indivíduos do grupo e 60% entre aqueles com escore de cálcio negativo (p=0,025). Os indivíduos com escore de cálcio positivo apresentaram valores de glicose de jejum superiores (107 ± 37,6) àqueles com escore de cálcio negativo (96 ± 14,1) (p=0,026), assim como maior frequência de diagnóstico de SM, 80% e 50% respectivamente (p=0,001). As demais variáveis clínicas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

No grupo de indivíduos com escore de cálcio maior que 100, a idade também foi significativamente maior (63,9 ± 11,19) que naqueles com menos calcificação coronária (54,2 ± 11,18) (p<0,001). O diagnóstico de SM foi encontrado em 83,3% dos indivíduos com escore de cálcio mais elevado e em 60% dos indivíduos com escore de cálcio <100 (p=0,019). As demais variáveis clínicas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

4.2.2. Relação do escore de cálcio com as medidas de adiposidade

As medidas antropométricas, tanto as de adiposidade visceral quanto as de adiposidade corporal, não apresentaram diferenças entre os grupos com escore de cálcio positivo ou negativo. As medidas de tomográficas de adiposidade visceral apresentaram diferenças entre os grupos com escore de cálcio positivo e negativo (Tabela 11).

As medidas de adiposidade, antropométricas e tomográficas, não apresentaram diferenças entre os indivíduos com escore de cálcio ≤100 ou >100.

Tabela 11. Relação das medidas de adiposidade e escore de cálcio

	Escore negativo* (*n*=60)	Escore positivo* (*n*=65)	*p*
Medidas antropométricas			
Peso (Kg)	78,8 ±14,8	78,8 ±15,8	0,97
IMC (Kg/m^2)	28,6 ±4,8	29,24 ±4,8	0,48
Cintura (cm)	96,8 ±10,8	99,7 ±12,5	0,16
Cintura mulheres (cm)	97,1 ±12,5	95 ±12,2	0,52
Cintura homens (cm)	96,5 ±9,1	102,8 ±11,8	0,015
Quadril (cm)	98,3 ± 10,9	100,6 ±11,4	0,25
Quadril mulheres(cm)	103,8 ±11,2	102,5 ±12,8	0,7
Quadril homens (cm)	93,5 ±8,2	99,4 ±10,4	0,011
Relação C/Q	0,99 ±0,07	0,99 ±0,08	0,7
Medidas pela TCMD			
GVA L4-L5 (cm^2)	147,9 ± 52,9	185,1 ±86,2	0,004
GSA (cm^2)	275,3 ±109,4	277,1 ±102,5	0,92
GVA L1-T12 (cm^2)	130 ±76,2	170,9 ±99,5	0,011
LSAR†	1,15 ±0,4	1,01 ±0,34	0,04

Valores expressos em médias e desvio padrão.

* Escore negativo definido como valor de escore de cálcio zero e escore positivo definido por qualquer valor de escore de cálcio maior que zero.

† LSAR medido em 111 indivíduos.

IMC – índice de massa corporal, Relação C/Q – relação da medida das circunferências da cintura e do quadril, TCMD – tomografia computadorizada com múltiplos detectores, GVA L4-L5 – gordura visceral abdominal no nível L4-L5, GSA - gordura subcutânea abdominal no nível L4-L5, GVA L1-T12 - gordura visceral abdominal no nível GVA L1-T12, LSAR – relação da atenuação do fígado e do baço.

4.2.3. Determinantes do escore de cálcio

Realizamos modelos de regressão logística incluindo as variáveis identificadas como associadas à presença de calcificação coronária (idade, história familiar de doença coronária precoce, risco de Framingham, SM e glicemia de jejum) e cada medida tomográfica de adiposidade isoladamente. O modelo incluindo a GVA L4-L5 identificou como variáveis relacionadas à presença de escore de cálcio positivo o risco de Framingham com o*dds ratio* (OR) de 1,1 (1,03-1,17, IC 95%), história familiar de DAC com OR de 2,7 (1,08–6,8, IC 95%) e o diagnóstico de SM com OR de 3,8 (1,66 – 8,71, IC 95%). O modelo de regressão logística com GVA L1-T12 apresentou os mesmos resultados do modelo anterior. O modelo com LSAR apontou apenas o risco de Framingham com OR de 1,1 (1,02-1,16,IC 95%) e o diagnóstico de SM com OR de 3,9 (1,68-8,57, IC 95%) como variáveis independentes para a presença de calcificação coronária. Nenhum modelo de regressão logística apontou as medidas tomográficas de adiposidade como variáveis independentemente relacionadas à presença de calcificações coronárias.

A regressão logística apontou a idade como única variável independente relacionada com escore de cálcio >100.

4.3. Angiografia coronária por tomografia computadorizada

Os participantes do estudo foram divididos em dois grupos: os sem doença coronária, 55 (44%) indivíduos, e aqueles com doença coronária, independentemente do grau de estenose coronária. Dentre aqueles indivíduos identificados como portadores de doença coronária, 22 apresentaram diagnóstico de estenose coronária significativa por meio da identificação de pelo menos uma placa aterosclerótica coronária com redução do diâmetro luminal igual ou maior que 50% (DAC significativa) (Figura 9). Foram avaliados 1862 segmentos coronários, sendo que 50 (2,7%) foram considerados não avaliáveis pela presença de artefatos. A variabilidade inter-observador para o diagnóstico de DAC foi de 0,86 (*kappa, p<0,001*). Entre os 60 participantes com escore de cálcio igual a zero, 5 (8,3%) tiveram placas ateroscleróticas identificadas pela CTA, sendo que nenhuma placa foi considerada responsável por estenose significativa.

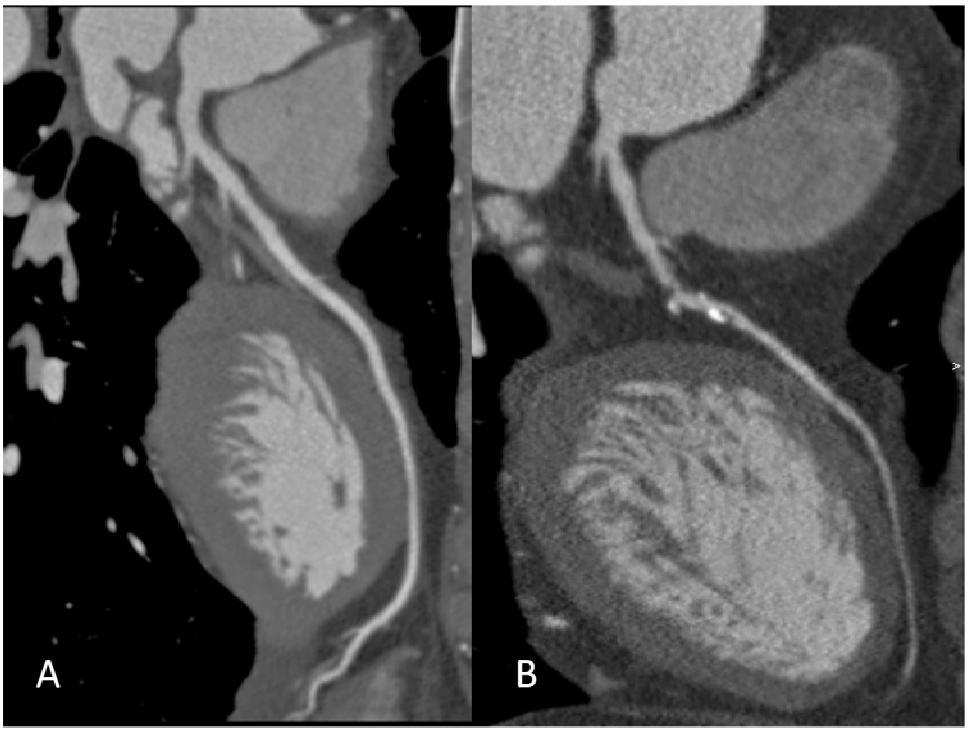


Figura 9. **A)** Angiografia por TCMD de artéria descendente anterior sem evidência de placas ateroscleróticas e **B)** Angiografia da mesma artéria com placa aterosclerótica em terço médio com pontos de estenose significativa

4.3.1. Relação da presença de DAC com as variáveis clínicas

Os indivíduos com angiografias normais apresentaram idade significativamente inferior (p<0,001), menores níveis de glicose em jejum (p=0,033), menor prevalência de dislipidemia (p=0,014) e necessidade do uso de drogas para controle de distúrbios lipêmicos (p=0,035), menor prevalência de síndrome metabólica (p=0,002) e risco de eventos cardiovasculares pelo escore de Framingham inferiores (p=0,002) quando comparados àqueles com

diagnóstico de DAC. As tabelas 12 e 13 mostram as características laboratoriais e clínicas dos indivíduos com angiografias normais e daqueles com DAC.

