

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Karina Paula Medeiros Prado Martins

**ASSOCIAÇÃO ENTRE GORDURA EPICÁRDICA, FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR E MARCADORES SUBCLÍNICOS DE ATROSCLEROSE:
ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO**

Belo Horizonte

2018

Karina Paula Medeiros Prado Martins

**ASSOCIAÇÃO ENTRE GORDURA EPICÁRDICA, FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR E MARCADORES SUBCLÍNICOS DE ATHEROSCLEROSE:
ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Orientadora: Profa. Dra. Luisa Campos Caldeira Brant

Coorientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Belo Horizonte

2018

M386a Martins, Karina Paula Medeiros Prado.
Associação entre Gordura Epicárdica, Fatores de Risco Cardiovascular e marcadores subclínicos de Aterosclerose [recurso eletrônico]: estudo longitudinal de Saúde do Adulto. / Karina Paula Medeiros Prado Martins. -- Belo Horizonte: 2018.
61f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Luísa Campos Caldeira Brant.
Coorientador (a): Antônio Luiz Pinho Ribeiro.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Tecido Adiposo Epicárdico. 2. Aterosclerose. 3. Fatores de Crescimento Endotelial. 4. Obesidade. 5. Doença da Artéria Coronariana. 6. Dissertação Acadêmica. I. Brant, Luísa Campos Caldeira. II Ribeiro, Antônio Luiz Pinho. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 275

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



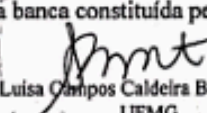
FOLHA DE APROVAÇÃO


ASSOCIAÇÃO ENTRE GORDURA EPICÁRDICA, FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E
MARCADORES SUBCLÍNICOS DE ATROSCLEROSE: ESTUDO LONGITUDINAL DA SAÚDE
DO ADULTO

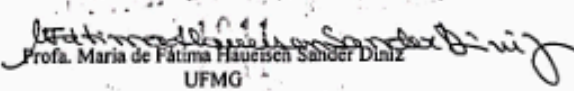
KARINA PAULA MEDEIROS PRADO MARTINS

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em
CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em
CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À
SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 31 de julho de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Luisa Campos Caldeira Brant - Orientadora
UFMG


Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro - Coorientador
UFMG


Prof. Maria de Fátima Hausen Saider Diniz
UFMG


Prof. Murilo Foppa - participação a distância
UFRGS

Belo Horizonte, 31 de julho de 2018.

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, Terezinha, José, Simone e Cibele que me ensinaram o quanto pode ser prazerosa a arte de aprender.

Ao Eduardo, por estar sempre ao meu lado.

Ao Miguel, por ser a minha mais nova e apaixonante motivação.

Aos amigos, que fazem com que as tarefas sejam menos árduas.

Ao Prof. Antonio Ribeiro e a Profa. Luisa Brant, exemplos de conhecimento e excelência, por tornarem possível a realização desse projeto.

Às Profas. Sandhi Barreto, Luana Giatti e Jesiana Pedrosa, modelos de profissionalismo, pelo grande apoio.

À equipe do ELSA-MG, pelo carinho e ajuda.

À Faculdade de Medicina da UFMG e ao Hospital das Clínicas da UFMG, imprescindíveis em minha formação, que me motivam a cada dia e misturam em mim o amor por aprender e ensinar.

*“O correr da vida embrulha tudo.
A vida é assim: esquenta e esfria,
aperta e daí afrouxa,
sossega e depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem.”*

João Guimarães Rosa

*“Se enxerguei mais longe,
foi porque me apoiei sobre os ombros de gigantes”*

Isaac Newton

RESUMO

Introdução: A gordura epicárdica (GE) é um depósito de gordura ectópica que vem sendo relacionada a doença coronariana (DAC), independente da gordura visceral ou subcutânea. Entretanto, os mecanismos responsáveis por essa associação ainda não estão elucidados. O objetivo do presente estudo é avaliar a associação do volume de gordura epicárdica (VGE) medido de forma automática, com os fatores de risco cardiovascular e os marcadores subclínicos de aterosclerose - escore de cálcio coronariano (ECC) e função endotelial.

Métodos: A amostra do estudo foi de 470 participantes do ELSA-MG selecionados aleatoriamente, entre aqueles que tiveram exames de tomografia computadorizada (TC) e avaliação da função endotelial pela tonometria arterial periférica (PAT) válidos. O ELSA-MG é um dos centros de investigação da coorte ELSA-Brasil, que tem como objetivo estudar os determinantes de doença cardiovascular e diabetes em adultos brasileiros. Nesse centro, os participantes foram submetidos à TC de vasos e coração de agosto de 2015 a agosto de 2016. O VGE foi calculado através de método totalmente automático previamente descrito por Shahzad *et al.* e calibrado pela pesquisadora do presente estudo. O ECC foi calculado pelo método de Agatston e as medidas foram realizadas por especialistas treinados e cegos para as informações clínicas. A função endotelial foi aferida através do PAT. Duas variáveis provenientes do PAT foram utilizadas no presente estudo: a amplitude média do pulso basal (AMB), que reflete o tônus vascular basal e o PAT ratio, que reflete a resposta à hiperemia reativa - dependente da liberação de óxido nítrico. As análises estatísticas foram realizadas em três etapas: 1- avaliação da associação uni e multivariada entre fatores de risco cardiovascular (variáveis explicativas) e VGE (variável resposta), através de regressão linear. 2- avaliação da associação uni e multivariada entre VGE (variável explicativa) e ECC (variável resposta), através de regressão logística. e 3- avaliação da associação uni e multivariada entre VGE (variável explicativa) e medidas de função endotelial (variáveis resposta), através de regressão linear.

Resultados: Nesta amostra, o VGE médio foi de 111 (86 – 144) mL. O ECC de 0 foi detectado em 55% dos participantes. Na análise multivariada entre os fatores de risco cardiovascular e o maior VGE, observou-se as seguintes associações: sexo feminino (0,87 – IC 95% 0,81 – 0,93, $p < 0,001$), aumento da idade (1,02 – IC 95% 1,01 – 1,02, $p < 0,001$), da circunferência da cintura (1,02 – IC 95% 1,01 – 1,02, $p < 0,001$) e do triglicérides (1,001 – IC 95% 1,000 – 1,001, $p < 0,001$). Apesar do VGE ter se associado positivamente ao ECC quando acima da mediana (q3 β 1,88 – IC 95% 1,11 – 3,23; p 0,02; q4 β 4 – IC 95% 2,35 – 6,95; $p < 0,001$) e à pior função endotelial – AMB (q2 β 1,39 - IC 95% 1,21 – 1,60 ; q3 β 1,84 - IC 95% 1,60 – 2,12; q4 β 2,02 - IC 95% 1,76 – 2,33); PAT ratio (q2 β 0,84 - IC 95% 0,77 – 0,87 ; q3 β 0,79 - IC 95% 0,73 – 0,86; q4 β 0,71 - IC 95% 0,66 – 0,77) na análise univariada, a associação só se manteve estatisticamente significativa após os ajustes para os fatores de risco cardiovascular com a pior função endotelial e não com o ECC.

Conclusão: Nossos resultados sugerem que o maior VGE pode estar associado à DAC através de uma via diferente do ECC, que reflete a carga de placas calcificadas nos vasos, apresentando possível associação com disfunção endotelial, doença microvascular e placas predominantemente lipídicas, não calcificadas.

Palavras-chave: gordura epicárdica; aterosclerose; função endotelial; obesidade; doença arterial coronariana.

ABSTRACT

Introduction: Epicardial fat is a fat deposit that has been related to coronary artery disease independently of visceral or subcutaneous fat. However, the mechanism responsible for this association has not yet been elucidated. The objective of the present study was to evaluate the association between automatically measured epicardial fat volume with cardiovascular risk factors, and subclinical markers of atherosclerosis - coronary artery calcium score and endothelial function. **Methods:** The study sample comprised 470 participants from ELSA-MG, who had valid computed tomography scans and endothelial function evaluated by the peripheral arterial tonometry (PAT) method. The ELSA-MG is one of the Investigation Centers of the ELSA-Brasil cohort, which aims to study the determinants of cardiovascular disease and diabetes in Brazilian adults. In ELSA-MG, participants were submitted to heart and vessel computed tomography from August 2015 to August 2016. The epicardial fat volume was calculated using a fully automatic method previously described by Shazad *et al.* and calibrated by the researcher of the present study. The coronary artery calcium score was calculated using the Agatston method and trained specialists blinded for clinical information performed the measurements. Endothelial function was assessed through PAT. Two variables from PAT were used in the present study, mean baseline pulse amplitude, which reflects the basal vascular tone and PAT ratio, which reflects the response to reactive hyperaemia dependent on nitric oxide release. The statistical analyses were performed in three steps: 1- evaluation of the univariable and multivariable association between cardiovascular risk factors (explanatory variables) and epicardial fat volume (response variable), through linear regression; 2- evaluation of the univariable and multivariable association between epicardial fat volume (explanatory variable) and coronary artery calcium score (response variable), through logistic regression; and 3- evaluation of the univariable and multivariable association between epicardial fat volume (explanatory variable) and measures of endothelial function (response variables), through linear regression. **Results:** In this sample, the mean epicardial fat volume was 111 (86 - 144) mL. Coronary artery calcium score of 0 was detected in 55% of participants. In the multivariable analysis between cardiovascular risk factors and higher epicardial fat volume, the following associations were observed: female gender (0.87 - 95% CI 0.81 - 0.93, $p < 0.001$), increased age (1.02 95% CI 1.01 - 1.02, $p < 0.001$), waist circumference (1.02 95% CI 1.01 - 1.02, $p < 0.001$) and triglycerides (1,001 - IC 95% 1.000 - 1,001, $p < 0,001$). Although epicardial fat volume was positively associated with coronary artery calcium score when above the median (q3 β 1.88 - 95% CI 1.11 - 3.23, p 0.02, q4 β 4 - 95% CI 2.35 - 6.95, $p < 0.001$) and worse endothelial function - baseline pulse amplitude (q2 β 1,39 - 95% CI 1,21 - 1,60, q3 β 1,84 - 95% CI 1,60 - 2,12, q4 β 2,02 - 95% CI 1,76 - 2,33); PAT ratio (q2 β 0,84 95% CI 0,77 - 0,87, q3 β 0,79 95% CI 0,73 - 0,86, q4 β 0,71 95% CI 0,66 - 0,77) in univariable analysis, the association only remained statistically significant after adjusting for cardiovascular risk factors with worse endothelial function, but not with coronary artery calcium score. **Conclusion:** Our results suggest that the increase of epicardial fat volume may be associated with coronary artery disease through a different pathway from coronary artery calcium score, which reflects the amount of calcified plaques in the vessels, possibly through associations with endothelial dysfunction, microvascular disease and predominantly lipid-rich non-calcified plaques.

Keywords: epicardial fat; atherosclerosis; endothelial function; obesity; coronary artery disease.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Visão geral de possíveis respostas do tecido adiposo a fatores genéticos e ambientais e sua resposta cruzada com o sistema cardiovascular 14
- Figura 2** - Associação entre tecido gorduroso epicárdico (EAT) e presença de placas de alto risco (HRP), em estudos de meta-análise publicada por Nerlekar *et al* em 2017 18
- Figura 3** - Forest plot de publicações, da meta-análise publicada por Mancio *et al.* em 2017, descrevendo a associação ajustada do volume de gordura epicárdica e doença arterial coronariana por subgrupos de desfechos 19
- Figura 4** - Visão geral do processo de segmentação do método completamente automático para mensuração do volume de gordura epicárdica publicado por Shahzad *et al.*, em 2013 22
- Figura 5** - Curvas obtidas pela tonometria arterial periférica (PAT) 25
- Figura 6** - Modelo causal do presente estudo 30
- Figura 7** - Fluxograma da amostra do presente estudo. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016 (N=470) 32
- Figura 8**- Calibração manual realizada em 2017 para aferição do volume de gordura epicárdica em 15 participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) 34
- Figura 9**- Ondas de pulso mostrando aumento da amplitude após a oclusão do pulso arterial (resposta normal). 35
- Figura 10** - Volume de gordura epicárdica segundo a categoria do Escore de risco de *Framingham* para doença coronariana em adultos brasileiros. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470) 43
- Figura 11** - Associação entre as variáveis de função endotelial e o volume de gordura epicárdica estratificado em quartis. Estudo Longitudinal de saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470) 47

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Sumário das características dos pacientes incluídos nos estudos da revisão sistemática sobre valor prognóstico do volume da gordura epicárdica pela tomografia computadorizada 17
- Tabela 2** – Eventos adversos por estudos incluídos na revisão sistemática publicada sobre valor prognóstico do volume da gordura epicárdica pela tomografia computadorizada 18
- Tabela 3**- Estudos que avaliaram a associação entre disfunção endotelial e espessura de gordura epicárdica 27
- Tabela 4** Análise descritiva dos participantes do estudo. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470) 40
- Tabela 5** - Análise descritiva dos participantes do estudo – Variáveis de interesse. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470) 41
- Tabela 6** – Associação univariada entre fatores de risco cardiovascular e volume de gordura epicárdica. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016 (N=470) 42
- Figura 10** - Volume de gordura epicárdica segundo a categoria do Escore de risco de *Framingham* para doença coronariana em adultos brasileiros. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470) 43
- Tabela 7** - Modelos de regressão linear da associação entre fatores de risco cardiovascular e volume de gordura epicárdica em adultos brasileiros. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470) 44
- Tabela 8** - Associação univariada entre fatores de risco cardiovascular e escore de cálcio coronariano. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016 (N=470) 45
- Tabela 9** - Modelos de regressão logística da associação entre volume de gordura epicárdica e escore de cálcio coronariano em adultos brasileiros. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470) 46
- Tabela 10** - Associação univariada entre volume de gordura epicárdica e função endotelial. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470) 47
- Tabela 11** - Modelos de regressão linear da associação entre volume de gordura epicárdica e função endotelial em adultos brasileiros. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016 (N=470) 48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMB	Amplitude média do pulso basal
AT	Tecido adiposo
BART	Teste de reatividade da artéria braquial
CACS	Escore de cálcio coronariano
CEFET	Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais
CTCA	Tomografia computadorizada com contraste
DAC	Doença arterial coronariana
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doença cardiovascular
DE	Disfunção endotelial
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EAT	Tecido gorduroso epicárdico
ECC	Escore de cálcio coronariano
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
ELSA-MG	Centro de Estudos de Minas Gerais da coorte ELSA-Brasil
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FMD	Porcentagem de dilatação da artéria mediada pelo fluxo
GE	Gordura epicárdica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HU	Unidades de Hounsfield
IC	Intervalo de confiança
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
MACE	Eventos adversos cardiovasculares maiores
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAS	Pressão arterial sistólica
PAT	Tonometria arterial periférica
TC	Tomografia computadorizada
TNF	Fator de necrose tumoral

TVP	Trombose venosa profunda
VGE	Volume de gordura epicárdica
VIGITEL	Sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	12
2.1	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)	12
2.2	Adiposidade e doença cardiovascular	13
2.3	A gordura epicárdica e as doenças cardiovasculares	15
2.3.1	<i>Métodos para avaliação do VGE</i>	20
2.4	Marcadores subclínicos de aterosclerose	22
2.4.1	<i>Escore de Cálcio Coronariano (ECC)</i>	23
2.4.1.1	<i>Escore de cálcio coronário e o VGE</i>	23
2.4.2	<i>Função Endotelial Microvascular (Tonometria arterial periférica - PAT)</i>	24
2.4.2.1	<i>Função endotelial e VGE</i>	26
3	JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	28
3.1	Justificativa	28
3.2	Objetivos	30
3.2.1	<i>Objetivo geral</i>	30
3.2.2	<i>Objetivos específicos</i>	30
4	DETALHAMENTO DA METODOLOGIA	31
4.1	Delineamento do estudo e seleção dos pacientes	31
4.2	Variáveis do estudo	33
4.2.1	<i>Volume de gordura epicárdica</i>	33
4.2.2	<i>Escore de cálcio coronariano</i>	34
4.2.3	<i>Função endotelial (PAT)</i>	34
4.2.4	<i>Covariáveis</i>	36
4.2.4.1	<i>Protocolo de coleta de dados</i>	36
4.2.4.2	<i>Definição dos critérios diagnósticos</i>	36
4.3	Análise estatística	37
4.4	Aspectos éticos	38
5	RESULTADOS	39
5.1	Associação entre fatores de risco cardiovascular e VGE	39
5.2	Associação entre VGE e ECC	43
5.3	Associação entre VGE e função endotelial	46
6	DISCUSSÃO	49
7	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são um problema de saúde global e são responsáveis por 70% dos óbitos mundiais (World Health Organization, 2018). Especialmente relevante é o fato que 80% da mortalidade prematura por DCNT ocorre em países de baixa e média renda (Aquino *et al.*, 2012). No Brasil, a partir de 1960 ocorreu a transição epidemiológica na qual as DCNT se tornaram a principal causa de mortalidade, ultrapassando as doenças infectocontagiosas e materno-infantis (Schmidt *et al.*, 2011). Em 2011, as doenças cardiovasculares (DCV) foram responsáveis por 31% de todas as causas de morte no Brasil e por 42% das mortes por DCNT (Ribeiro *et al.*, 2016). Além disso, o número absoluto de óbitos por doenças cardiovasculares tende a aumentar, mantendo-se a tendência atual de envelhecimento e crescimento da população brasileira (Brant *et al.*, 2017).

A obesidade, definida como índice de massa corporal (IMC) $\geq 30\text{kg/m}^2$, apresentou um aumento importante da prevalência no Brasil nas últimas décadas. Dados do sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) mostram que a prevalência da obesidade em nosso país aumentou de 11,8% em 2006 para 18,9% em 2016 (Brasil, 2017). Esse aumento tem consequências adversas para a população, como a maior incidência dos fatores de risco cardiovascular, principalmente o diabetes (Diniz *et al.*, 2016). Tanto o aumento da adiposidade global, avaliada pelo IMC, quanto da visceral, tradicionalmente medida pela circunferência abdominal, são extensamente estudados como fatores de risco para DCV (Britton; Fox, 2011). Reconhece-se, entretanto, que depósitos ectópicos de gordura, como a gordura epicárdica (GE), podem ter um papel na patogênese da doença arterial coronariana (DAC), principal causa de morte entre as DCV.

