CARLA ROMAGNOLLI QUINTINO

**Obesidade, saúde metabólica e sua associação com a
espessura íntima-média carotídea e calcificação coronariana**

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

Programa de Ciências Médicas

Área de Concentração: Educação e Saúde

Orientador: Dr. Márcio Sommer Bittencourt

São Paulo

2018

Ficha catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Quintino, Carla Romagnolli
Obesidade, saúde metabólica e sua associação com a
espessura íntima-média carotídea e calcificação
coronariana / Carla Romagnolli Quintino. -- São
Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas.Área de
Concentração: Educação e Saúde.
Orientador: Márcio Sommer Bittencourt.

Descritores: 1.Obesidade 2.Síndrome metabólica
3.Aterosclerose 4.Espessura íntima-média carotídea
5.Epidemiologia 6.Estudos transversais

USP/FM/DBD-494/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais, **Carlos e Elisabete**, meus alicerces, que me ensinaram desde pequenina o caminho que eu deveria trilhar.

Ao meu esposo, **Wilson**, pelo companheirismo, incentivo e paciência.

Ao meu filho, **Carlos**, que foi gerado no decorrer desta obra e veio para mudar a minha vida completamente.

Agradecimentos

A **Deus**, por tudo que tem me dado.

Ao meu orientador, **Dr. Márcio Sommer Bittencourt**, pela enorme paciência que teve comigo, por ser sempre tão solícito e por me transmitir conhecimentos tão valiosos.

Ao **Prof. Paulo Andrade Lotufo**, por aquele dia, nos idos de 2014, que me chamou na sua sala e me incentivou a iniciar o Doutorado.

À amiga, **Célia Maria Kira**, pela revisão cuidadosa e carinhosa desta tese.

À Universidade de São Paulo e ao seu Hospital Universitário (HU-USP), por serem responsáveis por parte tão importante da minha formação.

Aos participantes do ELSA-Brasil e a todos os profissionais envolvidos nas avaliações e coleta dos dados.

Aos meus alunos de graduação e residentes, por serem um estímulo constante para que eu estude cada vez mais.

Às mãos que embalaram o meu pequeno Carlos para que eu pudesse me dedicar a esta tese.

“Tudo tem o seu tempo determinado,
e há tempo para todo o propósito debaixo do céu:
Há tempo de nascer, e tempo de morrer;
tempo de plantar, e tempo de arrancar o que se plantou;
Tempo de matar, e tempo de curar;
tempo de derribar, e tempo de edificar;
Tempo de chorar, e tempo de rir;
tempo de prantejar, e tempo de saltar;
Tempo de espalhar pedras, e tempo de ajuntar pedras;
tempo de abraçar, e tempo de afastar-se de abraçar;
Tempo de buscar, e tempo de perder;
tempo de guardar, e tempo de deitar fora;
Tempo de rasgar, e tempo de coser;
tempo de estar calado, e tempo de falar;
Tempo de amar, e tempo de aborrecer;
tempo de guerra, e tempo de paz.”

(Eclesiastes 3, 1-8)

Normatização adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

1. INTRODUÇÃO	01
1.1.Epidemiologia da obesidade	02
1.2.Obesidade metabolicamente saudável.....	04
1.2.1. Limitações na definição de obesidade metabolicamente saudável..	
.....	05
1.3.Obesidade, saúde metabólica e risco cardiovascular.....	10
1.4.Aterosclerose subclínica como marcador substituto de doença	
cardiovascular.....	12
1.4.1. Espessura íntima-média carotídea.....	13
1.4.2. Calcificação arterial coronariana	14
2. JUSTIFICATIVA	16
3. OBJETIVOS	18
4. MÉTODOS	20
4.1.População do estudo	21
4.2. Questões éticas.....	22
4.3.Definição de baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesidade.....	22
4.4.Definição de saúde metabólica, de obesidade metabolicamente saudável	
de obesidade metabolicamente não saudável.....	22

4.5. Critérios de inclusão.....	23
4.6. Critérios de exclusão.....	24
4.7. Aferição da aterosclerose subclínica.....	24
4.7.1. Medida da espessura íntima-média carotídea.....	24
4.7.2. Medida da calcificação arterial coronariana.....	26
4.8. Medidas antropométricas.....	26
4.9. Fatores de risco cardiovascular.....	27
4.10. Exames laboratoriais.....	28
4.11. Análise estatística	29
5. RESULTADOS	30
5.1. Espessura íntima-média carotídea.....	31
5.2. Calcificação arterial coronariana.....	37
6. DISCUSSÃO	44
6.1. Resumo dos principais achados	45
6.2. Obesidade metabolicamente saudável.....	46
6.3. Espessura íntima-média carotídea – contextualização dos achados	48
6.4. Calcificação arterial coronariana - contextualização dos achados.....	50
6.5. Obesidade, obesidade metabolicamente saudável, risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade.....	54
6.6. Possíveis explicações para os resultados das análises com espessura íntima-média carotídea e calcificação coronariana terem sido diferentes.....	56
6.7. Limitações	58
6.8. Considerações finais.....	58

7. CONCLUSÃO.....	60
8. ANEXOS.....	62
9. REFERÊNCIAS.....	69

ACC	Artéria carótida comum
ACR	Aptidão cardiorrespiratória
ATP-III	<i>The Adult Treatment Panel III</i>
CAC	Calcificação arterial coronariana
CI	Centro de Investigação
cm	Centímetro
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença(s) cardiovascular(es)
dL	Decilitro
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
EIMC	Espessura íntima-média carotídea
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto
et al.	E outros
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA_{1c}	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de massa corporal
kg/m²	Quilograma por metro quadrado

LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
MESA	<i>The Multiethnic Study of Atherosclerosis</i>
mg/dL	Miligramas por decilitro
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol/L	Milimol por litro
N	Número de participantes
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NHANES	<i>National Health Examination Surveys</i>
ObMS	Obesidade metabolicamente saudável
ObMNS	Obesidade metabolicamente não saudável
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PCRas	Proteína C-reativa de alta sensibilidade
RC	Razão de chances
vs	<i>Versus</i>
>	Maior que
<	Menor que
≥	Maior ou igual a
≤	Menor ou igual a
=	Igual a

Tabela 1.	Comparação de algumas definições de saúde metabólica.....	07
Tabela 2.	Harmonização da definição de obesidade metabolicamente saudável proposta por Ortega et al.....	10
Tabela 3.	Definição de saúde metabólica no presente estudo.....	23
Tabela 4.	Características gerais dos participantes conforme faixas do índice de massa corporal.....	32
Tabela 5.	Características dos participantes de acordo com a saúde metabólica.....	33
Tabela 6.	Características dos participantes de acordo com a presença ou ausência de obesidade e de saúde metabólica.....	34
Tabela 7.	Valores da espessura íntima-média carotídea (em mm) de acordo com graus de obesidade e saúde metabólica.....	36
Tabela 8.	Beta-coeficientes e intervalo de confiança de 95% dos modelos lineares que avaliaram a associação entre obesidade e espessura íntima-média carotídea.....	37
Tabela 9.	Características gerais dos participantes conforme faixas do índice de massa corporal.....	39
Tabela 10.	Características dos participantes de acordo com a saúde metabólica.....	40
Tabela 11.	Características dos participantes de acordo com a presença ou ausência de obesidade e de saúde metabólica.....	41
Tabela 12.	Número de indivíduos com calcificação coronariana presente (CAC>0) de acordo com os graus de obesidade e saúde metabólica.....	42
Tabela 13.	Regressão logística univariada e multivariada avaliando a associação entre obesidade, saúde metabólica e calcificação arterial coronariana.....	43

Figura 1.	Associação entre índice de massa corporal, circunferência abdominal e resistência à insulina.....	05
Figura 2.	Prevalência de obesidade metabolicamente saudável de acordo com quatro definições na população do ELSA-Brasil.	08
Figura 3.	Representação gráfica da árvore carotídea, com placa e medida da espessura médio-íntima carotídea de acordo com o consenso de Mannheim.....	25
Figura 4.	Fluxograma de critérios de seleção do estudo (EIMC).....	31
Figura 5.	<i>Box-plot</i> da espessura íntima-média carotídea de acordo com a saúde metabólica e a presença ou não de obesidade..	35
Figura 6.	Fluxograma de critérios de seleção do estudo (CAC).....	38

Quintino CR. *Obesidade, saúde metabólica e sua associação com a espessura íntima-média carotídea e calcificação coronariana* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A obesidade aumenta o risco da presença de alterações metabólicas, o que contribui para um elevado risco cardiovascular. No entanto, o papel independente da obesidade na gênese da aterosclerose e da doença cardiovascular ainda é controverso. Diversos estudos identificaram indivíduos que apresentam um fenótipo de obesidade sem alterações metabólicas, conhecida como “obesidade metabolicamente saudável” (ObMS). Como a definição de ObMS é variável, sua prevalência não é bem definida. A espessura íntima-média carotídea (EIMC) e a calcificação arterial coronariana (CAC) são considerados marcadores precoces de aterosclerose subclínica. Apesar de estudos prévios terem avaliado a associação entre índice de massa corporal (IMC) e EIMC e entre IMC e CAC, o papel independente da obesidade, particularmente em indivíduos metabolicamente saudáveis não está claro.

Objetivos: Avaliar se a obesidade, independentemente dos fatores de risco cardiovascular, está associada à maior EIMC e à maior CAC. Calcular a prevalência de ObMS utilizando uma definição estrita de saúde metabólica.

Métodos: Este estudo é uma análise transversal dos dados da linha de base do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O indivíduo foi classificado como tendo ObMS se tivesse o IMC ≥ 30 kg/m² e não tivesse nenhum dos componentes da síndrome metabólica, excluindo-se o critério da circunferência abdominal. **Resultados:** A análise com EIMC incluiu 10.335 participantes e a análise com CAC incluiu 4.320 participantes. A prevalência de

obesidade foi de 21,2% (n=2.191) na análise com EIMC e de 24,3% (n=1.050) na análise com CAC. Com uma definição estrita, a prevalência de ObMS foi de 5,6% na análise com EIMC e 5,5% na análise com CAC. A estratificação dos indivíduos de acordo com a saúde metabólica, evidenciou que os indivíduos metabolicamente saudáveis eram mais jovens, predominantemente mulheres e que tinham menor circunferência abdominal. A maioria dos indivíduos com ObMS tinha obesidade grau 1 (84,7% na análise com EIMC e 82,8% na análise com CAC) e raramente tinham obesidade grau 3 (3,2% na análise com EIMC e 5,2% na análise com CAC). A obesidade abdominal foi presente em mais de 99% dos indivíduos obesos. A análise com EIMC evidenciou que a EIMC média da amostra foi de 0,81 mm ($\pm 0,20$). A EIMC média da subamostra metabolicamente saudável foi de 0,70 ($\pm 0,13$) mm nos indivíduos não obesos e de 0,76 mm ($\pm 0,13$) nos obesos ($p < 0,001$). A EIMC média da subamostra metabolicamente não saudável foi de 0,81 ($\pm 0,20$) mm nos indivíduos não obesos e de 0,88 mm ($\pm 0,20$) nos obesos ($p < 0,001$). Estes achados se mantiveram inalterados mesmo após o ajuste multivariado para possíveis variáveis de confusão. A análise com CAC (CAC=0 *versus* CAC>0) não evidenciou diferença significativa de calcificação coronariana nos indivíduos obesos, metabolicamente saudáveis ou não, em relação aos não obesos.

Conclusão: Utilizando-se uma definição estrita, a prevalência de ObMS é menor do que 6%. O conceito de obesidade metabolicamente saudável, mesmo utilizando-se uma definição estrita, parece inadequado, visto que nesta população, a obesidade está associada com valores mais elevados de EIMC. Na análise com CAC não evidenciamos diferença estatisticamente significativa.

Descritores: obesidade; síndrome metabólica, aterosclerose; espessura íntima-média carotídea; epidemiologia; estudos transversais.

Abstract

Quintino CR. *Obesity, metabolic health and their association with carotid intima-media thickness and coronary calcification* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: Obesity increases the risk of metabolic abnormalities, which contributes to elevated cardiovascular risk. However, the independent role of obesity in the development of atherosclerosis and cardiovascular disease is still debatable. Several studies identified individuals with an obesity phenotype without metabolic abnormalities: “metabolically healthy obesity” (MHO). Since the definition of MHO is variable, the prevalence of MHO varies widely. Carotid intima-media thickness (CIMT) and coronary artery calcification (CAC) are considered early markers of subclinical atherosclerosis. Although previous studies have evaluated the association between body mass index (BMI) and CIMT and between BMI and CAC, the independent role of obesity, particularly in metabolically healthy subjects, is still unclear. **Objectives:** This study sought to evaluate whether obesity, regardless of cardiovascular risk factors, is associated with higher CIMT levels and higher CAC. We also sought to calculate MHO prevalence using a strict definition of metabolic health. **Methods:** This is a cross-sectional analysis of the baseline data of Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). MHO was defined as BMI ≥ 30 kg/m² and none of metabolic syndrome components, excluding waist circumference criterion. **Results:** EIMC analysis included 10,335 subjects and CAC analysis 4,320 subjects. Obesity prevalence was 21.2% (n=2,191) in EIMC analysis and 24.3% (n=1,050) in CAC analysis. This study showed a prevalence of MHO: 5.6% (n=124) in EIMC analysis and 5.5% (n=58) in CAC analysis. When individuals were stratified

according to the presence of metabolic health, we found that metabolically healthy subjects were younger, more likely to be women and had lower waist circumference. Most of the MHO subjects had grade 1 obesity (84.7% in EIMC analysis and 82.8% in CAC analysis) and rarely had grade 3 obesity (3.2% in EIMC analysis and 5.2% in CAC analysis). Abdominal obesity was present in more than 99% of obese subjects. EIMC analysis showed that mean CIMT of the sample was 0.81 (± 0.20). The mean CIMT of metabolically healthy subsample was 0.70 (± 0.13) in non-obese and 0.76 (± 0.13) in obese ($p < 0.001$). The mean CIMT of metabolically unhealthy subsample was 0.81 (± 0.20) in non-obese and 0.88 (± 0.20) in obese ($p < 0.001$). Those findings remained essentially unchanged after multivariate adjustment for confounding. CAC analysis (CAC=0 *versus* CAC>0) did not show a significant difference in coronary calcification in obese subjects, regardless metabolic status, when compared with non-obese subjects.

Conclusion: Using a strict definition, the prevalence of MHO is below 6%. The concept of MHO, even with strict definition, seems inadequate, as even in this population obesity is associated with higher CIMT levels. CAC analysis did not show statistically significant difference.

Descriptors: obesity; metabolic syndrome; atherosclerosis; carotid intima-media thickness; epidemiology; cross-sectional studies.

1. Introdução

1.1. Epidemiologia da obesidade

A obesidade é um problema de saúde pública mundial que tem alcançado proporções epidêmicas. O excesso de peso corporal é o sexto fator de risco que mais contribui para a carga global de doenças¹. Dados do estudo mais recente do *Global Burden of Disease*² evidenciam que de 1980 a 2015 a prevalência de obesidade dobrou em mais de 70 países. O índice de massa corporal (IMC) elevado contribuiu para mais de 4 milhões de mortes globalmente, das quais, aproximadamente 70% foram causadas por doenças cardiovasculares.

O mesmo padrão tem sido descrito na população brasileira. Dados epidemiológicos do Ministério da Saúde evidenciaram um aumento na prevalência de excesso de peso, de 48,1% em 2010 para 54% em 2017 e de obesidade, de 15% em 2006 para 18,9% em 2017 da população adulta das capitais brasileiras, de ambos os sexos^{3, 4}. Dados da última Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁵, em 2013, evidenciaram que cerca de 82 milhões de brasileiros apresentam IMC maior ou igual a 25 Kg/m², portanto, com sobrepeso ou obesidade, o que leva a uma prevalência de 56,9% de excesso de peso e de 20,8% de obesidade na população com 18 anos ou mais de idade. Dados dessa mesma pesquisa revelam que 37,7% dos brasileiros com 18 anos ou mais de idade têm uma circunferência abdominal aumentada.

Existem inúmeras consequências do excesso de peso e da obesidade na saúde geral e cardiovascular. Claramente, a obesidade contribui para a maioria dos fatores de risco cardiovascular: dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, inflamação e afeta negativamente a função

ventricular sistólica e diastólica⁶. Desta forma, a obesidade está associada ao desenvolvimento da maioria das doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca e fibrilação atrial⁶.

No entanto, evidências^{7, 8} da última década demonstraram um “paradoxo da obesidade”, em que indivíduos com sobrepeso e obesidade leve geralmente têm um prognóstico melhor a curto e a longo prazo do que indivíduos com peso normal. Os mecanismos deste paradoxo são difíceis de precisar, mas algumas possibilidades são: perda de peso involuntária, ser mais jovem, menor prevalência de tabagismo, menor prevalência de caquexia, níveis de peptídeos natriuréticos atriais mais baixos, resposta atenuada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, níveis mais elevados de pressão arterial, o que leva a maior uso de medicações com ação no coração, massa muscular elevada e implicações relacionadas à aptidão cardiorrespiratória (ACR)⁶.