Tabela 12. Características laboratoriais dos 125 participantes de acordo com o diagnóstico de DAC

	Angiografia normal* (*n*=55)	DAC* (*n*=70)	*P*
Colesterol total (mg/dl)	216 ± 82	213 ± 62	0,370
Colesterol HDL (mg/dl)	45 ± 10	47 ± 11	0,535
Colesterol LDL(mg/dl)	141 ± 77	135 ± 56	0,605
Triglicerídeos (mg/dl)	146 ± 133	163 ± 112	0,138
Glicose jejum (mg/dl)	95 ± 10	107 ± 37	0,033
Creatinina (mg/dl)	0,90 ± 0,17	0,95 ± 0,20	0,304

*Angiografia normal e DAC (doença arterial coronária) definidas por angiografia por tomografia computadorizada com múltiplos detectores.

Todos os dados estão representados pelo número de indivíduos (%) ou média ± desvio padrão.

HDL - High density lipoprotein, LDL - Low density lipoprotein.

Tabela 13. Características da história clínica dos 125 participantes de acordo com o diagnóstico de DAC

	Angiografia normal* (*n*=55)	DAC* (*n*=70)	*P*
Idade em anos, m ± DP	53 ± 10.7	60 ± 12	<0,001
Sexo			0,415
Mulheres, n (%)	26 (47)	28 (40)	
Homens, n (%)	29 (53)	42 (60)	
HAS, n (%)	29 (53)	47 (67)	0,101
Diabete Melito, n (%)	5 (9)	12 (17)	0,172
Dislipidemia, n (%)	32 (58)	55 (76)	0,014
História familiar, n (%)	10 (18)	22 (31)	0,092
Tabagismo, n (%)	4 (7)	9(13)	0,310
Sedentarismo, n (%)	49 (89)	53 (76)	0,055
PAS (mmHg), m ± DP	133 ± 22	137 ± 21	0,290
PAD (mmHg), m ± DP	78 ± 14	79 ± 15	0,849
Síndrome metabólica, n (%)	28 (50)	54 (81)	0,002
Risco eventos CV 10 anos**, m ± DP	5 ± 6	9 ± 7	0,002
Medicações			
Agentes anti-HAS, n (%)	30 (56)	43 (61)	0,438
Agentes hipoglicemiantes, n (%)	5 (9)	11 (16)	0,271
Agentes hipolipemiantes, n (%)	21 (38)	40 (57)	0,035

* Angiografia normal e DAC (doença arterial coronária) diagnosticadas por meio da angiografia com tomografia computadorizada com múltiplos detectores.
**Risco de eventos cardiovasculares em 10 anos calculado pelo escore de Framingham expresso em % [87].
Todos os dados estão representados pelo número de indivíduos (%) ou média ± desvio padrão (DP).
HAS – hipertensão arterial sistêmica, PAS – pressão arterial sistólica, PAD – pressão arterial diastólica.

4.3.2. Relação da presença de DAC com as medidas de adiposidade

As tradicionais medidas de adiposidade realizadas no cotidiano do consultório médico como peso, altura e IMC não se mostraram diferentes entre os indivíduos com e sem o diagnóstico de DAC. Da mesma forma, as medidas da cintura, quadril e a relação C/Q também não foram significativamente diferentes entre esses grupos. Entretanto, nos indivíduos com diagnóstico de DAC, as medidas tomográficas representativas da adiposidade visceral como a GVA L4-L5 e GVA L1-T12 apresentaram valores elevados quando comparados àqueles com angiografia normal, p=0,01 e p=0,013, respectivamente (Figura 10). Esses resultados foram concordantes com os valores superiores encontrados para LSAR (p=0,022) nos indivíduos com angiografia normal. A única medida de adiposidade realizada por TCMD que não mostrou diferenças entre os dois grupos foi a GSA (Tabela 14).

Tabela 14. Relação das medidas de adiposidade e diagnóstico de DAC

	Angiografia normal* (*n*=55)	DAC* (*n*=70)	*P*
Medidas antropométricas			
Peso (Kg)	79,5 ± 15	78 ± 16	0,741
IMC (Kg/m^2)	28,8 ± 4	29,08 ± 4,7	0,742
Cintura (cm)	97 ±11,1	99 ±12	0,473
Cintura mulheres (cm)	94,5 ± 13,6	97,5 ± 10,9	0,36
Cintura homens (cm)	98,5 ± 9,8	101 ± 11,3	0.29
Quadril (cm)	98,5 ±11,1	100,5 ±11,3	0,38
Quadril mulheres(cm)	102 ± 12,6	104,5 ± 11,3	0,45
Quadril homens (cm)	95 ± 8,7	98 ± 10,5	0,21
Relação C/Q	0,99 ± 0,07	0,99 ± 0,08	0,877
Medidas pela TCMD			
GVA L4-L5 (cm^2)	147 ± 54,34	183 ± 83,65	0,010
GSA (cm^2)	279 ± 111,0	274 ± 101,6	0,797
GVA L1-T12 (cm^2)	128 ± 76,07	169 ± 98,17	0,013
LSAR†	1,17 ± 0,42	1,01 ± 0,34	0,022

Valores expressos em médias e desvio padrão.

* Angiografia normal e DAC (doença arterial coronária) diagnosticadas por meio da angiografia com tomografia computadorizada com múltiplos detectores.

† LSAR medido em 111 indivíduos.

IMC – índice de massa corporal, Relação C/Q – relação da medida das circunferências da cintura e do quadril, TCMD – tomografia computadorizada com múltiplos detectores, GVA L4-L5 – gordura visceral abdominal no nível L4-L5, GSA - gordura subcutânea abdominal no nível L4-L5, GVA L1-T12 - gordura visceral abdominal no nível GVA L1-T12, LSAR – relação da atenuação do fígado e do baço.

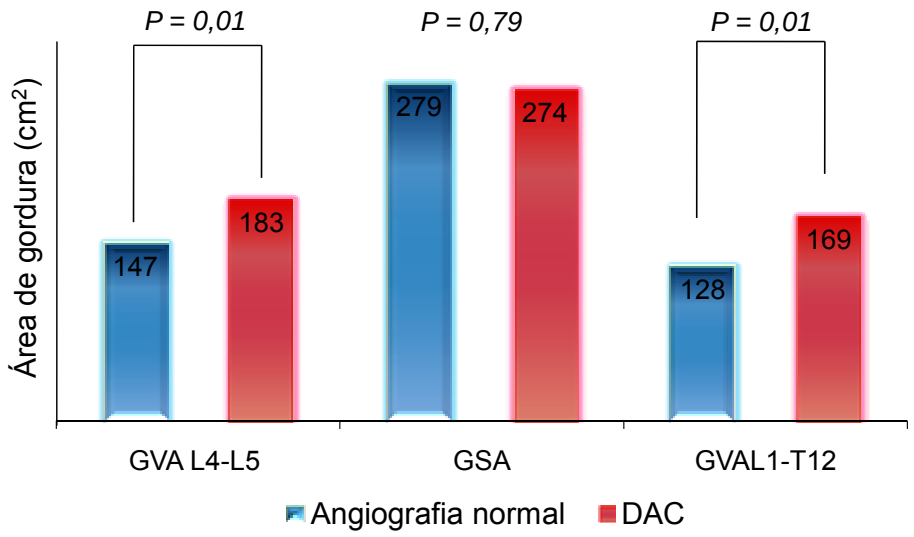


Figura 10. Distribuição das áreas de GVA entre indivíduos com e sem DAC. Percebe-se diferença significativa entre os grupos com e sem DAC em relação às áreas de gordura em L4-L5 e L1-T12

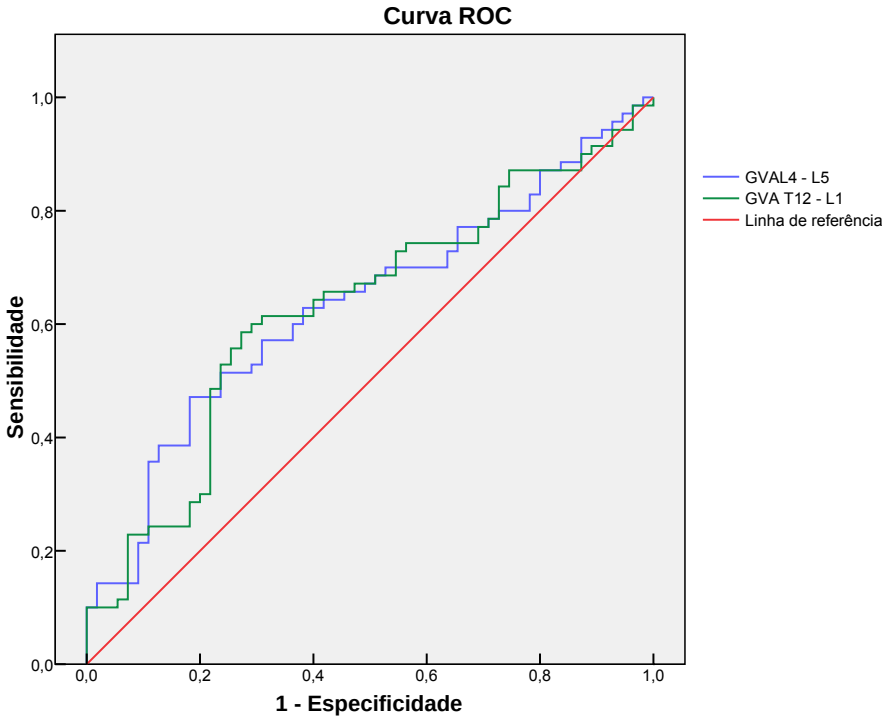
4.3.3. Determinantes de DAC

Nenhuma associação significativa foi encontrada entre as variáveis antropométricas e o diagnóstico de DAC tanto nas análises univariadas quantos nas análises multivariadas. Entretanto, as variáveis tomográficas de adiposidade (GVA L4-L5, GVA T12-L1 e LSAR) mostraram associação com o diagnóstico de DAC.