2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

O presente projeto é um estudo transversal inserido no ELSA-Brasil, uma coorte multicêntrica que pretende investigar os determinantes das DCV e do diabetes mellitus (DM) em 15.105 adultos residentes no Brasil. Os Centros de Investigação do ELSA-Brasil estão sediados nas Universidade Federal de Minas Gerais (ELSA-MG), Universidade de São Paulo, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal do Espírito Santo, Universidade Federal da Bahia e Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Rio de Janeiro (Schmidt *et al.*, 2015). A linha de base do estudo aconteceu de 2008 a 2010, a segunda visita de 2012 a 2014 e a terceira visita encontra-se em andamento, com término previsto para o final de 2018. A metodologia de seguimento da coorte combina visitas a cada três ou quatro anos aos Centros de Investigação e contatos telefônicos anuais para identificação de possíveis eventos de interesse, que são em seguida investigados e revisados (Barreto *et al.*, 2013). O ELSA-MG foi responsável pela inclusão de 3.115 participantes. Nesse centro, todos os servidores públicos da UFMG e Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET), de ambos os sexos, com idade entre 35 e 74 anos foram elegíveis para o estudo. Não foram incluídas participantes grávidas ou com: diagnóstico de doença com prognóstico de sobrevida inferior a cinco anos; dificuldade cognitiva para a entrevista; afastamento prolongado por doença ou aqueles que mostraram interesse em mudança de emprego nos dois anos seguintes.

Na amostra total do ELSA-Brasil, 54,4% dos participantes são do sexo feminino. Em relação à raça/cor autodeclarada, 52,2% se consideravam brancos, 16,1% negros e 28,2% pardos. Aproximadamente, metade da população possui ensino superior completo e apenas 12,7% não completaram o segundo grau. Na linha de base, 35,8% dos participantes eram portadores de hipertensão arterial sistêmica, 19,7% portadores de DM e 22,9% eram portadores de obesidade (Schmidt *et al.*, 2015). Observa-se que a prevalência de DM na população do ELSA-Brasil é praticamente o dobro da reportada pelo inquérito VIGITEL 2016 que equivale a 8,9%. Possivelmente, essa diferença deve-se ao fato de que enquanto no VIGITEL o diagnóstico de DM foi apenas autorreferido, no ELSA-Brasil, esse diagnóstico incorporou também as medidas laboratoriais realizadas durante a visita da linha de base, utilizando os critérios da American Diabetes Association (2018). Após quatro anos de seguimento (agosto de 2009 à dezembro de 2013), 178 participantes (1,2%) haviam falecido.

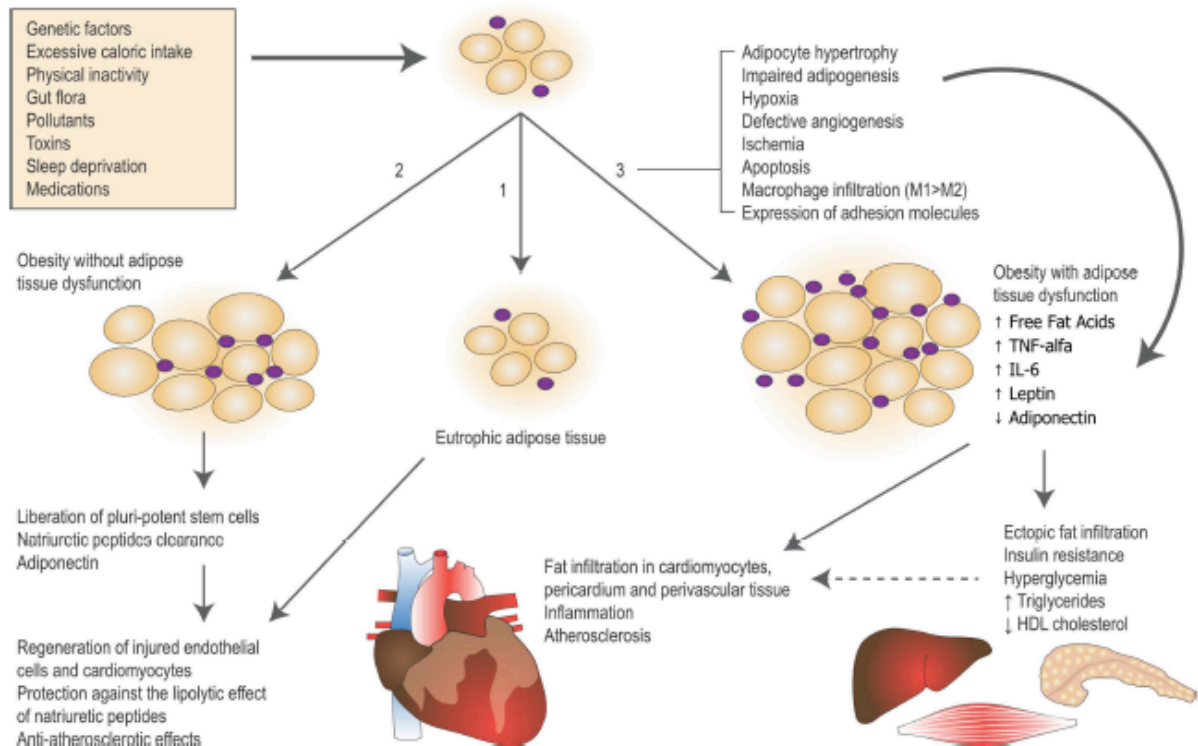
2.2 Adiposidade e doença cardiovascular

Sabe-se que a obesidade é uma condição heterogênea e indivíduos com IMC semelhantes podem apresentar risco cardiovascular variável (Beleigoli; Diniz, 2014), mesmo compartilhando os mesmos fatores de risco para DCV.

A adiposidade e sua relação com as DCV são vastamente estudadas na literatura e diversos mecanismos estão envolvidos nesse processo. Primeiramente, sabe-se que o tecido adiposo e o sistema cardiovascular compartilham a mesma origem embriológica: as células-tronco mesenquimais. Como o tecido adiposo apresenta a capacidade de estímulo para diferenciação de células pluripotentes, essas podem se diferenciar e participar da reparação de danos celulares do sistema cardiovascular. Com o adoecimento deste tecido, o processo de reparação de danos do sistema cardiovascular pode, portanto, ser comprometido (Bays, 2011). Em segundo lugar, além do adoecimento do tecido adiposo, ilustrado na **Figura 1**, o local de deposição da gordura – subcutânea ou ectópica – está relacionado ao risco cardiovascular diferencial em pacientes com IMC semelhante (Britton; Fox, 2011).

Gordura ectópica é definida como aquela que se deposita fora do tecido subcutâneo, como nas vísceras ou vasos, depois de atingida a capacidade do subcutâneo em armazená-la (**Figura 1**). A tolerância ao acúmulo de gordura subcutânea é multifatorial e inclui fatores como idade, sexo, tabagismo, nutrição, balanço calórico e predisposição genética. O tecido adiposo subcutâneo hipertrofiado e a gordura ectópica são mais sujeitos à hipóxia, devido à vascularização reduzida. A hipóxia contribui para disfunção orgânica e celular e para o desenvolvimento de respostas pró-inflamatórias. São liberadas citocinas inflamatórias como a interleucina (IL)-6, o fator de necrose tumoral (TNF) α e a leptina que estão relacionados a inflamação vascular, a apoptose celular e a aterosclerose. Ocorre ainda redução da produção de citocinas anti-inflamatórias como a adiponectina. Todos esses fatores combinados podem contribuir para o início ou agravamento da doença metabólica e cardiovascular (Britton; Fox, 2011).

Figura 1 - Visão geral de possíveis respostas do tecido adiposo a fatores genéticos e ambientais e sua resposta cruzada com o sistema cardiovascular



Três possíveis respostas do tecido adiposo (AT) a fatores genéticos e ambientais, de acordo com a susceptibilidade individual, são descritas: 1 – AT permanece eutrófico. A função normal do AT está associada aos seguintes efeitos protetores ao sistema cardiovascular (CVS) – secreção da adiponectina, que tem efeitos antiateroscleróticos; depuração de peptídeos natriuréticos, que reduz os efeitos lipolíticos dos peptídeos natriuréticos reduzindo o risco de caquexia cardíaca; liberação de células-tronco pluripotentes que promovem a regeneração de células lesionadas; 2 - Ampliação do AT ocorre principalmente no compartimento subcutâneo com preservação de sua capacidade de armazenamento. A função do AT e a resposta cruzada com o CVS permanecem normais; 3 – A capacidade de armazenamento do AT subcutâneo é excedida. Histológico (hipertrofia, isquemia, inflamação, infiltração de macrófagos com predomínio de M1 sobre macrófagos M2, apoptose e morte celular) e funcional (adipogênese, angiogênese defeituosa, lipotoxicidade, hipersecreção de citocinas pró-inflamatórias - TNF- α , IL-6 e leptina - e uma diminuição de citocinas anti-inflamatórias, por exemplo, adiponectina) ocorrem no subcutâneo e AT visceral. Uma resposta cruzada deletéria com o CVS ocorre diretamente (deposição ectópica de gordura e inflamação de baixo grau) e indiretamente (resistência à insulina) levando à aterosclerose e anormalidades metabólicas.

Fonte: (Beleigolli; Diniz, 2014, p. 1400)

A gordura ectópica mais conhecida e estudada é a gordura visceral, termo utilizado para se referir a gordura ectópica de localização intra-peritoneal. A gordura visceral secreta níveis aumentados de proteínas do complemento, adiponectina, e de marcadores inflamatórios como a IL-6, IL-8, angiotensinogênio e ativador de plasminogênio tipo 1. O aumento de gordura visceral é fator de risco independente do IMC para intolerância à glicose, resistência à insulina e DCV (Gustafson, 2010).

A GE, por sua vez, é um depósito de gordura ectópica localizada entre o coração e o pericárdio, que compartilha muitas das propriedades fisiopatológicas dos demais depósitos de

gordura visceral, mas com potenciais efeitos locais diretos no processo inflamatório e aterosclerótico coronariano como detalhado a seguir (Bertaso *et al.*, 2013).

2.3 A gordura epicárdica e as doenças cardiovasculares

A gordura localizada no coração pode ser classificada como epicárdica ou pericárdica, sendo que essas apresentam diferenças anatômicas e embriológicas significativas. Em relação à anatomia, a importância da GE na sua relação com as DCV deve-se a ausência de limite anatômico entre ela e o miocárdio e ao compartilhamento da microcirculação coronariana. A gordura pericárdica, por sua vez, está localizada entre o pericárdio visceral e parietal, estando separada do coração pelo pericárdio. Embriologicamente, a GE apresenta origem semelhante ao tecido adiposo mesentérico e do omento. Já a gordura pericárdica apresenta origem semelhante ao do pericárdio e da parede torácica (Patel *et al.*, 2017).

A GE apresenta como particularidades ser composta tanto por gordura branca quanto por marrom e que as células adiposas de um tipo são capazes de se auto-converterem no outro tipo. A gordura marrom apresenta grande importância no mecanismo cardioprotetor através dos processos de reparação já citados e o aumento da concentração de espécies reativas de oxigênio na DAC parece estar relacionada à conversão de células de gordura marrom para gordura branca, levando à perda dessa cardioproteção (Patel *et al.*, 2017).

A GE apresenta ainda alta capacidade lipolítica que pode ter relação com a redução do efeito anti-lipolítico da insulina nesse tecido e a grande concentração de receptores beta-adrenérgicos. Essa ação lipolítica faz com que a GE seja uma fonte rápida de energia no contexto de aumento de demanda energética do miocárdio. Desse modo, alterações na capacidade metabólica da GE podem contribuir para DCV (Patel *et al.*, 2017).

Devido à proximidade anatômica entre a GE e o miocárdio, as citocinas e ácidos graxos produzidos por essa gordura ficam em contato direto com, ou são difundidas localmente através da microcirculação e da *vasa vasorum*, para as coronárias e o coração. Na presença de tecido adiposo eutrófico, citocinas como apelinas, adiponectina, adrenomedulina e omentina, são secretadas pela GE e apresentam efeito protetor no miocárdio e na vasculatura. Na obesidade, monócitos infiltram o tecido e passam por um processo de maturação que envolve uma alteração do fenótipo desses macrófagos de não inflamatórios para pró-inflamatórios. Esses estão associados ao aumento da resistência à insulina e são capazes de produzir citocinas como TNF- α , associado a apoptose de cardiomiócitos; MCP-1 e

interleucina (IL)- 6, associadas a inflamação e progressão para insuficiência cardíaca; e leptina, que apresenta atividade pró-angiogênica e estimula a proliferação de células endoteliais e o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas (Bertaso *et al.*, 2013; Patel *et al.*, 2017).

Com base nas potenciais alterações fisiopatológicas que a GE está relacionada, pesquisadores passaram a estudar a relação desta com a DCV. Em 2001, R. Taguchi *et al.* demonstraram que homens com DAC, apresentavam maior VGE quando comparados com não portadores de DAC, mesmo quando não obesos (Taguchi *et al.*, 2001). Desde então, pesquisadores de estudos de coortes como o “The Framingham Heart Study” (Mahabadi *et al.*, 2009; Rosito *et al.*, 2008) e o “Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis” (MESA) (DING *et al.*, 2008, 2009) estudaram a associação do VGE com os fatores de risco cardiovascular e identificaram que o VGE não só se correlaciona com obesidade e distúrbios metabólicos, mas também com a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), calcificação coronária e DAC.

Em revisão sistemática, Spearman *et al.* (2015) descreveram nove estudos nos quais a capacidade preditora do VGE para eventos cardiovasculares maiores ou mortalidade geral foi avaliada (**Tabela 1 e 2**). Concluiu-se que, apesar dos achados não serem consistentes para todos os estudos, existe uma tendência que a GE possua valor prognóstico para eventos cardiovasculares adversos.²² Segundo descrito, há controvérsia se essa capacidade preditora é independente de fatores já bem determinados na literatura, como os escores de risco clássicos para DCV e o escore de cálcio coronariano (ECC). Ademais, o valor utilizado como ponto de corte apresentou grande variabilidade nos estudos realizados e, apesar de sugerir-se que estudos subsequentes utilizem um ponto de corte de 125 mL, este valor ainda é alvo de controvérsia (Spearman *et al.*, 2015).

Nerlekar *et al.* (2017) demonstraram ainda, em meta-análise, a associação progressiva entre a presença de GE e placas ateroscleróticas de alto risco, ou seja, aquelas que possuem alto teor lipídico, pouca calcificação e capa fibrótica fina. Essas placas estão mais propensas à instabilização, o que pode resultar em evento cardiovascular agudo (Nerlekar *et al.*, 2017; Stone *et al.*, 2011). No entanto, a meta-análise avaliou estudos de metodologia muito distinta, incluindo trabalhos que utilizaram tanto tomografia computadorizada (TC), quanto ecocardiograma para avaliação da GE, apresentando heterogeneidade de 81,1% (**Figura 2**) (Nerlekar *et al.*, 2017).

Mais recentemente, Mancio *et al.* (2018) publicaram uma revisão sistemática (**Figura 3**) na qual foram avaliados 70 estudos, com uma amostra total de 41.534 participantes. Desses

estudos, 33 fizeram parte de metanálise, na qual o desfecho avaliado foi DAC, sendo que foram utilizadas cinco definições diferentes: 1- Estenose de artéria coronária maior que 50% em TC ou angiografia; 2- Presença de pelo menos uma artéria com estenose maior que 70% em TC ou angiografia; 3- ECC > 0; 4- Isquemia miocárdica definida pela presença de déficits de perfusão em, pelo menos, dois segmentos ou reserva de fluxo coronariano inferior a 80% em, pelo menos, uma lesão coronária ou presença de estenose coronariana superior a 90%; 5- MACE (eventos adversos cardiovasculares maiores), incluindo infarto agudo do miocárdio não fatal, angina instável, revascularização não planejada, morte cardiovascular e todas as causas de morte que foram estudadas como análise de tempo para o evento. A análise bruta demonstrou que o VGE estava associado com estenose obstrutiva, estenose significativa, qualquer ECC > 0 e MACE. Com base na análise das associações ajustadas para IMC e circunferência abdominal, embora atenuadas, o VGE permaneceu associado à estenose obstrutiva (OR 1,055, IC 95% 1,033–1,078; $I^2 = 63,5\%$), estenose significativa (OR 1,514, IC 95% 1,262–1,815; $I^2 = 51,8\%$), isquemia miocárdica (OR 1,062, IC95% 1,006–1,122; $I^2 = 86,9\%$) e MACE (HR 1,040, IC 95% 1,024–1,056; $I^2 = 64,7\%$), mas foi apenas limítrofe com ECC (OR 1.007, IC 95% 1.000-1.011; $I^2 = 75,8\%$). Como limitação, o estudo apresentou uma grande heterogeneidade, mesmo após a análise de subgrupos (I^2 frequentemente superior à 75%).