Contudo, estudo recém-publicado⁹ evidenciou que indivíduos com sobrepeso e obesidade, em comparação com indivíduos com IMC normal (18,5 a 24,9 kg/m²), tiveram maior risco de DCV incidente e a obesidade foi associada com maior mortalidade. Também neste estudo, indivíduos com sobrepeso tiveram longevidade semelhante a indivíduos com IMC normal, porém o excesso de peso foi associado a um aumento significativo do risco de desenvolvimento de DCV em idade mais precoce, resultando em uma maior proporção de tempo vivido com morbidade por DCV.

1.2. Obesidade metabolicamente saudável

Indivíduos com obesidade metabolicamente saudável (ObMS) são pessoas que têm obesidade segundo o critério do índice de massa corporal (IMC: ≥ 30 kg/m²), porém não apresentam alterações metabólicas, que são consideradas fatores de risco cardiovascular, tais como ausência dos componentes da síndrome metabólica¹⁰ (pressão arterial normal, glicemia de jejum normal, perfil lipídico normal), são insulino-sensíveis baseando-se no *homeostatic model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) e têm boa aptidão cardiorrespiratória (ACR)¹¹.

Existe uma forte associação entre IMC e circunferência abdominal (**Figura 1**)¹¹. Estudos epidemiológicos demonstraram que a circunferência abdominal elevada é associada com doença cardiovascular e mortalidade, independentemente da adiposidade geral^{12, 13}. Adicionalmente, dados de diversos estudos evidenciaram que existe uma parcela de indivíduos obesos que não são insulino-resistentes^{14, 15}. Apesar de a resistência à insulina ser fortemente associada com o IMC, existe uma variação muito mais ampla em cada nível de IMC, se comparada com a circunferência abdominal (**Figura 1**).

Figura 1. Associação entre índice de massa corporal, circunferência abdominal e resistência à insulina - *Tübingen Family Study* e *Tübingen Lifestyle Intervention Program* (n=2472)^{16, 17} – A associação entre o IMC e a circunferência abdominal é forte. Já a associação entre IMC e resistência à insulina (estimada pelo HOMA-IR) tem ampla variação para qualquer IMC entre indivíduos obesos.

Nota: IMC: índice de massa corporal; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*

Adaptado de: Stefan et al¹¹.

A resistência à insulina é um dos mais importantes mecanismos fisiopatológicos das doenças metabólicas e cardiovasculares¹⁸. Além da distribuição da gordura corporal e da resistência insulínica, outros fatores de risco metabólicos podem contribuir para a caracterização da ObMS, tais como perfil lipídico, pressão arterial, inflamação e ACR¹¹.

1.2.1. Limitações na definição de obesidade metabolicamente saudável

A primeira definição de ObMS foi proposta por Karelis et al.¹⁹ em 2004 e desde então, diversas definições têm sido utilizadas. Uma revisão da literatura

identificou mais de 30 definições para saúde metabólica²⁰. Os pesquisadores têm definido saúde metabólica, de modo geral, de três maneiras: 1) utilizando critérios da síndrome metabólica; 2) utilizando medidas de resistência à insulina ou 3) utilizando a combinação do uso de critérios da síndrome metabólica e de resistência à insulina.

Em relação ao uso de critérios da síndrome metabólica, há autores que utilizam a medida da circunferência abdominal na definição e outros não. Mesmo os estudos que acessaram a circunferência abdominal em indivíduos obesos, utilizaram geralmente percentis específicos do estudo para categorizar os grupos de risco.

De modo semelhante, o HOMA-IR tem sido utilizado com pontos de corte variáveis para se definir saúde metabólica. A utilização de um ponto de corte específico para o HOMA-IR seria uma decisão arbitrária porque os métodos para a medida da insulinemia não são padronizados mundialmente¹¹.

A prevalência de ObMS pode variar amplamente, de 3,3 a 75%, dependendo da definição utilizada²¹⁻²³. A utilização de diferentes definições de ObMS é um grande problema, pois leva a diferentes dados de prevalência, dificulta a comparação dos dados existentes e limita o potencial de futuras metanálises para analisar o prognóstico dos indivíduos com ObMS.

A **Tabela 1** compara algumas das definições de saúde metabólica mais comumente utilizadas para adultos.

Tabela 1 – Comparação de algumas definições de saúde metabólica

	Karelis ¹⁹	NCEP ATP-III ²⁴	Wildman (NHANES) ²⁵	Aguilar- Salinas ²⁶	Meigs ²⁷	HOMA- IR	Ortega ²⁸
Circunferência abdominal (cm)	—	>102 (M) >88 (F)	—	—	>102 (M) >88 (F)	—	—
Colesterol HDL (mg/dL)	>50	<40 (M) <50 (F)	<40 (M) <50 (F)	>40	<40 (M) <50 (F)	—	<40 (M) <50 (F)
Colesterol LDL (mg/dL)	<100	—	—	—	—	—	—
Colesterol total (mg/dL)	<200	—	—	—	—	—	—
Glicemia de jejum (mg/dL)	—	≥110	≥100	<126	≥100	—	≥100
HOMA-IR	≤1,95	—	>3,1 (>p90)	—	—	<2,5 ²⁹ ou ≤p75 ^{27, 30-32}	—
PCR (mg/L)	—	—	>0,1 (>p90)	—	—	—	—
Pressão arterial (mmHg)	—	≥130x85	≥130x85	<140x90	≥130x85	—	≥130x85
Triglicérides (mg/dL)	<150	≥150	≥150	—	≥150	—	≥150
Definição de saúde metabólica	4 ou mais dos critérios acima	No máximo 2 dos critérios acima	No máximo um dos critérios acima	Todos os acima	No máximo 2 dos critérios acima	O único acima	Nenhum dos acima

Nota: cm: centímetros; F: no sexo feminino; HDL: *high-density lipoprotein*; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*; LDL: *low-density lipoprotein*; M: no sexo masculino; mg/dL: miligrama por decilitro; mg/L: miligrama por litro; mmHg: milímetros de mercúrio; NCEP ATP-III: *National Cholesterol Education Program - The Adult Treatment Panel III*; NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*; p: percentil; PCR: proteína C reativa.

Alguns estudos^{20, 22, 27, 30-37} compararam diferentes definições de saúde metabólica, e, portanto, de ObMS, sendo, na sua maioria, restritos a comparações de definições da síndrome metabólica e do HOMA-IR. Todos eles mostraram que a prevalência de ObMS varia substancialmente de acordo com a definição utilizada.

É importante notar que as diferentes definições de saúde metabólica identificam subgrupos de indivíduos com alguma sobreposição. Por exemplo, de acordo com dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III²⁰, 20% dos participantes obesos foram classificados como metabolicamente saudáveis de acordo com um ponto de corte predefinido do

HOMA-IR, enquanto que mais que o dobro (44%) foi classificado como ObMS com base na presença ou ausência de saúde metabólica de acordo com a definição do ATP-III³⁸; quando para se ter ObMS era necessário se enquadrar em ambos os critérios, a frequência de ObMS caiu para apenas 3,5%²⁰.

Em publicação prévia³⁶ da linha de base do ELSA-Brasil, em que se comparou a frequência de ObMS por quatro definições diferentes, a saber: *National Health Examination Surveys (NHANES)*²⁵, *National Cholesterol Education Panel (NCEP)*³⁸, *International Diabetes Federation (IDF)*¹⁰ e pelo critério de comorbidades, este último utilizou a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) ou dislipidemia, constatou-se a prevalência de ObMS de 17,1 a 26,8% dependendo da definição utilizada (**Figura 2**) e de apenas 12% se as 4 definições fossem utilizadas em conjunto para definir a ObMS.

Figura 2. Prevalência de obesidade metabolicamente saudável de acordo com quatro definições na população do ELSA-Brasil.

Nota: Comorb: definição de comorbidades; IDF: *International Diabetes Federation*; NCEP: *National Cholesterol Education Panel*; NHANES: *National Health Examination Surveys*; ObMS: obesidade metabolicamente saudável; ObMNS: obesidade metabolicamente não saudável.

Adaptado de: Diniz et al.³⁶

Em 2016, Ortega et al.²⁸ publicaram um estudo propondo a harmonização da definição da ObMS. Para que uma definição seja útil e viável em contextos clínicos e de saúde pública, ela precisa basear-se em marcadores relativamente simples, baratos e de rápida mensuração. Assim, propuseram que para considerar um adulto com ObMS, ele deveria ter um IMC ≥ 30 kg/m² e não ter nenhum componente da síndrome metabólica¹⁰, excluindo-se o critério da circunferência abdominal.

A definição de síndrome metabólica utilizada foi a proposta por Alberti et al¹⁰ por ser a mais aceita na comunidade científica, por ser um consenso de importantes organizações internacionais: *International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; e International Association for the Study of Obesity.*

A circunferência abdominal foi excluída da definição pois a maioria dos indivíduos obesos satisfaz o critério de circunferência abdominal elevada da síndrome metabólica. Especificamente, 80 a 95% dos indivíduos com ObMS, dependendo do ponto de corte utilizado (102/88 cm *versus* 94/80 cm¹⁰), satisfazem o critério de circunferência abdominal elevada^{39, 40}. A definição de ObMS proposta por Ortega et al pode ser vista na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Harmonização da definição de obesidade metabolicamente saudável proposta por Ortega et al.²⁸

Um indivíduo deve ser classificado com ObMS se for obeso ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e não tiver nenhum dos componentes da síndrome metabólica, excluindo-se o critério da circunferência abdominal

Hipertrigliceridemia ou uso de medicação para tratamento de hipertrigliceridemia	Triglicérides $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ($1,7 \text{ mmol/L}$)
Colesterol HDL baixo ou uso de medicação para tratamento de colesterol HDL baixo	Colesterol HDL: $< 40 \text{ mg/dL}$ ($1,0 \text{ mmol/L}$) em homens $< 50 \text{ mg/dL}$ ($1,3 \text{ mmol/L}$) em mulheres
Pressão arterial elevada ou diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou uso de anti-hipertensivos em indivíduo com histórico de HAS	PAS $\geq 130 \text{ mmHg}$ ou PAD $\geq 85 \text{ mmHg}$
Glicemia de jejum elevada ou diagnóstico prévio de DM ou uso de medicação para tratamento DM	Glicemia de jejum $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ($5,6 \text{ mmol/L}$)

Nota: DM: diabetes mellitus; HDL: *high-density lipoprotein*; mg/dL: miligrama por decilitro; mmHg: milímetros de mercúrio; mmol/L: milimol por litro; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

Essa proposta de harmonização da definição de ObMS é bastante sensata e factível. Sendo assim, optamos por utilizá-la no presente estudo.

1.3. Obesidade, saúde metabólica e risco cardiovascular

Uma análise recente envolvendo coortes prospectivas somando 1,8 milhões de participantes evidenciou que aproximadamente metade do excesso de risco para DAC e mais de 75% do excesso de risco para AVC relacionados ao IMC elevado foram mediados por uma combinação de níveis elevados de pressão arterial sistêmica, colesterol total e glicemia de jejum⁴¹.

No entanto, não está claro se a ausência de fatores de risco cardiovascular elimina a associação entre obesidade, risco cardiovascular e excesso de mortalidade.

Também é discutível se o fenótipo metabolicamente saudável da obesidade é estável ou transitório em direção ao estabelecimento de disfunção metabólica¹¹. A maioria dos estudos têm apontado para a ObMS ser uma condição transitória^{31, 33, 42-45}. Dados do *North West Adelaide Health Study*⁴² evidenciaram que 1/3 dos indivíduos classificados com ObMS na linha de base mudaram para o fenótipo ObMNS durante o seguimento e que o subgrupo de obesos que se mantiveram metabolicamente saudáveis tiveram baixo risco de desenvolver DM tipo 2 e DCV.

Uma publicação recente do estudo MESA⁴⁶ evidenciou que quase metade dos obesos que eram considerados metabolicamente saudáveis na linha de base desenvolveu síndrome metabólica após 12 anos de seguimento (ObMS não estável), corroborando com a hipótese que a ObMS é um estado transitório. Os indivíduos com ObMS não estável apresentaram risco cardiovascular elevado em comparação com os indivíduos com ObMS estável e com os indivíduos metabolicamente saudáveis com peso normal.

Dados recém-publicados⁴⁷ do *Nurses Health Study*, uma coorte de mulheres enfermeiras seguidas por uma mediana de 24 anos, constataram que mulheres com ObMS apresentaram maior risco de desenvolverem DCV em comparação com mulheres metabolicamente saudáveis com IMC normal. Além disso, a maioria (84%) das participantes com ObMS no início do seguimento mudou para o fenótipo metabolicamente não saudável. Mesmo as participantes obesas que mantiveram o *status* metabolicamente saudável tiveram risco elevado de DCV em comparação com mulheres metabolicamente saudáveis que mantiveram o IMC dentro da faixa da normalidade.

Ainda é questão de debate se os indivíduos com ObMS têm um risco cardiovascular maior que os indivíduos metabolicamente saudáveis com IMC normal. Alguns estudos^{27, 32, 40, 43, 48-50} não conseguiram comprovar que a ObMS eleva o risco de DCV, enquanto que outros estudos⁵¹⁻⁵⁴ encontraram associação positiva entre ObMS e risco cardiovascular. Talvez a heterogeneidade dos resultados esteja diretamente relacionada à diversidade das definições utilizadas.

Alguns autores³² sugerem que indivíduos com ObMS estejam sob risco intermediário de DCV (maior que indivíduos metabolicamente saudáveis com IMC normal, mas menor do que obesos metabolicamente não saudáveis) e que tenham uma tendência a apresentar o evento cardiovascular mais tardiamente dos que os indivíduos com ObMNS.

1.4. Aterosclerose subclínica como marcador substituto de doença cardiovascular

A doença cardiovascular aterosclerótica, que se inicia como aterosclerose subclínica em fases precoces da vida, associa-se a desfechos graves na sua evolução⁵⁵. O risco de tais eventos pode ser estimado por diversas equações de análises multivariadas derivadas de diversos estudos populacionais. Entretanto, estas equações têm limitações, pois tendem a identificar de forma acurada os casos graves e subestimar os casos de baixo e médio risco.

Assim, têm surgido nas últimas décadas marcadores substitutos, na tentativa de melhorar a estimativa do risco cardiovascular⁵⁵, tais como a espessura íntima-média carotídea e o escore de calcificação arterial coronariana

(CAC).

1.4.1. Espessura íntima-média carotídea

A espessura das camadas íntima e média da parede das artérias carótidas comuns, realizada por ultrassonografia, é utilizada como marcador de aterosclerose subclínica⁵⁶. Consiste na mensuração do espaço entre as duas linhas ecogênicas criadas pela interface entre a luz arterial e a camada íntima, e entre a camada média e a adventícia, tanto na parede anterior (proximal) quanto posterior (distal) da artéria⁵⁷.

Consiste em uma técnica não invasiva de avaliação de aterosclerose validada e que tem sido utilizada em ensaios clínicos como marcador e desfecho substituto de doença cardiovascular, bem como para rastreamento de aterosclerose;⁵⁶ estratificação de risco cardiovascular, se somada a escores clínicos; e para a avaliação de eficácia de drogas no tratamento de fatores de risco cardiovascular⁵⁸.

O principal consenso⁵⁷ sobre o assunto descreve três tipos de medidas principais de medida da espessura íntima-média carotídea (EIMC):

- EIMC máxima: é o valor máximo das aferições de um total de 150 medidas instantâneas, em sistemas automáticos, entre as artérias carótida comuns direita e esquerda;
- EIMC média: é a média aritmética dos valores médios da EIMC para ambas as artérias carótidas comuns;
- EIMC média-máxima: é a média aritmética dos valores máximos da EIMC de ambas as artérias carótidas comuns.

O Consenso de Mannheim⁵⁷ considera mais adequadas as medidas da EIMC máxima ou EIMC média para fins de avaliação do risco cardiovascular ou para o uso como marcador substituto.

Diversos estudos prospectivos de indivíduos assintomáticos avaliaram a associação da EIMC e risco cardiovascular⁵⁹, e demonstraram que a EIMC está significativamente associada com o risco de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, morte por doença arterial coronariana ou com uma combinação desses eventos. Na maioria desses estudos, a habilidade da EIMC prever eventos cardiovasculares foi independente dos fatores de risco tradicionais. Em publicação prévia do ELSA-Brasil⁶⁰, evidenciou-se que em mais de 60% dos casos o aumento da EIMC não pode ser explicado pelos fatores de risco tradicionais.

1.4.2. Calcificação arterial coronariana

A utilização da tomografia computadorizada para avaliação da calcificação arterial coronariana (CAC) foi utilizada de forma pioneira por Agatston na década de 1990⁶¹ e mostrou-se uma técnica altamente sensível e de elevada acurácia para detecção da CAC⁶², sendo um preditor independente de evento cardiovascular futuro⁶³.