O modelo de regressão logística incluindo GVA L4-L5 e as demais variáveis clínicas, laboratoriais e antropométricas apontaram as variáveis clínicas de idade (OR 1,05, 1,016 – 1,08, IC 95%) e sedentarismo (OR 3,05, 1,05 – 8,85, IC 95%) como relacionadas ao diagnóstico de DAC. A única variável representativa de adiposidade que mostrou associação independente com o diagnóstico de DAC nesse modelo foi GVA L4-L5. A média da GVA L4-L5 na amostra estudada foi de 167,2 cm^2 e aumento de cada unidade de medida (cada cm^2) acresceu em 0,8% a chance de diagnóstico de DAC pela angiografia por TCMD (OR 1,008, 1,002 – 1,015, IC 95%). Esses resultados apresentaram sensibilidade de 68,6%, especificidade de 60% e acurácia de 64,8%. Utilizando a curva ROC, obtivemos o ponto de corte de 150 cm^2 como melhor sensibilidade e especificidade da GVA L4-L5 para o diagnóstico de DAC. Indivíduos com GVA L4-L5 ≥ 150 cm^2 apresentaram 2,9 vezes mais chances de DAC do que aqueles com valores inferiores a esse (1,31 – 6,3, IC 95%). O ponto de corte de 150 cm^2 foi determinado com valores de sensibilidade, especificidade e acurácia de 75,7%, 52,7% e 65,6%, respectivamente. (Figura 11).

Quando incluímos a GVA L1-T12 como única variável tomográfica no modelo de regressão, as variáveis clínicas independentemente relacionadas com DAC foram novamente a idade e, agora, a história familiar de doença cardiovascular, OR 1,06 (1,029 – 1,1, IC 95%) e OR 2,72 (1,06 – 6,99, IC 95%). Como visto no modelo anterior, a única variável de adiposidade que mostrou associação com DAC na regressão logística foi a GVA L1-T12. A média da GVA

L1-T12 na amostra foi 151,2 cm^2 e o OR para cada aumento de unidade (cada cm^2) foi 1,007 (1,002 – 1,012, IC 95%). Os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia desse modelo foram de 75,7%, 58,2% e 68%, respectivamente. Definindo um ponto de corte para GVA L1-T12 de 145cm^2 encontramos um OR de 2,86 (1,3 – 6,26, IC 95%) para o diagnóstico de DAC (Figura 11). Os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia do modelo são de 72,9%, 56,4% e 65,6%, respectivamente. (Figura 12).



	Área	Desvio padrão	*P*
GVA L4 - L5	0,635 (0,537 – 0732)	0,05	0,01
GVA L1 – T12	0,629 (0,530 – 0,728)	0,05	0,013

Figura 11. Curvas ROC dos modelos com as medidas tomográficas de adiposidade isoladamente (GVA L4-L5 e L1-T12) para diagnóstico de DAC

O LSAR apresentou OR 6,28 (1,54 – 25,64, IC 95%) para o diagnóstico de DAC quando avaliado conjuntamente com as demais variáveis não tomográficas no modelo descrito. Nesse modelo de regressão, a outra variável que mostrou associação com DAC foi a idade (OR 1,069, 1,028 – 1,11, IC 95%). Os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia foram de 74,2%, 55,1% e 65,8%, respectivamente. Utilizando um ponto de corte, os valores de LSAR inferiores a 1,1 apresentam OR de 3 (1,31 – 6,9, IC 95%) para o diagnóstico de DAC com sensibilidade, especificidade e acurácia de 74,2%, 55,1% e 65,8%, respectivamente. (Figura 13).

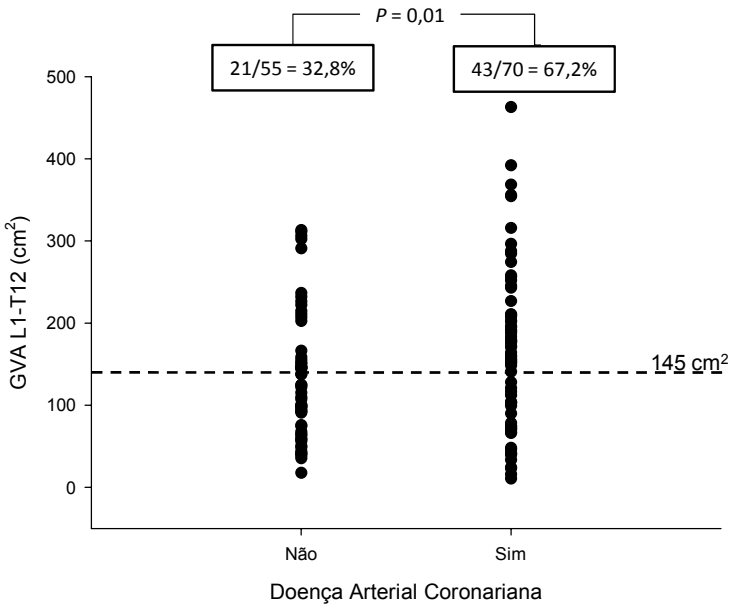
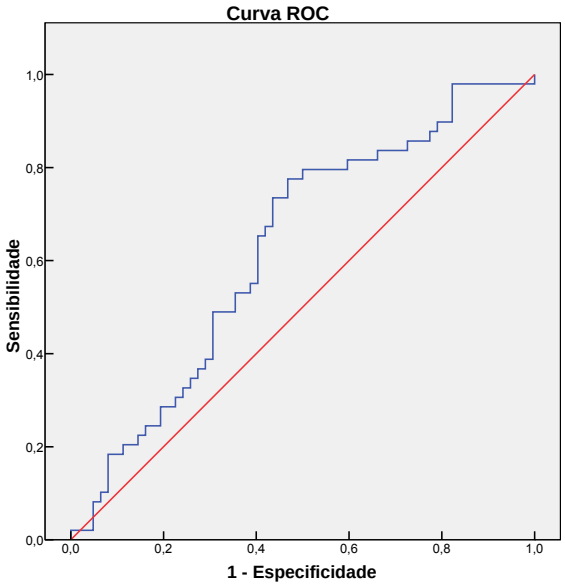


Figura 12. Distribuição de GVA L1-T12 entre os indivíduos com e sem DAC. Observa-se que grande proporção dos indivíduos com DAC apresentam GVAL1-T12 acima de 145cm^2 (67%), enquanto apenas 33% dos indivíduos sem DAC encontram-se nesse patamar



	Área	Desvio padrão	*p*
LSAR	0,627 (0,523 – 0731)	0,053	0,022

Figura 13. Curva ROC de LSAR para diagnóstico de DAC

Por fim, realizamos um modelo de regressão logística incluindo todas as variáveis clínicas, laboratoriais, antropométricas e tomográficas em relação ao diagnóstico de DAC. Após ajuste para todas as variáveis, a idade (OR 1,06, 1,02 – 1,11, IC 95%) e a GVA L1T12 (OR 1,007, 1,002 – 1,013, IC 95%) foram os únicos preditores independentes de DAC diagnosticados pela ATC.

4.3.4. Relação do diagnóstico de DAC significativa com as variáveis clínicas

Quando os indivíduos com DAC significativa foram comparados com o restante da amostra, não apresentaram diferenças significativas quanto às variáveis da história clínica, os tradicionais fatores de risco para doença cardiovascular e o escore de Framingham. Da mesma forma, não se demonstrou diferenças entre os indivíduos com e sem DAC significativa no que se refere ao perfil metabólico e ao diagnóstico de SM.

4.3.5. Relação do diagnóstico de DAC significativa com as medidas de adiposidade

Tanto as medidas antropométricas representativas da adiposidade corporal total como as representativas da adiposidade visceral não se mostraram relacionadas com o diagnóstico de DAC significativa. Os indivíduos com DAC significativa apresentaram valores de cintura e quadril discretamente superiores aos dos demais participantes, sendo essa diferença considerada como não significativa (p=0,84 e p=0,86, respectivamente). Os valores da relação C/Q também não demonstraram diferenças significativas entre os grupos (p=0,91) (Tabela 15).