Tabela 1 - Sumário das características dos pacientes incluídos nos estudos da revisão sistemática sobre valor prognóstico do volume da gordura epicárdica pela tomografia computadorizada

First author (reference no.)	Total no.	Male	Age* (y)	BMI* (kg/m ²)	Diabetes	Hypertension	FRS*	CAC*	EFV* (mL)
Britton [20]	3086	51 %	50.2±10	27.7±5.2	5.4 %	27 %	NR	NR	111±43
Cheng [16]	232	79 %	61±9	28.5±4.9	18 %	65 %	13±7	50.4±7.8	89±41
Ding [24]	1119	47 %	60±10	27.9	10.7 %	37 %	NR	NR	82
D'Marco [17]	95	61 %	58±15	25.4±15.3	59 %	97 %	NR	95.7	113
Forouzandeh [14]	760	41 %	54±14	30.6±7.3	15 %	57 %	8±8	125±429	127±61
Greif [15]	145	65 %	60±10	NR	17 %	74 %	NR	847±1,555	240±110
Kunita[19]	722	61 %	65±11	23.7±3.5	33 %	58 %	NR	24	107
Mahabadi [7]	4093	47 %	59±8	NR	12 %	32 %	NR	NR	86
Shmilovich [18]	226	51 %	52±9	26.8±4.9	0 %	34 %	2	NR	65

*Valores são representados como médias ± desvio padrão, caso contrário valores são medianas. *First autor* primeiro autor; *Male* masculino; *Age* idade; *BMI* índice de massa corporal; *Hypertension* hipertensão; *FRS* Escore de Risco Framingham; *CAC* escore de cálcio coronariano; *EFV* volume de gordura epicárdica.

Fonte: (Spearman *et al.*, 2015, p. 3376)

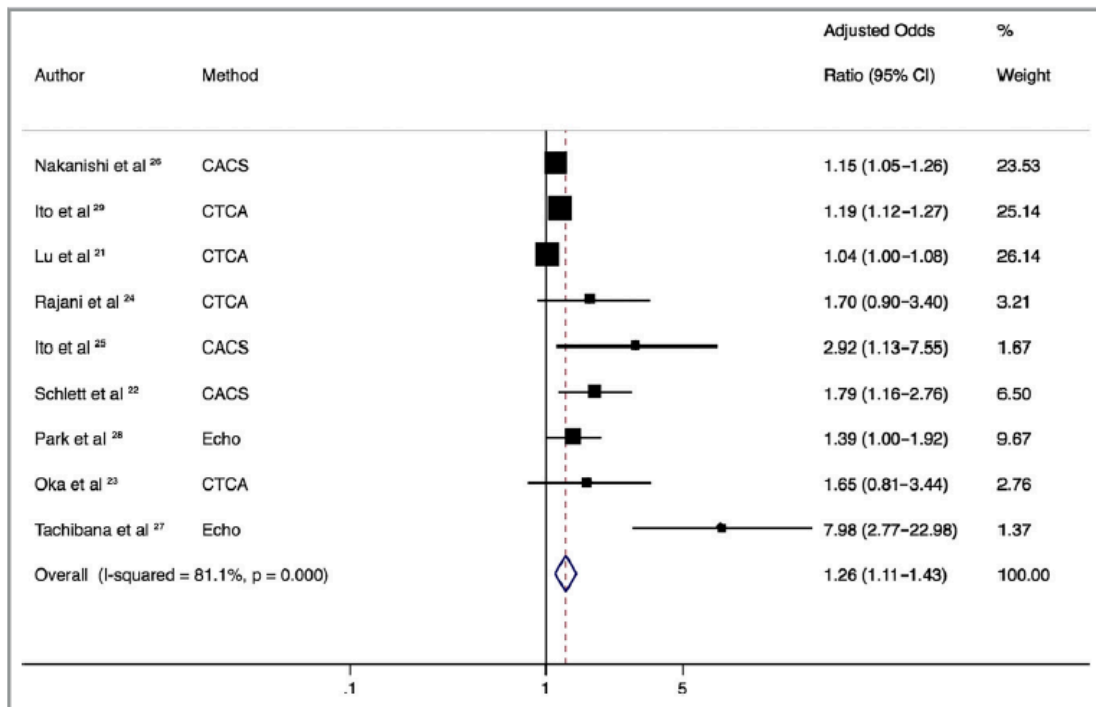
Tabela 2 – Eventos adversos por estudos incluídos na revisão sistemática publicada sobre valor prognóstico do volume da gordura epicárdica pela tomografia computadorizada

First author (reference no.)	Follow-up, y	Total, n	Deaths from any cause, n	Deaths from cardiac cause, n	MACEs, n
Britton [20]	5	3086	71	NR	90
Cheng [16]	4	232	NR	4	58
Ding [24]	2	1119	NR	NR	147
D'Marco [17]	4.1	95	27	NR	NR
Forouzandeh [14]	3.3	760	NR	6	45
Greif [15]	5.4	145	6	4	32
Kunita [19]	3.7	722	NR	5	37
Mahabadi [7]	8	4093	NR	39	130
Shmilovich [18]	4	290	NR	4	58

Follow-up tempo de seguimento; *Deaths from any cause* mortes por qualquer causas; *Deaths from cardiac cause* Mortes por causas cardíacas; *MACE* Eventos adversos cardíacos maiores

Fonte: (Spearman *et al.*, 2015, p. 3376)

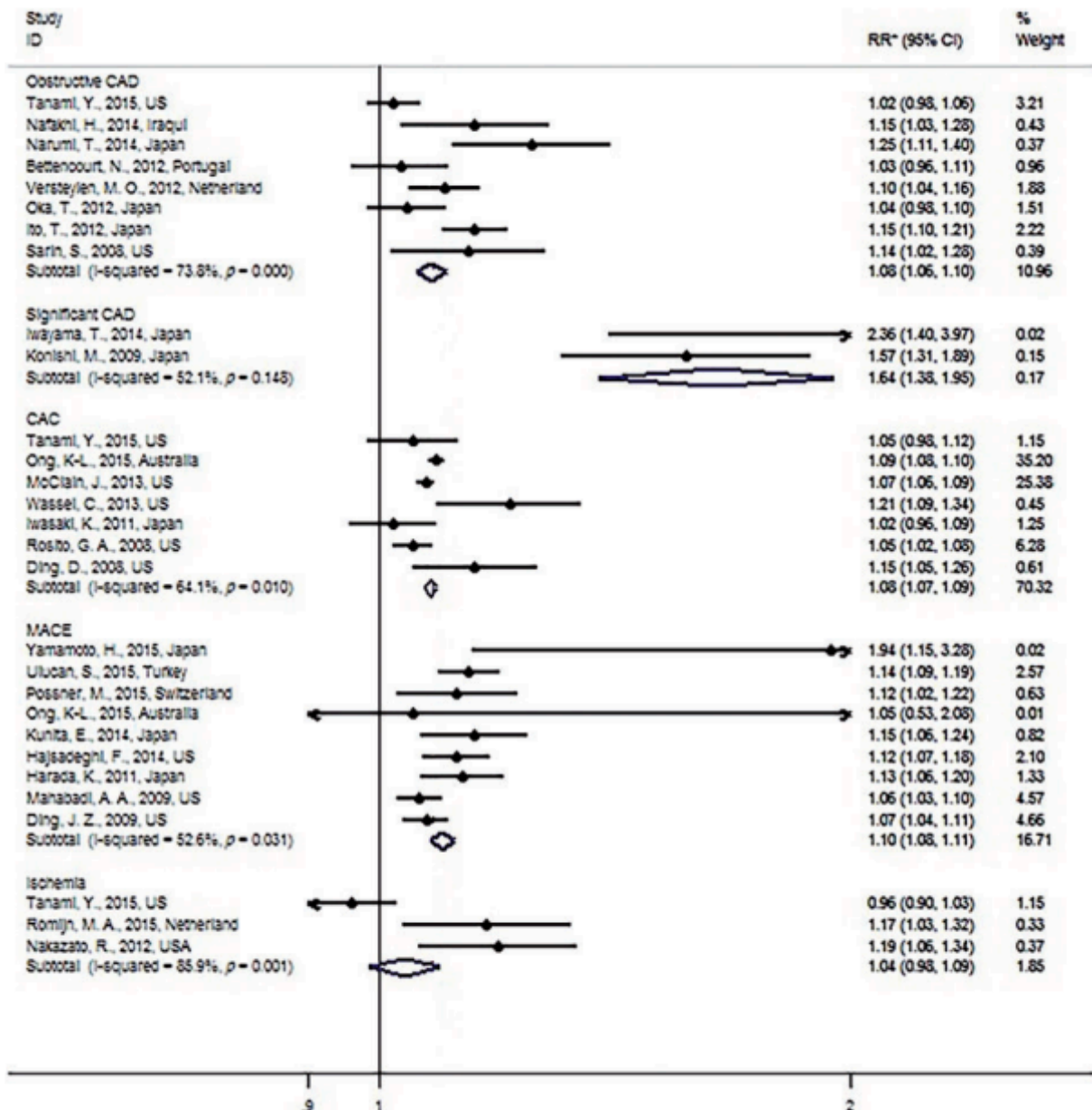
Figura 2 - Associação entre tecido gorduroso epicárdico (EAT) e presença de placas de alto risco (HRP), em estudos de meta-análise publicada por Nerlekar *et al* em 2017



Forest plot exhibe sumariamente odds ratio e 95% de intervalo de confiança, para associação progressiva do EAT e HRP. *Method* representa o método radiológico para cálculo de gordura epicárdica. Demonstra-se uma associação significativa do aumento da EAT com HRP. *CACS* indica escore de cálcio coronariano (Tomografia Computadorizada sem contraste); *CTCA* tomografia computadorizada com contraste; *Echo* ecocardiografia.

Fonte: (Nerlekar *et al.*, 2017, p. 7).

Figura 3 - Forest plot de publicações, da meta-análise publicada por Mancio *et al.* em 2017, descrevendo a associação ajustada do volume de gordura epicárdica e doença arterial coronariana por subgrupos de desfechos



RR* relacionado a 10 cm³ de VGE. RR* descreve a medida de associação incluindo o odds ratio ≥ 1 estenose coronária $\geq 50\%$, CAC > 0, e isquemia miocárdica e o hazard ratio com MACE. CAC, calcificação de artéria coronária. CAD doença arterial coronária, EAT tecido gorduroso epicárdico, MACE evento adverso cardiovascular maior.

Fonte: (Mancio *et al.*, 2018, p. 6)

Contextualizando, os resultados dessa metanálise na qual o VGE se associa a estenoses coronarianas, isquemia miocárdica e MACE, porém não esta associada ao ECC, sugerem que o VGE pode se tratar de um preditor de aterosclerose por placas não calcificadas (Mancio *et al.*, 2018). Adicionalmente, um maior VGE poderia ter relação com doença aterosclerótica da microvasculatura por estar relacionada à presença de isquemia miocárdica e a MACE. Novos

estudos são necessários para avaliar e confirmar o valor preditor do VGE e se ele é capaz de trazer informações adicionais ao ECC, do ponto de vista da estratificação do risco cardiovascular dos indivíduos, por agir possivelmente em outra via da aterosclerose não intermediada pelas calcificações dos vasos coronarianos (Mancio *et al.*, 2018).

Na tentativa de compreender melhor a relação entre a GE e o ECC, Lee *et al.* (2018), publicaram um estudo prospectivo com 1732 participantes da terceira geração do “The Framingham Heart Study”, com 6,1 anos de seguimento, no qual foi avaliada a associação do VGE com o surgimento ou progressão de calcificação coronária em pacientes com ECC inicial de zero ou maior que zero, respectivamente. Foi observado que maior VGE estava associado com a progressão de calcificação coronária apenas em pacientes que apresentavam VGE acima da mediana na primeira avaliação. No entanto, essas associações não persistiram após ajuste para IMC, tecido adiposo visceral e circunferência abdominal. Não foi observada associação entre o VGE e a incidência de ECC, naqueles pacientes que apresentavam ECC igual à zero na linha de base (Lee *et al.*, 2018). Esse estudo corrobora os resultados publicados previamente por Mancio *et al* que mostraram que a associação da VGE com ECC não é independente do IMC e da gordura visceral.

Em conjunto, os dados da literatura aqui reportados sugerem que, apesar de não ter associação forte com o ECC, o VGE pode representar um preditor independente de DAC por outras vias da aterosclerose: possivelmente por relacionar-se a placas ateroscleróticas de alto risco, descritas como ricas em gordura e relativamente pobres em cálcio, ou ainda por relacionar-se a doença da microvasculatura. Mantém-se a necessidade de novos estudos para avaliação de seu valor preditor para eventos cardiovasculares, independente da obesidade, do IMC, do tecido adiposo visceral e da circunferência abdominal. Ademais, faz-se necessário entender os mecanismos pelos quais o VGE está potencialmente relacionado aos eventos cardiovasculares.

2.3.1 Métodos para avaliação do VGE

Diversos métodos para a mensuração da GE já foram descritos, entre eles a ecocardiografia, a TC e a ressonância magnética. A ecocardiografia é largamente utilizada na aferição, sendo um método amplamente disponível e de baixo custo. Porém, existem alguns pontos críticos na realização da aferição através deste método, a saber: a inconsistência no local da medida e o momento do ciclo cardíaco mais adequado para aferir a espessura da GE (Bertaso *et al.*, 2013). No ELSA-Brasil, a aferição através da ecocardiografia foi realizada em

998 pacientes da linha de base, evidenciando uma espessura de GE na sístole mediana (P25-P75) de 1,5 (0-2,6) mm, inferior a estudos já publicados. O estudo demonstrou associação da espessura de GE, na sístole acima do percentil 75, com DM (OR 1.30; IC 95 % 1.02–1.65) e síndrome metabólica (OR 1.26; IC 95 % 1.09–1.45), mas não com hipertensão, após ajuste para sexo, idade e raça/cor (Graeff *et al.*, 2016).

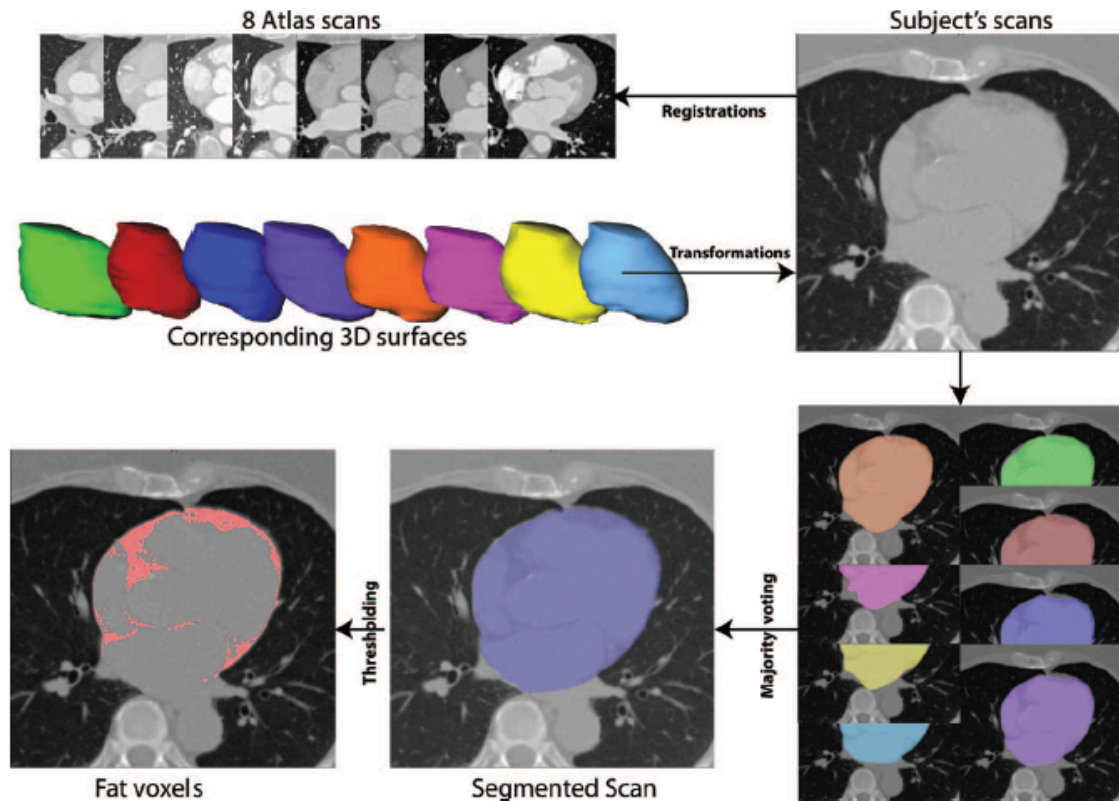
A TC possibilita a aferição de forma acurada da espessura, do volume e da área total de GE (Bertaso *et al.*, 2013). Nerlekar *et al.* (2017) demonstraram que a análise volumétrica através da TC, mas não a análise linear através da ecocardiografia, apresenta associação com placas de alto risco. As mesmas aquisições empregadas na investigação de DAC, tanto na avaliação do ECC como na angiotomografia, podem ser utilizadas para avaliação da GE, tornando maior o seu potencial de implementação na prática clínica (Bertaso *et al.*, 2013).

Um problema na avaliação da VGE de forma geral é que os métodos eram, em sua maioria, completamente manuais e, portanto, apresentavam grande variabilidade intra e interobservador, além de demandar tempo excessivo para execução. Nesses casos, o saco pericárdico deve ser manualmente delimitado, ou pontos devem ser delimitados através de métodos semi-automáticos, permitindo assim, a delimitação da área onde a aferição deve ser realizada. Diversos estudos foram publicados demonstrando a técnica de mensuração semiautomática do VGE através da TC (Bertaso *et al.*, 2013).

Na tentativa de obter um método mais fácil de ser implementado na prática clínica, Shahzad *et al.* (2013), descrevem o primeiro método completamente automático para realização dessa mensuração, utilizando a TC. Nesse método, as quatro câmaras cardíacas foram inicialmente segmentadas, originando oito imagens. Essas imagens são superpostas às imagens da tomografia a serem avaliadas e uma combinação por voxel produz então a segmentação da nova imagem (**Figura 4**). Bos *et al.* (2015) observaram uma boa correlação entre o método automático e o manual ($r=0,91$) e entre observadores ($r=0,91$), o que tornou a quantificação do VGE mais factível para ser aplicado em larga escala.