Considera-se CAC igual a zero como doença coronariana não identificada; CAC de 1 a 99, como associado a aumento leve do risco cardiovascular e ≥ 100 , como importante aumento do risco cardiovascular. O valor pode ser apresentado de forma absoluta, ou em percentil ajustado para sexo e idade, conforme calculado por Agatston⁶¹, e posteriormente por outros estudos observacionais, como o MESA⁶⁴, o qual também leva em conta a etnia

ou raça. Trata-se de uma variável assimétrica, inflacionada no zero, maior em homens, em idosos, em indivíduos de etnia branca e hispânicos, e menor em indivíduos negros e asiáticos⁶⁴.

Estudos prospectivos comprovam a importância do valor da CAC para a predição de mortalidade e eventos cardiovasculares de forma independente e aditiva aos fatores de risco tradicionais^{65, 66}. Atualmente, portanto, o escore de CAC é indicado como ferramenta para aprimorar a estratificação de risco cardiovascular de acordo com diretriz internacional⁵⁵, especialmente em indivíduos assintomáticos, de risco intermediário pelos critérios de Framingham (risco em 10 anos de 10 a 20%). É recomendada a reclassificação adequada desses indivíduos para permitir o tratamento mais intensivo de seus fatores de risco⁵⁵.

O escore de CAC é um marcador altamente específico para a detecção de aterosclerose⁶⁷ e um preditor robusto de eventos cardiovasculares futuros, independentemente dos marcadores de risco tradicionais⁶⁷, como o escore de risco de Framingham, podendo então ser utilizado como desfecho substituto de eventos cardiovasculares.

2. Justificativa

Apesar de estudos prévios terem avaliado a associação entre o IMC e a espessura íntima-média carotídea (EIMC) e entre o IMC e a calcificação coronariana (CAC), o papel da obesidade, independentemente dos fatores de risco cardiovascular, no desenvolvimento das doenças cardiovasculares ainda não está estabelecido.

A maioria dos estudos relacionados ao fenótipo metabolicamente saudável da obesidade estão concentrados na América do Norte, Europa e Coreia do Sul e são escassos os dados de populações de outras etnias e ambientes socioeconômicos^{68, 69}.

3. Objetivos

3.1. Principais

3.1.1. Avaliar se a obesidade, independentemente dos fatores de risco cardiovascular, está associada à maior espessura íntima-média carotídea.

3.1.2. Avaliar se a obesidade, independentemente dos fatores de risco cardiovascular, está associada à maior calcificação arterial coronariana.

3.2. Secundários

3.2.1. Calcular a prevalência de obesidade metabolicamente saudável utilizando uma definição estrita.

3.2.2. Calcular a prevalência de obesidade metabolicamente saudável utilizando uma definição estrita em cada grau de obesidade.

4. Métodos

4.1. População do estudo

Este estudo é uma análise transversal dos dados da linha de base do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

O protocolo do estudo ELSA-Brasil foi publicado anteriormente^{70, 71}. Trata-se de uma coorte de 15.105 funcionários públicos com idade entre 35 e 74 anos, em seis instituições de ensino e pesquisa no Brasil: Universidade de São Paulo (USP) com 5.061 participantes, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) com 1.784 participantes, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) com 3.115 participantes, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) com 1.055 participantes, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) com 2.061 participantes e Universidade Federal da Bahia (UFBA) com 2.029 participantes. O principal objetivo desta coorte é determinar a incidência de doenças cardiovasculares e diabetes, e seus fatores de risco associados^{70, 71}.

Os dados da linha de base do ELSA-Brasil foram coletados de agosto de 2008 a dezembro de 2010. Cada participante foi entrevistado inicialmente no seu local de trabalho e visitou o Centro de Pesquisa para realização de exames clínicos de acordo com os protocolos-padrão⁷⁰. Entrevistas e exames em cada local foram conduzidos por pessoal treinado com rigoroso controle de qualidade. Os questionários incluíam perguntas sobre idade, sexo, raça ou cor da pele autorreferida, antecedentes de doenças prévias, uso de medicações, tabagismo, consumo de álcool, história familiar de doença cardiovascular (história entre os parentes de primeiro grau de doença cardíaca isquêmica antes dos 60 anos de idade) e fatores psicossociais, entre outros⁷⁰.

4.2. Questões éticas

O protocolo do ELSA-Brasil foi aprovado em todos os seis centros pelas respectivas Comissões de Ética em Pesquisa e está de acordo com a Declaração de Helsinki⁷⁰⁻⁷³. O número de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa local é o 659/06K e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por escrito foi obtido de todos os participantes. Estes documentos constam como anexos nesta tese.

4.3. Definição de baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesidade

A definição de baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesidade, assim como dos graus de obesidade foi realizada conforme a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁷⁴, sendo categorizada por faixas de IMC: $<18,5 \text{ kg/m}^2$: baixo peso, $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$: peso normal, $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$: sobrepeso e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$: obesidade.

A obesidade, por sua vez, foi categorizada como obesidade grau 1: $30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$, obesidade grau 2: $35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ e obesidade grau 3: $\geq 40 \text{ kg/m}^2$.

4.4. Definição de saúde metabólica, de obesidade metabolicamente saudável e de obesidade metabolicamente não saudável

Utilizamos uma definição estrita de saúde metabólica, como proposta por Ortega²⁸, com a modificação de adicionarmos a hemoglobina glicada nos critérios, conforme mostra a **tabela 3**.

Tabela 3 – Definição de saúde metabólica no presente estudo

O indivíduo foi classificado como metabolicamente saudável se não tivesse nenhum dos componentes da síndrome metabólica¹⁰ descritos abaixo, excluindo-se o critério da circunferência abdominal.

Hipertrigliceridemia ou uso de medicação para tratamento de hipertrigliceridemia	Triglicérides ≥ 150 mg/dL
Colesterol HDL baixo ou uso de medicação para tratamento de colesterol HDL baixo	Colesterol HDL: <40 mg/dL em homens <50 mg/dL em mulheres
Pressão arterial elevada ou diagnóstico prévio de HAS ou uso de anti-hipertensivos em indivíduo com histórico de HAS	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum elevada ou diagnóstico prévio de DM ou uso de medicação para tratamento DM ou Hemoglobina glicada elevada	Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou HbA _{1c} $\geq 6,5\%$

Nota: DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; HDL: *high-density lipoprotein*; mg/dL: miligrama por decilitro; mmHg: milímetros de mercúrio; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

O indivíduo foi classificado como tendo ObMS se tivesse o IMC ≥ 30 kg/m² e não tivesse nenhum dos componentes da síndrome metabólica¹⁰ descritos na tabela 3, excluindo-se o critério da circunferência abdominal.

O indivíduo foi classificado como tendo ObMNS se tivesse o IMC ≥ 30 kg/m² e tivesse pelo menos um dos componentes da síndrome metabólica¹⁰ descritos na tabela 3.

4.5. Critérios de inclusão

Na análise da espessura íntima-média carotídea (EIMC), incluímos todos os participantes do ELSA-Brasil que foram submetidos a este exame na linha de base do estudo e dos quais foram obtidas medidas válidas.

Na análise da calcificação arterial coronariana (CAC), incluímos todos os

participantes do ELSA-Brasil que, na linha de base do estudo, foram submetidos à tomografia computadorizada multidetectores com medida do escore de CAC.

4.6. Critérios de exclusão

Na análise da EIMC, quatro participantes foram excluídos por não terem a medida da altura, impossibilitando o cálculo do IMC. Também foram excluídos participantes com DCV prévia, definida como antecedente de infarto do miocárdio, de cirurgia para revascularização do miocárdio ou de acidente vascular cerebral.

Na análise da CAC foram excluídos participantes com DCV prévia, definida como história de infarto do miocárdio, de cirurgia para revascularização do miocárdio ou de acidente vascular cerebral.

4.7. Aferição da aterosclerose subclínica

4.7.1. Medida da espessura íntima-média carotídea

Na medida da EIMC, o mesmo protocolo foi realizado em todos os centros usando um aparelho de ultrassonografia (Aplio XGTM, Toshiba, Japão) com um transdutor linear de 7,5 MHz. Todos os participantes foram examinados por técnicos e/ou médicos treinados previamente e certificados para este protocolo⁷⁵.

Para medir a EIMC, cada artéria carótida comum (ACC) foi identificada ao longo do seu eixo longitudinal, usando brilho e contraste padrão⁷⁵. A medida foi

4.7.2. Medida da calcificação arterial coronariana

O escore de CAC foi realizado apenas no Centro de Investigação de São Paulo (CI SP). O escore de CAC de cada participante foi medido usando um tomógrafo computadorizado de 64 canais de detecção (Philips Brilliance, Philips Healthcare, Best, Holanda). Depois da imagem de *scout*, cada paciente foi submetido a um exame prospectivo acoplado ao ECG, com um potencial de tubo de 120 kV e corrente do tubo ajustada para a antropometria do participante da pesquisa. As imagens foram reconstruídas na espessura de corte de 2,5 mm utilizando retroprojeção filtrada padrão. A CAC foi expressa em unidades Agatston⁶¹, usando *software* semiautomático (*Calcium Scoring, Philips Workstation*). Os valores da CAC foram categorizados em CAC=0 e CAC>0.

4.8. Medidas antropométricas

A altura e o peso foram medidos⁷⁷ usando roupas leves e o IMC foi calculado dividindo o peso, em quilogramas, pela altura, em metros, ao quadrado. O IMC foi estratificado conforme critério da Organização Mundial de Saúde⁷⁴: baixo peso (<18,5 kg/m²), peso normal (de 18,5 a 24,9 kg/m²), sobrepeso (de 25 a 29,9 kg/m²) e obesidade (≥ 30 kg/ m²).

A circunferência abdominal foi medida com fita inelástica, conforme protocolo padrão⁷⁷. A obesidade abdominal foi definida como circunferência abdominal ≥80 cm em mulheres e ≥94 cm em homens¹⁰.

4.9. Fatores de risco cardiovascular

A pressão arterial (PA) foi medida por meio de um aparelho oscilométrico Omron HEM 705CPINT validado. Três medições foram tomadas em intervalos de um minuto, e a média das duas últimas aferições foram consideradas como o valor das pressões arteriais sistólica e diastólica para a definição de hipertensão arterial sistêmica (HAS). A HAS foi definida como estar em uso de medicação para tratar a hipertensão ou ter pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg ou ter pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg⁷⁸.

O diabetes mellitus (DM) foi definido como histórico médico prévio de diabetes ou uso de medicamentos para tratar o DM, ou uma glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou teste de tolerância oral à glicose em 2 horas ≥ 200 mg/dL ou HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ ⁷⁹.

A dislipidemia foi definida como o colesterol LDL ≥ 130 mg/dL ou o uso de hipolipemiantes orais e a hipertrigliceridemia quando os níveis séricos de triglicérides foram ≥ 150 mg/dL. Colesterol HDL baixo foi definido como <50 mg/dL para mulheres ou <40 mg/dL para homens.

A resistência à insulina foi estimada por meio do HOMA-IR com base na seguinte relação: (glicemia de jejum [mg/dL] x insulina em jejum [μ UI/mL])/405. Valores do HOMA-IR acima do percentil 75 (p75) foram considerados neste estudo como definição de resistência à insulina. Utilizamos este ponto de corte pois a maioria dos estudos^{27, 30-32} que avaliaram resistência à insulina em indivíduos com ObMS utilizaram esta definição.

A síndrome metabólica foi definida de acordo a definição harmonizada da IDF¹⁰, conforme a presença de três ou mais dos seguintes itens: medida da

circunferência abdominal ≥ 80 cm para mulheres ou ≥ 94 cm para os homens, o colesterol HDL < 50 mg/dL para mulheres ou < 40 mg/dL para homens, pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg, níveis de triglicérides ≥ 150 mg/dL, e glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL.

Tabagismo foi definido como nunca, prévio ou atual. Para ser considerado tabagismo prévio, o indivíduo deveria estar em abstinência por pelo menos 6 meses.

4.10. Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais foram colhidos em cada um dos seis Centros de Investigação do ELSA-Brasil, com tempo de jejum de 10 a 14 horas⁷³.

Para dosar a glicemia de jejum e o teste de tolerância oral à glicose foi utilizado o método da hexoquinase (ADVIA 1200, Siemens)⁷³.

Para avaliar a insulinemia de jejum, foi utilizado o ensaio imunoenzimático.

Para a hemoglobina glicada, foi utilizada a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) (Bio- Rad Laboratories, Hercules, CA, EUA)⁷³.

Para a dosagem do colesterol total, do HDL-colesterol e dos triglicérides, foi usado o ensaio colorimétrico enzimático (ADVIA 1200, Siemens, Deerfield, IL, EUA)⁷³. O LDL-colesterol foi calculado usando a equação de Friedewald, com exceção para casos de níveis elevados de triglicérides (> 400 mg/dL), em que foi utilizado um ensaio colorimétrico enzimático (ADVIA 1200, Siemens)⁷³.

Para a dosagem de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRas) foi utilizado o método imunológico (nefelometria, Siemens)⁷³.

4.11. Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQ) e comparadas usando análise de variância (ANOVA) ou testes de Kruskal-Wallis. As variáveis categóricas foram expressas como proporções e comparadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson.

Foram criados modelos de regressão linear uni e multivariados para avaliar a associação de obesidade e saúde metabólica com a EIMC, utilizada como variável contínua, medida em milímetros. O modelo 1 foi ajustado para sexo, idade, raça e tabagismo. No modelo 2 foram incluídas, além das variáveis do modelo 1, glicemia de jejum, PAS, colesterol HDL e triglicérides.

Realizamos uma análise de sensibilidade usando a medida da EIMC média, definida como a média aritmética das medidas realizadas nas carótidas comuns direita e esquerda.

Os modelos de regressão logística foram construídos usando CAC >0 (vs CAC=0). Razão de chances (RC) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram apresentados em valores brutos e ajustados para idade, sexo, raça e tabagismo no modelo 1. No modelo 2, foram incluídas, além das variáveis do modelo 1, glicemia de jejum, PAS, colesterol HDL e triglicérides.

Realizamos análise adicional com os graus de obesidade e sua associação com EIMC e com CAC.

As análises foram realizadas utilizando o software Stata 13.0 (StataCorp, USA). Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

5. Resultados

5.1. Espessura íntima-média carotídea

O fluxograma dos participantes do estudo e exclusões são apresentados na **figura 4**. Dos 10.943 participantes do ELSA-Brasil com valores válidos de EIMC, foram excluídos 604 participantes (5,5%) por antecedente de doença cardiovascular prévia e quatro participantes por não terem realizado a medida da altura, impossibilitando o cálculo do IMC. Após as exclusões, obtivemos 10.335 indivíduos para a análise.

Figura 4. Fluxograma de critérios de seleção do estudo (EIMC)

Nota: Doença cardiovascular prévia foi definida como antecedente de infarto do miocárdio, de cirurgia para revascularização do miocárdio ou de acidente vascular cerebral.

A **Tabela 4** mostra as características dos participantes, categorizada por faixas de IMC: $<18,5$ kg/m² (n=97), 18,5-24,9 kg/m² (n=3.847), 25-29,9 kg/m² (n=4.200) e ≥ 30 kg/m² (n=2.191). Houve leve predominância de mulheres: 5.819 (56,3%). A média de idade foi de 51,6 ($\pm 8,9$) anos. A prevalência de obesidade

foi de 21,2% (n=2.191). A obesidade abdominal foi presente em 99,3% dos participantes obesos. A prevalência de síndrome metabólica aumentou progressivamente com o aumento do IMC.