As medidas de adiposidade realizadas pela TCMD mostraram resultados semelhantes aos das medidas antropométricas, com medidas de adiposidade

visceral superiores entre aqueles com DAC significativa, entretanto sem significância estatística. Os indivíduos com DAC significativa apresentaram GSA inferior aos sem diagnostico de DAC significativa (p=0,55) (Tabela 15).

Tabela 15. Variáveis de adiposidade e DAC significativa

	Sem DAC significativa* (n=103)	DAC significativa* (n=22)	*P*
Medidas antropométricas			
Peso (Kg)	79 ±15,5	77,5 ±14,3	0,82
IMC (Kg/m^2)	29 ±4,9	28,76 ±4,3	0,90
Cintura (cm)	98,2 ±12,1	98,9 ±10,4	0,84
Cintura mulheres (cm)	96 ±12,7	96,7 ±11	0,83
Cintura homens (cm)	99,9 ±11,4	100,4 ±10,1	0,94
Quadril (cm)	99,5 ± 11,3	99,6 ±11,3	0,80
Quadril mulheres(cm)	103 ±12,1	103,9 ±12,6	0,5
Quadril homens (cm)	96,7 ±9,8	96,6 ±10,4	0,66
Relação C/Q	0,99 ±0,07	1 ±0,08	0,91
Medidas pela TCMD			
GVA L4-L5 (cm^2)	164,6 ± 74,52	179,5 ±73,17	0,40
GSA (cm^2)	279,9 ±107,2	259,4 ±97,41	0,55
GVA L1-T12 (cm^2)	149 ±93	161,5 ±82,81	0,33
LSAR†	1,07 ±0,4	1,1 ±0,31	0,77

Valores expressos em médias e desvio padrão.

* DAC significativa definida pela identificação de pelo menos uma placa ocasionando estenose > 50% do diâmetro luminal em angiografia coronária por TCMD.

† LSAR medido em 111 indivíduos.

DAC – doença arterial coronária, IMC – índice de massa corporal, Relação C/Q – relação da medida das circunferências da cintura e do quadril, GVA L4-L5 – gordura visceral abdominal no nível L4-L5, GSA - gordura subcutânea abdominal no nível L4-L5, GVA L1-T12 - gordura visceral abdominal no nível GVA L1-T12, LSAR – relação da atenuação do fígado e do baço.

5. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo realizado com o objetivo de correlacionar a adiposidade visceral, com o diagnóstico de DAC por angiografia por meio de TCMD. Além disso, utilizamos o método considerado o padrão ouro (TC) para quantificação de adiposidade visceral abdominal.

A medida da adiposidade abdominal no andar superior do abdômen (GVA L1-T12) mostrou associação independente com aterosclerose coronária após ajuste para todos os fatores de risco cardiovasculares estudados. A GVA L1-T12 e a idade demonstraram ser melhores preditores para DAC do que as medidas antropométricas e os fatores de risco cardiovasculares estudados.

As medidas de adiposidade visceral realizadas pela TC na topografia da cicatriz umbilical (GVA L4-L5) e no nível L1-T12 para estimativa de esteatose hepática (LSAR) também foram associadas ao diagnóstico de DAC.

As medidas antropométricas de adiposidade não demonstraram associação com o diagnóstico de DAC definido tanto por ATC quanto pelo escore de cálcio.

5.1. Medidas de adiposidade e as características dos participantes

De acordo com o escore de Framingham, os participantes apresentam 7% de risco de eventos cardiovasculares em 10 anos e são classificados como indivíduos com risco cardiovascular baixo. Entretanto, encontramos prevalências elevadas de alguns fatores de risco cardiovasculares importantes como HAS, sobrepeso, intolerância à glicose e sedentarismo. Apesar de apenas 13% dos indivíduos realizarem tratamento para DM, os valores médios da glicemia de jejum são considerados acima do normal entre os participantes [(95)]. O escore de Framingham leva em conta tanto o colesterol total como o colesterol HDL e os resultados do risco de Framingham podem estar subestimados, pois quase a metade dos participantes utilizava terapia medicamentosa para tratamento de dislipidemia. Essa hipótese é reafirmada pelo achado de 22 indivíduos com diagnóstico de DAC significativa entre os participantes. Sendo assim, apesar de a avaliação de risco cardiovascular pré-teste pelo escore de Framingham classificar os indivíduos como de baixo risco, nossos resultados demonstram tratar-se de indivíduos com elevada prevalência de DAC, inclusive em estágios avançados.

As medidas tomográficas de adiposidade apresentaram valores de gordura visceral (GVA L4-L5 e GVA L1-T12) significativamente maiores entre os homens. Essas medidas são expressas em valores absolutos e sem correção

para o tamanho dos indivíduos. As medidas de esteatose hepática, que são resultado de uma proporção entre as atenuações do fígado e do baço, não apresentaram diferenças significativas entre os sexos. As diferenças citadas entre as mulheres e os homens foram avaliadas nos modelos de regressão logística e não foram determinantes dos desfechos estudados.

5.2. Medidas de adiposidade e o escore de cálcio

Valores de escore de cálcio iguais ou maiores que 300 a 400 são relatados na literatura como sendo associados à alta probabilidade de DAC obstrutiva [20;96], assim como à defeitos perfusionais identificados pela medicina nuclear [97;98]. Adicionalmente, valores de escore de cálcio extremamente altos (>1000) podem aumentar em até 12 vezes as chances de morte. Por outro lado, a identificação de um escore de cálcio de zero indica bom prognóstico. O escore de cálcio se mostrou um forte preditor de eventos coronários, capaz de estimar prognóstico independente dos tradicionais fatores de risco cardiovasculares e das diferenças étnicas [17;99]. Diagnosticamos 60 indivíduos com escore de cálcio zero e 17 indivíduos com valores elevados (>400) de escore de cálcio.

Entre as variáveis clínicas estudadas, aquelas que mostraram associação independente com o escore de cálcio positivo foram história familiar

de DAC, presença de SM e o escore de Framingham. A associação entre SM e a presença de calcificação coronária já havia sido descrita em população muito semelhante à nossa. O diagnóstico de SM entre brasileiros com risco de Framingham <10% aumentou em 2 vezes as chances da presença de escore de cálcio positivo [100]. Em nosso estudo, a associação entre SM e escore de cálcio foi mais forte. Os indivíduos com diagnóstico de SM apresentaram quase 4 vezes mais chances de apresentar escore de cálcio positivo, confirmando o caráter de pior prognóstico da síndrome [86].

Em relação ao risco de Framingham, estudos já haviam demonstrado uma forte relação entre o risco de Framingham e a presença e extensão das calcificações coronárias [101]. Inclusive, o escore de cálcio mostrou valor prognóstico independente e ser capaz de modificar o risco de Framingham, principalmente entre aqueles classificados com risco intermediário (10-20%) [20;22;102;103]. Esses resultados são encorajadores do uso desta técnica simples, com baixa radiação e sem uso de contraste na confirmação do diagnóstico de DAC daqueles indivíduos com SM ou escore de Framingham elevado.

Neste estudo, o escore de cálcio não foi associado às medidas antropométricas de adiposidade. As medidas tomográficas de adiposidade apresentaram valores superiores entre aqueles com o escore de cálcio positivo. Após o ajuste com as demais variáveis em modelo de regressão logística, nenhuma medida de adiposidade mostrou associação com o escore de cálcio positivo.

Esses resultados são contraditórios com os dados publicados na literatura. Estudos demonstraram que o acúmulo de gordura visceral abdominal é associado com a calcificação coronária de maneira significativa e independente dos principais fatores de risco cardiovasculares [47;77;104]. As medidas da cintura e a relação C/Q mostraram relação com a presença de calcificação coronária em estudo incluindo quase 3000 participantes americanos [77].

Sabemos que a distribuição da calcificação coronária apresenta substanciais diferenças entre indivíduos de grupos étnicos distintos [105]. Inclusive, existe estudo representativo da população brasileira que comprova essas diferenças étnicas em relação à distribuição do escore de cálcio [106]. Sendo assim, as diferenças encontradas entre os nossos dados e aqueles publicados anteriormente poderiam ser explicadas pela distribuição heterogênea descrita. No entanto, estudo conduzido entre brasileiros confirmou os dados da literatura em relação à associação da adiposidade visceral abdominal e o escore de cálcio positivo. Nesse estudo, a medida da circunferência abdominal foi relacionada com a calcificação coronária e mostrou associação independente do IMC e de vários fatores de risco metabólicos e cardiovasculares [78]. Sendo assim, as diferenças étnicas não poderiam ser responsabilizadas pelo resultado discordante que encontramos. Os estudos citados eram caracterizados por amostras maiores do que a estudada por nós. A diferença no número de indivíduos estudados poderia explicar o fato de não

termos encontrado a associação entre adiposidade visceral e calcificação coronária descrita na literatura.