A ressonância magnética, considerada padrão-ouro para aferição da gordura corporal, também pode ser utilizada na aferição da GE, não podendo ser considerada como padrão-ouro nesse caso. Isso porque os estudos publicados utilizando o método avaliaram pequenas amostras de pacientes, impossibilitando a realização de inferências sobre sua adequabilidade (Bertaso *et al.*, 2013). Assim como na TC, uma vez caracterizada a gordura, a delimitação é realizada de forma manual e tanto a medida de espessura quanto a de volume podem ser realizadas.

Figura 4 - Visão geral do processo de segmentação do método completamente automático para mensuração do volume de gordura epicárdica publicado por Shahzad *et al.*, em 2013



Superior esquerdo: oito análises do atlas e as superfícies em 3D correspondentes, segmentadas manualmente. Superior direito: tomografia computadorizada para ser segmentada. As varreduras do atlas são registradas e as superfícies 3D são transformadas para coincidir com a varredura. Parte inferior direita: as superfícies 3D são combinadas. Abaixo esquerdo: Voxels de gordura resultantes, obtidos após limiar e análise de componentes conectados.

Fonte: (Shazad *et al.*, 2013, p. 091910)

2.4 Marcadores subclínicos de aterosclerose

Modelos de estratificação de risco cardiovascular, tal qual o Escore de *Framingham* ou o *Pooled Cohorts Equation*, que incorporam os fatores de risco cardiovascular clássicos foram implementados na prática clínica na tentativa de prever a mortalidade por DCV. Apesar desses modelos, ainda existe uma lacuna considerável na identificação de indivíduos assintomáticos que desenvolvem DCV (Khambhati *et al.*, 2018). Para pacientes que após a estratificação, o risco permanece como intermediário ou incerto, o uso de exames não invasivos capazes de acessar a presença de doença aterosclerótica subclínica pode ser útil. Nesse contexto, o escore de cálcio coronariano e avaliação da função endotelial são estratégias que podem ser utilizadas.

2.4.1 Escore de Cálcio Coronariano (ECC)

ECC é um método robusto, reprodutível e que demonstra, de forma não invasiva, a carga aterosclerótica nas artérias coronárias (Budoff *et al.*, 2006). O ECC se estabeleceu como forte preditor de doença arterial coronariana em pacientes assintomáticos, apresentando valor aditivo aos escores de risco tradicionais tal como o Escore de Risco de Framingham (Detrano *et al.*, 2008). Polonsky *et al.* (2010), avaliando 5878 participantes do estudo MESA mostraram que, após um seguimento médio de 5,8 anos, a adição do ECC a um modelo de predição de risco baseado nos fatores de risco tradicionais resultou em significativa melhora na classificação de risco para DCV em diferentes grupos étnicos, em homens e mulheres. Os indivíduos com risco cardiovascular intermediário foram os que obtiveram o maior benefício com o uso do ECC para reclassificação de risco, o que reforça a aplicação clínica do ECC, por poder gerar mudança na conduta clínica.

A quantificação das calcificações é realizada através da aquisição não contrastada de uma série de imagens tomográficas axiais com 2,5 mm de espessura, cobrindo toda a extensão do coração e da aorta torácica. As imagens são adquiridas de forma sincronizada ao sinal do eletrocardiograma, utilizando protocolo prospectivo, o que reduz a dose de radiação utilizada. A calcificação é definida como uma lesão hiperatenuante, com densidade acima de 130 Unidades de Hounsfield (HU) e área ≥ 3 pixels adjacentes (pelo menos 1 mm²). Pode ser calculada a partir da soma ponderada das densidades acima de 130 HU (escore de Agatston) ou por métodos que determinam o volume ou massa de cálcio. Ainda que os escores de volume ou massa de cálcio apresentem melhor reprodutibilidade, os grandes bancos de dados populacionais que descrevem a distribuição da calcificação coronariana de acordo com a idade, etnia e sexo dos pacientes são baseados no escore de Agatston e, portanto, este é o mais utilizado na prática clínica (Azevedo; Rochitte; Lima, 2012).

2.4.1.1 Escore de cálcio coronário e o VGE

Por ser um marcador subclínico robusto de aterosclerose coronariana, a associação entre o VGE e o ECC já foi extensamente descrita na literatura (Rosito *et al.*, 2008; Ding *et al.*, 2008; Bos *et al.*, 2015; Possner *et al.*, 2016; Mahabadi *et al.*, 2013; Bettencourt *et al.*, 2012; Cheng *et al.*, 2010; D'Marco *et al.*, 2013; Forouzandeh *et al.*, 2013; Greif *et al.*, 2012; Mahabadi *et al.*, 2016; Kunita *et al.*, 2014). Mancio *et al.* (2018) consideraram ECC > 0 uma das cinco definições de DAC utilizadas na metanálise. Foram avaliados 18 estudos

transversais e 4 estudos longitudinais. Os resultados demonstraram que o VGE era maior nos pacientes com $ECC > 0$, mas a associação não permaneceu estatisticamente significativa após análise ajustada para os fatores de risco para a aterosclerose. Esses resultados motivam o questionamento realizado de que o VGE pode estar associado a aterosclerose coronária por vias diferentes da calcificação vascular, como através do desenvolvimento de placas não calcificadas e ricas em lípidos ou doença microvascular.

2.4.2 Função Endotelial Microvascular (Tonometria arterial periférica - PAT)

Alguns fatores, como hipercolesterolemia, HAS, tabagismo, hiperglicemia e doenças inflamatórias podem provocar alterações no modo como o endotélio interage com os componentes celulares da corrente sanguínea e da parede vascular (Libby; Ridker; Maseri, 2002; Widlansky *et al.*, 2003). Essas alterações resultam em maior tendência à vasoconstrição, trombogenicidade e proliferação celular anormal. A este estado fisiopatológico chamamos disfunção endotelial (DE), que tem papel central no surgimento, progressão e apresentação clínica de DCV, como a hipertensão arterial e a aterosclerose (Widlansky *et al.*, 2003).

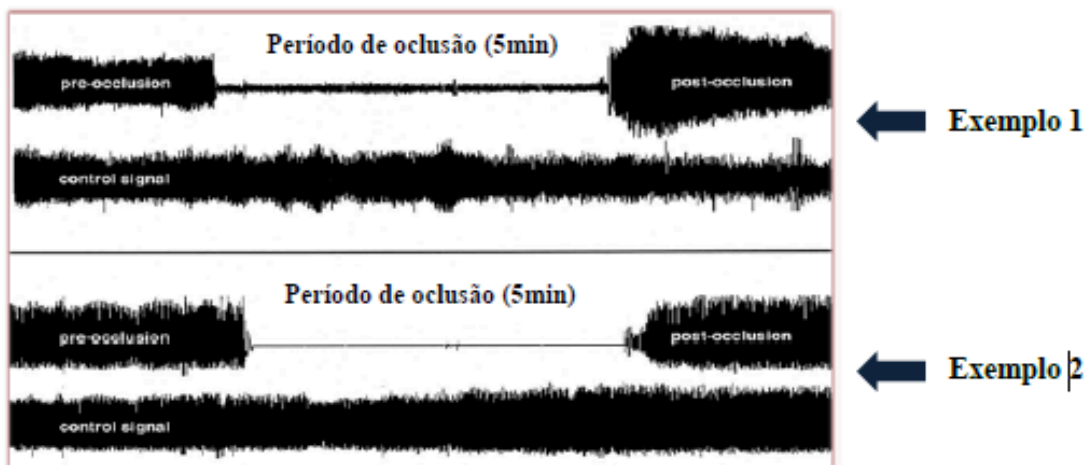
A DE, diagnosticada nos vasos coronarianos ou periféricos, é um evento precoce no processo da aterosclerose, que está presente antes do surgimento das placas ateroscleróticas e permanece concomitantemente a elas. Por ser potencialmente reversível e preditor independente de eventos cardiovasculares recorrentes e incidentes, a DE pode ter implicações prognósticas e terapêuticas (Lerman; Zeiher, 2005; Yeboah *et al.*, 2009).

O “padrão-ouro” para avaliação da função endotelial foi descrito por Ludmer *et al.* (1986). O método avalia a vasorreatividade coronária após infusão de acetilcolina, através de angiografia coronariana quantitativa. No entanto, o caráter invasivo dessa técnica inviabiliza seu uso como método de rastreio (Ludmer *et al.*, 1986). Celemajer *et al.* (1992) descreveram uma técnica não invasiva para o diagnóstico da disfunção endotelial em artérias de condução, embasado no conceito da aterosclerose como uma doença difusa. Desde então, o teste de reatividade da artéria braquial (BART) é uma das técnicas mais usadas para avaliação não invasiva da função endotelial. A mensuração da mudança no diâmetro arterial braquial é realizada através do ultrassom vascular, antes e após a hiperemia reativa obtida através de isquemia provocada pela insuflação de um manguito de pressão no antebraço. A função endotelial é avaliada conforme a porcentagem de dilatação da artéria mediada pelo fluxo

(FMD) (Corretti *et al.*, 2002). Apesar do BART ser um exame não invasivo, é demorado, altamente dependente de examinador e possui uma curva de aprendizado longa.

A técnica conhecida como tonometria arterial periférica (PAT) para avaliação da função endotelial foi descrita por Kuvin *et al.* (2003), em busca de um método mais simples e reprodutível.⁵¹ Este método consiste na avaliação da mudança dos volumes dos pulsos digitais após a hiperemia reativa – fenômeno parcialmente dependente da liberação de óxido nítrico – por sensores pneumáticos colocados nos dedos indicadores (**Figura 5**) (Nohria *et al.*, 2006). O sinal é, portanto, simultaneamente avaliado em ambas as mãos, o que permite o controle para mudanças sistêmicas no tônus vascular (Hamburg; Benjamin, 2009). Através deste sinal, o aparelho calcula o PAT ratio automaticamente. Este é a razão entre a amplitude média do sinal entre 90 e 120 segundos após o aparecimento das curvas que se seguem à desinsuflação do manguito, dividido pela amplitude média do sinal antes da insuflação. Este resultado é dividido pela razão correspondente do braço contralateral e transformado ao seu logaritmo natural por apresentar distribuição não normal (Kuvin *et al.*, 2003). Estudo publicado em 2013 por Brant *et al* mostrou a boa reprodutibilidade do método (Brant *et al.*, 2013).

Figura 5 - Curvas obtidas pela tonometria arterial periférica (PAT)



O Exemplo 1 mostra que há uma resposta vasodilatadora evidenciada pelo aumento da amplitude das curvas após o período de oclusão, enquanto no Exemplo 2, não há aumento da amplitude das curvas após o período de oclusão.
Fonte: Manual do usuário Endo-PAT2000 (Itamar Medical Ltd., 2002)

Em metanálise publicada por Matsuzawa *et al.* (2015), a capacidade tanto do BART quanto do PAT em prever eventos cardiovasculares futuros foi confirmada.

Os métodos de avaliação da função endotelial citados acima eram, à princípio, usados de forma intercambiável. Entretanto, estudos realizados por pesquisadores do “The Framingham Heart Study” quanto do “Gutenberg Heart Study” mostraram que uma pior

função endotelial detectada pelo BART ou PAT relacionava-se a fatores de risco cardiovascular distintos. O FMD alterado está associado com a idade avançada, hipertensão e obesidade e o PAT alterado com obesidade, relação colesterol total/HDL, DM e tabagismo, sugerindo que fatores de risco diferentes podem ter implicações na função vascular a depender do leito vascular estudado (Hamburg *et al.*, 2011; Schnabel *et al.*, 2011). Enquanto o BART avalia a função endotelial em vasos de condução, o PAT reflete a função vascular da microvasculatura. Sendo assim, acredita-se atualmente que os métodos citados trazem informações distintas, porém complementares.

Brant *et al.* (2017) demonstraram, em uma metanálise que avaliou 16.830 participantes de três estudos prospectivos, dentre eles o ELSA-Brasil, a associação entre a disfunção endotelial microvascular avaliada pelo PAT, os fatores de risco metabólicos e o IMC. O estudo demonstrou que o fenótipo conhecido como “obeso metabolicamente saudável”, por apresentar características metabólicas normais como perfil lipídico, tolerância à glicose, pressão arterial e circunferência abdominal, apresenta disfunção endotelial quando comparados aos indivíduos de IMC normal e metabolicamente saudáveis. Os autores da meta-análise concluíram que a obesidade, independentemente das alterações metabólicas, está relacionada à disfunção endotelial, sugerindo que ela é por si só deletéria à saúde dos vasos. Entretanto, os mecanismos pelos quais o dano vascular ocorre ainda não estão completamente elucidados (Brant *et al.*, 2017).

2.4.2.1 Função endotelial e VGE

A disfunção endotelial pode estar implicada no mecanismo pelo qual a GE aumenta o risco de eventos cardiovasculares. A GE, ao produzir fatores inflamatórios locais, pode contribuir para a disfunção do endotélio dos vasos coronarianos, associada ao surgimento, progressão e instabilidade das placas ateroscleróticas (Bertaso *et al.*, 2013).

A associação entre a GE e a disfunção endotelial foi avaliada em apenas cinco estudos, em populações com características clínicas distintas. Todos utilizaram o método FMD para aferição da função endotelial e avaliaram a espessura de GE através de ecocardiografia (Aslan *et al.*, 2015; Celik *et al.*, 2014; Kocaman *et al.*, 2013; Cabrera-Rego *et al.*, 2018; Mazzocchi *et al.*, 2012). Todos os estudos demonstraram associação entre GE e disfunção endotelial **(Tabela 3)**.

Tabela 3- Estudos que avaliaram a associação entre disfunção endotelial e espessura de gordura epicárdica

Estudo	Métodos de avaliação Função endotelial/VGE	População	Presença de associação	Covariáveis utilizadas para Ajustes
Mazzoccoli <i>et al.</i> (2012)	FMD/ ECO	77 participantes, 38 não portadores de TVP idiopática e 39 portadores de TVP idiopática	Sim, $p=0.058$	Idade, sexo, tabagismo, obesidade
Kocaman <i>et al.</i> (2014)	FMD/ ECO	107 portadores de HAS não tratada	Sim, $p<0,053$	Espessura média da carótida, IMC, circunferência da cintura,
Çelik <i>et al.</i> (2014)	FMD/ ECO	92 portadores de DM2 divididos em 2 grupos de acordo com os valores de FMD	Simp $<0,001$	IMC, HbA1C, triglicérides, hemograma
Aslan <i>et al.</i> (2015)	FMD/ ECO	112 portadores de DM1	Sim , $p < 0.001$	Glicemia de jejum, HbA1c, perfil lipídico, PCR, fibrinogênio PAS, PAS CT, glicemia,
Cabrera-Rego <i>et al.</i> (2018)	FMD/ ECO	43 mulheres saudáveis de 40 - 59 anos, com disfunção endotelial prévia aferida pelo FMD	Sim, $p = 0.007$	triglicérides, IMC, estradiol, FSH, parâmetros de rigidez arterial carotídea

TVP Trombose venosa profunda *HAS* hipertensão arterial sistêmica *DM2* diabetes mellitus tipo 2 *FMD* dilatação da artéria mediada pelo fluxo *DMI* diabetes mellitus tipo 1

3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

3.1 Justificativa

As pesquisas na área da aterosclerose dirigem-se às lacunas no conhecimento dessa doença ao tentar identificar: marcadores precoces que possam ser revertidos; novos fatores que possibilitem uma melhor estratificação de risco dos pacientes; e mecanismos desencadeadores do evento isquêmico agudo que possam ser evitados ou tratados precocemente. Particularmente na área da estratificação de risco, buscam-se fatores que contribuam para reclassificação dos pacientes com risco intermediário de doença cardiovascular, calculado pelos escores conhecidos - tal qual o Escore de *Framingham* ou o *Pooled Cohorts Equation*. A reclassificação dos pacientes com risco intermediário em alto ou baixo risco é relevante, pois permite adotar condutas preventivas já estabelecidas para os últimos dois grupos.

Dentro desse contexto, a análise da VGE é promissora, pois além de ter o potencial de preencher as lacunas acima citadas, é factível na prática clínica por poder ser realizada por TC, método já utilizado para a realização do escore de cálcio coronariano, no contexto da estratificação de risco cardiovascular. O fato de um exame permitir a avaliação de dois marcadores de risco cardiovascular, especialmente se eles trouxerem informações complementares, é um atrativo para sua utilização.