Tabela 4 – Características gerais dos participantes conforme faixas do índice de massa corporal

	IMC (kg/m ²)					p
	Total N=10.335	<18,5 N=97	18,5-24,9 N=3.847	25-29,9 N=4.200	≥30 N=2.191	
Sexo						
Feminino, n (%)	5.816 (56,2%)	57 (58,8%)	2.318 (60,2%)	2.119 (50,4%)	1.322 (60,3%)	< 0,001
Idade (anos) (média ± DP)	51,6 (±8,9)	50,9 (±8,8)	50,9 (±9,0)	52,0 (±8,9)	51,9 (±8,7)	< 0,001
Raça/cor da pele, n (%)						
Brancos	5.708 (55,2%)	58 (59,8%)	2.259 (58,7%)	2.269 (54,2%)	1.122 (51,2%)	< 0,001
Pardos	2.592 (25,0%)	23 (23,7%)	925 (24,0%)	1.103 (26,3%)	541 (24,7%)	
Negros	1.531 (14,8%)	9 (9,3%)	453 (11,8%)	627 (14,9%)	442 (20,2%)	
Outros (asiáticos, indígenas)	395 (3,8%)	7 (7,2%)	174 (4,5%)	152 (3,6%)	62 (2,8%)	
Nível educacional, n (%)						
Inferior ao ensino médio	1.273 (12,3%)	14 (14,4%)	366 (9,5%)	554 (13,2%)	339 (15,5%)	< 0,001
Ensino médio completo	3.627 (35,1%)	38 (39,2%)	1.190 (30,9%)	1.506 (35,8%)	893 (40,8%)	
Ensino superior ou acima	5.435 (52,6%)	45 (46,4%)	2.291 (59,6%)	2.140 (51%)	959 (43,7%)	
Renda familiar mensal, n (%)						
USD <1245	2.736 (26,5%)	39 (40,2%)	912 (23,7%)	1.1129 (26,9%)	654 (29,9%)	<0,001
USD 1245-3319	4.558 (44,1%)	42 (43,3%)	1.704 (44,3%)	1.815 (43,2%)	996 (45,5%)	
USD ≥3320	3.002 (29,0%)	15 (15,5%)	1.215 (31,6%)	1.241 (29,6%)	530 (24,2%)	
Circunferência abdominal (cm) (média ± DP)	90,2 (±12,3)	67,9 (±5,2)	80,2 (±7,3)	92,1 (±7,3)	105,1 (±9,7)	< 0,001
Pressão arterial sistólica (mmHg) (média ± DP)	120,1 (±16,6)	114,7 (±17,2)	116,1 (±16,2)	121,7 (±16,3)	124,5 (±16,3)	< 0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg) (média ± DP)	75,6 (±10,6)	70,9 (±11,4)	72,5 (±10,2)	76,3 (±10,0)	80,2 (±10,2)	< 0,001
HAS, n (%)	3.322 (32,1%)	10 (10,3%)	782 (20,3%)	1.434 (34,1%)	1.096 (50,0%)	< 0,001
Uso de anti-hipertensivos, n (%)	2.637 (25,5%)	5 (5,2%)	600 (15,6%)	1.139 (27,1%)	893 (40,8%)	< 0,001
Glicemia de jejum (mg/dL) (média ± DP)	110,3 (±27,8)	101,7 (±18,8)	104,6 (±21,1)	111,3 (±27,6)	118,6 (±35,3)	< 0,001
HbA _{1c} (%) (média ± DP)	5,4 (±0,9)	5,3 (±0,7)	5,3 (±0,7)	5,4 (±0,9)	5,7 (±1,1)	< 0,001
DM, n (%)	1.863 (18,0%)	10 (10,3%)	386 (10,0%)	777 (18,5%)	690 (31,5%)	< 0,001
Uso de medicação para DM	757 (7,3%)	1 (1,0%)	137 (3,6%)	323 (7,7%)	296 (13,5%)	< 0,001
Tabagismo, n (%)						
Nunca	5.934 (57,4%)	56 (57,8%)	2.353 (61,2%)	2.298 (54,7%)	1.227 (56,0%)	< 0,001
Prévio	3.028 (29,3%)	11 (11,3%)	915 (23,8%)	1.378 (32,8%)	724 (33,0%)	
Atual	1.372 (13,3%)	30 (30,9%)	578 (15,0%)	524 (12,5%)	240 (11,0%)	
Colesterol LDL (mg/dL) (média ± DP)	131,2 (±34,1)	117,1 (±27,7)	129,2 (±32,7)	133,3 (±34,7)	131,6 (±35,1)	< 0,001
Colesterol HDL (mg/dL) (média ± DP)	57,1 (±14,7)	69,9 (±18,5)	60,9 (±15,3)	55,5 (±13,9)	53,1 (±12,7)	< 0,001
Triglicérides (mg/dL) (mediana + IQ)	112 (80 – 162)	86 (63 – 108)	93 (70 – 120)	122 (87 – 174)	137 (99 – 188)	< 0,001
Dislipidemia, n (%)	5.910 (57,2%)	31 (32,0%)	2.016 (52,4%)	2.528 (60,2%)	1.335 (60,9%)	< 0,001
Uso de hipolipemiantes, n (%)	1.181 (11,4%)	5 (5,2%)	305 (7,9%)	547 (13,0%)	324 (14,8%)	< 0,001
Obesidade abdominal, n (%)	6.295 (60,9%)	1 (1,0%)	869 (22,6%)	3.246 (77,3%)	2.176 (99,3%)	< 0,001
Síndrome metabólica, n (%)	3.710 (35,9%)	0	480 (12,5%)	1.805 (43,0%)	1.425 (65,0%)	< 0,001
HOMA-IR (mediana + IQ)	1,68 (0,93 – 3,0)	0,67 (0,25 – 1,13)	1,07 (0,57 – 1,71)	1,87 (1,13 – 3,02)	3,14 (1,93 – 5,08)	< 0,001
Proteína C-reativa* (mg/L) (mediana + IQ)	2,8 (±4,5)	1,7 (±4,2)	1,9 (±4,0)	2,7 (±4,3)	4,5 (±5,1)	< 0,001
EIMC (mm) (média ± DP)	0,81 (±0,20)	0,71 (±0,15)	0,76 (±0,18)	0,82 (±0,20)	0,87 (±0,20)	< 0,001

Nota: cm: centímetro; DM: diabetes mellitus; DP: desvio padrão; EIMC: espessura íntima-média carotídea; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; HDL: *high-density lipoprotein*; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*; IMC: índice de massa corporal; IQ: intervalo interquartil; LDL: *low-density lipoprotein*; mg/dL: miligrama por decilitro; mg/L: miligrama por litro; n: número de indivíduos; USD: dólares americanos; *Proteína C-reativa de alta sensibilidade.

Quando os indivíduos foram estratificados de acordo com a saúde metabólica, encontramos que os indivíduos metabolicamente saudáveis eram mais jovens, predominantemente mulheres, que tinham maior tempo de estudo formal, menor prevalência de obesidade abdominal e que nunca fumaram (Tabela 5).

Tabela 5 – Características dos participantes de acordo com a saúde metabólica

	Metabolicamente saudável		p
	Sim N=1.608	Não N=8.727	
Sexo			
Feminino, n (%)	1.226 (76,2%)	4.590 (52,6%)	<0,0001
Idade (anos) (média ± DP)	47,1 (±7,5)	52,4 (±8,9)	<0,0001
Raça/cor da pele, n (%)			
Brancos	947 (58,9%)	4.763 (54,6%)	0,012
Pardos	383 (23,8%)	2.210 (25,3%)	
Negros	219 (13,6%)	1.313 (15,0%)	
Outros (asiáticos, indígenas)	47 (2,9%)	348 (4,0%)	
Nível educacional, n (%)			
Inferior ao ensino médio	84 (5,2%)	1.189 (13,6%)	<0,001
Ensino médio completo	513 (31,9%)	3.115 (35,7%)	
Ensino superior ou acima	1.012 (62,9%)	4.426 (50,7%)	
Circunferência abdominal (cm) (média ± DP)	81,5 (±9,9)	91,8 (±12,1)	<0,001
Pressão arterial sistólica (mmHg) (média ± DP)	108,6 (±9,6)	122,2 (±16,7)	<0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg) (média ± DP)	68,7 (±7,3)	76,9 (±10,5)	<0,001
Glicemia de jejum (mg/dL) (média ± DP)	93,8 (±4,1)	113,3 (±29,1)	<0,001
HbA1c (%) (média ± DP)	5,1 (±0,51)	5,5 (±0,96)	<0,001
Tabagismo, n (%)			
Nunca	1.071 (66,5%)	4.867 (55,7%)	<0,001
Prévio	341 (21,2%)	2.687 (30,8%)	
Atual	197 (12,2%)	1.175 (13,4%)	
Colesterol LDL (mg/dL) (média ± DP)	126,4 (±31,8)	132,1 (±34,4)	<0,001
Colesterol HDL (mg/dL) (média ± DP)	65,3 (±13,6)	55,6 (±14,3)	<0,001
Triglicérides (mg/dL) (mediana + IQ)	80 (61 - 102)	122 (86 - 174)	<0,001
Obesidade abdominal, n (%)	633 (39,3%)	5.662 (64,9%)	<0,001
HOMA-IR (mediana + IQ)	0,96 (0,48 – 1,52)	1,82 (1,05 – 3,17)	<0,001
Proteína C-reativa* (mg/L) (mediana + IQ)	0,98 (0,50 – 2,17)	1,50 (0,75 – 3,39)	<0,001

Nota: cm: centímetro; DP: desvio padrão; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; HDL: *high-density lipoprotein*; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*; IQ: intervalo interquartil; LDL: *low-density lipoprotein*; mg/dL: miligrama por decilitro; mg/L: miligrama por litro; n: número de indivíduos; *Proteína C-reativa de alta sensibilidade.

A prevalência de ObMS foi de 5,6% (n=124). A prevalência de ObMS em homens foi de 1,9% (n=17) e de 8,1% (n=107) em mulheres (**Tabela 6**).

A prevalência de ObMS de acordo com os graus de obesidade foi de 6,4% entre obesos grau 1, 3,4% entre obesos grau 2 e 3,7% entre obesos grau 3.

A média do IMC dos indivíduos com ObMS foi de 32,9 kg/m² (DP: ±2,9). Quando analisamos os indivíduos com ObMS por graus de obesidade, encontramos que 105 (84,7%) tinham obesidade grau 1, 15 (12,1%) obesidade grau 2 e apenas 4 (3,2%) obesidade grau 3. Os 4 indivíduos com obesidade grau 3 eram mulheres, com os seguintes valores de IMC: 40,8, 42,7, 43,5 e 47,1 kg/m².

O percentil 75 do HOMA-IR foi 2,70. Assim, dos 124 indivíduos com ObMS, 25 (20,2%) eram insulinoresistentes.

Tabela 6 – Características dos participantes de acordo com a presença ou ausência de obesidade e de saúde metabólica

	Metabolicamente não saudável			Metabolicamente saudável		
	Obesos N=2.067	Não obesos N=6.660	p	Obesos N=124	Não obesos N=1.484	p
Sexo						
Feminino, n (%)	1.215 (58,8)	3.375 (50,7)	<0,001	107 (86,3)	1.119 (75,4)	0,005
Idade (anos) (média ± DP)	52,2 (8,7)	52,4 (8,9)	0,09	46,9 (6,8)	47,2 (7,6)	0,67
Raça/cor da pele, n (%)						
Branco	1.067 (51,6)	3.695 (55,5)	<0,001	55 (44,3)	891 (60,0)	0,01
Pardos	505 (24,4)	1.704 (25,5)		36 (29,0)	347 (23,4)	
Negros	412 (19,9)	900 (13,5)		30 (24,2)	189 (12,7)	
Outros (asiáticos, indígenas)	60 (2,9)	288 (4,3)		2 (1,6)	45 (3,0)	
Nível educacional, n (%)						
Inferior ao ensino médio	335 (16,2)	854 (12,8)	<0,001	4 (3,2)	80 (5,4)	0,002
Ensino médio completo	833 (40,3)	2.281 (34,2)		60 (48,4)	453 (30,5)	
Ensino superior ou acima	899 (43,5)	3.525 (52,9)		60 (48,4)	951 (64,1)	
Circunferência abdominal (cm) (média ± DP)	105,4 (9,64)	87,5 (9,28)	<0,001	99,2 (8,7)	80,0 (8,5)	<0,001
Pressão arterial sistólica (mmHg) (média ± DP)	125,3 (16,2)	121,3 (16,8)	<0,001	110,8 (9,4)	108,4 (9,6)	0,008
Pressão arterial diastólica (mmHg) (média ± DP)	80,6 (10,2)	75,8 (10,4)	<0,001	72,8 (6,7)	68,4 (7,2)	<0,001
Glicemia de jejum (mg/dL) (média ± DP)	120,0 (35,8)	111,2 (26,4)	<0,001	94,7 (3,7)	93,7 (4,1)	0,01
HbA1c (%) (média ± DP)	5,72 (1,12)	5,44 (0,89)	<0,001	5,18 (0,50)	5,08 (0,50)	0,02
Tabagismo, n (%)						
Nunca	1.148 (55,5)	3.716 (55,8)	<0,001	79 (63,7)	991 (66,8)	0,66
Prévio	699 (33,8)	1.988 (29,8)		25 (20,2)	316 (21,3)	
Atual	220 (10,6)	955 (14,3)		20 (16,1)	177 (11,9)	

Continua

Colesterol LDL (mg/dL) (média ± DP)	131,6 (35,2)	132,2 (34,2)	0,1	131,0 (34,1)	126,0 (31,6)	0,09
Colesterol HDL (mg/dL) (média ± DP)	52,5 (12,5)	56,6 (14,7)	<0,001	62,7 (12,5)	65,5 (13,6)	0,02
Triglicérides (mg/dL) (mediana + IQ)	141 (103 - 194)	115 (83 - 167)	<0,001	91,5 (71 - 111,5)	79 (60 - 101)	<0,001
Obesidade abdominal, n (%)	2.054 (99,4%)	3.605 (54,1%)	<0,001	122 (98,4%)	511 (34,4%)	<0,001
HOMA-IR (mediana + IQ)	3,21 (1,99 - 5,13)	1,53 (0,91 - 2,57)	<0,001	1,46 (0,91 - 2,40)	0,93 (0,25 - 1,46)	<0,001
Proteína C-reativa* (mg/L) (mediana + IQ)	3,00 (1,45 - 5,90)	1,24 (0,65 - 2,66)	<0,001	2,45 (1,17 - 4,68)	0,92 (0,47 - 1,99)	<0,001

Nota: cm: centímetro; DP: desvio padrão; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; HDL: *high-density lipoprotein*; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*; IQ: intervalo interquartil; LDL: *low-density lipoprotein*; mg/dL: miligrama por decilitro; mg/L: miligrama por litro; n: número de indivíduos; *Proteína C-reativa de alta sensibilidade.

Conclusão

A **Figura 5** mostra a distribuição da EIMC de acordo com a saúde metabólica e a presença ou ausência de obesidade. A média da EIMC foi de 0,81 mm ($\pm 0,20$). A média para a subamostra metabolicamente saudável foi de 0,70 mm ($\pm 0,13$) em indivíduos não obesos e de 0,76 mm ($\pm 0,13$) em indivíduos obesos ($p < 0,001$). A média da EIMC para a subamostra metabolicamente não saudável foi de 0,81 mm ($\pm 0,20$) em indivíduos não obesos e de 0,88 mm ($\pm 0,20$) em indivíduos obesos ($p < 0,001$).

Figura 5. Box-plot da espessura íntima-média carotídea de acordo com a saúde metabólica e a presença ou não de obesidade ($p < 0,001$ para todas as comparações entre pares)

A análise da EIMC por graus de obesidade e saúde metabólica está demonstrada na **tabela 7**. Os indivíduos com ObMS tiveram menores valores de EIMC que os indivíduos com ObMNS. Os indivíduos com obesidade grau 3 e metabolicamente saudáveis tiveram os menores valores de EIMC dentre todas as subamostras e não seguiram a tendência esperada de aumento com o grau de obesidade.

Tabela 7 – Valores da espessura íntima-média carotídea (em mm) de acordo com os graus de obesidade e saúde metabólica

	ObMS	ObMNS	p
Obesidade grau 1	0,77 ($\pm 0,14$)	0,88 ($\pm 0,21$)	<0,001
Obesidade grau 2	0,76 ($\pm 0,12$)	0,89 ($\pm 0,18$)	0,04
Obesidade grau 3	0,61 ($\pm 0,04$)	0,92 ($\pm 0,18$)	0,02

Nota: IMC: índice de massa corporal; mm: milímetros; ObMS: obesidade metabolicamente saudável; ObMNS: obesidade metabolicamente não saudável; kg/m²: quilograma por metro quadrado.

Após a realização do ajuste para sexo, idade, raça e tabagismo, a diferença entre a subamostra com ObMS e a subamostra metabolicamente saudável não obesa permaneceu estatisticamente significativa, bem como a diferença entre a subamostra com ObMNS e a subamostra metabolicamente não saudável e não obesa. Mesmo após o ajuste para variáveis do modelo 1 mais glicemia de jejum, pressão arterial sistólica, colesterol HDL e triglicérides, a diferença permaneceu estatisticamente significativa e a magnitude da diferença da ObMS e da ObMNS foi comparável (0,053 vs 0,054, **tabela 8**), ou seja, a obesidade, independentemente dos fatores de risco cardiovascular, esteve associada a EIMC mais elevada.

Os resultados se mantiveram essencialmente os mesmos em análise de sensibilidade utilizando a EIMC média, que é a média aritmética das medidas realizadas nas carótidas comuns direita e esquerda.