Vale ressaltar que as medidas de adiposidade pela tomografia realizadas em nosso estudo foram significativamente maiores entre os indivíduos com escore de cálcio positivo. Entretanto não foram suficientes para determinar associação independente no modelo de regressão logística. Novamente atribuímos ao tamanho da amostra a ausência dessa associação previamente descrita como presente [47;104].

O escore de cálcio é descrito em vários artigos científicos como ferramenta para identificação de DAC subclínica [107-109]. Entretanto, entre os 60 indivíduos com escore de cálcio zero, identificamos cinco (8,3%) diagnosticados como portadores de DAC pela ATC. Relatos da literatura mostram que entre 5,4 a 6,2% dos indivíduos com escores de cálcio zero apresentam placas identificadas na angiografia [110;111]. Sendo assim, quando utilizamos o escore de cálcio isoladamente para o diagnóstico de DAC, estamos privando do diagnóstico da doença aproximadamente 8% dos indivíduos. Esses casos não identificados pelo escore de cálcio, e que na verdade possuem DAC, podem justificar a ausência de associação entre a adiposidade visceral e o diagnóstico de DAC por esse método, uma vez que considera como sadios indivíduos com doença.

5.3. Medidas de adiposidade e a angiografia coronária

A associação entre a adiposidade visceral e doença coronária já foi documentada em diversos estudos, sendo o INTERHEART o maior deles, englobando indivíduos de 52 países e quase 30 mil participantes, demonstrando que a relação C/Q é associada com maior incidência de infarto do miocárdio na maior parte das etnias. Estudos menores mostraram a associação das medidas antropométricas com o diagnóstico de estenoses coronárias diagnosticadas por ACI [112-114]. Os resultados obtidos em nossa amostra divergem dos dados citados anteriormente, tendo em vista que nenhuma medida antropométrica de adiposidade foi associada ao diagnóstico de DAC. Diferentemente do estudo INTERHEART e da nossa amostra, os estudos que utilizaram ACI no diagnóstico de DAC avaliaram uma amostra bastante selecionada com elevada prevalência de DAC significativa. Novamente, as duas principais explicações que encontramos para a discordância recaem sobre as diferenças étnicas, que o estudo INTERHEART sugere não serem muito significativas, e limitações do número de participantes.

Utilizando o IMC como ferramenta de adiposidade, classificamos os nossos participantes como indivíduos em situação de sobrepeso [36]. Como o nosso estudo é centralizado na gordura visceral, optamos por aderir à definição de SM da *IDF* por considerar indispensável a obesidade abdominal na definição diagnóstica. Seguindo esses critérios [86], a SM foi identificada em 66% dos

participantes, sugerindo que a amostra estudada possui adiposidade visceral elevada. Entretanto, a SM definida por esses critérios não foi associada ao diagnóstico de DAC, novamente sugerindo que a medida da cintura pode não ser o melhor parâmetro de avaliação de risco para DAC.

Em relação às medidas de adiposidade realizadas pela tomografia e o diagnóstico de DAC, a única medida que não mostrou associação com esse diagnóstico foi a GSA. Fox *et al.* e Kuk *et al.* já haviam demonstrado superioridade da gordura visceral sobre a gordura subcutânea no que se refere aos fatores de risco metabólicos para aterosclerose [62;72]. Nossos resultados ampliam a superioridade da gordura visceral sobre a subcutânea, relacionando-a com o diagnóstico de DAC.

Após a análise em modelo de regressão logística incluindo todas as variáveis clínicas e antropométricas, a GVA L1-T12 e a idade apresentaram associação independente com o diagnóstico de DAC pela ATC.

As medidas de adiposidade pela tomografia apresentaram boa correlação entre si na nossa amostra. Sendo assim, o resultado final do modelo de regressão logística, apontando apenas uma medida de adiposidade como associada à DAC, pode ser o produto de uma competição entre as medidas de adiposidade pela tomografia. Tanto GVA L4-L5, GVA L1-T12 e LSAR representam um mesmo fator de risco para o desfecho, que é a adiposidade visceral. Dessa maneira, apenas a variável com maior associação ao desfecho

iria sobressair. Para confirmar essa hipótese, realizamos modelos de regressão logística para cada medida de adiposidade isoladamente e o resultado foi o esperado, mostrando associação de todas as medidas de gordura com DAC.

A superioridade da GVA L1-T12 sobre as demais medidas pode ser justificada pela sua localização no compartimento superior do abdômen e representar, além da adiposidade visceral nessa topografia, uma forte associação com o metabolismo hepático. Existe evidencia de que a esteatose hepática é relacionada de maneira independente com a SM, e outros fatores de risco cardiovasculares [54-56;72].

A definição de pontos de cortes para os valores das áreas de gordura visceral facilitam a utilização clínica dessas variáveis na estratificação de risco cardiovascular. Nossos resultados apresentaram pontos de corte para as medidas de adiposidade (150 cm^2 para GVAL4-L5 e 145 cm^2 para GVAL1T12) que quando ultrapassados aumentam o risco de DAC em quase três vezes.

Tanto as medidas antropométricas quanto as tomográficas têm sido utilizadas para avaliar a adiposidade. As medidas antropométricas apresentam a vantagem de não acrescentarem custos e de serem universalmente disponíveis. Entretanto, confirmamos os resultados da literatura que apontam as medidas tomográficas como as mais relacionadas com os distúrbios metabólicos [80]. Uma explicação para essa constatação é que as medidas antropométricas não possuem instrumentos para isolar o tecido adiposo

subcutâneo das suas aferições. Quando realizamos a medida da cintura em um indivíduo estamos incluindo na aferição o seu tecido adiposo subcutâneo que não está relacionado com DAC. Sendo assim, medidas semelhantes da circunferência abdominal podem representar riscos metabólicos completamente diferentes por não conseguirmos estimar com precisão a adiposidade visceral por meio dessa medida. A figura 14 ilustra exemplos de duas participantes com medidas de cintura semelhantes, porém com adiposidades viscerais bastante distintas.

Figura 14. Imagens tomográficas no nível L4-L5 de duas participantes do sexo feminino e com cinturas medindo 93cm (**A**) e 92,5cm (**B**). **A**) participante com GVA L4-L5 de 141,2cm^2 e angiografia com DAC; **B**) participante com GVA L4-L5 de 69,5cm^2 e angiografia normal

A relação da adiposidade visceral com o diagnóstico de DAC significativa já havia sido descrita anteriormente em indivíduos submetidos à

ACI [51;76;115]. Os nossos resultados mostraram valores de adiposidade, tanto antropométricos quanto pela tomografia, superiores entre aqueles com DAC significativa, porém sem significância estatística. Os estudos utilizando a ACI para o diagnóstico de DAC apresentavam proporção muito grande de indivíduos com DAC significativa, confirmando se tratar de um perfil de risco cardiovascular diferente daqueles participantes do nosso estudo. Podemos inferir que se a proporção de indivíduos com DAC significativa fosse maior em nossa amostra, as diferenças observadas nas medidas de adiposidade poderiam demonstrar significância estatística. Entretanto, encaramos a DAC significativa como uma fase tardia da doença aterosclerótica e acreditamos que a associação entre adiposidade visceral e DAC em estágios iniciais seja suficiente para associar as duas morbidades.

Optamos pela utilização da ATC para a avaliação de DAC ao invés do padrão ouro que é a cinecoronariografia ou o IVUS, quando falamos de doença parietal das coronárias [116], pois o nosso objetivo foi avaliar de maneira não invasiva os indivíduos. Os resultados de estudos multicêntricos envolvendo TCMD de 64 canais permitem que utilizemos a ATC na prática clínica para o diagnóstico de DAC. Os elevados valores de sensibilidade e especificidade demonstrados permitem a identificação daqueles pacientes com e sem DAC com boa margem de segurança [30-32]. Esses estudos consideram o diagnóstico de DAC como a presença de estenoses significativas. No entanto, quando escolhemos a tomografia como ferramenta diagnóstica, o objetivo foi identificar,

além das placas responsáveis por estenoses significativas, explorarmos a sua capacidade de identificação de aterosclerose em estágios iniciais. Para isso definimos como DAC a presença de placas responsáveis por qualquer grau de estenose, sem a necessidade da presença de estenose coronária significativa, indicando um estágio avançado da doença [11]. A ATC realizada em tomógrafos de 64 canais demonstrou boa capacidade de identificação desse tipo de placa quando comparada ao IVUS [33;34].

Através da ATC, identificamos DAC em 70 indivíduos sendo consideradas placas ateroscleróticas com estenoses significativas em 22 casos. Os demais 48 participantes apresentaram diagnóstico de DAC, porém com placas que não causavam estenoses significativas. Esses indivíduos eram o nosso alvo quando escolhemos a ATC como método de diagnóstico da DAC. Acreditamos ser importante a definição de aterosclerose em estágios iniciais, antes mesmo da presença de sintomas ou de desfechos mais importantes.