O presente estudo ainda acrescenta três aspectos ao conhecimento sobre o tema. O primeiro refere-se às características da população estudada, no caso, adultos brasileiros. Estudos prévios que avaliaram a relação dos fatores de risco cardiovascular com o VGE aferido através da TC foram realizados em sujeitos norte-americanos, europeus ou orientais (Taguchi *et al.*, 2001; Mahabadi *et al.*, 2013) e não sabemos se, pelo fato do Brasil estar em momento distinto da transição nutricional, há influência de efeitos modificadores nessas relações. O segundo aspecto novo está relacionado ao fato que utilizamos um método completamente automático para quantificação do VGE, recentemente descrito por Shahzad *et al.* (2013). A análise foi realizada conjuntamente com equipe de pesquisadores do *Erasmus Medical Centre* (Rotterdam, Holanda) devido a parceria internacional do ELSA-Brasil com Daniel Bos, MD, PhD, pesquisador que descreveu o método. A quantificação automática do VGE, conforme descrito acima, tem maior potencial de ser implementada na prática clínica, porém ainda foi pouco estudada. Apenas um estudo de coorte utilizou esse método e o relacionou ao escore de cálcio coronariano ajustado para os fatores de risco cardiovascular

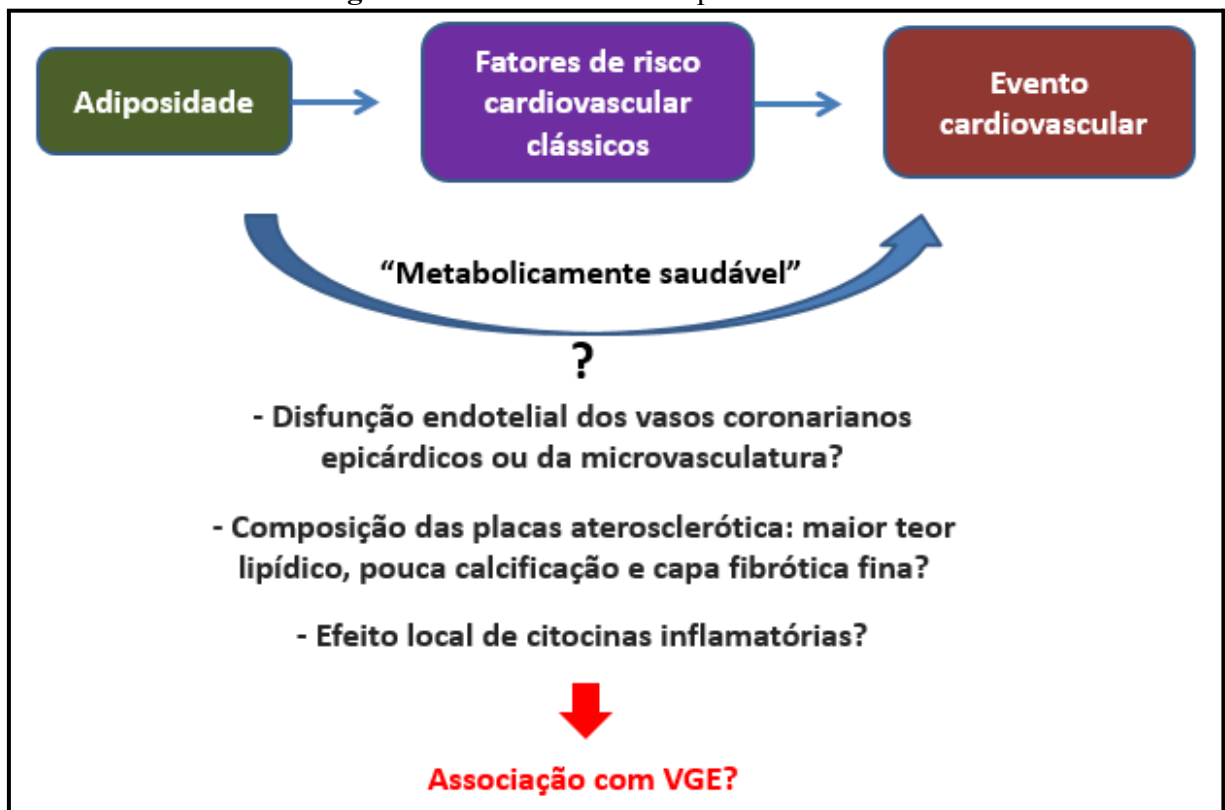
(Bos *et al.*, 2015). E finalmente, o terceiro aspecto, seria a possibilidade de avaliar a associação entre o VGE, não apenas ao ECC, mas também à função endotelial medida pelo PAT. Ambos representam marcadores subclínicos de aterosclerose e o estudo da associação destes com a VGE potencialmente indica a relação da GE com a doença aterosclerótica, em vias distintas. Como dito anteriormente, a associação entre o VGE e o ECC já foi extensamente descrita na literatura. No entanto, encontramos apenas cinco estudos que avaliaram a associação entre a GE aferida através de ecocardiografia e a função endotelial e nenhum deles avaliou a relação entre VGE e função endotelial na microvasculatura.

Além disso, outro aspecto importante sobre o presente projeto resulta no fato dele estar inserido no estudo de coorte ELSA-Brasil. Devido ao caráter longitudinal da coorte e o grande número de variáveis nela coletadas, os resultados deste projeto servirão como base para estudos prospectivos, além de possibilitar novas hipóteses sobre os mecanismos fisiopatológicos da aterosclerose.

Em suma, a realização deste projeto justificou-se pela relevância científica acima exposta, por utilizar um método inovador, que pode tornar a realização da quantificação da VGE mais factível para a prática clínica, por avaliar a associação entre o VGE e a função endotelial através do PAT, ainda não descrita na literatura, e por encontrar no ELSA-Brasil as condições ideais para sua realização.

Com base no acima descrito, hipotetizamos que a VGE estará relacionada a marcadores de adiposidade e fatores de risco cardiovascular metabólicos. Ademais, hipotetizamos que não haverá associação independente dos fatores de risco cardiovascular entre VGE e ECC, mas que esta associação será mantida para VGE e piores índices de função endotelial (**Figura 6**).

Figura 6 - Modelo causal do presente estudo



3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre oVGE, os fatores de risco cardiovascular e os marcadores subclínicos de aterosclerose em adultos brasileiros.

3.2.2 Objetivos específicos

- a. Determinar a distribuição do VGE em adultos brasileiros;
- b. Investigar a associação entre o VGE e variáveis demográficas e clínicas que são fatores de risco cardiovascular: sexo, idade, raça/cor, escolaridade, grau de atividade física, obesidade, obesidade central, HAS, DM, dislipidemia, tabagismo e hipertrigliceridemia;
- c. Investigar a associação entre VGE e marcadores subclínicos de aterosclerose:
 - c.1 Escore de cálcio coronariano
 - c.2 Função endotelial

4 DETALHAMENTO DA METODOLOGIA

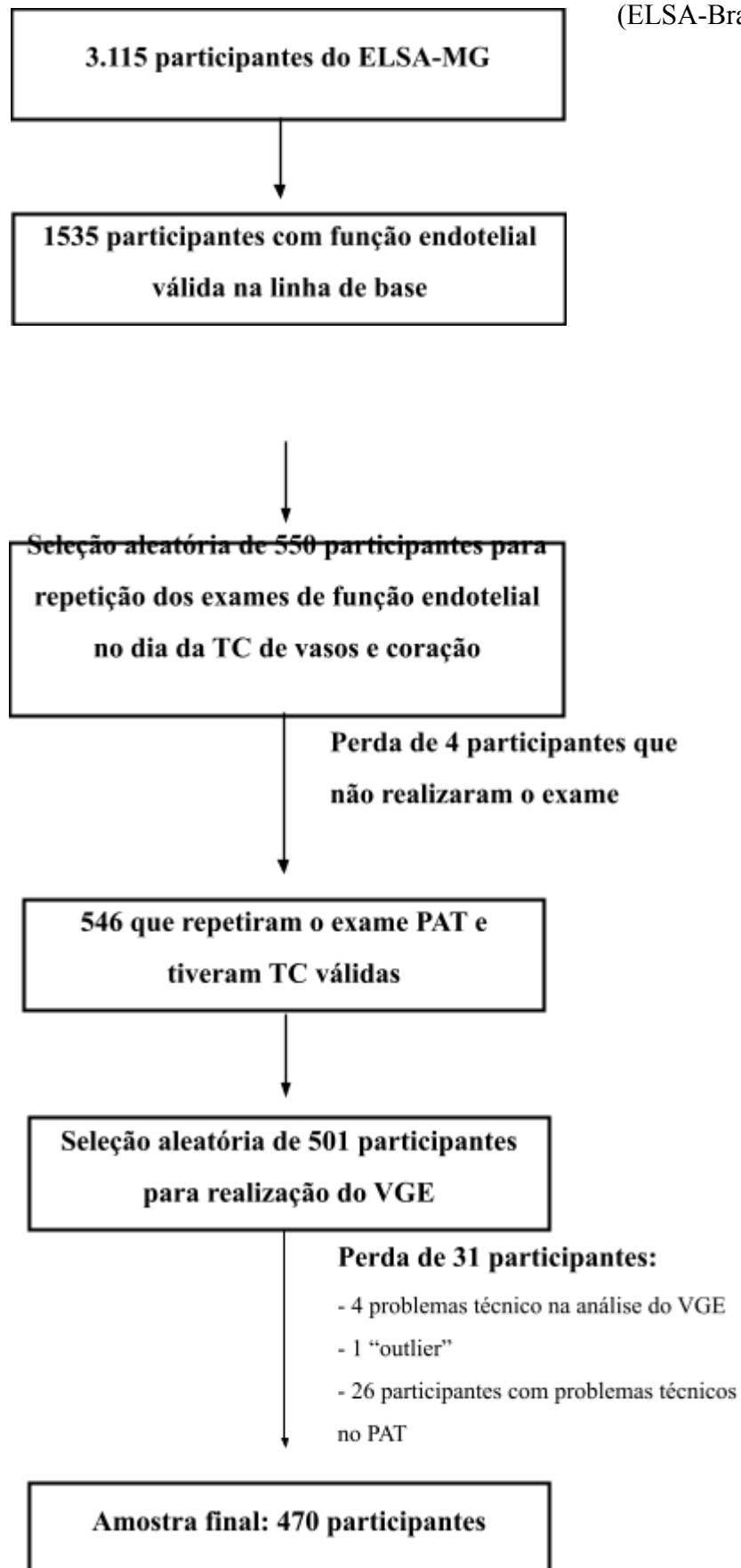
4.1 Delineamento do estudo e seleção dos pacientes

Conforme previsto, aos Centros de Investigação é permitida a inclusão de subprojetos de pesquisa, desde que corroborem o objetivo geral do estudo ELSA-Brasil. No ELSA-MG, foram realizados como subprojetos: a avaliação da função endotelial e a TC de vasos e coração para avaliação do ECC.

O exame PAT foi introduzido no decorrer da linha de base e 1535 participantes do ELSA-MG tiveram exames válidos. Desses, 550 participantes foram aleatoriamente selecionados para nova avaliação do PAT no mesmo dia da realização da TC de vasos e coração. Dos participantes selecionados, 546 compareceram ao exame e realizaram a TC e o PAT. Desses 26 participantes foram excluídos por apresentarem estudos PAT tecnicamente inadequados (Brant *et al.*, 2014).

A aferição do VGE tornou-se viável em 501 participantes que tiveram exames tomográficos válidos e PAT realizado concomitantemente. Foi estabelecida uma parceria com o *Erasmus Medical Center* que disponibilizou o software totalmente automático para a aferição do VGE. As perdas de participantes subsequentes deveram-se a: 1- quatro participantes excluídos por problemas técnicos no Centro de Dados, após envio dos dados de VGE; 2- Um participante excluído por se tratar de resultado considerado *outlier* para VGE (VGE > 500 mL); 3- 26 participantes excluídos por apresentarem a segunda aferição do PAT tecnicamente inadequada. Sendo assim, a amostra do presente estudo é composta por 470 participantes, como demonstrado no fluxograma abaixo, selecionados de forma aleatória entre aqueles que tiveram exames tomográficos e do PAT realizado concomitantemente válidos (**Figura 7**).

Figura 7 - Fluxograma da amostra do presente estudo. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016 (N=470)



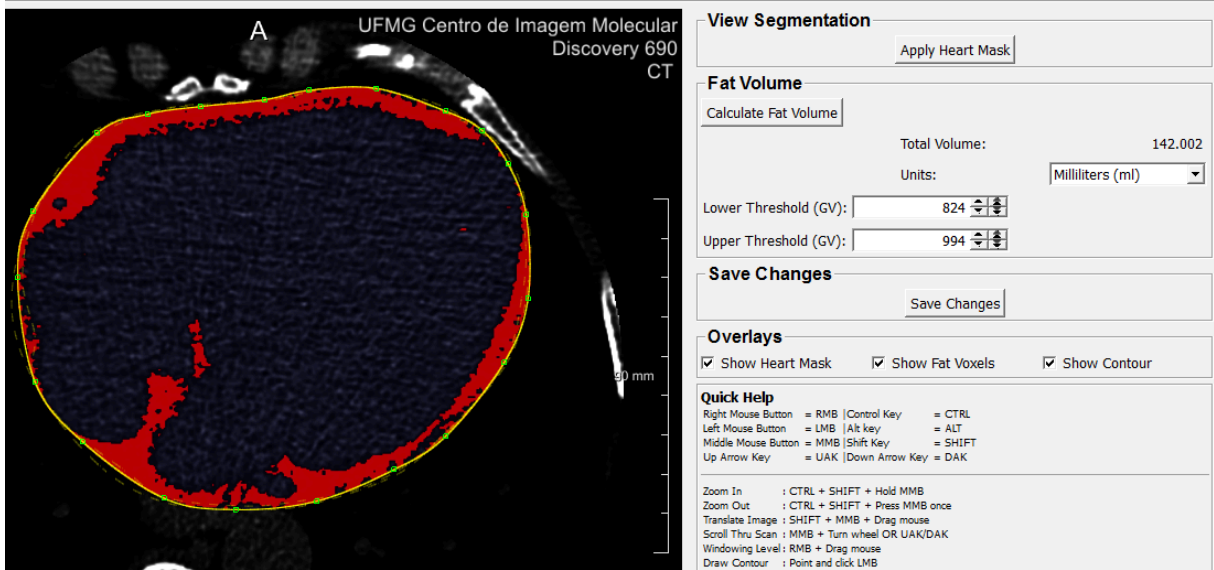
4.2 Variáveis do estudo

4.2.1 Volume de gordura epicárdica

Como dito anteriormente, o Centro de Investigação ELSA-MG incorporou o exame tomográfico para determinação do ECC em diferentes sítios arteriais. Os exames foram realizados de agosto de 2015 a agosto de 2016. Os participantes foram submetidos ao exame de TC sem o uso de meio de contraste, com sincronização eletrocardiográfica e aquisição prospectiva, utilizando um tomógrafo de 64 fileiras de detectores, LightSpeed VCT da General Electric – GE. Para a realização do exame, foram colocados três eletrodos removíveis (adesivos, similares aos utilizados nos exames de eletrocardiograma) no tórax, não havendo necessidade de punção venosa. A aquisição das imagens foi realizada durante apneia respiratória de cerca de 8-12 segundos.

No presente estudo as mesmas imagens obtidas para avaliação do ECC foram utilizadas para quantificação da GE, através de método totalmente automático descrito por Shahzad *et al.* (2013). Esse método incluiu duas etapas, resumidamente descritas: (1) segmentação do coração, (2) quantificação do VGE. A segmentação do coração foi realizada através do Multi-Atlas com registro através do software Elastix. A quantificação da GE utilizou janela limite de -30 a -200 unidades Hounsfield para determinação da gordura, possibilitando sua quantificação (Gustafson, 2010; Patel *et al.*, 2017). Foi realizada uma calibração manual pela pesquisadora do presente estudo (KPMP) que utilizou o software MeVisLab e realizou a delimitação manual do saco pericárdico de 15 participantes, como demonstrado na **Figura 8**. Os resultados obtidos foram comparados àqueles obtidos pelo software Elastix e calibrados.

Figura 8- Calibração manual realizada em 2017 para aferição do volume de gordura epicárdica em 15 participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)



4.2.2 Escore de cálcio coronariano

A avaliação do ECC foi realizada no Centro de Tecnologia em Imagem Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG. Os participantes foram submetidos ao exame de TC, como descrito anteriormente. As imagens obtidas foram transferidas para uma estação de trabalho dedicada ADW 4.5 da GE e para o servidor de imagens (PACS) do Estudo ELSA, onde o escore de cálcio foi calculado pelo método de Agatston, assim como as demais medidas de interesse. As medidas foram realizadas por especialistas treinados e cegos para as informações clínicas.

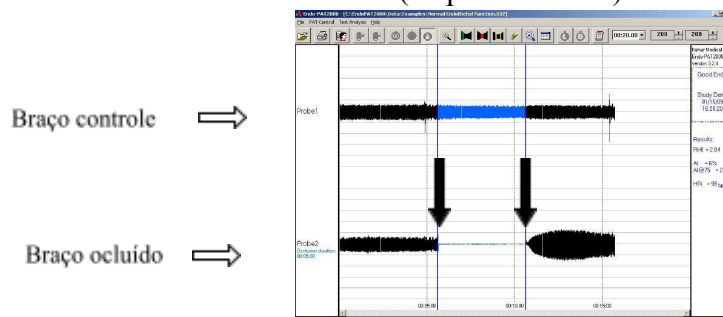
4.2.3 Função endotelial (PAT)

Os participantes do ELSA-MG selecionados para a repetição do exame PAT o realizaram no mesmo dia da realização da TC, através do aparelho Endo-PAT2000 (Itamar Medical Ltd., Caesarea, Israel) por dois examinadores treinados e certificados. O participante foi orientado a deitar-se em maca acolchoada com braços e pernas estendidos em ambiente calmo e o manguito do aparelho de pressão foi posicionado no braço não dominante, dois centímetros acima da fossa cubital. Os sensores pneumáticos foram colocados nos dedos indicadores de cada mão e sem contato com qualquer objeto. Estes sensores aplicam uma pressão uniforme à superfície distal dos dedos, permitindo medir a mudança dos volumes do pulso. Durante o exame, os sensores digitais permanecem insuflados com pressão

eletronicamente estabelecida 10 mmHg abaixo da pressão diastólica do participante (máximo de 70 mmHg). Após período de estabilização do sinal por um minuto, inicia-se o exame que contém três períodos de registro contínuo: no primeiro, grava-se o sinal basal por cinco minutos, em seguida interrompe-se o fluxo arterial do braço não dominante através da insuflação do manguito com pressão 60 mmHg acima da PA sistólica (mínimo de 200 mmHg) por cinco minutos (± 30 segundos) e por fim, registra-se por mais cinco minutos as mudanças nos volumes dos pulsos digitais secundários à hiperemia reativa, após a desinsuflação abrupta do manguito. Em caso de detecção de não oclusão do pulso arterial, o manguito foi insuflado mais 50 mmHg, até o máximo de 300 mmHg.

Duas variáveis provenientes do PAT foram utilizadas no presente estudo, a amplitude média do pulso basal (AMB), que reflete o tônus vascular basal e é calculada transformando logaritmicamente as médias das amplitudes basais dos pulsos dos dois braços, e o PAT ratio, que reflete a resposta à hiperemia reativa - dependente da liberação de óxido nítrico. O PAT ratio é calculado automaticamente pelo programa, é a razão entre a amplitude média do sinal entre 90 e 120 segundos após o aparecimento das curvas de volume que se segue à desinsuflação do manguito, dividido pela amplitude média do sinal antes da insuflação (basal). Este resultado é dividido pela razão correspondente do braço contralateral, que serve de controle para alterações sistêmicas fisiológicas. Quando necessário, o ajuste da margem final foi realizado, conforme orientação do fabricante para o correto cálculo do PAT ratio (**Figura 9**). Esta correção e a avaliação da qualidade de todos os exames foram realizadas pelo mesmo profissional, antes desses serem incluídos nas análises.