Tabela 8 – Beta-coeficientes e intervalo de confiança de 95% dos modelos lineares que avaliaram a associação entre obesidade e espessura íntima-média carotídea

	Univariada		Modelo 1*		Modelo 2**	
	β (IC95%)	p	β (IC95%)	p	β (IC95%)	p
Obesidade metabolicamente saudável (ObMS) (n=124)	0,056 (0,032 – 0,081)	<0,001	0,061 (0,038 – 0,082)	<0,001	0,053 (0,031 – 0,075)	<0,001
Obesidade metabolicamente não saudável (ObMNS) (n=2.067)	0,071 (0,061 – 0,081)	<0,001	0,074 (0,065 – 0,083)	<0,001	0,054 (0,045 – 0,063)	<0,001

Notas: *Modelo 1: análise multivariada ajustada para sexo, idade, raça e tabagismo; **Modelo 2: análise multivariada ajustada para variáveis do modelo 1 mais glicemia de jejum, pressão arterial sistólica, colesterol HDL e triglicérides; β : Beta-coeficientes; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

5.2. Calcificação arterial coronariana

O fluxograma dos participantes do estudo e exclusões são apresentados na **figura 5**. Dos 15.105 participantes do ELSA-Brasil, 10.557 foram excluídos por não terem medida de CAC, restando 4.548 participantes. Desses, foram excluídos 228 (5,0%) por antecedente de doença cardiovascular prévia, restando 4.320 indivíduos para a análise.

Figura 5. Fluxograma de critérios de seleção do estudo (CAC)

Nota: Doença cardiovascular prévia foi definida como antecedente de infarto do miocárdio, de cirurgia para revascularização do miocárdio ou de acidente vascular cerebral.

A **Tabela 9** mostra as características dos participantes, categorizada por faixas de IMC: $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ($n=38$), $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ ($n=1.471$), $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ ($n=1.761$) e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ($n=1.050$). Houve predominância de mulheres: 2.360 (54,6%). A média de idade foi de 50,7 ($\pm 8,8$) anos. A prevalência de obesidade foi de 24,3% ($n=1.050$) e a obesidade abdominal esteve presente em 99,2% dos indivíduos obesos. A prevalência de síndrome metabólica aumentou progressivamente com o aumento do IMC.

Tabela 9 – Características gerais dos participantes conforme faixas do índice de massa corporal

	IMC (kg/m ²)					p
	Total N=4.320	<18,5 N=38	18,5-24,9 N=1.471	25-29,9 N=1.761	≥30 N=1.050	
Sexo						
Feminino, n (%)	2.360 (54,6%)	20 (52,6%)	836 (56,8%)	875 (49,7%)	629 (59,9%)	<0,001
Idade (anos) (média ± DP)	50,7 (±8,8)	49,1 (±9,1)	50,2 (±8,9)	51,0 (±8,7)	51,0 (±8,7)	0,03
Raça/cor da pele, n (%)						
Brancos	2.499 (57,9%)	26 (68,4%)	904 (61,5%)	1.005 (57,1%)	564 (53,7%)	<0,001
Pardos	938 (21,7%)	4 (10,5%)	285 (19,4%)	397 (22,5%)	252 (24%)	
Negros	597 (13,8%)	2 (5,3%)	155 (10,5%)	252 (14,3%)	188 (17,9%)	
Outros (asiáticos, indígenas)	231 (5,4%)	6 (15,8%)	112 (7,6%)	82 (4,7%)	31 (3,0%)	
Nível educacional, n (%)						
Inferior ao ensino médio	638 (14,8%)	4 (10,5%)	169 (11,5%)	280 (15,9%)	185 (17,6%)	<0,001
Ensino médio completo	1.780 (41,2%)	18 (43,4%)	547 (37,2%)	735 (41,7%)	480 (45,7%)	
Ensino superior ou acima	1.902 (44,0%)	16 (42,1%)	755 (51,3%)	746 (42,4%)	385 (36,7%)	
Renda familiar mensal, n (%)						
USD <1245	1.359 (31,5%)	14 (36,8%)	413 (28,1%)	565 (32,1%)	367 (35,0%)	<0,001
USD 1245-3319	1.879 (43,5%)	21 (55,3%)	658 (44,7%)	731 (41,5%)	469 (44,7%)	
USD ≥3320	1.063 (24,6%)	3 (7,9%)	394 (26,8%)	456 (25,9%)	210 (20,0%)	
Circunferência abdominal (cm) (média ± DP)	89,8 (±12,4)	67,9 (6,2±)	79,1 (±7,1)	90,7 (±7,1)	104,1 (±9,5)	<0,001
Pressão arterial sistólica (mmHg) (média ± DP)	119,3 (±16,2)	111,6 (±16,9)	115,1 (±15,6)	120,3 (±15,8)	123,7 (±16,2)	<0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg) (média ± DP)	75,2 (±10,7)	69,9 (±11,6)	71,8 (±10,3)	75,4 (±10,0)	79,8 (±10,6)	<0,001
HAS, n (%)	1.297 (30,0%)	3 (7,9%)	268 (18,2%)	556 (31,6%)	470 (44,8%)	<0,001
Uso de anti-hipertensivos, n (%)	1.006 (23,3%)	1 (2,6%)	198 (13,5%)	439 (24,9%)	368 (35,1%)	<0,001
Glicemia de jejum (mg/dL) (média ± DP)	110,8 (±28,4)	101,4 (±8,8)	104,5 (±19,1)	110,4 (±25,9)	120,5 (±39,2)	<0,001
HbA1c (%) (média ± DP)	5,5 (±0,9)	5,4 (±0,6)	5,3 (±0,7)	5,4 (±0,9)	5,7 (±1,2)	<0,001
DM, n (%)	843 (19,5%)	5 (13,2%)	158 (10,7%)	322 (18,3%)	358 (34,1%)	<0,001
Uso de medicação para DM	355 (8,2%)	0	46 (3,1%)	140 (8,0%)	169 (16,1%)	<0,001
Tabagismo, n (%)						
Nunca	2.316 (53,6%)	23 (60,5%)	828 (56,3%)	888 (50,4%)	577 (55,0%)	<0,001
Prévio	1.312 (30,4%)	2 (5,3%)	366 (24,9%)	592 (33,6%)	352 (33,5%)	
Atual	692 (16,0%)	13 (34,2%)	277 (18,8%)	281 (16,0%)	121 (11,5%)	
Colesterol LDL (mg/dL) (média ± DP)	130,6 (±)	111,2 (±23,4)	128,0 (±32,0)	132,6 (±34,2)	131,6 (±36,7)	<0,001
Colesterol HDL (mg/dL) (média ± DP)	56,1 (±14,3)	65,7 (±16,4)	59,8 (±15,1)	54,9 (±13,8)	52,5 (±12,6)	<0,001
Triglicérides (mg/dL) (mediana + IQ)	114 (81 – 164)	85,5 (65 – 105)	95 (70 – 130)	119 (86 – 172)	138 (102 – 190)	<0,001
Dislipidemia, n (%)	2.441 (56,5%)	10 (26,3%)	770 (52,4%)	1.027 (58,3%)	634 (60,4%)	<0,001
Uso de hipolipemiantes, n (%)	501 (11,6%)	4 (10,5%)	113 (7,7%)	215 (12,2%)	169 (16,1%)	<0,001
Obesidade abdominal, n (%)	2.539 (58,8%)	1 (2,6%)	243 (16,5%)	1.253 (71,2%)	1.042 (99,2%)	<0,001
Síndrome metabólica, n (%)	1.561 (36,1%)	0	173 (11,8%)	705 (40,0%)	683 (65,1%)	<0,001
HOMA-IR (mediana + IQ)	1,70 (0,97 – 2,98)	0,75 (0,27 – 1,40)	1,07 (0,59 – 1,68)	1,85 (1,18 – 2,84)	3,18 (1,98 – 4,99)	<0,001
Proteína C-reativa* (mg/L) (mediana + IQ)	1,45 (0,72 – 3,34)	0,57 (0,29 – 1,33)	0,90 (0,49 – 1,8)	1,47 (0,80 – 3,07)	3,08 (1,51 – 6,30)	<0,001

Nota: cm: centímetro; DM: diabetes mellitus; DP: desvio padrão; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; HDL: *high-density lipoprotein*; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*; IMC: índice de massa corporal; IQ: intervalo interquartil; LDL: *low-density lipoprotein*; mg/dL: miligrama por decilitro; mg/L: miligrama por litro; n: número de indivíduos; USD: dólares americanos; *Proteína C-reativa de alta sensibilidade.

Quando os indivíduos foram estratificados de acordo com a saúde metabólica, encontramos que os indivíduos metabolicamente saudáveis eram

mais jovens, predominantemente mulheres, nunca fumaram, tinham maior tempo de estudo formal e tinham menor circunferência abdominal (**Tabela 10**).

Tabela 10 – Características dos participantes de acordo com a saúde metabólica

	Metabolicamente saudável		p
	Sim N=642	Não N=3.678	
Sexo			
Feminino, n (%)	476 (74,1%)	1.884 (51,2%)	<0,0001
Idade (anos) (média ± DP)	46,6 (±7,1)	51,4 (8,8±)	<0,0001
Raça/cor da pele, n (%)			
Branco	386 (60,1%)	2.113 (57,5%)	0,007
Pardos	134 (20,9%)	804 (21,9%)	
Negros	100 (15,6%)	497 (13,5%)	
Outros (asiáticos, indígenas)	18 (2,8%)	213 (5,8%)	
Nível educacional, n (%)			
Inferior ao ensino médio	46 (7,2%)	592 (16,1%)	<0,0001
Ensino médio completo	268 (41,7%)	1.512 (41,1%)	
Ensino superior ou acima	328 (51,1%)	1.574 (42,8%)	
Circunferência abdominal (cm) (média ± DP)	81,0 (±10,1)	91,4 (12,1±)	<0,0001
Pressão arterial sistólica (mmHg) (média ± DP)	108,4 (±9,5)	121,2 (±16,4)	<0,0001
Pressão arterial diastólica (mmHg) (média ± DP)	68,2 (±7,3)	76,4 (±10,7)	<0,0001
Glicemia de jejum (mg/dL) (média ± DP)	94,0 (±3,9)	113,7 (±29,8)	<0,0001
HbA1c (%) (média ± DP)	5,1 (±0,52)	5,5 (±0,97)	<0,0001
Tabagismo, n (%)			
Nunca	393 (61,2%)	1,923 (52,3%)	<0,0001
Prévio	152 (23,7%)	1,160 (31,5%)	
Atual	97 (15,1%)	595 (16,2%)	
Colesterol LDL (mg/dL) (média ± DP)	125,5 (±30,4)	131,5 (±34,7)	<0,0001
Colesterol HDL (mg/dL) (média ± DP)	64,0 (±13,0)	54,7 (±14,1)	<0,0001
Triglicérides (mg/dL) (mediana + IQ)	81 (63 – 102)	123 (87 – 176)	0,0001
Obesidade abdominal, n (%)	231 (36,0%)	2.308 (62,8%)	<0,001
HOMA-IR (mediana + IQ)	1,06 (0,50 – 1,62)	1,90 (1,10 – 3,20)	0,0001
Proteína C-reativa* (mg/L) (mediana + IQ)	1,02 (0,56 – 2,42)	1,53 (0,76 – 3,52)	0,0001

Nota: cm: centímetro; DP: desvio padrão; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; HDL: *high-density lipoprotein*; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*; IQ: intervalo interquartil; LDL: *low-density lipoprotein*; mg/dL: miligrama por decilitro; mg/L: miligrama por litro; n: número de indivíduos; *Proteína C-reativa de alta sensibilidade.

A prevalência de ObMS foi de 5,5% (n=58), A prevalência de ObMS em homens foi de 1,7% (n=7) e 8,1% (n=51) em mulheres (**Tabela 11**).

A prevalência de ObMS de acordo com os graus de obesidade foi de 6,4% entre obesos grau 1, 3% entre obesos grau 2 e 5% entre obesos grau 3.

A média do IMC dos indivíduos com ObMS foi de 32,9 kg/m² (DP: ±3,3). Quando analisamos os indivíduos com ObMS por graus de obesidade, encontramos que 48 (82,8%) tinham obesidade grau 1, 7 (12%) obesidade grau 2 e apenas 3 (5,2%) obesidade grau 3. Os três indivíduos com obesidade grau 3 eram mulheres, com os seguintes valores de IMC: 40,8, 42,7 e 47,1 kg/m².

O percentil 75 do HOMA-IR foi de 2,75. Assim, dos 58 indivíduos com ObMS, 16 (27,6%) eram insulinoresistentes.

Tabela 11 – Características dos participantes de acordo com a presença ou ausência de obesidade e de saúde metabólica

	Metabolicamente não saudável			Metabolicamente saudável		
	Obesos N=992	Não obesos N=2.686	p	Obesos N=58	Não obesos N=584	p
Sexo						
Feminino, n (%)	578 (58,3)	1,306 (48,6)	<0,001	51 (87,9)	425 (72,8)	0,01
Idade (anos) (média ± DP)	51,2 (8,8)	51,5 (8,9)	0,41	46,5 (7,1)	46,7 (7,2)	0,86
Raça/cor da pele, n (%)						
Branços	540 (54,4)	1.573 (58,5)	<0,001	24 (41,4)	362 (62,0)	<0,01
Pardos	233 (23,5)	571 (21,3)		19 (32,8)	115 (19,7)	
Negros	174 (17,5)	323 (12,0)		14 (24,1)	86 (14,7)	
Outros (asiáticos, indígenas)	31 (3,1)	182 (6,8)		0	18 (3,1)	
Nível educacional, n (%)						
Inferior ao ensino médio	181 (18,3)	411 (15,3)	<0,001	4 (6,9)	42 (7,2)	0,02
Ensino médio completo	446 (45,0)	1.066 (39,7)		34 (58,6)	234 (40,1)	
Ensino superior ou acima	365 (36,8)	1.209 (45,0)		20 (34,5)	308 (52,7)	
Circunferência abdominal (cm) (média ± DP)	104,5 (9,4)	86,5 (9,0)	<0,001	98,0 (9,4)	79,3 (8,4)	<0,001
Pressão arterial sistólica (mmHg) (média ± DP)	124,6 (16,2)	119,9 (16,3)	<0,001	109,0 (8,4)	108,4 (9,6)	0,62
Pressão arterial diastólica (mmHg) (média ± DP)	80,2 (10,6)	75,0 (10,4)	<0,001	71,8 (6,6)	67,8 (7,3)	<0,001
Glicemia de jejum (mg/dL) (média ± DP)	122,0 (39,9)	110,7 (24,4)	<0,001	95,4 (3,4)	93,9 (3,9)	<0,01
HbA1c (%) (média ± DP)	5,8 (1,2)	5,4 (0,8)	<0,001	5,2 (0,5)	5,1 (0,5)	0,36
Tabagismo, n (%)						
Nunca	539 (54,3)	1.384 (51,5)	<0,001	38 (65,5)	355 (60,8)	0,67
Prévio	341 (34,4)	819 (30,5)		11 (19,0)	141 (24,1)	
Atual	112 (11,3)	483 (18,0)		9 (15,5)	88 (15,1)	
Colesterol LDL (mg/dL) (média ± DP)	131,3 (36,8)	131,6 (33,9)	0,85	136,6 (35,0)	124,4 (29,7)	<0,01
Colesterol HDL (mg/dL) (média ± DP)	52,1 (12,6)	55,7 (14,5)	<0,001	59,9 (9,7)	64,5 (13,2)	0,01
Triglicérides (mg/dL) (mediana + IQ)	141 (105 – 197)	116 (82 – 168)	<0,001	94,5 (78 – 118)	80 (62 – 101,5)	<0,001
Obesidade abdominal, n (%)	984 (99,2%)	1.324 (49,3%)	<0,001	58 (100%)	173 (29,6%)	<0,001
HOMA-IR (mediana + IQ)	3,28 (2,06 – 5,08)	1,55 (0,92 – 2,57)	<0,001	1,86 (1,31 – 2,90)	0,96 (0,46 – 1,53)	<0,001
Proteína C-reativa* (mg/L) (mediana + IQ)	3,08 (1,51 – 6,31)	1,22 (0,64 – 2,63)	<0,001	3,11 (1,81 – 5,76)	0,96 (0,52 – 2,14)	<0,001

Nota: cm: centímetro; DP: desvio padrão; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; HDL: *high-density lipoprotein*; HOMA-IR: *homeostasis model assessment of insulin resistance*; IQ: intervalo interquartil; LDL: *low-density lipoprotein*; mg/dL: miligrama por decilitro; mg/L: miligrama por litro; n: número de indivíduos; *Proteína C-reativa de alta sensibilidade.

A análise da CAC por graus de obesidade e saúde metabólica está demonstrada na **tabela 12**. Os indivíduos com ObMS tiveram uma frequência menor de escore de CAC>0 em relação aos indivíduos com ObMNS. Os três indivíduos metabolicamente saudáveis com obesidade grau 3 não tiveram escore de CAC aumentado.

Na subamostra de indivíduos com ObMNS houve uma tendência de queda da frequência do escore de CAC positivo conforme o aumento do grau de obesidade.