Reconhecemos a importância da identificação dos indivíduos com estenoses significativas, não só pela presença de sintomas, mas também pelo pior prognóstico dos mesmos. Os estudos com a ATC mostraram que entre a estenose significativa e o indivíduo normal existe uma fatia de pessoas portadoras de DAC. Apesar desses indivíduos, na sua maioria, não apresentarem sintomas ou alterações em exames não invasivos eles possuem pior prognóstico do que aqueles com coronárias normais [19;117;118]. Esses

indivíduos não são candidatos à realização de estudos invasivos para pesquisa de DAC (ACI e IVUS) tornando o diagnóstico da doença improvável.

Os indivíduos com estenoses significativas identificadas pela ATC possuem pior prognóstico do que aqueles sem estenoses desse grau. Quanto maior o grau de estenose e maior o número de estenoses significativas presentes, pior é o prognóstico do indivíduo [117].

A simples diferenciação entre os indivíduos com coronárias normais daqueles com placas coronárias, mesmo que consideradas não significativas, determina prognósticos diferentes entre os grupos. O seguimento desses pacientes por um ano mostrou taxa de eventos cardiovasculares na ordem de 8% entre aqueles com placas não obstrutivas contra nenhum evento entre aqueles com angiografia normal [118]. Além disso, quanto maior o número de placas ateroscleróticas identificadas, mesmo sem causar estenoses significativas, pior o prognóstico dos mesmos [19].

Sabemos que o tratamento intensivo da aterosclerose é capaz de regredir o tamanho das placas coronárias de maneira significativa [119;120], ainda necessitando de estudos sobre os resultados do tratamento dessas placas em relação à sobrevida. Portanto, a utilização da ATC como método diagnóstico não invasivo e capaz de oferecer o diagnóstico de DAC ainda em estágios inicias, nos parece excelente alternativa para a estratificação clínica cardiológica.

5.4. Limitações do estudo

Uma limitação do estudo é o seu delineamento transversal, não permitindo a determinação temporal de causa e efeito entre as variáveis estudadas.

Outra limitação identificada se refere à amostra estudada ter sido encaminhada para a realização de ATC pelos médicos assistentes. Apesar de os médicos assistentes terem solicitado a ATC por suspeita de DAC, não existiu um rigor homogêneo quanto aos critérios de solicitação. O uso de drogas hipolipemiantes por quase metade dos participantes pode ser responsável pelo escore de Framingham ter classificado a amostra como indivíduos de baixo risco, apesar de encontrarmos elevada prevalência de DAC.

Finalmente, optamos por utilizar a ATC, ao invés do padrão ouro no diagnóstico da DAC, pois acreditamos que os resultados atuais do método são reprodutíveis e correspondem a uma boa opção para a identificação de DAC em estágios iniciais. A classificação da severidade das estenoses identificadas foi definida por análise visual.

5.5. Implicações clínicas

As medidas de adiposidade visceral pela tomografia mostraram ser as melhores variáveis diagnósticas associadas à DAC. A realização dessas medidas é de rápida execução, baixo custo e praticamente sem riscos para o paciente. O único inconveniente na realização desse tipo de exame é a utilização de radiação ionizante. O protocolo de aquisição do escore de cálcio utilizado em nossa pesquisa e aprovado pelos comitês de ética das instituições envolvidas com a pesquisa estima a exposição do indivíduo a uma dose de 1,7 a 2,5 mSv cobertura de toda a área do coração e realização de vários cortes tomográficos [121]. Não existem dados sobre a quantidade de radiação absorvida durante apenas poucos cortes tomográficos necessários para a medida da adiposidade visceral.

Valores elevados de adiposidade visceral aumentam em até três vezes as chances de DAC, portanto justificam a utilização dessa ferramenta na estratificação cardiovascular. Inclusive, em casos especiais, se justifica a medida da adiposidade em indivíduos que realizam exames tomográficos abdominais por diferentes indicações.

Segundo os nossos resultados, apesar de as medidas antropométricas já terem demonstrado valor na estimativa de risco cardiovascular, não são as melhores ferramentas disponíveis na estimativa de risco de DAC. Quando

desejamos relacionar a adiposidade visceral com DAC, o melhor exame a ser realizado é a tomografia do abdômen para a medida da área de gordura, idealmente no nível de L1-T12.

6. CONCLUSÕES

As conclusões de nosso estudo foram:

1. As medidas de adiposidade visceral realizadas pela tomografia demonstraram associação com o diagnóstico de DAC em estágios iniciais, independentemente dos demais fatores de risco para doenças cardiovasculares estudados.

2. Em relação ao diagnóstico de DAC em estágios mais avançados, as medidas antropométricas e tomográficas de adiposidade não demonstraram associação com o diagnóstico de DAC significativa.

3. O diagnóstico de DAC pela identificação de calcificações através do escore de cálcio não foi associado a valores aumentados nas medidas de adiposidade antropométricas e tomográficas.

4. As medidas de adiposidade visceral realizadas em diferentes localizações do abdômen mantiveram essa associação, sendo a gordura na topografia do fígado a variável mais fortemente associada ao diagnóstico de DAC.

5. Indivíduos com medidas de adiposidade visceral aumentadas apresentam até três vezes mais chances de apresentar DAC em fases iniciais.

6. As tradicionais medidas antropométricas de adiposidade não foram associadas ao diagnóstico de DAC precoce, assim como os demais tradicionais fatores de risco pesquisados em nosso estudo.

7. ANEXO

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

Participante Nº: _____

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE .:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Relação da Gordura Visceral Abdominal com o Diagnóstico de Doença Arterial Coronariana

PESQUISADOR: Mateus Diniz Marques

CARGO/FUNÇÃO: Médico estagiário do Setor de Ressonância e Tomografia Cardiovascular do InCor-HCFMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA 122560 / SP

UNIDADE DO HCFMUSP:.InCor HC-FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO □ RISCO MÍNIMO**X** RISCO MÉDIO □

RISCO BAIXO □ RISCO MAIOR □

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 ANOS

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:
Este estudo vai examinar a quantidade de gordura do interior do seu abdomen através da Tomografia Computadorizada e de medidas da sua cintura e quadril. Essas informações serão comparadas os exames de sangue que estão relacionados com a doença das coronárias (colesterol, glicose e outras). Além disso as informações de sua situação de risco para esta doença e o resultado da tomografia de coronárias, do cálcio das coronárias solicitado por seu médico serão comparadas. O objetivo desse estudo é avaliar se existe relação entre a gordura abdominal e a obstrução das coronárias, assim como avaliar se existe relação entre essa gordura e os outros fatores de risco.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos:
Nesta pesquisa estudaremos um número mínimo de 126 pacientes que igualmente ao senhor(a) não tem diagnóstico de doença nas coronárias, cujos médicos solicitaram tomografia das coronárias. Se o senhor(a) concordar em participar desse estudo será necessário realizar durante o seu exame de Tomografia Computadorizada mais seis imagens no abdomen. O exame de tomografia utiliza radiação para adquirir as imagens. A dose a mais de radiação que o Senhor(a) irá receber é segura, será menor que 3% da dose total do seu exame. Durante a realização da Tomografia o Sr(a) permanecerá deitado de barriga para cima em uma mesa por cerca de 10 minutos. A mesa se movimentará por dentro de um anel aberto nas extremidades algumas vezes e o Sr(a) receberá radiação do tomógrafo por somente cerca de 10 segundos para termos a imagem do abdomen, imediatamente após o Sr(a) realizará o exame das coronárias solicitado por seu médico (utilizando contraste). Será necessário puncionar uma veia para coleta de exames de laboratório, para isso o Sr(a) deve estar em jejum de 12 horas. Antes de realizar esses exames o Sr(a) responderá a um questionário sobre riscos de doença das coronárias e será examinado para aferição de sua pressão, peso, altura e medida da cintura e quadril em ambiente reservado.