Figura 9- Ondas de pulso mostrando aumento da amplitude após a oclusão do pulso arterial (resposta normal).



Nota: As margens da oclusão são definidas automaticamente. No entanto, em caso de definição automática inadequada, o ajuste foi realizado manualmente pelo supervisor arrastando as linhas apontadas pelas setas pretas, na escala de tempo de 1 minuto. Após o ajuste, o PAT ratio foi recalculado automaticamente.

Fonte: Manual do Usuário Endo-PAT2000, 2002-2009 (Itamar Medical Ltd., 2002)

4.2.4 Covariáveis

Foram avaliadas variáveis demográficas coletadas durante a linha de base do estudo e aquelas que refletem o perfil cardiovascular do participante - essas coletadas durante a segunda visita ao Centro de Investigação. Idade, sexo, raça/cor, escolaridade, atividade física, obesidade, obesidade central, tabagismo, etilismo, HAS, DM, dislipidemia, hipertrigliceridemia, e o escore de risco para DAC de *Framingham*, que estima a probabilidade de desenvolver o evento em 10 anos, foram utilizados nas análises.

4.2.4.1 Protocolo de coleta de dados

Os métodos de coleta de dados do ELSA-Brasil seguiram o protocolo do estudo e foram realizados por aferidores treinados e certificados. Eles estão descritos abaixo de forma sumária. Maiores detalhes já foram publicados previamente (Chor *et al.*, 2018; Bensenor *et al.*, 2018; Mill *et al.*, 2018).

1. Entrevista: Foram realizadas entrevistas face a face com utilização de questionário padronizado envolvendo os seguintes aspectos: idade; sexo; consumo de tabaco; relato de morbidade diagnosticada por médico; atividade física e uso de medicamentos atuais e recentes.
2. Medidas: Foram obtidas as medidas de peso e estatura, para cálculo do índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$), a medida da circunferência abdominal e da pressão arterial. As medidas da pressão arterial sistólica e diastólica foram obtidas de forma padronizada com o participante em repouso, sentado há pelo menos cinco minutos e em ambiente adequado para evitar estresse. Foram realizadas três medidas no braço não dominante, usando-se aparelho automático para medida oscilométrica.
3. Coleta de sangue: A coleta foi realizada após jejum de 12 horas através de punção em veia do antebraço por pessoal treinado. Foi coletado sangue para os seguintes exames complementares: glicemia de jejum, hemoglobina glicada, glicemia pós-carga, colesterol total, HDL colesterol e triglicerídeos.

4.2.4.2 Definição dos critérios diagnósticos

Para avaliação da prática de atividade física, foi realizada a soma ponderada do tempo de atividade física por semana, avaliada por meio do questionário International Physical Activity Questionnaire - IPAQ, versão curta (Lee *et al.*, 2011). O participante foi considerado sedentário se a soma fosse < 600 MET-min/semana; moderadamente ativo se entre 600 e 3000 MET-min/semana e ativo se >3000 MET-min/semana. O sujeito da pesquisa foi considerado portador de obesidade se apresentou o $IMC \geq 30$ kg/m². Os participantes foram classificados como usuários atuais ou não usuários, em relação ao tabagismo. Quando avaliados em relação ao uso de álcool, foram classificados como bebedores excessivos ou não, sendo que foram considerados bebedores excessivos os homens com consumo ≥ 210 g álcool/semana e mulheres com consumo ≥ 140 g álcool/semana. HAS foi definida pelo relato do participante, se presença de PAS ≥ 140 mmHg, PAD ≥ 90 mmHg (média das duas últimas medidas) ou uso de medicações anti-hipertensivas. DM foi definido pelo relato do participante, uso de medicação antidiabética, ou quando foi detectado glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou glicose pós 2h sobrecarga de glicose ≥ 200 ou hemoglobina glicada HbA1c $\geq 6,5$. O escore de risco de Framingham para DAC foi utilizado como variável categórica, estratificada em risco cardiovascular baixo ($< 10\%$), intermediário (10 a 20%) e alto ($> 20\%$).

4.3 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens, as variáveis numéricas contínuas como médias \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme distribuição da variável. Devido a assimetria para a direita da distribuição da variável VGE (em mL), ela foi transformada para o seu logaritmo natural para as análises em que o VGE foi a variável resposta (associação com fatores de risco cardiovascular), e foi estratificada em quartis quando o VGE foi utilizado como variável explicativa (associação com ECC e função endotelial). Quanto aos marcadores subclínicos de aterosclerose, a variável ECC foi dicotomizada em $=0$ e >0 , enquanto as medidas de função endotelial – AMB e PAT ratio – foram analisadas como variáveis contínuas.

As análises estatísticas foram realizadas em três etapas e através de modelos adequados à distribuição das variáveis resposta, a saber: 1- avaliação da associação uni e multivariada entre fatores de risco cardiovascular (variáveis explicativas) e VGE (variável resposta), através de regressão linear; 2- avaliação da associação uni e multivariada entre VGE (variável explicativa) e ECC (variável resposta), através de regressão logística; e 3-

avaliação da associação uni e multivariada entre VGE (variável explicativa) e medidas de função endotelial (variáveis resposta), através de regressão linear.

As variáveis citadas abaixo foram consideradas para ajuste nos modelos multivariados. Essas variáveis entraram nos modelos quando apresentaram associação nas análises univariadas com as variáveis explicativas ou resposta de cada modelo, considerando o critério de $p < 0,10$.

- Modelo 1: sexo, idade

- Modelo 2: sexo, idade, raça e escolaridade

- Modelo 3: sexo, idade, raça, grau de atividade física, IMC, circunferência abdominal e tabagismo

- Modelo 4: sexo, idade, raça, grau de atividade física, IMC, circunferência abdominal, tabagismo, PAS, uso de antihipertensivos, DM, Colesterol total/HDL e triglicérides

O IMC e a circunferência da cintura não foram incluídos simultaneamente nos modelos 3 ou 4, devido a colinearidade entre essas duas variáveis ($r > 0,8$). Quando ambos foram significativos, definiu-se a priori, por incluir a circunferência da cintura, que se associa melhor a gordura ectópica.

O $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo nos modelos finais. Todas as análises foram realizadas utilizando o software R Development Core Team (2011).

4.4 Aspectos éticos

Este subprojeto segue todas as normas e regras já aprovadas para o ELSA-Brasil (ETIC 186/06 e CAAE 0186.1.203.000-06), incluindo as regras de privacidade e confidencialidade no uso dos seus dados de identificação. Todos os participantes do ELSA-Brasil concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os voluntários também foram informados sobre a emenda referente ao estudo tomográfico e aqueles que consentiram assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

5 RESULTADOS

As **Tabela 4 e 5** mostram as características demográficas e clínicas dos participantes e as variáveis de interesse do presente estudo. A idade média dos participantes foi de 55 ± 8 anos. Dos 470 participantes, 246 eram homens (52,3%). Quanto a raça/cor, 239 (50,9%) eram brancos, 155 (33,0%) eram pardos e 58 (12,3%) eram negros. Em relação à escolaridade, a maior parte da amostra apresentava ensino superior completo. Ao se avaliar a prática de atividade física, observa-se o predomínio de indivíduos sedentários (59,2%). Ressalta-se a elevada presença de adiposidade nos participantes deste estudo, com IMC médio de $26,9 \pm 4,6$ kg/m² e circunferência da cintura mediana de 92 (84 – 101) cm. Da amostra, 34 participantes (7,2%) eram tabagistas atuais, 48 eram etilistas excessivos (10,2%), 81 (17,2%) diabéticos e 183 (39%) hipertensos. O escore de cálcio coronariano foi igual a 0 em 261 (55,5%) participantes. A mediana do VGE foi de 111 (86 – 144) mL. A AMB apresentou mediana 6,72 (6,28 – 6,97) e o PAT ratio de 0,34 (0,14 – 0,66).

5.1 Associação entre fatores de risco cardiovascular e VGE

A associação univariada entre os fatores de risco cardiovascular e o VGE é mostrado na **Tabela 6**. Como a variável VGE foi transformada para o seu logaritmo natural, o aumento de 0,1 no coeficiente de cada variável explicativa indica um aumento de 10% na variável resposta, que no caso é o VGE. Apenas tabagismo, atividade física e escolaridade não se associaram estatisticamente à VGE. Em relação à raça/cor, os indivíduos de raça/cor preta e parda apresentaram VGE significativamente menores que os de raça/cor branca. A associação com o Escore de *Framingham* para DAC (**Figura 10**) foi realizada separadamente por esse representar uma avaliação do risco cardiovascular global e, portanto, incorporar o efeito combinado de vários fatores de risco cardiovascular. Percebe-se um aumento do VGE com a progressão do risco cardiovascular calculado pelo Escore de *Framingham* para DAC.

Na análise multivariada (**Tabela 7**) permaneceram associados a maior VGE no modelo final: sexo masculino, aumento da idade, da circunferência da cintura e do triglicérides. No modelo final, a raça/cor preta manteve-se associadas a menor VGE.

Tabela 4 Análise descritiva dos participantes do estudo. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470)

Características	
Idade, anos	55 ± 8
Sexo, %	
Masculino	246 (52,3)
Raça/cor*, %	
Preto	58 (12,3)
Pardo	155 (33,0)
Branco	239 (50,9)
Escolaridade, %	
Fundamental incompleto	10 (2,1)
Fundamental completo	17 (3,6)
Médio completo	87 (18,5)
Superior completo	356 (75,7)
Atividade física, %	
Sedentário	278 (59,1)
Moderadamente ativo	172 (36,6)
Ativo	20 (4,6)
Tabagismo, %	34 (7,2)
Bebedor excessivo, %	48 (10,2)
IMC, kg/m²	26,9,0 ± 4,7
Circunferência da cintura, cm	91,8 (84,4 – 100,7)
Sexo feminino	88,1 ()
Sexo masculino	95,5 ()
Diabetes, %	81 (17,2)
Hipertensão, %	183 (38,9)
PAS, mmHg	121 ± 16
Uso de anti-hipertensivo, %	159 (33,8)
Colesterol Total/HDL	3,84 ± 0,96
Triglicérides, mg/dL	108 (79 – 155)

* Variável coletada na linha de base. Foram excluídos 13 participantes por representarem amostra pequena (amarelos e indígenas) e haviam 5 participantes que não forneceram o dado. ** 1 participante não possuía o dado. *PAS*: pressão arterial sistólica, *IMC*: índice de massa corporal *ECC*: escore de cálcio coronariano, *VGE*: volume de gordura epicárdica

Tabela 5 - Análise descritiva dos participantes do estudo – Variáveis de interesse. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470)

Características	
ECC = 0**, %	261 (55,5)
VGE, mL	111 (86 -144)
Amplitude do pulso basal	6,72 (6,28 – 6,97)
PAT ratio	0,34 (0,14 – 0,66)

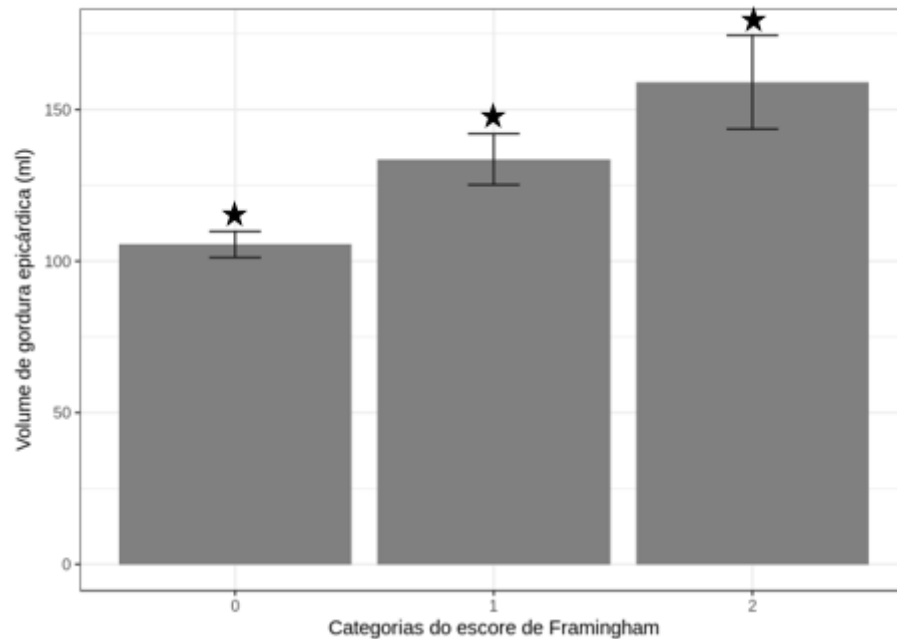
Tabela 6 – Associação univariada entre fatores de risco cardiovascular e volume de gordura epicárdica. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016 (N=470)

Variável	e[^]	IC	p-valor
Sexo feminino	0,79	(0,74 – 0,84)	<0,001

Idade	1,01	(1,01 – 1,02)	<0,001
Raça/cor (referência branco)			
Preto	0,84	(0,74 – 0,94)	0,002
Pardo	0,90	(0,83 – 0,90)	0,015
Escolaridade (referência fundamental incompleto)			
Fundamental completo	1,26	(0,92 – 1,73)	0,146
Médio completo	1,07	(0,82 – 1,40)	0,597
Superior completo	1,15	(0,89 – 1,48)	0,290
Exercício físico (referência sedentário)			
Moderadamente ativo	1,01	(0,93 – 1,09)	0,890
Ativo	1,02	(0,85 – 1,23)	0,838
IMC	1,04	(1,03 – 1,05)	<0,001
Circunferência da cintura	1,02	(1,016 – 1,021)	<0,001
Tabagismo	1,00	(0,87 – 1,15)	0,995
Etilismo	1,19	(1,06 – 1,33)	0,003
Hipertensão	1,18	(1,10 – 1,27)	<0,001
PAS	1,00	(1,00 – 1,01)	<0,001
Uso de anti-hipertensivo	1,18	(1,10 – 1,28)	<0,001
Diabetes	1,17	(1,06 – 1,28)	0,002
Colesterol total/HDL	1,09	(1,05 – 1,13)	<0,001
Triglicérides	1,001	(1,001 – 1,002)	<0,001
Escore de Framingham (Referência baixo risco)			
Risco Intermediário	1,26	(1,16 – 1,36)	<0,001
Alto risco	1,49	(1,35 – 1,64)	<0,001

e^{\wedge} exponencial do coeficiente de regressão linear

Figura 10 - Volume de gordura epicárdica segundo a categoria do Escore de risco de *Framingham* para doença coronariana em adultos brasileiros. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470)



0: baixo risco, 1; risco intermediário, 2: alto risco. mL: mililitros.
 ★ p < 0,001 para comparação entre todas as categorias

5.2 Associação entre VGE e ECC

A análise univariada do ECC com os fatores de risco cardiovascular é mostrada na **Tabela 8**. Essa análise, apesar de não ser objeto do nosso estudo, foi realizada para que fosse possível avaliar quais covariáveis apresentavam $p < 0,10$ nesta etapa e, portanto, entrariam no modelo final. Entre as variáveis avaliadas, o ECC não apresentou associação estatisticamente significativa com atividade física, tabagismo, etilismo e escolaridade. Com relação à raça/cor, utilizando como referência a raça/cor branca, a raça/cor preta esteve associada a menores valores de ECC. Para a raça/cor parda, não houve diferença estatisticamente significativa.