Tabela 12 – Número de indivíduos com calcificação coronariana presente (CAC>0) de acordo com os graus de obesidade e saúde metabólica

	ObMS (N=58)	ObMNS (N=992)	p
Obesidade grau 1	7 (14,6%)	230 (32,9%)	0,008
Obesidade grau 2	1 (14,3%)	68 (30,0%)	0,37
Obesidade grau 3	0	15 (25,4%)	0,31

Nota: CAC: calcificação arterial coronariana; IMC: índice de massa corporal; ObMS: obesidade metabolicamente saudável; ObMNS: obesidade metabolicamente não saudável; kg/m²: quilograma por metro quadrado.

Na regressão logística univariada e nos modelos de regressão logística criados, constatamos que a subamostra com ObMNS teve maior calcificação coronariana em relação à subamostra não obesa e metabolicamente não saudável no modelo 1 (ajustado para sexo, idade, raça e tabagismo), porém esta diferença deixou de ser significativa após ajuste para variáveis do modelo 2 (modelo 1 mais glicemia de jejum, pressão arterial sistólica, colesterol HDL e triglicérides) (**Tabela 13**).

Tabela 13 – Regressão logística univariada e multivariada avaliando a associação entre obesidade, saúde metabólica e calcificação arterial coronariana

	(CAC=0 vs CAC>0)								
	Univariada			Modelo 1*			Modelo 2**		
	RC	(IC 95%)	p	RC	(IC 95%)	p	RC	(IC 95%)	p
Obesidade metabolicamente saudável (ObMS) (n=58)	1,16	(0,53 – 2,54)	0,72	1,49	(0,58 – 3,83)	0,41	1,40	(0,52 – 3,74)	0,51
Obesidade metabolicamente não saudável (ObMNS) (n=992)	1,06	(0,90 – 1,24)	0,50	1,35	(1,12 – 1,62)	<0,01	1,13	(0,93 – 1,37)	0,21

Notas: *Modelo 1: análise multivariada ajustada para sexo, idade, raça e tabagismo; **Modelo 2: análise multivariada ajustada para variáveis do modelo 1 mais glicemia de jejum, pressão arterial sistólica, colesterol HDL e triglicérides; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RC: razão de chances.

6. Discussão

6.1. Resumo dos principais achados

Este estudo evidenciou uma baixa prevalência de obesidade metabolicamente saudável: 5,6% na análise com EIMC e 5,5% na análise com CAC. Isto deve-se provavelmente à adoção de uma definição estrita. O fenótipo metabolicamente saudável da obesidade é ainda mais raro em graus de obesidade mais acentuados.

A estratificação dos indivíduos de acordo com a saúde metabólica, evidenciou que os indivíduos metabolicamente saudáveis eram mais jovens, predominantemente mulheres, tinham maior tempo de estudo formal, menor circunferência abdominal e nunca tinham fumado.

Encontramos que para ambos os estratos metabolicamente saudável ou não saudável, houve um aumento na pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, circunferência abdominal, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, triglicérides, HOMA-IR e PCRs dos obesos em comparação com os não obesos. Ou seja, quando comparamos indivíduos com o mesmo *status* metabólico (saudável ou não), os obesos tiveram níveis mais elevados de cada um desses fatores de risco. Uma associação inversa semelhante foi observada para o colesterol HDL. Para o colesterol LDL não houve diferença significativa. Estes achados estão de acordo com os encontrados por Krammer et al.⁶⁸

Também encontramos que a maioria dos indivíduos com ObMS tinha obesidade grau 1 (84,7% na análise com EIMC e 82,8% na análise com CAC) e raramente tinham obesidade grau 3 (3,2% na análise com EIMC e 5,2% na análise com CAC).

Uma parcela considerável dos indivíduos com ObMS era insulinoresistente pelo critério utilizado: 20,2% na análise com EIMC e 27,6%

na análise com CAC.

Na análise com EIMC, evidenciou-se que os indivíduos obesos, metabolicamente saudáveis ou não, independentemente dos fatores de risco cardiovascular, apresentaram maior EIMC. A análise da EIMC por graus de obesidade evidenciou que os indivíduos metabolicamente saudáveis com obesidade grau 3 tinham os menores valores de EIMC entre todas as subamostras.

Na análise com CAC, evidenciou-se que na subamostra metabolicamente não saudável, os obesos tiveram maior calcificação coronariana em relação aos não obesos, porém esta diferença deixou de ser significativa após ajuste para possíveis variáveis de confusão.

A análise da CAC por graus de obesidade e saúde metabólica evidenciou que os indivíduos com ObMS tiveram menor frequência de escore de $CAC > 0$ em relação aos indivíduos com ObMNS, apesar da significância estatística ter sido demonstrada apenas para a obesidade grau 1, provavelmente por ser a subamostra com maior número de participantes obesos. Na subamostra com indivíduos com ObMNS houve tendência de queda da frequência do escore de CAC positivo conforme o aumento do grau de obesidade.

6.2. Obesidade metabolicamente saudável

A prevalência de ObMS no nosso estudo foi menor do que na maioria dos estudos^{21-23, 27}, inclusive em estudo prévio do ELSA-Brasil que comparou quatro definições de saúde metabólica³⁶. Isso se deve ao fato de termos usado uma definição bastante estrita para definir saúde metabólica.

No nosso estudo, também encontramos que em graus mais avançados de obesidade (graus 2 e 3), a ObMS se torna ainda menos frequente, o que demonstra que há uma piora do perfil metabólico diretamente proporcional ao aumento do IMC.

Encontramos uma maior prevalência de ObMS entre mulheres e indivíduos mais jovens, o que é consistente com achados prévios^{39, 54}.

Quando se é utilizada uma definição bastante estrita de ObMS, este fenótipo da obesidade se torna relativamente raro. Talvez, este seja o principal motivo pelo qual a maioria dos estudos com ObMS utilize a definição de se ter de um a dois componentes da síndrome metabólica para se definir saúde metabólica. Porém, há de se convir que um indivíduo que já tenha desenvolvido alteração pressórica, glicêmica e/ou de lípidos não deva ser considerado “metabolicamente saudável”. Mas, para termos um número de indivíduos com o fenótipo de ObMS estritamente definido suficiente para se conseguir demonstrar diferença estatística é necessária uma grande amostra populacional. Como o ELSA-Brasil possui um grande número de participantes, isto nos possibilitou utilizar esta definição estrita. Na análise com EIMC, em que contamos com 10.335 participantes, identificamos 124 indivíduos com ObMS e conseguimos evidenciar que a obesidade, independentemente dos fatores de risco cardiovascular, contribui para maior aterosclerose subclínica. Já na análise com CAC, em que contamos com um número menor de participantes (n=4.320), identificamos apenas 58 indivíduos com ObMS e não evidenciamos com significância estatística que a obesidade, independentemente dos fatores de risco cardiovascular, contribui para maior aterosclerose subclínica, medida pela calcificação coronariana.

6.3. Espessura íntima-média carotídea – contextualização dos achados

Zhao et al., num estudo recém-publicado⁸⁰ com dados de análises transversais de 3.497 crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade em 5 países (Brasil, China, Grécia, Itália e Espanha) e que utilizou uma definição estrita de saúde metabólica, encontraram uma EIMC maior em indivíduos metabolicamente saudáveis com sobrepeso e obesidade em comparação com indivíduos com peso normal. Um estudo caso-controle recente⁸¹, também realizado com crianças e adolescentes, de 6 a 16 anos de idade, e que utilizou definição estrita de saúde metabólica, evidenciou que indivíduos com ObMS e ObMNS tiveram valores similares de EIMC e maiores em comparação com os controles sem obesidade. Estes dados estão de acordo com os nossos achados, evidenciando que a obesidade, mesmo na ausência de alterações metabólicas, contribui para uma EIMC maior.

A publicação recente de um estudo de coorte sulcoreano²⁹, que utilizou definição estrita de saúde metabólica e seguiu 4.506 homens, metabolicamente saudáveis na linha de base, por uma mediana de 4,2 anos (IQ: 2,2 – 6,9), mostrou que 1.916 participantes desenvolveram aterosclerose subclínica, medida pela EIMC (EIMC aumentado foi definido como >0,9 mm ou presença de placa) e os participantes metabolicamente saudáveis com IMC mais alto desenvolveram anormalidades metabólicas com maior frequência durante o seguimento, portanto, o fenótipo ObMS é instável e pode progredir em direção a anormalidades metabólicas evidentes.

Um outro estudo⁸², em homens sulcoreanos, que avaliou os fenótipos da obesidade, a EIMC e a influência da ACR, constatou que em comparação com os indivíduos metabolicamente saudáveis e com IMC normal, os indivíduos com ObMS tinham um risco aumentado de aterosclerose carotídea subclínica, entretanto, esse risco foi atenuado por níveis mais altos de ACR.

Um estudo italiano⁸³ que comparou mulheres com ObMS, obesas insulinoresistentes (definição utilizada de ObMNS) e mulheres não obesas metabolicamente saudáveis, constatou que os indivíduos com ObMS tinham um perfil de risco metabólico e cardiovascular intermediário ao observado em mulheres obesas insulinoresistentes e mulheres não obesas metabolicamente saudáveis e os valores da EIMC encontrados foram mais baixos nas mulheres com ObMS em comparação às insulinoresistentes.

Buscemi et al.⁸⁴ constataram que indivíduos com sobrepeso ou obesidade metabolicamente saudáveis tiveram valores de EIMC mais elevados em comparação com indivíduos metabolicamente saudáveis com IMC normal.

Já outros dois estudos^{85, 86} não conseguiram comprovar que a ObMS está associada à maior aterosclerose subclínica, medida pela EIMC, em comparação a indivíduos metabolicamente saudáveis com IMC normal. Cabe ressaltar que em ambos os estudos foi utilizada uma definição não estrita de saúde metabólica: para o indivíduo ser considerado como tendo ObMS poderia ter até 2 componentes da síndrome metabólica³⁸, incluindo o critério da circunferência abdominal.

Bobbioni-Harsch et al.⁸⁷ fizeram um estudo prospectivo, com três anos de seguimento, para avaliar o desenvolvimento e progressão de aterosclerose subclínica, medida pela EIMC e incidência de fatores de risco cardiometabólicos

em indivíduos com sobrepeso ou obesidade em comparação com indivíduos com IMC normal. Todos os indivíduos eram metabolicamente saudáveis na linha de base e foi constatado que mesmo que os marcadores cardiometabólicos permanecessem dentro da faixa da normalidade, os indivíduos com sobrepeso ou obesidade apresentaram valores de EIMC mais elevados em comparação com os indivíduos com IMC normal, o que reforça a nossa hipótese de que a obesidade, independentemente dos fatores de risco cardiometabólicos, está associada à aterosclerose subclínica.

Assim, as evidências apontam para o fato de a ObMS estar associada a maiores valores de EIMC quando uma definição estrita de saúde metabólica é utilizada, o que é corroborado pelos nossos achados.

6.4. Calcificação arterial coronariana – contextualização dos achados

Na revisão de literatura realizada foram encontrados apenas seis estudos que avaliam os fenótipos da obesidade com a calcificação coronariana. Quatro desses estudos foram realizados na população sulcoreana e dois na população norte-americana. Analisaremos primeiramente os estudos sulcoreanos.

O primeiro estudo sulcoreano⁸⁸ foi realizado com grande número de participantes metabolicamente saudáveis ($n=14.828$) e utilizou uma definição estrita de saúde metabólica: nenhum dos componentes da síndrome metabólica e $\text{HOMA-IR} < 2,5$ e definição de obesidade conforme recomendação da OMS para a Ásia e o Pacífico⁸⁹ ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Este estudo tinha como objetivo comparar o escore de CAC entre indivíduos com ObMS e indivíduos

metabolicamente saudáveis com IMC normal⁸⁹(grupo de referência). Foi encontrada uma baixa prevalência geral de CAC>0 (6,8%) e também foi encontrado que indivíduos com ObMS tinham um escore de CAC maior do que o grupo de referência, porém o ajuste para fatores de risco metabólicos atenuou acentuadamente esta associação, que deixou de ser estatisticamente significativa. Neste estudo, os participantes com ObMS tinham uma maior prevalência de aterosclerose coronariana subclínica do que os participantes com peso normal metabolicamente saudáveis, o que apoia a ideia de que a ObMS não é uma condição inofensiva. Essa associação, no entanto, foi mediada por fatores de risco metabólicos em níveis abaixo dos considerados anormais, o que sugere que o rótulo de metabolicamente saudável para obesos pode ser um artefato dos níveis de corte utilizados na definição de saúde metabólica. Esses achados estão em concordância com os achados do nosso estudo.

O segundo deles⁹⁰, objetivou avaliar se a ObMS aumenta o risco cardiovascular devido à transitoriedade do *status* metabolicamente saudável ou se esse aumento é devido às diferentes definições utilizadas para ObMS. Foi analisada uma coorte de forma retrospectiva e incluiu participantes com CAC=0 na linha de base e com medidas de escore de CAC seriadas com pelo menos 12 meses de diferença da medida inicial. A obesidade foi definida como IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ⁸⁹ e foram utilizadas duas definições de saúde metabólica: ≤ 1 componente da síndrome metabólica (ObMS classe I) e nenhum componente da síndrome metabólica (ObMS classe II). Durante uma mediana de seguimento de 45 meses, 32,2% dos indivíduos com ObMS classe I e 10,2% dos indivíduos com ObMS classe II desenvolveram síndrome metabólica. Os indivíduos com ObMS classe I tiveram um risco significativamente aumentado de progressão da

calcificação coronariana em relação ao grupo referência (indivíduos metabolicamente saudáveis não obesos), enquanto que os indivíduos com ObMS classe II não tiveram. Já nos indivíduos com ObMS classe I que mantiveram seu *status* metabólico não houve progressão significativa de calcificação coronariana. Neste estudo, quando se utilizou uma definição estrita de ObMS (ObMS classe II), como a utilizada por nós, a ObMS não esteve associada com maior calcificação coronariana, o que está de acordo com os nossos achados.

O terceiro⁹¹, é um estudo transversal que definiu obesidade como IMC ≥ 25 kg/m², e saúde metabólica como ≤ 1 componente da síndrome metabólica associado ao maior decil do HOMA-IR e maior decil da PCRas. Neste estudo, os indivíduos metabolicamente não saudáveis tiveram maior CAC que os metabolicamente saudáveis, independentemente de se ter obesidade, sugerindo que o *status* metabólico esteja mais associado à CAC do que a obesidade, o que é conflitante com os nossos achados.

O quarto estudo⁹², também transversal, utilizou a mesma definição de obesidade que os anteriores e definiu saúde metabólica pelos critérios de Wildman²⁵. Foram avaliadas CAC e estenose coronariana significativa (>50%) e foi encontrado que os indivíduos com ObMS apresentaram carga aterosclerótica subclínica significativamente mais altas do que o grupo referência (indivíduos metabolicamente saudáveis não obesos).

Em relação aos estudos norte-americanos, o primeiro deles, de autoria de Khan et. al⁹³, foi realizado com 475 mulheres. Eles encontraram que mulheres de meia-idade com sobrepeso ou obesidade metabolicamente saudáveis, caracterizadas pela ausência de síndrome metabólica (excluindo o critério da

circunferência abdominal) e nível de PCRas de acordo com a definição do NCEP ATP-III³⁸), tinham uma carga aterosclerótica subclínica (medida pela CAC, EIMC e velocidade da onda de pulso aórtica) significativamente maior do que mulheres metabolicamente saudáveis com peso normal.

O segundo estudo norte-americano, recém-publicado, é uma análise transversal no *Framingham Heart Study*. Nele, Echouffo-Tcheugui et al.⁹⁴ definiram saúde metabólica como ≤ 1 componente da síndrome metabólica³⁸ e encontraram que indivíduos com ObMS tiveram maior CAC do que indivíduos não obesos metabolicamente saudáveis.

Em relação a estudos com angiotomografia de coronárias, entre pacientes com suspeita de doença arterial coronariana (DAC) encaminhados para realização deste exame, um IMC mais alto associou-se independentemente com maior prevalência, extensão e gravidade da DAC e maior risco de infarto do miocárdio a médio prazo⁹⁵. O risco metabólico entre as categorias de IMC também modificou o risco de eventos cardiovasculares incidentes, sugerindo que, embora o IMC sirva como um marcador do risco de DAC quando considerado isoladamente, o risco associado ao IMC é mediado principalmente pela presença de outros fatores de risco metabólicos⁹⁶.

Em resumo, os dados presentes na literatura são conflituosos, provavelmente pela falta de uma definição universal para ObMS e também pela adoção de diferentes grupos de referência para comparação: alguns estudos utilizaram como referência indivíduos com IMC normal, enquanto outros, indivíduos não obesos. Além disso, todos os estudos foram realizados em indivíduos sulcoreanos ou norte-americanos, o que torna difícil a extrapolação desses resultados para outras populações e etnias.