3-Desconfortos e riscos esperados :
Como já descrito anteriormente para a realização da Tomografia o Sr(a) receberá uma carga de radiação segura, menor que a dose máxima aceita para a exposição em ambiente de trabalho por ano. Além disso o Sr(a) também será puncionado para coleta dos exames de laboratório.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:
A tomografia computadorizada é o melhor método para ver a gordura do interior do abdomen. Uma vez vista a relação da gordura do abdomen com a obstrução das coronárias, podemos trabalhar maneiras mais baratas, rápidas e mais simples para os pacientes. Pesquisas futuras poderão demonstrar se o controle dessa gordura pode trazer benefícios aos pacientes assim como quais medidas podem influenciar no seu aumento ou diminuição.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:
Caso decida em não participar desse estudo, não haverá nenhum problema para o seu diagnóstico e o senhor(a) continuará o seu acompanhamento com seu médico assistente. Existem outros exames de imagem que fornecem informações sobre a gordura do abdomen, porém de forma menos detalhada. Atualmente as medidas da gordura do interior do abdomen não vem sendo utilizadas rotineiramente em pacientes com suspeita de doença das coronárias.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas:
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência :
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade:
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa:
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa:

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Mateus Diniz Marques; InCor HC-FMUSP – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 CEP 05403-300 São Paulo-SP Setor de Tomografia e Ressonância Cardiovascular. Telefones: 11-30695587 ou 30695586

Dr. Luiz Francisco Ávila; InCor HC-FMUSP – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 CEP 05403-300 São Paulo-SP Setor de Tomografia e Ressonância Cardiovascular. Telefones:11-30695587 ou 30695586

Dr. José Parga; InCor HC-FMUSP – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 CEP 05403-300 São Paulo-SP Setor de Tomografia e Ressonância Cardiovascular. Telefones: 11 - 30695587 ou 30695586

Prof Dr. Raul Santos; InCor HC-FMUSP – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 CEP 05403-300 São Paulo-SP Unidade Clínica de Dislipidemias. Telefone: 11- 30695320.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

O senhor (a) receberá cópia deste documento para guardar como prova da sua participação e para sua segurança.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal	assinatura do pesquisador (carimbo ou nome Legível)

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e accessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.

2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.

3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.

4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.

5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

8. REFERÊNCIAS

(1) Mansur AP, Favarato D, Souza MF, Avakian SD, Aldrighi JM, Cesar LA, et al. Trends in death from circulatory diseases in Brazil between 1979 and 1996. Arq Bras Cardiol 2001 Jun;76(6):497-510.

(2) Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Circulation 2002 Jul 16;106(3):388-91.

(3) Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006 May 16;113(19):2363-72.

(4) Kruth HS. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. Curr Opin Lipidol 2002 Oct;13(5):483-8.

(5) Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 2005 Jun 28;111(25):3481-8.

(6) Cybulsky MI, Won D, Haidari M. Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. Can J Cardiol 2004 Aug;20 Suppl B:24B-8B.

(7) Demer LL. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. Int J Epidemiol 2002 Aug;31(4):737-41.

(8) Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. Proc Natl Acad Sci U S A 2003 Sep 30;100(20):11201-6.

(9) Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002 Sep 1;22(9):1370-80.

(10) Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. Circulation 2000 Feb 15;101(6):598-603.

(11) Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. N Engl J Med 2005 Jun 16;352(24):2524-33.

(12) Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. J Am Coll Cardiol 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C13-C18.

(13) Okabe T, Weigold WG, Mintz GS, Roswell R, Joshi S, Lee SY, et al. Comparison of intravascular ultrasound to contrast-enhanced 64-slice computed tomography to assess the significance of angiographically ambiguous coronary narrowings. Am J Cardiol 2008 Oct 15;102(8):994-1001.

(14) Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. Circulation 1996 Sep 1;94(5):1175-92.

(15) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995 Sep;15(9):1512-31.

(16) Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. Circulation 2006 Oct 17;114(16):1761-91.

(17) Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. J Am Coll Cardiol 2007 May 8;49(18):1860-70.

(18) Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, et al. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol 2009 Jan 27;53(4):345-52.

(19) Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. J Am Coll Cardiol 2008 Oct 14;52(16):1335-43.

(20) Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA 2004 Jan 14;291(2):210-5.

(21) McClelland RL, Nasir K, Budoff M, Blumenthal RS, Kronmal RA. Arterial age as a function of coronary artery calcium (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). Am J Cardiol 2009 Jan 1;103(1):59-63.

(22) Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, McCulloch C, Callister TQ, Browner WS. What does my patient's coronary artery calcium score mean? Combining information from the coronary artery calcium score with information from conventional risk factors to estimate coronary heart disease risk. BMC Med 2004 Aug 24;2:31.

(23) Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A. Prevalence of noncalcified coronary plaques by 64-slice computed tomography in patients with an intermediate risk for significant coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2006 Jul 18;48(2):312-8.

(24) Schoenhagen P, Halliburton SS, Stillman AE, Kuzmiak SA, Nissen SE, Tuzcu EM, et al. Noninvasive imaging of coronary arteries: current and future role of multi-detector row CT. Radiology 2004 Jul;232(1):7-17.

(25) Pugliese F, Mollet NR, Hunink MG, Cademartiri F, Nieman K, van Domburg RT, et al. Diagnostic performance of coronary CT angiography by using different generations of multisection scanners: single-center experience. Radiology 2008 Feb;246(2):384-93.

(26) Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, Ferencik M, Hoffmann U, MacNeill B, et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. Circulation 2004 Jan 6;109(1):14-7.

(27) Garcia MJ, Lessick J, Hoffmann MH. Accuracy of 16-row multidetector computed tomography for the assessment of coronary artery stenosis. JAMA 2006 Jul 26;296(4):403-11.

(28) Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, Runza G, McFadden EP, Baks T, et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. Circulation 2005 Oct 11;112(15):2318-23.

(29) Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. J Am Coll Cardiol 2005 Aug 2;46(3):552-7.

(30) Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. J Am Coll Cardiol 2008 Nov 18;52(21):1724-32.

(31) Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, rbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. N Engl J Med 2008 Nov 27;359(22):2324-36.

(32) Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. J Am Coll Cardiol 2008 Dec 16;52(25):2135-44.

(33) Petranovic M, Soni A, Bezzera H, Loureiro R, Sarwar A, Raffel C, et al. Assessment of nonstenotic coronary lesions by 64-slice multidetector computed tomography in comparison to intravascular ultrasound: evaluation of nonculprit coronary lesions. J Cardiovasc Comput Tomogr 2009 Jan;3(1):24-31.

(34) Sun J, Zhang Z, Lu B, Yu W, Yang Y, Zhou Y, et al. Identification and quantification of coronary atherosclerotic plaques: a comparison of 64-MDCT and intravascular ultrasound. AJR Am J Roentgenol 2008 Mar;190(3):748-54.

(35) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004 Sep 11;364(9438):937-52.

(36) Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res 1998 Sep;6 Suppl 2:51S-209S.

(37) Kumanyika SK, Obarzanek E, Stettler N, Bell R, Field AE, Fortmann SP, et al. Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (formerly the expert panel on population and prevention science). Circulation 2008 Jul 22;118(4):428-64.

(38) Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006 May;26(5):968-76.

(39) Narkiewicz K. Diagnosis and management of hypertension in obesity. Obes Rev 2006 May;7(2):155-62.

(40) Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. Arch Intern Med 2002 Dec 9;162(22):2557-62.

(41) Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, Bosch J, Pogue J, Yusuf S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. Am Heart J 2005 Jan;149(1):54-60.

(42) Franzosi MG. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor? Lancet 2006 Aug 19;368(9536):624-5.

(43) Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. Am J Epidemiol 1995 Jun 15;141(12):1117-27.

(44) Kanaya AM, Vittinghoff E, Shlipak MG, Resnick HE, Visser M, Grady D, et al. Association of total and central obesity with mortality in postmenopausal women with coronary heart disease. Am J Epidemiol 2003 Dec 15;158(12):1161-70.

(45) Kang X, Shaw LJ, Hayes SW, Hachamovitch R, Abidov A, Cohen I, et al. Impact of body mass index on cardiac mortality in patients with known or suspected coronary artery disease undergoing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol 2006 Apr 4;47(7):1418-26.

(46) Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. Eur Heart J 2009 Jan 9.

(47) Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. Circulation 2008 Feb 5;117(5):605-13.

(48) Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. Arteriosclerosis 1990 Jul;10(4):497-511.

(49) Gelber RP, Gaziano JM, Orav EJ, Manson JE, Buring JE, Kurth T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. J Am Coll Cardiol 2008 Aug 19;52(8):605-15.

(50) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet 2005 Nov 5;366(9497):1640-9.

(51) Kobayashi H, Nakamura T, Miyaoka K, Nishida M, Funahashi T, Yamashita S, et al. Visceral fat accumulation contributes to insulin resistance, small-sized low-density lipoprotein, and progression of coronary artery disease in middle-aged non-obese Japanese men. Jpn Circ J 2001 Mar;65(3):193-9.

(52) Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, deJonge L, de la BJ, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. Metabolism 2001 Apr;50(4):425-35.

(53) Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev 2000 Dec;21(6):697-738.

(54) Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008 Jan;28(1):27-38.

(55) Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. J Clin Endocrinol Metab 1999 May;84(5):1513-7.

(56) Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003 Jun;284(6):E1065-E1071.

(57) Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. Diabetes Care 1991 Dec;14(12):1132-43.

(58) Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. J Clin Invest 1983 Nov;72(5):1737-47.

(59) Bevilacqua S, Bonadonna R, Buzzigoli G, Boni C, Ciociaro D, Maccari F, et al. Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. Metabolism 1987 May;36(5):502-6.

(60) Bergman RN, Van Citters GW, Mittelman SD, Dea MK, Hamilton-Wessler M, Kim SP, et al. Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. J Investig Med 2001 Jan;49(1):119-26.