Com relação à associação entre VGE e ECC, a análise univariada revelou associação significativa do ECC > 0 apenas com o terceiro e quarto quartil da VGE. Na análise multivariada, a associação entre o VGE e o ECC (**Tabela 9**) perdeu significância estatística ao ser ajustada para sexo e idade (Modelo 1) e ao introduzir a raça no modelo, a associação perdeu significância mais substancialmente. Os demais modelos multivariados não trouxeram informações adicionais

Tabela 7 – Modelos de regressão linear da associação entre fatores de risco cardiovascular e volume de gordura epicárdica em adultos brasileiros. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470)

Variável	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4	
	β	IC 95%	β	IC 95%	β	IC 95%	β	IC 95%
Idade	1,01	(1,01 – 1,02)*	1,01	(1,01 – 1,02)*	1,01	(1,007 – 1,013)*	1,01	(1,01 – 1,02)*
Sexo feminino	0,76	(0,71 – 0,82)*	0,77	(0,72 – 0,82)*	0,87	(0,82 – 0,93)*	0,87	(0,81 – 0,93)*
Raça/cor (referência branco)								
Preto	0,85	(0,77 – 0,95)**	0,83	(0,76 – 0,91)*	0,85	(0,77 – 0,93)*
Pardo	0,92	(0,86 -0,99)**	0,93	(0,88 – 1,00)**	0,94	(0,88 -1,00)
Circunferência da cintura	1,02	(1,01 – 1,02) *	1,02	(1,01 – 1,02)*
Bebedor excessivo	1,06	(0,97 – 1,17)	1,05	(0,95 – 1,15)
Diabetes	0,96	(0,88 – 1,04)
PAS	1,00	(0,996 – 1,001)
Uso de anti-hipertensivos	0,99	(0,92 – 1,06)
Colesterol total/HDL	0,98	(0,95 – 1,02)
Triglicérides	1,00	(1,000 - 1,001)**

β Exponencial do coeficiente, IC intervalo de confiança, PAS pressão arterial sistólica, HDL lipoproteína de alta densidade, * p<0,001, ** p< 0,05

Tabela 8 – Associação univariada entre fatores de risco cardiovascular e escore de cálcio coronariano. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016 (N=470)

Variável	OR	IC 95%	p-valor
Idade	1,08	(1,06 – 1,11)	<0,001
Sexo feminino	0,37	(0,25 – 0,53)	<0,001
Raça/cor (referência branco)			
Preto	0,41	(0,21 – 0,76)	0,006
Pardo	0,96	(0,64 – 1,44)	0,837
Escolaridade (referência fundamental incompleto)			
Fundamental completo	4,28	(0,85 – 26,27)	0,090
Médio completo	1,94	(0,50 – 9,45)	0,361
Superior completo	1,80		0,400
Exercício físico (referência sedentário)			
Moderadamente ativo	1,12	(0,76 – 1,64)	0,568
Ativo	2,02	(0,81 – 5,31)	0,136
Tabagismo	1,28	(0,63 – 2,58)	0,492
Bebedor excessivo	1,07	(0,58 – 1,95)	0,827
IMC	1,07	(1,03 – 1,12)	0,001
Circunferência da cintura	1,04	(1,03 – 1,06)	<0,001
Diabetes	2,95	(1,82 – 4,95)	<0,001
Hipertensão	2,58	(1,77 – 3,79)	<0,001
PAS	1,03	(1,02 – 1,05)	<0,001
Uso de anti-hipertensivo	2,39	(1,62 – 3,54)	<0,001
Colesterol total/HDL	1,39	(1,14– 1,69)	0,001
Triglicérides	1,00	(1,00 – 1,01)	0,005
Escore de Framingham (Referência baixo risco)			
Risco Intermediário	2,73	(1,76 – 4,26)	<0,001
Alto risco	7,60	(4,15 – 14,67)	<0,001
VGE (Referência q1)			
q2	1,34	(0,78 – 2,29)	0,294
q3	1,88	(1,11 – 3,23)	0,02
q4	4,01	(2,35 – 6,94)	<0,001

OR Odds Ratio PAS pressão arterial sistólica, IMC índice de massa corporal, VGE volume de gordura epicárdica, q1 primeiro quartil, q2 segundo quartil, q3 terceiro quartil, q4 quarto quartil

Tabela 9- Modelos de regressão logística da associação entre volume de gordura epicárdica e escore de cálcio coronariano em adultos brasileiros. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470)

Variável	OR	IC 95%	p-valor
Modelo 1 (referência q1)			
q2	1,07	(0,60 – 1,91)	0,823
q3	1,19	(0,66 – 2,14)	0,565
q4	1,72	(0,93 – 3,19)	0,082
Modelo 2 (referência q1)			
q2	0,99	(0,54 – 1,80)	0,966
q3	1,03	(0,56 – 1,90)	0,921
q4	1,48	(0,79 -2,79)	0,221
Modelo 3 (referência q1)			
q2	0,91	(0,50 – 1,68)	0,776
q3	0,78	(0,41 – 1,49)	0,455
q4	0,87	(0,41 – 1 ,52)	0,709
Modelo 4 (referência q1)			
q2	0,94	(0,50 – 1,74)	0,838
q3	0,81	(0,42 – 1,59)	0,547
q4	0,88	(0,41 – 1,87)	0,734

OR Odds ratio, IC intervalo de confiança, PAS pressão arterial sistólica, DM diabetes mellitus, HDL lipoproteína de alta densidade

Modelo 1: Idade e sexo

Modelo 2: Idade, sexo, raça/cor e escolaridade

Modelo 3: Idade, sexo, raça/cor, circunferência da cintura, etilismo e tabagismo

Modelo 4: Sexo, idade, raça/cor, circunferência da cintura, etilismo, tabagismo, DM, PAS, Uso de anti-hipertensivo, Colesterol total/HDL, Triglicérides

5.3 Associação entre VGE e função endotelial

Na associação univariada (**Tabela 10**) foi observada associação estatisticamente significativa de todos os quartis do VGE com as medidas de função endotelial. Através do valor do coeficiente, é ainda possível perceber um gradiente dose resposta entre os quartis e as medidas de função endotelial, evidenciando uma piora dessas com o aumento do VGE (**Figura 11**). Na análise multivariada, a associação entre o VGE e as medidas de função endotelial permaneceu estatisticamente significativa em todos os modelos (**Tabela 11**).

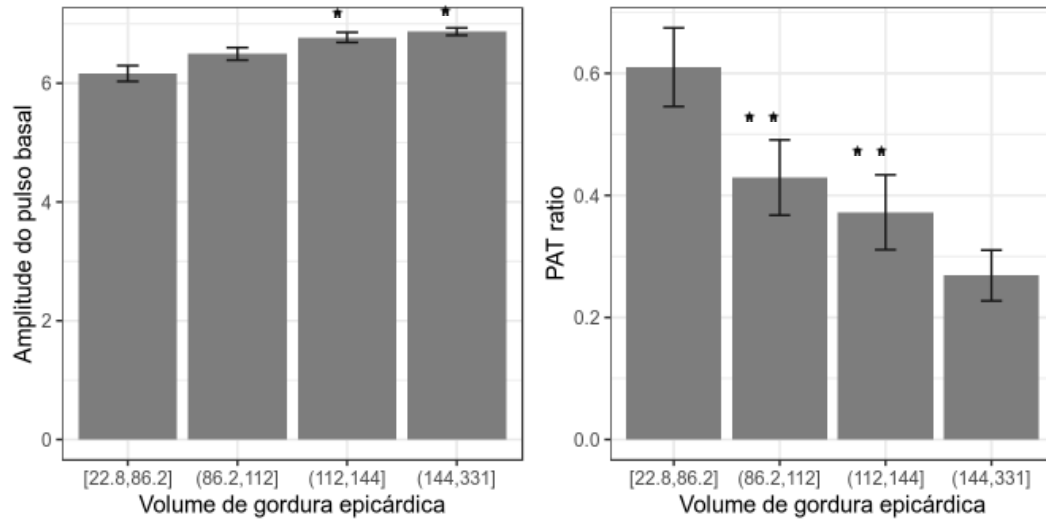
Tabela 10 – Associação univariada entre volume de gordura epicárdica e função endotelial. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470)

Variável	Amplitude do pulso basal		PAT ratio	
	β (IC)	p	β (IC)	p
VGE (referência q1)				
q2	1,39 (1,21 – 2,60)	<0,001	0,83 (0,77 -0,90)	<0,001

q3	1,83 (1,60– 2,12)	<0,001	0,79 (0,73 – 0,86)	<0,001
q4	2,02 (1,76 – 2,33)	<0,001	0,71(0,66 – 0,77)	<0,001

β Exponencial do coeficiente, *IC* intervalo de confiança, *VGE* volume de gordura epicárdica, *q1* primeiro quartil, *q2* segundo quartil, *q3* terceiro quartil, *q4* quarto quartil

Figura 11 - Associação entre as variáveis de função endotelial e o volume de gordura epicárdica estratificado em quartis. Estudo Longitudinal de saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016, (N=470)



- * Amplitude do pulso basal não apresentou diferença estatisticamente significativa entre terceiro e quarto quartil.
- * * PAT ratio não apresentou diferença estatisticamente significativa entre segundo e terceiro quartil.

Tabela 11 - Modelos de regressão linear da associação entre volume de gordura epicárdica e função endotelial em adultos brasileiros. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), 2012-2016 (N=470)

Variável	Amplitude de pulso basal		PAT ratio	
	β (IC 95%)	p	OR (IC95%)	p
Modelo 1 (referência q1)				
q2	1,31 (1,14 – 1,49)	0,001	0,86 (0,79 – 0,93)	<0,001
q3	1,63 (1,42 – 1,87)	< 0,001	0,83 (0,76 – 0,89)	<0,001
q4	1,62 (1,40 – 1,88)	< 0,001	0,77 (0,71 – 0,84)	<0,001
Modelo 2 (referência q1)				
q2	1,22 (1,07 – 1,40)	0,003	0,87 (0,81 – 0,94)	<0,001
q3	1,54 (1,35 – 1,77)	< 0,001	0,84 (0,77 – 0,91)	<0,001
q4	1,54 (1,33 – 1,78)	< 0,001	0,79 (0,73 – 0,86)	<0,001
Modelo 3 (referência q1)				
q2	1,22 (1,06 – 1,39)	0,004	0,88 (0,81 – 0,95)	0,001
q3	1,52 (1,32 – 1,75)	< 0,001	0,85 (0,78 – 0,92)	<0,001
q4	1,49 (1,26 – 1,77)	< 0,001	0,80 (0,73 – 0,89)	<0,001
Modelo 4 (referência q1)				
q2	1,22 (1,07 – 1,40)	0,004	0,87 (0,81 – 0,95)	0,001
q3	1,50 (1,30 – 1,74)	< 0,001	0,86 (0,79 – 0,94)	<0,001
q4	1,50 (1,28 – 1,79)	< 0,001	0,80 (0,73 – 0,89)	<0,001

β Exponencial do coeficiente, IC intervalo de confiança, VGE volume de gordura epicárdica, q1 primeiro quartil, q2 segundo quartil, q3 terceiro quartil, q4 quarto quartil

Modelo 1 - Idade e sexo

Modelo 2- Idade, sexo, raça/cor e escolaridade

Modelo 3 – Idade, sexo, raça/cor, circunferência da cintura, etilismo e tabagismo

Modelo 4 - Sexo, idade, raça/cor, circunferência da cintura, etilismo, tabagismo, DM, PAS, Uso de anti-hipertensivo, Colesterol total/HDL, Triglicérides

6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou o VGE por método automático em 470 participantes do ELSA-MG e estudou a sua associação com fatores de risco cardiovascular e com marcadores subclínicos de aterosclerose – o ECC e a função endotelial. Os principais achados do presente trabalho foram: 1) Associação do VGE com a maioria dos fatores de risco cardiovascular estudados, na análise univariada. Na análise multivariada, o aumento do VGE manteve associação estatisticamente significativa com sexo masculino, idade mais avançada, raça/cor branca, aumento dos triglicérides e da circunferência da cintura, que reflete aumento da gordura visceral; 2) Ausência de associação do VGE com ECC após ajuste para os fatores de risco cardiovascular; 3) Associação entre o aumento do VGE e disfunção endotelial, mesmo após a análise ajustada para os fatores de risco cardiovascular. Nossos resultados sugerem que um maior VGE pode estar associado à DAC através de uma via diferente do ECC, que reflete a carga de placas calcificadas nos vasos (Mancio *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2018). Possivelmente essa associação perpassa pela disfunção endotelial, doença microvascular e placas predominantemente lipídicas, não calcificadas.

Os resultados obtidos mostram a distribuição do VGE em indivíduos que vivem em país de média renda, em momento distinto da transição nutricional dos países onde essa associação já havia sido estudada. A mediana do VGE foi de 111 (86 – 144) mL, comparável aos resultados observados por Bos *et al* (101 mL, IQ 80-130) (Bos *et al.*, 2015), e ao estudo mais recente do *Framingham Heart Study* (108 ± 40)mL (Lee *et al.* 2018). Essas semelhanças sugerem que associações demonstradas nos estudos em questão podem se aplicar a nossa população e devem, portanto, ser investigadas. O estudo publicado por Bos *et al.* (2015) é o que mais se assemelha ao presente estudo, já que ambos utilizaram o método totalmente automático descrito por Shahzad *et al.* (2013) e avaliaram a associação entre o VGE, o ECC e fatores de risco cardiovascular. Nele foi realizada uma análise transversal da associação entre o VGE, a presença de calcificação em múltiplos leitos vasculares e os fatores de risco cardiovascular. No nosso estudo, por sua vez, avaliamos a presença de calcificação apenas no leito das coronárias, mas estudamos a presença de disfunção endotelial. A população estudada por Bos *et al.* (2015) foi de 2298 participantes, com idade média de 69,4 ± 6,6 anos e 52,8% de mulheres. Os fatores de risco cardiovascular avaliados foram: circunferência da cintura, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), colesterol total (CT), HDL, tabagismo, diabetes e uso de anti-hipertensivos ou hipolipemiantes orais. Foi observado que, após ajuste para os fatores de risco cardiovascular, o aumento do VGE estava associado ao aumento do

volume de calcificação coronária e da artéria carótida externa, apenas em homens [diferença no volume de calcificação com aumento de 1 desvio padrão do VGE: 0,12 (IC 95%: 0,04; 0,19) e 0,14 (IC 95%: 0,06; 0,22)], respectivamente.³⁵ O perfil da população difere um pouco da população do presente estudo, já que foram avaliados participantes mais velhos e com uma maior prevalência de mulheres. Apesar disso, o VGE utilizando o mesmo método para avaliação da GE foi comparável. Em relação aos resultados, no nosso estudo, não encontramos associação entre VGE e ECC após ajuste para os fatores de risco cardiovascular. A análise estratificada por sexo não foi realizada devido ao menor tamanho amostral, o que reduziria o poder para análise de subgrupo.

Em estudo publicado por Lee *et al.*, estudo mais recente do *Framingham Heart Study*, a associação entre o VGE e o ECC foi avaliada longitudinalmente - diferindo da análise transversal do nosso estudo.²⁶ No entanto, como a maioria das publicações referentes ao tema foram de estudos transversais, seus achados apresentam grande impacto na literatura. Nesse estudo, foram incluídos 1732 participantes (49,6% homens, idade média 49,9 anos), seguidos por 6,1 anos. O estudo avaliou 1024 participantes com ECC inicial de 0 e 708 participantes com ECC inicial >0. Após o seguimento, não foi observada associação entre o aumento do VGE e a progressão do ECC, após ajuste para IMC, circunferência da cintura e tecido adiposo visceral. Também não foi observada associação entre a incidência de calcificação coronariana e o VGE. Nesse estudo, a população estudada apresentava maior similaridade com o presente estudo. Os fatores de risco avaliados foram: medidas gerais de adiposidade, PAS, PAD, CT, HDL e glicemia de jejum

Em relação a associação do VGE com fatores demográficos e clínicos, sexo masculino, aumento da idade, da circunferência da cintura e dos triglicérides, mantiveram-se associados a maior VGE na análise multivariada do presente estudo. Esses achados foram muito similares aos publicados em outros estudos que encontraram associação com medidas de adiposidade e fatores de risco metabólicos (Ding *et al.*, 2008; Bettencourt *et al.*, 2012). O estudo publicado pelo *The Framingham Heart Study* que avaliou a associação do VGE com o fatores de risco cardiovascular observou associação do aumento do VGE, com aumento do IMC, da circunferência da cintura, da gordura abdominal visceral, e do triglicérides, com HDL baixo, presença de HAS e de DM (Rosito *et al.*, 2008). Com relação ao estudo de Bos *et al.* (2015) o qual utilizou o mesmo método para avaliação do VGE, este manteve-se associado ao sexo masculino, aumento da idade, da circunferência da cintura, do colesterol total e do HDL, ao uso de hipolipemiantes e ao tabagismo (Bos *et al.*, 2015). Percebe-se, que existe uma

tendência maior a associação do aumento do VGE com fatores de risco metabólicos, que a fatores de risco como HAS, que tem maior relação com lesão macrovascular.

No modelo final, a raça/cor preta manteve associação a menor VGE, representando fator protetor para o acúmulo de GE. Se consideramos que a raça/cor preta, geralmente, está associada a piores desfechos cardiovasculares, esse não seria o padrão esperado. No entanto, achados similares já foram demonstrados previamente em estudos que avaliaram a associação entre a gordura cardíaca e a raça/cor (Hanley *et al.*, 2018; El Khoudary *et al.*, 2015). Ainda, outros estudos realizados no ELSA-Brasil mostraram a raça/cor preta como protetora para marcadores subclínicos de aterosclerose, como melhores índices de função endotelial e menores ECC.⁶⁴ A interpretação desses achados no Estudo ELSA-Brasil requer cautela enquanto não temos dados de desfechos cardiovasculares para analisar.

Em relação a associação entre VGE e ECC, na análise univariada, o $ECC > 0$ apresentou associação estatisticamente significativa com o aumento do VGE apenas no terceiro e quarto quartil. Entretanto, a associação não foi mantida após ajuste para os fatores de risco cardiovascular. Esse padrão já havia sido observado por Lee *et al.* (2011) em estudo longitudinal recentemente publicado pela coorte “The Framingham Heart Study”, revelando que apesar do VGE estar associado com a progressão de ECC, essa associação não permaneceu após ajuste para medidas de obesidade central. O ECC reflete a presença de placas ateroscleróticas calcificadas nos vasos coronarianos e é um fator prognóstico bem estabelecido para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares. A ausência de associação aqui reportada também corrobora achados de metanálise recente publicada por Mancio *et al.* (2018) que demonstrou que a presença de associação entre o VGE e o ECC não foi mantida após ajuste para os fatores de risco clássicos para DCV, mas se manteve associada à estenose obstrutiva, estenose significativa e MACE. Uma hipótese aventada na metanálise citada é que o VGE esteja associada com outros mecanismos e formas de apresentação da aterosclerose. Os resultados do presente estudo associado as publicações recentes (Mancio *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2018) motivam investigações adicionais para avaliar se placas ricas em lípidos e com pouca calcificação - que são mais propensas à instabilização -, a disfunção endotelial e a doença microvascular, podem explicar os achados demonstrados.

Com o intuito de entender se a VGE poderia estar associada à disfunção endotelial, estudamos a associação entre o aumento do VGE e a função endotelial microvascular e encontramos que o aumento do VGE está associado de modo robusto a disfunção microvascular mesmo após ajuste para os fatores de risco cardiovascular. A associação entre disfunção endotelial e maior VGE já foi demonstrada em outros estudos, corroborando nossos

achados. No entanto, todos os estudos encontrados utilizaram o FMD como método para avaliação da função endotelial (Aslan *et al.*, 2015; Celik *et al.*, 2014; Cabrera-Rego *et al.*, 2014; Mazzoccoli *et al.*, 2012; Kocaman *et al.*, 2013) e o exame utilizado para avaliação da função endotelial no ELSA-MG foi o PAT. Como citado anteriormente, o FMD alterado apresenta maior associação com idade avançada, hipertensão e obesidade e o PAT alterado, por sua vez, com obesidade, relação colesterol total/HDL, diabetes e tabagismo. Esses achados parecem ter relação com avaliação de leitos vasculares diferentes nos quais os exames são realizados, sendo que o PAT reflete a função vascular da microvasculatura (Matsuzawa *et al.*, 2015; Hamburg *et al.*, 2011; Schnabel *et al.*, 2011). Considerando que a disfunção endotelial é um preditor de eventos cardiovasculares (Brant *et al.*, 2017; Flammer *et al.*, 2012), nossos resultados vão de encontro à hipótese que a VGE esteja relacionada à doença coronariana por vias que diferem daquela que resulta na formação de placas ateroscleróticas calcificadas.