6.5. Obesidade, obesidade metabolicamente saudável, risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade

Uma metanálise⁷ com quase três milhões de indivíduos constatou que, em comparação com indivíduos de peso normal, indivíduos com obesidade (geral) e obesidade graus 2 e 3 tiveram mortalidade por todas as causas significativamente maior. Indivíduos com obesidade grau 1 não tiveram maior mortalidade, e indivíduos com sobrepeso tiveram mortalidade significativamente menor. Esses dados destacam a complexidade da relação entre peso e mortalidade e sugerem que fatores adicionais, possivelmente metabólicos, podem afetar o risco de morte nas categorias de IMC. Neste sentido, Kramer et al⁶⁸. publicaram uma revisão sistemática e metanálise com o objetivo de avaliar o efeito do status metabólico sobre o risco de mortalidade por todas as causas e mortalidade por eventos cardiovasculares em indivíduos com peso normal, sobrepeso e obesidade e concluíram que a definição de saúde metabólica mais utilizada foi a do NCEP ATP-III³⁸ e que depois de analisarem apenas os estudos com pelo menos 10 anos de seguimento, o grupo com ObMS apresentou maior mortalidade e risco cardiovascular em comparação com o grupo metabolicamente saudável com peso normal. Esses dados indicam que, com o seguimento em longo prazo, a obesidade metabolicamente saudável está associada a maior mortalidade e risco cardiovascular. Assim, estudos prévios que avaliaram ObMS com seguimento por curto prazo ou que compararam esses indivíduos com grupos controle não bem caracterizados quanto ao risco

cardiovascular podem ter contribuído para o conceito do fenótipo de “obesidade benigna”, que não estaria associada a eventos adversos.

Além da metanálise realizada por Kramer et al.⁶⁸, existem mais outras quatro metanálises^{69, 97-99} que avaliaram a associação do fenótipo metabolicamente saudável da obesidade com mortalidade por todas as causas, mortalidade por DCV, ou DCV clínica ou subclínica e concluíram que a ObMS não é uma condição benigna, além de clamarem pela necessidade de uma definição mais estrita de ObMS e universalmente aceita para tornar mais factível a comparação entre estudos.

Diversos estudos prospectivos^{100, 101} evidenciaram que obesos com baixa ACR têm maior risco de mortalidade que os indivíduos com peso normal com boa ACR, porém o mesmo não ocorre com obesos com boa ACR (*fat but fit phenomenon*). Contudo, não está claramente definido se a ACR é um fator independente dos fatores de risco cardiovascular. A atividade física é o principal determinante não genético da ACR e ainda tem efeitos benéficos na distribuição de gordura corporal, sensibilidade à insulina e outras características da síndrome metabólica. Portanto, ACR e fatores de risco metabólico estão provavelmente associados e logo, a ACR pode ser apenas um marcador de um estilo de vida comum da ObMS¹¹.

Uma recém-publicada metanálise¹⁰² avaliando o papel da atividade física e da aptidão cardiorrespiratória (ACR) no prognóstico da ObMS constatou que indivíduos com ObMS são mais ativos, gastam menos tempo em comportamento sedentário e têm um nível mais alto de ACR que os indivíduos com ObMNS, sugerindo que seu perfil metabólico mais saudável poderia ser pelo menos em parte devido a um estilo de vida mais saudável. Além disso, a

metanálise de estudos de coorte que contavam com avaliação de atividade física apoia a noção que os indivíduos com ObMS têm um risco de 24 a 33% maior de mortalidade por todas as causas e mortalidade e morbidade por DCV em comparação com indivíduos metabolicamente saudáveis com peso normal. Apenas um estudo⁴⁰ examinou o papel do ACR no prognóstico de indivíduos com ObMS, sugerindo que as diferenças no risco de mortalidade por todas as causas e mortalidade e morbidade por DCV entre indivíduos com ObMS e indivíduos metabolicamente saudáveis com peso normal são amplamente explicadas por diferenças na ACR entre esses dois fenótipos.

Coletivamente, esses resultados sugerem que os pacientes com ObMS podem ser heterogêneos em termos de risco de DCV. A falta de uma definição única para ObMS, bem como o seu caráter transitório, podem ter contribuído para esses resultados inconsistentes. No entanto, o valor prognóstico da ObMS é ainda assunto de muito debate e enfrenta um desafio considerável.

6.6. Possíveis explicações para os resultados das análises com espessura íntima-média carotídea e calcificação coronariana terem sido diferentes

No *Framingham Heart Study*, Kathiresan et al.¹⁰³ tentaram estabelecer a inter-relação entre as medidas de aterosclerose subclínica detectadas por três diferentes métodos de imagem. Eles avaliaram as placas aórticas abdominais e torácicas usando ressonância magnética cardiovascular, CAC e calcificação da aorta torácica por tomografia computadorizada por feixe de elétrons e EIMC por ultrassonografia em 292 participantes, todos brancos, sem doença cardiovascular prévia. Os participantes foram classificados como tendo alto nível

de aterosclerose para cada método de imagem se o valor estivesse entre os 20% mais altos da distribuição específica por sexo. Eles encontraram 68 homens e 57 mulheres com resultado de alto nível de aterosclerose por pelo menos um dos métodos. Destes indivíduos, 30 homens e 30 mulheres pela CAC e 30 homens e 30 mulheres pela EIMC tiveram alto nível de aterosclerose, porém apenas 13 homens e 13 mulheres por ambos os métodos. Apenas 4,4% dos homens e 15,7% das mulheres pelos 3 métodos. Assim, eles encontraram uma correlação significativa positiva, mas fraca entre CAC e EIMC. Um outro estudo¹⁰⁴ evidenciou correlação positiva entre CAC e EIMC em homens brancos e negros na quinta década de vida, porém essa correlação foi mais forte nos negros. Estudo recente do MESA¹⁰⁵ evidenciou que um escore de EIMC tem um valor aditivo na predição de desfechos com doença arterial coronariana num modelo com $CAC > 0$. Assim, parece que a EIMC e a CAC fornecem informações complementares sobre risco cardiovascular.

Em outra publicação do estudo MESA, Malik et al¹⁰⁶. avaliaram CAC e EIMC em 6.603 pessoas de origem multiétnica e concluíram que indivíduos com síndrome metabólica ou diabetes têm baixo risco para DAC quando o escore de CAC ou a EIMC não estão aumentados. Naquela população, a predição de eventos cardiovasculares futuros foi melhor avaliada pela CAC do que pela EIMC.

Outras possíveis explicações: a amostra na análise com CAC era menor, assim o poder para achar uma diferença estatisticamente significativa era menor. O escore de CAC revela uma placa já calcificada, o que leva mais tempo para ocorrer e a população do nosso estudo é relativamente jovem, enquanto a EIMC é uma alteração preaterosclerótica, portanto evidencia alterações mais

precoces. Também analisamos a EIMC como variável contínua, o que torna mais fácil captar pequenas diferenças.

6.7. Limitações

Os resultados desta análise devem ser considerados dentro do contexto do desenho do estudo. Esta é uma análise transversal, portanto, permite avaliar apenas associação, e não causalidade.

Segundo, a definição de obesidade metabolicamente saudável é extremamente variável na literatura, o que dificulta comparações.

Terceiro, não realizamos medida de aptidão cardiorrespiratória ou de nível de atividade física, que, quando presentes, poderiam atenuar a associação entre obesidade e espessura íntima-média carotídea.

Por último, os valores de espessura íntima-média carotídea podem ser influenciados por outros fenômenos que não apenas a aterosclerose subclínica.

6.8. Considerações finais

No final deste ano (2018), o ELSA-Brasil terminará a coleta de dados da terceira Onda, que é a terceira coleta de dados presencial e atualizará o banco de dados de eventos cardiovasculares e de mortalidade. Assim, a partir das exposições colhidas na primeira Onda (2008 a 2010) e os novos dados da terceira Onda, será possível fazermos análises prospectivas com os indivíduos com obesidade metabolicamente saudável, como: taxas de eventos

cardiovasculares, de mortalidade e de progressão para o fenótipo metabolicamente não saudável.

7. Conclusão

A análise com EIMC evidenciou que a obesidade, independentemente dos fatores de risco cardiovascular, foi associada à maior EIMC, mesmo após ajuste minucioso para possíveis variáveis de confusão.

A análise com CAC evidenciou que a obesidade está relacionada com maior calcificação coronariana, porém esta associação deixou de ser estatisticamente significativa após ajuste para fatores de risco cardiometabólicos.

Este estudo evidenciou uma baixa prevalência de ObMS: 5,6% na análise com EIMC e 5,5% na análise com CAC. Portanto, quando uma definição estrita é utilizada, a ObMS é um fenótipo pouco frequente. Além disso, a ObMS é ainda mais rara na obesidade mais acentuada (graus 2 e 3), com prevalência abaixo de 5%.

Nossos achados apontam no sentido de não existir um padrão “saudável” de obesidade, pois mesmo dentro da mesma categoria de *status* metabólico (saudável ou não saudável), mostramos que a maioria dos fatores de risco cardiovascular (pressão arterial, obesidade abdominal, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, triglicérides, baixo nível de colesterol HDL e resistência à insulina) aumentam nos indivíduos obesos em comparação com os não obesos. Este achado novamente contraria a ideia de que a obesidade possa ser inofensiva do ponto de vista cardiometabólico.

8. Anexos

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apresentação do estudo:

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil – é uma pesquisa sobre doenças crônicas que acometem a população adulta, principalmente as doenças cardiovasculares e o diabetes. É um estudo pioneiro no Brasil por ser realizado em várias cidades e por acompanhar as pessoas estudadas por um longo período de tempo. Graças a pesquisas semelhantes desenvolvidas em outros países, hoje se sabe, por exemplo, da importância de cuidados à pressão arterial e à dieta para a prevenção dessas doenças.

Objetivos do estudo:

O ELSA Brasil investigará fatores que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças, ou ao seu agravamento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento. Os fatores investigados incluem aspectos relacionados aos hábitos de vida, família, trabalho, lazer e saúde em geral, inclusive fatores genéticos.

Instituições envolvidas no estudo:

O ELSA Brasil envolverá 15.000 funcionários de instituições públicas de ensino e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros (BA, ES, MG, RJ, RS e SP)¹. É coordenado por representantes de cada Centro de Investigação, do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia, tendo sido aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros. Em São Paulo, o estudo está sob a responsabilidade da Universidade de São Paulo, sob a coordenação do Hospital Universitário da USP.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do ELSA Brasil, que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos sete anos, com a realização de entrevistas, de exames e medidas que ocorrerão em várias etapas.

1 Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista preferencialmente em sua unidade de trabalho e será agendado/a para comparecer ao Centro de Investigação ELSA (CI-SP), situado no Hospital Universitário - 4º andar, Av. Lineu Prestes 2565, Cidade Universitária, em dois momentos: o primeiro com duração de cerca de cinco a seis horas pela manhã, e o segundo à tarde, com duração prevista de uma hora. No CI-SP, o/a Sr/a. fará a segunda parte da entrevista, realizará algumas medidas (peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço, pressão arterial), exame de urina de 12 horas noturnas, ultrassom do abdome e carótidas, ecocardiograma, eletrocardiograma, fotografia do fundo de olho e exames especializados de fisiologia cardiovascular (Variabilidade da Frequência Cardíaca e Velocidade da Onda do Pulso). Realizará também exames de sangue, para os quais serão feitas duas coletas: a primeira quando chegar, em jejum de 12 horas, e a segunda, após duas horas da ingestão de uma bebida doce padrão (exceto os diabéticos que receberão um lanche específico em substituição). O total de sangue coletado será aproximadamente de 65 ml, e não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. A maioria desses exames já faz parte da rotina médica e nenhum deles emite radiação.

Caso necessário, será solicitada sua liberação para participar da pesquisa em horário de trabalho.

A coleta de sangue segue rotinas padronizadas e será realizada, assim como os demais procedimentos, por pessoal capacitado e treinado para este fim, supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo/a no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr/a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Estão previstas novas visitas ao CI-SP a cada três anos. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial obter detalhes clínicos em registros de saúde. Assim, necessitamos obter informações da USP e de outras instituições do sistema de saúde, a respeito da ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza. Para isso é imprescindível que nos autorize por escrito o acesso às mesmas ao final deste documento. Infelizmente, sem essa autorização, não será possível sua participação no estudo, pois dela depende a confirmação de eventos clínicos.

Armazenamento de material biológico:

Serão armazenadas amostras de sangue, urina e ácido desoxirribonucléico (DNA) por um período de cinco anos, sem identificação nominal, de forma segura e em locais especialmente preparados para a conservação das mesmas. Assim como em outras pesquisas no país e no mundo, essas amostras são fundamentais para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo, contribuindo para o avanço da ciência. Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos

definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê Diretivo e pelos Comitês de Ética em Pesquisa de cada uma das instituições envolvidas, incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do/a entrevistador/a, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo por meio de publicações científicas e do website oficial da pesquisa (www.elsa.org.br).

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar a Unidade Básica de Assistência à Saúde (UBAS) ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais. Se durante a sua permanência no CI-SP forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o/a Sr/a. será atendido/a no próprio Hospital Universitário - USP.

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto. Com a finalidade exclusiva de controle de qualidade, sua entrevista será gravada e poderá ser revista pela supervisão do projeto. A gravação será destruída posteriormente. Como nos demais aspectos do projeto, serão adotados procedimentos para garantir a confidencialidade das informações gravadas. Em nenhuma hipótese será permitido o acesso a informações individualizadas a qualquer pessoa, incluindo empregadores, superiores hierárquicos e seguradoras.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar os coordenadores do ELSA Brasil em São Paulo, Professor Paulo Andrade Lotufo ou Professora Isabela Benseñor, no Hospital Universitário - USP, Av. Lineu Prestes, 2565; telefone (11) 3091-9271.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP pode ser contatado pelo seguinte telefone: (11) 3091-9457.

Sua assinatura a seguir significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa ELSA Brasil.

Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

ELSA BRASIL

USP Universidade de São Paulo
Hospital Universitário da USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 Cidade Universitária
05508-000 São Paulo SP
elsa@usp.br
+55 11 3091-9271 3812-8004 (fax)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do participante _____
Documento de Identidade _____
Data de nascimento _____
Endereço _____
Telefone para contato _____

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil, a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao Hospital Universitário - USP e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do ELSA, devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papelada de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura do Participante _____

Prof.ª Dra. Isabela Judith Martins Benseñor
Responsável pelo Projeto

3024398

Coordenador ou vice coordenador

RG

Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

ELSA BRASIL

USP Universidade de São Paulo
Hospital Universitário da USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 Cidade Universitária
05508-000 São Paulo SP
elsa@usp.br
+55 11 3091-9271 3812-8004 (fax)

Declaro concordar que amostras de sangue sejam armazenadas para análises futuras sobre as doenças crônicas em estudo.

☐ Sim

☐ Não

Assinatura do Participante _____

Local _____ Data ____ / ____ / ____

Nome do/a entrevistador/a: _____

Código do/a entrevistador/a no CI-SP _____

Assinatura do entrevistador _____

São Paulo, 20 de fevereiro de 2015.

Il^{mo}(a). S^{ra}(a).

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Subprojeto de Pesquisa** “Impacto dos fatores de risco na associação entre indicadores de adiposidade e aterosclerose subclínica”

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo

Equipe de Pesquisa: Carla Romagnoli, Marcio Sommer Bittencourt

Registro CEP-HU/USP: 659/06 K

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 20 de fevereiro de 2015, analisou o Subprojeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

Trata-se o referido Subprojeto de proposta de continuidade do Projeto de Pesquisa “*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*”.

Lembramos que cabe ao Pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios parciais semestrais e final, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra “d”.

O primeiro relatório está previsto para 20 de agosto de 2015.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP

9. Referências

1. Haslam DW and James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197-209.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwar P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Hussein A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ and Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:766-81.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2010: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. *Disponível em: bvs.msssaude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_2010pdf*. 2011.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. *Disponível em: bvs.msssaude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscospdf*. 2018.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Rio de Janeiro: IBGE, 2013. *Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013/>*. 2013.
6. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV and Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:1345-54.

7. Flegal KM, Kit BK, Orpana H and Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2013;309:71-82.
8. Lavie CJ, Milani RV and Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:1925-32.
9. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN and Lloyd-Jones DM. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA cardiology*. 2018;3:280-287.
10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM and Smith SC, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
11. Stefan N, Haring HU, Hu FB and Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1:152-62.
12. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjonneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duynhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P and Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *The New England journal of medicine*. 2008;359:2105-20.
13. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G and Danesh J. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377:1085-95.
14. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C and Reaven G. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Archives of internal medicine*. 2007;167:642-8.

15. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism: clinical and experimental*. 2001;50:1499-504.
16. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A and Haring HU. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Archives of internal medicine*. 2008;168:1609-16.
17. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F, Schraml C, Konigsrainer A, Konigsrainer I, Krober S, Niess A, Fritsche A, Haring HU and Stefan N. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2009;58:1281-8.
18. Odegaard JI and Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science (New York, NY)*. 2013;339:172-7.
19. Karelis AD, Brochu M and Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes & metabolism*. 2004;30:569-72.
20. Durward CM, Hartman TJ and Nickols-Richardson SM. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. *Journal of obesity*. 2012;2012:460321.
21. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P and Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *European journal of clinical nutrition*. 2010;64:1043-51.
22. Yoo HK, Choi EY, Park EW, Cheong YS and Bae RA. Comparison of Metabolic Characteristics of Metabolically Healthy but Obese (MHO) Middle-Aged Men According to Different Criteria. *Korean journal of family medicine*. 2013;34:19-26.
23. Rey-Lopez JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M and Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2014;15:781-90.
24. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285:2486-97.
25. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J and Sowers MR. The obese without cardiometabolic risk factor

- clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Archives of internal medicine*. 2008;168:1617-24.
26. Aguilar-Salinas CA, Garcia EG, Robles L, Riano D, Ruiz-Gomez DG, Garcia-Ulloa AC, Melgarejo MA, Zamora M, Guillen-Pineda LE, Mehta R, Canizales-Quinteros S, Tusie Luna MT and Gomez-Perez FJ. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93:4075-9.
 27. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM and D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91:2906-12.
 28. Ortega FB, Lavie CJ and Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circulation research*. 2016;118:1752-70.
 29. Kim TJ, Shin HY, Chang Y, Kang M, Jee J, Choi YH, Ahn HS, Ahn SH, Son HJ and Ryu S. Metabolically healthy obesity and the risk for subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2017;262:191-197.
 30. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M and Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes care*. 2013;36:2294-300.
 31. Arnlov J, Ingelsson E, Sundstrom J and Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 2010;121:230-6.
 32. Ogorodnikova AD, Kim M, McGinn AP, Muntner P, Khan U and Wildman RP. Incident cardiovascular disease events in metabolically benign obese individuals. *Obesity*. 2012;20:651-9.
 33. Kuk JL and Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes care*. 2009;32:2297-9.
 34. Shea JL, Randell EW and Sun G. The prevalence of metabolically healthy obese subjects defined by BMI and dual-energy X-ray absorptiometry. *Obesity*. 2011;19:624-30.
 35. Pataky Z, Makoundou V, Nilsson P, Gabriel RS, Lalic K, Muscelli E, Casolaro A, Golay A and Bobbioni-Harsch E. Metabolic normality in overweight and obese subjects. Which parameters? Which risks? *International journal of obesity (2005)*. 2011;35:1208-15.

36. Diniz Mde F, Beleigoli AM, Ribeiro AL, Vidigal PG, Bensenor IM, Lotufo PA, Duncan BB, Schmidt MI and Barreto SM. Factors associated with metabolically healthy status in obesity, overweight, and normal weight at baseline of ELSA-Brasil. *Medicine*. 2016;95:e4010.
37. Martinez-Larrad MT, Corbaton Anchuelo A, Del Prado N, Ibarra Rueda JM, Gabriel R and Serrano-Rios M. Profile of individuals who are metabolically healthy obese using different definition criteria. A population-based analysis in the Spanish population. *PloS one*. 2014;9:e106641.
38. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
39. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Gogeale M, Heier M, Hiekkalinna T, Joensuu A, Newby C, Pang C, Partinen E, Reischl E, Schwienbacher C, Tammesoo ML, Swertz MA, Burton P, Ferretti V, Fortier I, Giepmans L, Harris JR, Hillege HL, Holmen J, Jula A, Kootstra-Ros JE, Kvaloy K, Holmen TL, Mannisto S, Metspalu A, Midthjell K, Murtagh MJ, Peters A, Pramstaller PP, Saaristo T, Salomaa V, Stolk RP, Uusitupa M, van der Harst P, van der Klauw MM, Waldenberger M, Perola M and Wolffenbuttel BH. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC endocrine disorders*. 2014;14:9.
40. Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS and Blair SN. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *European heart journal*. 2013;34:389-97.
41. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB and Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014;383:970-83.
42. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW and Adams RJ. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes care*. 2013;36:2388-94.
43. Kaur A, Johnston DG and Godsland IF. Does metabolic health in overweight and obesity persist? - Individual variation and cardiovascular mortality over two decades. *European journal of endocrinology*. 2016;175:133-43.

44. Kim NH, Seo JA, Cho H, Seo JH, Yu JH, Yoo HJ, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Shin C and Cho NH. Risk of the Development of Diabetes and Cardiovascular Disease in Metabolically Healthy Obese People: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Medicine*. 2016;95:e3384.
45. Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Rubio-Martin E, Garcia-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, Esteva de Antonio I, de Adana MS, Chaves FJ, Morcillo S, Valdes S and Rojo-Martinez G. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98:2318-25.
46. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, Ouyang P, Sibley CT, Tracy R, Woodward M and Vaidya D. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71:1857-1865.
47. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB and Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6:714-724.
48. Morkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, Laugsand LE and Janszky I. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trondelag Health Study), Norway. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:1071-8.
49. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragogna F, Villa M, Mannino S, Crosignani P, Bosi E, Luzi L, Ruotolo G and Perseghin G. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes care*. 2011;34:210-5.
50. Wildman RP, McGinn AP, Lin J, Wang D, Muntner P, Cohen HW, Reynolds K, Fonseca V and Sowers MR. Cardiovascular disease risk of abdominal obesity vs. metabolic abnormalities. *Obesity*. 2011;19:853-60.
51. Xu Y, Li H, Wang A, Su Z, Yang G, Luo Y, Tao L, Chen S, Wu S, Wang Y and Guo X. Association between the metabolically healthy obese phenotype and the risk of myocardial infarction: results from the Kailuan study. *European journal of endocrinology*. 2018;179:343-352.
52. Flint AJ, Hu FB, Glynn RJ, Caspard H, Manson JE, Willett WC and Rimm EB. Excess weight and the risk of incident coronary heart disease among men and women. *Obesity*. 2010;18:377-83.
53. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, Sweeting M, Boer J, Johnson L, Huerta JM, Agnoli C, Freisling H, Weiderpass E, Wennberg P, van der AD,

- Arriola L, Benetou V, Boeing H, Bonnet F, Colorado-Yohar SM, Engstrom G, Eriksen AK, Ferrari P, Grioni S, Johansson M, Kaaks R, Katsoulis M, Katzke V, Key TJ, Matullo G, Melander O, Molina-Portillo E, Moreno-Iribas C, Norberg M, Overvad K, Panico S, Quiros JR, Saieva C, Skeie G, Steffen A, Stepien M, Tjonneland A, Trichopoulou A, Tumino R, van der Schouw YT, Verschuren WMM, Langenberg C, Di Angelantonio E, Riboli E, Wareham NJ, Danesh J and Butterworth AS. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *European heart journal*. 2018;39:397-406.
54. Li L, Chen K, Wang AP, Gao JQ, Zhao K, Wang HB, Dou JT, Lv ZH, Wang BA, Yan WH, Yang LL and Mu YM. Cardiovascular Disease Outcomes in Metabolically Healthy Obesity in Communities of Beijing Cohort Study. *International journal of clinical practice*. 2018:e13279.
55. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Sorlie P, Stone NJ and Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:2935-59.
56. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P and Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-406.
57. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzler M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E and Woo KS. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovascular diseases*. 2012;34:290-6.
58. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzler M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG and Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *Jama*. 2012;308:796-803.
59. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM and Post WS. Use of carotid ultrasound to identify

- subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21:93-111; quiz 189-90.
60. Santos IS, Alencar AP, Rundek T, Goulart AC, Barreto SM, Pereira AC, Bensenor IM and Lotufo PA. Low Impact of Traditional Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness: The ELSA-Brasil Cohort. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35:2054-9.
 61. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr. and Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15:827-32.
 62. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF and Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995;92:2157-62.
 63. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P and Berman DS. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49:1860-70.
 64. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W and Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113:30-7.
 65. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM and Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *Jama*. 2004;291:210-5.
 66. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M and 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:807-14.
 67. Malguria N, Zimmerman S and Fishman EK. Coronary Artery Calcium Scoring: Current Status and Review of Literature. *Journal of computer assisted tomography*. 2018;42:887-897.
 68. Kramer CK, Zinman B and Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2013;159:758-69.

69. Zheng R, Zhou D and Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *Journal of epidemiology and community health*. 2016;70:1024-31.
70. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina Mdel C, Mota EL, Passos VM, Schmidt MI and Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *American journal of epidemiology*. 2012;175:315-24.
71. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, Aquino EM, Passos VM, Matos SM, Molina MD, Carvalho MS and Bensenor IM. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *International journal of epidemiology*. 2014.
72. Aquino EM, Araujo MJ, Almeida Mda C, Conceicao P, Andrade CR, Cade NV, Carvalho M, Figueiredo RC, Fonseca Mde J, Giatti L, Menezes GM, Nunes MA, Souza AG, Vasconcellos-Silva PR and Vigo A. [Participants recruitment in ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study for Adult Health)]. *Revista de saude publica*. 2013;47 Suppl 2:10-8.
73. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, Albuquerque Lda S and Schmidt MI. [Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation center]. *Revista de saude publica*. 2013;47 Suppl 2:37-47.
74. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization technical report series*. 2000;894:i-xii, 1-253.
75. Santos EHS, Santos Neto PJD and Santos IS. Carotid intima-media thickness in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): a narrative review. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2018;136:64-72.
76. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, Maestri MK, Ribeiro AL, Andreao RV, Dantas EM, Oliveira I, Fuchs SC, Cunha Rde S and Bensenor IM. [Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil]. *Revista de saude publica*. 2013;47 Suppl 2:54-62.
77. Centers for Disease Control and Prevention - US Department of Health and Human Services. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): Anthropometry Procedures Manual. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. 2004.
78. Chor D, Pinho Ribeiro AL, Sa Carvalho M, Duncan BB, Andrade Lotufo P, Araujo Nobre A, Aquino EM, Schmidt MI, Griep RH, Molina Mdel C,

- Barreto SM, Passos VM, Bensenor IJ, Matos SM and Mill JG. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. *PloS one*. 2015;10:e0127382.
79. Schmidt MI, Hoffmann JF, de Fatima Sander Diniz M, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, Mill JG, Barreto SM, Aquino EM and Duncan BB. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetology & metabolic syndrome*. 2014;6:123.
80. Zhao M, Lopez-Bermejo A, Caserta CA, Medeiros CCM, Kollias A, Bassols J, Romeo EL, Ramos TDA, Stergiou GS, Yang L, Xargay-Torrent S, Amante A, Gusmao TME, Grammatikos E, Zhang Y, Prats-Puig A, Franklin de Carvalho D, Yang L, Carreras-Badosa G, Simoes MO, Hou Y, Mas-Pares B, Shui W, Guo T, Wang M, Chen H, Lou X, Zhang Q, Zhang Y, Bovet P, Magnussen CG and Xi B. Metabolically Healthy Obesity and High Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents: International Childhood Vascular Structure Evaluation Consortium. *Diabetes care*. 2018.
81. Farello G, Antenucci A, Stagi S, Mazzocchetti C, Ciocca F and Verrotti A. Metabolically healthy and metabolically unhealthy obese children both have increased carotid intima-media thickness: a case control study. *BMC cardiovascular disorders*. 2018;18:140.
82. Jae SY, Franklin B, Choi YH and Fernhall B. Metabolically Healthy Obesity and Carotid Intima-Media Thickness: Effects of Cardiorespiratory Fitness. *Mayo Clinic proceedings*. 2015;90:1217-24.
83. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, Perticone F and Sesti G. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes care*. 2007;30:2145-7.
84. Buscemi S, Chiarello P, Buscemi C, Corleo D, Massenti MF, Barile AM, Rosafio G, Maniaci V, Settiani V, Cosentino L and Giordano C. Characterization of Metabolically Healthy Obese People and Metabolically Unhealthy Normal-Weight People in a General Population Cohort of the ABCD Study. *Journal of diabetes research*. 2017;2017:9294038.
85. Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH and Choi KM. Association of metabolically abnormal but normal weight (MANW) and metabolically healthy but obese (MHO) individuals with arterial stiffness and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;234:218-23.
86. Kim HN, Kim SH, Eun YM and Song SW. Obesity with metabolic abnormality is associated with the presence of carotid atherosclerosis in

- Korean men: a cross-sectional study. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015;7:68.
87. Bobbioni-Harsch E, Pataky Z, Makoundou V, Laville M, Disse E, Anderwald C, Konrad T and Golay A. From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity. *Obesity*. 2012;20:2063-9.
 88. Chang Y, Kim BK, Yun KE, Cho J, Zhang Y, Rampal S, Zhao D, Jung HS, Choi Y, Ahn J, Lima JA, Shin H, Guallar E and Ryu S. Metabolically-healthy obesity and coronary artery calcification. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:2679-86.
 89. World Health Organization Western Pacific Region . International Association for the Study of Obesity. International Obesity Task Force. The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment. Sydney, Australia: Health Communications Australia Pty Ltd. 2000.
 90. Yoon JW, Jung CH, Kim MK, Park HE, Park KS, Jang HC, Moon MK, Choi SY and Koo BK. Influence of the definition of "metabolically healthy obesity" on the progression of coronary artery calcification. *PloS one*. 2017;12:e0178741.
 91. Rhee EJ, Seo MH, Kim JD, Jeon WS, Park SE, Park CY, Oh KW, Park SW and Lee WY. Metabolic health is more closely associated with coronary artery calcification than obesity. *PloS one*. 2013;8:e74564.
 92. Jung CH, Lee MJ, Hwang JY, Jang JE, Leem J, Yang DH, Kang JW, Kim EH, Park JY, Kim HK and Lee WJ. Association of metabolically healthy obesity with subclinical coronary atherosclerosis in a Korean population. *Obesity*. 2014;22:2613-20.
 93. Khan UI, Wang D, Thurston RC, Sowers M, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, Barinas-Mitchell E and Wildman RP. Burden of subclinical cardiovascular disease in "metabolically benign" and "at-risk" overweight and obese women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Atherosclerosis*. 2011;217:179-86.
 94. Echouffo-Tcheugui JB, Short MI, Xanthakis V, Field P, Sponholtz TR, Larson MG and Vasan RS. Natural History of Obesity sub-phenotypes: Dynamic changes over two decades and prognosis in The Framingham Heart Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018.
 95. Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan KM, Chow B, Cury R, Delago A, Dunning A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines TC and Min JK. Body mass index and the prevalence, severity, and risk of coronary artery disease: an international multicentre

- study of 13,874 patients. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14:456-63.
96. Hulten EA, Bittencourt MS, Preston R, Singh A, Romagnoli C, Ghoshhajra B, Shah R, Abbasi S, Abbara S, Nasir K, Blaha M, Hoffmann U, Di Carli MF and Blankstein R. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular prognosis: from the Partners coronary computed tomography angiography registry. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16:14.
 97. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N and Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23:956-66.
 98. Fan J, Song Y, Chen Y, Hui R and Zhang W. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *International journal of cardiology*. 2013;168:4761-8.
 99. Roberson LL, Aneni EC, Maziak W, Agatston A, Feldman T, Rouseff M, Tran T, Blaha MJ, Santos RD, Sposito A, Al-Mallah MH, Blankstein R, Budoff MJ and Nasir K. Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality -- a systematic review. *BMC public health*. 2014;14:14.
 100. Farrell SW, Fitzgerald SJ, McAuley PA and Barlow CE. Cardiorespiratory fitness, adiposity, and all-cause mortality in women. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42:2006-12.
 101. McAuley PA, Kokkinos PF, Oliveira RB, Emerson BT and Myers JN. Obesity paradox and cardiorespiratory fitness in 12,417 male veterans aged 40 to 70 years. *Mayo Clinic proceedings*. 2010;85:115-21.
 102. Ortega FB, Cadenas-Sanchez C, Migueles JH, Labayen I, Ruiz JR, Sui X, Blair SN, Martinez-Vizcaino V and Lavie CJ. Role of Physical Activity and Fitness in the Characterization and Prognosis of the Metabolically Healthy Obesity Phenotype: A Systematic Review and Meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018;61:190-205.
 103. Kathiresan S, Larson MG, Keyes MJ, Polak JF, Wolf PA, D'Agostino RB, Jaffer FA, Clouse ME, Levy D, Manning WJ and O'Donnell CJ. Assessment by cardiovascular magnetic resonance, electron beam computed tomography, and carotid ultrasonography of the distribution of subclinical atherosclerosis across Framingham risk strata. *The American journal of cardiology*. 2007;99:310-4.
 104. El-Saed A, Sekikawa A, Edmundowicz D, Evans RW, Sutton-Tyrrell K, Kadowaki T, Choo J, Takamiya T and Kuller LH. Coronary calcification is

more predictive of carotid intimal medial thickness in black compared to white middle aged men. *Atherosclerosis*. 2008;196:913-8.

105. Polak JF, Szklo M and O'Leary DH. Carotid Intima-Media Thickness Score, Positive Coronary Artery Calcium Score, and Incident Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6.
106. Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, Szklo M, Barr RG and Wong ND. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes care*. 2011;34:2285-90.