(61) Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci 2002 Jun;967:363-78.

(62) Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation 2007 Jul 3;116(1):39-48.

(63) Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, Kelley DE, Haggerty C, Harris TB, et al. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. Diabetes Care 2003 Feb;26(2):372-9.

(64) Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. Arch Intern Med 2005 Apr 11;165(7):777-83.

(65) Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. Diabetes Care 2000 Apr;23(4):465-71.

(66) Despres JP, Moorjani S, Ferland M, Tremblay A, Lupien PJ, Nadeau A, et al. Adipose tissue distribution and plasma lipoprotein levels in obese women. Importance of intra-abdominal fat. Arteriosclerosis 1989 Mar;9(2):203-10.

(67) Nicklas BJ, Penninx BW, Ryan AS, Berman DM, Lynch NA, Dennis KE. Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. Diabetes Care 2003 May;26(5):1413-20.

(68) Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. Int J Obes Relat Metab Disord 2004 Aug;28(8):1018-25.

(69) Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. Endocrinol Metab Clin North Am 2008 Sep;37(3):647-62, ix.

(70) Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, et al. Visceral adiposity and the prevalence of hypertension in Japanese Americans. Circulation 2003 Oct 7;108(14):1718-23.

(71) Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, et al. Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese Americans. Ann Intern Med 2004 Jun 15;140(12):992-1000.

(72) Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R. Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome? Diabetes Care 2006 Mar;29(3):679-84.

(73) Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen KW, Leonetti DL, Newell-Morris L, et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. Diabetes Care 1999 Nov;22(11):1808-12.

(74) Nicklas BJ, Penninx BW, Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Kanaya AM, et al. Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: the Health, Aging and Body Composition Study. Am J Epidemiol 2004 Oct 15;160(8):741-9.

(75) Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. JAMA 1998 Dec 2;280(21):1843-8.

(76) Zamboni M, Armellini F, Sheiban I, De MM, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, et al. Relation of body fat distribution in men and degree of coronary narrowings in coronary artery disease. Am J Cardiol 1992 Nov 1;70(13):1135-8.

(77) Lee CD, Jacobs DR, Jr., Schreiner PJ, Iribarren C, Hankinson A. Abdominal obesity and coronary artery calcification in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Am J Clin Nutr 2007 Jul;86(1):48-54.

(78) Nasir K, Campbell CY, Santos RD, Roguin A, Braunstein JB, Carvalho JA, et al. The association of subclinical coronary atherosclerosis with abdominal and total obesity in asymptomatic men. Prev Cardiol 2005;8(3):143-8.

(79) Ohashi N, Yamamoto H, Horiguchi J, Kitagawa T, Hirai N, Ito K, et al. Visceral fat accumulation as a predictor of coronary artery calcium as assessed by multislice computed tomography in Japanese patients. Atherosclerosis 2009 Jan;202(1):192-9.

(80) Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. Int J Obes Relat Metab Disord 2004 Aug;28(8):1018-25.

(81) Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. Obes Res 2003 Dec;11(12):1488-94.

(82) Rossner S, Bo WJ, Hiltbrandt E, Hinson W, Karstaedt N, Santago P, et al. Adipose tissue determinations in cadavers--a comparison between cross-sectional planimetry and computed tomography. Int J Obes 1990 Oct;14(10):893-902.

(83) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003 May 21;289(19):2560-72.

(84) Guide to Physical Measurements. World Health organization 2009 December 12 [cited 2009 Mar 28];3-3-1-3-3-14. Available from: URL: http://www.who.int/chp/steps/Part3_Section3.pdf

(85) Guide to Biochemical Measurements. World Health organization 2008 June 13:3-4-1-3-4-8.

(86) Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. J Atheroscler Thromb 2005;12(6):295-300.

(87) D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008 Feb 12;117(6):743-53.

(88) Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AH, Menju M, Yamasaki K, et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. Radiology 1999 Apr;211(1):283-6.

(89) 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 Mar 15;15(4):827-32.

(90) Nasir K, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TR, Flores PR, et al. Ethnic differences in the prognostic value of coronary artery calcification for all-cause mortality. J Am Coll Cardiol 2007 Sep 4;50(10):953-60.

(91) Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). Circulation 2007 Jan 23;115(3):402-26.

(92) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. Circulation 1975 Apr;51(4 Suppl):5-40.

(93) Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. Second edition ed. Boston: PWS Publishers; 1986.

(94) Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. John Wiley & Sons, Inc.; 1989.

(95) Standards of medical care in diabetes--2008. Diabetes Care 2008 Jan;31 Suppl 1:S12-S54.

(96) Thompson GR, Partridge J. Coronary calcification score: the coronary-risk impact factor. Lancet 2004 Feb 14;363(9408):557-9.

(97) He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. Circulation 2000 Jan 25;101(3):244-51.

(98) Berman DS, Wong ND, Gransar H, Miranda-Peats R, Dahlbeck J, Hayes SW, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. J Am Coll Cardiol 2004 Aug 18;44(4):923-30.

(99) Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med 2008 Mar 27;358(13):1336-45.

(100) Santos RD, Nasir K, Tufail K, Meneghelo RS, Carvalho JA, Blumenthal RS. Metabolic syndrome is associated with coronary artery calcium in asymptomatic white Brazilian men considered low-risk by Framingham risk score. Prev Cardiol 2007;10(3):141-6.

(101) Nucifora G, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Jukema JW, Djaberi R, Scholte AJ, et al. Prevalence of coronary artery disease across the Framingham risk categories: coronary artery calcium scoring and MSCT coronary angiography. J Nucl Cardiol 2009 Feb 14.

(102) Hecht HS, Budoff MJ, Berman DS, Ehrlich J, Rumberger JA. Coronary artery calcium scanning: Clinical paradigms for cardiac risk assessment and treatment. Am Heart J 2006 Jun;151(6):1139-46.

(103) Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. J Am Coll Cardiol 2005 Sep 6;46(5):807-14.

(104) Ohashi N, Yamamoto H, Horiguchi J, Kitagawa T, Hirai N, Ito K, et al. Visceral fat accumulation as a predictor of coronary artery calcium as assessed by multislice computed tomography in Japanese patients. Atherosclerosis 2009 Jan;202(1):192-9.

(105) McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation 2006 Jan 3;113(1):30-7.

(106) Santos RD, Nasir K, Rumberger JA, Budoff MJ, Braunstein JB, Meneghelo R, et al. Difference in atherosclerosis burden in different nations and continents assessed by coronary artery calcium. Atherosclerosis 2006 Aug;187(2):378-84.

(107) Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, Polak JF, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. Circulation 2009 Jan 27;119(3):382-9.

(108) Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C, Granata AR, Romagnoli R, Modena MG. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. J Am Coll Cardiol 2005 Oct 18;46(8):1503-6.

(109) Lester SJ, Eleid MF, Khandheria BK, Hurst RT. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis. Mayo Clin Proc 2009 Mar;84(3):229-33.

(110) Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A. Prevalence of noncalcified coronary plaques by 64-slice computed tomography in patients with an intermediate risk for significant coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2006 Jul 18;48(2):312-8.

(111) Venkatesh V, Ellins ML, Yang S, Natarajan M, Amlani S, Sheth T. Incremental detection of coronary artery disease by assessment of non-calcified plaque on coronary CT angiography. Clin Radiol 2009 Mar;64(3):250-5.

(112) Hartz A, Grubb B, Wild R, Van Nort JJ, Kuhn E, Freedman D, et al. The association of waist hip ratio and angiographically determined coronary artery disease. Int J Obes 1990 Aug;14(8):657-65.

(113) Hauner H, Stangl K, Schmatz C, Burger K, Blomer H, Pfeiffer EF. Body fat distribution in men with angiographically confirmed coronary artery disease. Atherosclerosis 1990 Dec;85(2-3):203-10.

(114) Siavash M, Sadeghi M, Salarifar F, Amini M, Shojaee-Moradie F. Comparison of body mass index and waist/height ratio in predicting definite coronary artery disease. Ann Nutr Metab 2008;53(3-4):162-6.

(115) Morricone L, Donati C, Hassan T, Cioffi P, Caviezel F. Relationship of visceral fat distribution to angiographically assessed coronary artery disease: results in subjects with or without diabetes or impaired glucose tolerance. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2002 Oct;12(5):275-83.

(116) Okabe T, Weigold WG, Mintz GS, Roswell R, Joshi S, Lee SY, et al. Comparison of intravascular ultrasound to contrast-enhanced 64-slice computed tomography to assess the significance of angiographically ambiguous coronary narrowings. Am J Cardiol 2008 Oct 15;102(8):994-1001.

(117) Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. J Am Coll Cardiol 2007 Sep 18;50(12):1161-70.

(118) Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, de RA, van der Wall EE, et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2007 Jan 2;49(1):62-70.

(119) Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. JAMA 2007 Feb 7;297(5):499-508.

(120) Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006 Apr 5;295(13):1556-65.

(121) 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 Sep;87(3):e60-100.