A doença do tecido adiposo está intimamente relacionada às DCV e muitos dos mecanismos reparadores desempenhados pelo tecido adiposo saudável são perdidos com o aumento do volume de gordura corporal. O termo “obeso metabolicamente saudável” foi atribuído a um fenótipo de pacientes que apesar de ser portador de obesidade não apresentava outros fatores de risco metabólicos e a presença de risco cardiovascular aumentado nesses pacientes tem sido tema de controvérsia (Beleigoli; Diniz, 2014). Brant *et al.* (2017) demonstraram em metanálise que esses pacientes apresentam disfunção endotelial, mas os mecanismos envolvidos nesse processo ainda precisam de maiores esclarecimentos. Percebe-se que o aumento do VGE pode estar envolvido nesses mecanismos e pode participar de uma cadeia de eventos que culmina em disfunção endotelial e aterosclerose.

Stone *et al.* (2011) demonstraram que 11,6% das recidivas de DAC em pacientes que haviam tido a lesão culpada tratada estavam associadas a placas ateroscleróticas consideradas benignas. Conclui-se que placas ateromatosas ricas em lipídeos com apenas uma fina camada fibrosa de tecido intimal cobrindo o núcleo necrótico (fibroateroma de capa fina) é a causa mais comum de infarto do miocárdio e morte por causas cardíacas. Esses achados podem estar associados com resultados de estudos recentes que demonstraram a associação do VGE com placas ateroscleróticas de alto risco (Nerlekar *et al.*, 2017), mas ao contrário do que se era pensado, a ausência de associação do aumento do VGE com o ECC (Mancio *et al.*, 2018; Lee *et al.*, 2018). Sabe-se que o aumento do VGE está associado à mudança do fenótipo das células adiposas e das células inflamatórias do tecido cardíaco, ocasionando uma perda de mecanismos cardioprotetores e um aumento da produção de citocinas inflamatórias (Patel *et*

al., 2017). Devido à proximidade anatômica entre a GE e o miocárdio, essas citocinas são difundidas através da microcirculação e podem estar associadas à disfunção endotelial da microvasculatura, ao acúmulo de placas ateroscleróticas predominantemente lipídicas e ao aumento do risco cardiovascular, inclusive em “obesos metabolicamente saudáveis”.

Assim como demonstrado por Mancio *et al.* (2018) não foi evidenciada associação da VGE com ECC no modelo final do presente estudo. No entanto, a presença de associação com disfunção endotelial, ratificam a possibilidade de outra via fisiopatológica do VGE com DAC possivelmente relacionada a disfunção endotelial e a presença de placas de alto teor lipídico e pouca calcificação, mais propensas à instabilização.

O presente trabalho apresenta algumas limitações. Trata-se de estudo transversal que não permite inferências sobre causalidade. O tamanho da amostra não permitiu a análise de subgrupos estratificados por sexo ou entre aqueles portadores de obesidade ou não, o que poderia trazer informações adicionais. Ainda, apenas a função endotelial microvascular foi estudada e a avaliação desta em outros territórios arteriais poderia complementar os nossos achados. Entretanto, a função endotelial microvascular é a que mais fortemente se correlaciona a fatores de risco cardiovascular metabólicos, sugerindo uma ação destes na microvasculatura (Hamburg; Benjamin, 2009; Schnabel *et al.*, 2011). Essas limitações são contrabalanceadas pelas forças do nosso estudo: ter usado método automático para avaliação da VGE, o que facilita seu uso em larga escala, e estar inserido em um estudo de coorte no qual o perfil cardiovascular do indivíduo foi extensamente estudado por métodos padronizados. Ademais, este fato proporcionará o acompanhamento longitudinal desses indivíduos, o que poderá nos trazer perspectivas da relação da VGE com desfechos cardiovasculares. Outro aspecto importante do nosso estudo foi a avaliação da relação do VGE com o ECC e a função endotelial, na tentativa de entender a associação da GE com os marcadores subclínicos de aterosclerose e, finalmente, com os diferentes mecanismos envolvidos na DAC.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que o maior VGE está associado com fatores de risco cardiovascular e com piores índices de função endotelial. Além disso, a associação do VGE com ECC não se manteve após ajuste para os fatores de risco cardiovascular. Em conjunto, nossos resultados sugerem que o maior VGE pode estar associado à DAC através de uma via diferente do ECC, que reflete a carga de placas calcificadas nos vasos, apresentando possível associação com disfunção endotelial, doença microvascular e placas predominantemente lipídicas, não calcificadas. Estudos longitudinais utilizando desfechos cardiovasculares são necessários para esclarecer se a VGE é um preditor de eventos cardiovasculares independente de outras medidas de adiposidade.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2018. **Diabetes Care**, v. 41, P. S13-S27, Jan. 2018. Supplement 1. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc18-S002>
- AQUINO, E. M. L. *et al.* Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. **American Journal of Epidemiology**, v. 175, n. 4, p. 315-324, Feb. 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwr294>
- ASLAN, A. N. *et al.* The Relationship between epicardial fat thickness and endothelial dysfunction in type 1 diabetes mellitus. **Echocardiography**, v. 32, n. 12, p. 1745-1753, Dec. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/echo.12960>
- AZEVEDO, C. F.; ROCHITTE, C. E.; LIMA, J. A. Coronary artery calcium score and coronary computed tomographic angiography for cardiovascular risk stratification. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, n. 6, p. 559-568, jun. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2012000600012>
- BARRETO, S. M. *et al.* ELSA-Brasil strategies for outcome identification, investigation and ascertainment. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 79-86, jun. 2013. Suplemento 2. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003836>
- BAYS, H. E. Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 25, p. 2461-2473, Jun. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.038>
- BELEIGOLI, A.; DINIZ, M. F. Two (or more) sides of a coin. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 100, n. 18, p.1399-1401, Sep. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306009>
- BENSENOR, I. M. *et al.* Rotinas de organizacao de exames e entrevistas no centro de investigacao ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 37-47, 2018. Suplemento 2. <https://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003780>
- BERTASO, A. G. *et al.* Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 1, p. e18-28, Jul. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20130138>
- BETTENCOURT, N. *et al.* Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. **International Journal of Cardiology**, v. 158, n. 1, p. 26-32, Jun. 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.12.085>
- BOS, D. *et al.* Epicardial fat volume is related to atherosclerotic calcification in multiple vessel beds. **European Heart Journal Cardiovascular Imaging**, v. 16, n. 11, p. 1264-1269, Nov. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jev086>
- BRANT, L. C. *et al.* Relations of digital vascular function, cardiovascular risk factors, and arterial stiffness: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) cohort study. **Journal of American Heart Association**, v. 3, n. 6, e001279, Dec. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.114.001279>

- BRANT, L. C. *et al.* Relations of metabolically healthy and unhealthy obesity to digital vascular function in three community-based cohorts: a meta-analysis. **Journal of American Heart Association**, v. 6, n. 3, Mar. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.116.004199>
- BRANT, L. C. C. *et al.* Reproducibility of peripheral arterial tonometry for the assessment of endothelial function in adults. **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 10, p. 1984-1990, Oct. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328362d913>
- BRANT, L. C. C. *et al.* Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 116-128, maio 2017. Suplemento 1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700050010>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BRITTON, K. A.; FOX, C. S. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. **Circulation**, v. 124, n. 24, e837-41, Dec. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.111.077602>
- BUDOFF, M. J. *et al.* Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. **Circulation**, v. 114, n. 16, p. 1761-191, Oct. 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.106.178458>
- CABRERA-REGO, J. O. *et al.* Association between endothelial dysfunction, epicardial fat and subclinical atherosclerosis during menopause. **Clínica e investigación en arteriosclerosis**, v. 30, n. 1, p. 21-27, Jan./Feb. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2017.07.006>
- CELERMAJER, D. S. *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **The Lancet**, v. 340, n. 8828, p. 1111-1115, Nov. 1992. DOI: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93147-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-f)
- CELIK, A. *et al.* The relationship between epicardial adipose tissue and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. **Archives of the Turkish Society of Cardiology**, v. 42, n. 5, p. 450-455, Jul. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.5543/tkda.2014.72772>
- CHENG, V. Y. *et al.* Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. **Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging**, v. 3, n. 4, p. 352-360, Apr 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.12.013>

CHOR, D. *et al.* Questionario do ELSA-Brasil: desafios na elaboração de instrumento multidimensional. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 27-36, 2018. Suplemento 2. DOI: <https://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003835>

CORRETTI, M. C. *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 2, p. 257-265, Jan. 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01746-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01746-6)

DETRANO, R. *et al.* Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 13, p. 1336-1345, Mar. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa072100>

DING, J. *et al.* The association of pericardial fat with calcified coronary plaque. **Obesity**, v. 16, n. 8, p. 1914-1919, Aug. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2008.278>

DING, J. *et al.* The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 3, p. 499-504, Sep. 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.27358>

DINIZ, M. F. H. S. *et al.* Factors associated with metabolically healthy status in obesity, overweight, and normal weight at baseline of ELSA-Brasil. *Medicine (Baltimore)*, v. 95, n. 27, e4010, Jul. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000004010>

D'MARCO, L. G. *et al.* Epicardial adipose tissue predicts mortality in incident hemodialysis patients: a substudy of the Renegel in New Dialysis trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 28, n. 10, p. 2586-2595, Oct. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft264>

EL KHOUDARY, S. R. *et al.* Ectopic cardiovascular fat in middle-aged men: effects of race/ethnicity, overall and central adiposity. The ERA JUMP study. **International Journal of Obesity**, v. 39, n. 3, p. 488-94, Mar 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2014.154>

FLAMMER, A. J. *et al.* The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. **Circulation**, v. 126, n. 6, p. 753-767, Aug. 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.112.093245>

FOROUZANDEH, F. *et al.* Does quantifying epicardial and intrathoracic fat with noncontrast computed tomography improve risk stratification beyond calcium scoring alone? **Circulation: Cardiovascular Imaging**, v. 6, n. 1, p. 58-66, Jan. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circimaging.112.976316>

GRAEFF, D. B. *et al.* Epicardial fat thickness: distribution and association with diabetes mellitus, hypertension and the metabolic syndrome in the ELSA-Brasil study. **The International Journal of Cardiovascular Imaging**, v. 32, p. 563-572, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-015-0810-z>

GREIF, M. *et al.* Determination of pericardial adipose tissue increases the prognostic accuracy of coronary artery calcification for future cardiovascular events. **Journal of Vascular Research**, v. 121, n. 4, p. 220-227, Apr. 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000337083>

GUSTAFSON, B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 17, n. 4, p. 332-341, 2010. DOI: <https://doi.org/10.5551/jat.3939>

HAMBURG, N. M. *et al.* Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham Heart Study. **Hypertension**, v. 57, n. 3, p. 390-6, Mar. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.110.160812>

HAMBURG, N. M.; BENJAMIN, E. J. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 19, n. 1, p. 6-11, Jan. 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2009.03.001>

HANLEY, C. *et al.* Cardiovascular fat in women at midlife: effects of race, overall adiposity, and central adiposity. The SWAN Cardiovascular Fat Study. **Menopause**, v. 25, n. 1, p. 38-45, Jan. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/gme.0000000000000945>

ITAMAR MEDICAL LTDA. **Itamar medical EndoPAT 2000 user manual**. US: Itamar Medical LTDA, 2002. Disponível em: <https://www.manualslib.com/manual/1209421/Itamar-Medical-Endopat-2000.html#manual>. Acesso em: set. 2018.

KHAMBHATI, J. *et al.* The art of cardiovascular risk assessment. **Clinical Cardiology**, v. 41, n. 5, p. 677-684, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22930>

KIRISLI, H. A. *et al.* Evaluation of a multi-atlas based method for segmentation of cardiac CTA data: a large-scale, multicenter, and multivendor study. **Medical Physics**, v. 37, n. 12, p. 6279-6291, Dec. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1118/1.3512795> 29

KOCAMAN, S. A. *et al.* The independent relationship of epicardial adipose tissue with carotid intima-media thickness and endothelial functions: the association of pulse wave velocity with the active facilitated arterial conduction concept. **Blood Pressure Monitoring**, v. 18, n. 2, p. 85-93, Apr. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MBP.0b013e32835ebbb5>

KOCAMAN, S. A. *et al.* The independent relationship of epicardial adipose tissue with carotid intima-media thickness and endothelial functions: the association of pulse wave velocity with the active facilitated arterial conduction concept. **Blood Pressure Monitoring**, v. 18, n. 2, p. 85-93, Apr. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1097/mbp.0b013e32835ebbb5>

KUNITA, E. *et al.* Prognostic value of coronary artery calcium and epicardial adipose tissue assessed by non-contrast cardiac computed tomography. **Atherosclerosis**, v. 233, n. 2, p. 447-453, Apr. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.038>

KUVIN, J. T. *et al.* Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. **American Heart Journal**, v. 146, n. 1, p. 168-174, Jul. 2003. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-8703\(03\)00094-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-8703(03)00094-2)

LEE, J. J. *et al.* Longitudinal associations of pericardial and intrathoracic fat with progression of coronary artery calcium (from the Framingham Heart Study). **American Journal of Cardiology**, v. 121, n. 2, p. 162-167, Jan. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.10.006>

- LEE, P. H. *et al.* Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): a systematic review. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 8, n. 115, Oct. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5868-8-115>
- LERMAN, A.; ZEIHNER, A. M. Endothelial function: cardiac events. **Circulation**, v. 111, n. 3, p. 363-368, Jan. 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000153339.27064.14>
- LIBBY, P.; RIDKER, P. M.; MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. **Circulation**, v. 105, n. 9, p. 1135-1143, Mar. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1161/hc0902.104353>
- LUDMER, P. L. *et al.* Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. **New England Journal of Medicine**, v. 315, n. 17, p. 1046-1051, Oct. 1986. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198610233151702>
- MAHABADI, A. A. *et al.* Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 61, n. 13, p. 1388-1395, Feb. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.062>
- MAHABADI, A. A. *et al.* Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. **European Heart Journal**, v. 30, n. 7, p. 850-856, Apr. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn573>
- MAHABADI, A. A. *et al.* Noncoronary measures enhance the predictive value of cardiac CT above traditional risk factors and CAC Score in the general population. **Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging**, v. 9, n. 10, p. 1177-1185, Oct. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.12.024>
- MANCIO, J. *et al.* Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. **European Heart Journal - Cardiovascular Imaging**, v. 19, n. 5, p. 490-497, May 2018.
- MATSUZAWA, Y. *et al.* Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. **Journal of American Heart Association**, v. 4, n. 11, Nov. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.115.002270>
- MAZZOCOLI, G. *et al.* Concomitant evaluation of flow-mediated vasodilation and epicardial fat thickness in idiopathic deep venous thrombosis. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 26, n. 1, p. 81-88, Jan./Mar. 2012.
- MILL, J. G. *et al.* Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 54-62, 2018. DOI: <https://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003851>
- NERLEKAR, N. *et al.* Association of epicardial adipose tissue and high-risk plaque characteristics: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 8, Aug. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.117.006379>

NOHRIA, A. *et al.* Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 101, n. 2, p. 545-548, Aug. 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01285.2005>

PATEL, V. B. *et al.* Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. **Heart Failure Reviews**, v. 22, p. 889-902, Nov. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-017-9644-1>

POLONSKY, T. S. *et al.* Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. **JAMA**, v. 303, n. 16, p. 1610-1616, Apr. 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.461>

POSSNER, M. *et al.* Quantification of epicardial and intrathoracic fat volume does not provide an added prognostic value as an adjunct to coronary artery calcium score and myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. **European Heart Journal Cardiovascular Imaging**, v. 17, n. 8, p. 885-891, Aug. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jev209>

RIBEIRO, A. L. *et al.* Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 422-433, Jan. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.114.008727>

ROSITO, G. A. *et al.* Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 117, n. 5, p. 605-613, Jan. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.107.743062>

SCHMIDT, M. I. *et al.* Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, Jun. 2011. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60135-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60135-9)

SCHMIDT, M. I. *et al.* Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 1, p. 68-75, Feb. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyu027>

SCHNABEL, R. B. *et al.* Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. **Circulation Cardiovascular Imaging**, v. 4, n. 4, p. 371-380, May 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circimaging.110.961557>

SHAHZAD, R. *et al.* Automatic quantification of epicardial fat volume on non-enhanced cardiac CT scans using a multi-atlas segmentation approach. **Medical Physics**, v. 40, n. 9, p. 091910, Sep. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4817577>

SPEARMAN, J. V. *et al.* Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature. **European Radiology**, v. 25, n. 11, p. 3372-3381, Apr. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-015-3765-5>

STONE, G. W. *et al.* A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 3, p. 226-235, Jan. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1002358>

TAGUCHI, R. *et al.* Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 157, n. 1, p. 203-209, Jul. 2001. Disponível em:

[https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(00\)00709-7/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(00)00709-7/fulltext). Acesso em: 10 fev. 2017.

WIDLANSKY, M. E. *et al.* The clinical implications of endothelial dysfunction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 42, n. 7, p. 1149-1160, Oct. 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00994-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00994-x)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable diseases progress monitor, 2017**. Geneva: World Health Organization, 2018.

YEBOAH, J. *et al.* Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. **Circulation**, v. 120, n. 6, p. 502-509, Jul. 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.109.864801>