



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

**PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES DO ESCORE DE CÁLCIO
DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS EM PACIENTES EM
PRÉ-OPERATÓRIO DE CIRURGIA BARIÁTRICA**

PATRICIA SAMPAIO GADELHA

RECIFE/PE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

PATRICIA SAMPAIO GADELHA

**PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES DO ESCORE DE CÁLCIO
DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS EM PACIENTES EM
PRÉ-OPERATÓRIO DE CIRURGIA BARIÁTRICA**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador

Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

PROF. DR. ADJUNTO DE CIRURGIA, CCS-UFPE

Co-orientador

Dr. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

PROF. DR. ASSOCIADO DE CIRURGIA, CCS-UFPE

RECIFE/PE

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 N° 1010

G124p Gadelha, Patricia Sampaio.
Prevalência das alterações do escore de cálcio das artérias coronárias em pacientes em pré-operatório de cirurgia bariátrica / Patricia Sampaio Gadelha.– Recife: O autor, 2013.
86 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Fernando Ribeiro de Moraes Neto.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, 2013.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Aterosclerose. 2. Calcificação Vascular. 3. Doença da Artéria Coronariana. 4. Obesidade. 5. Cirurgia Bariátrica. I. Moraes Neto, Fernando Ribeiro de (Orientador). II. Título.

617.91 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2014-070)

**PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES DO ESCORE DE CÁLCIO DAS
ARTÉRIAS CORONÁRIAS EM PACIENTES EM PRÉ-OPERATÓRIO DE
CIRURGIA BARIÁTRICA”.**

PATRÍCIA SAMPAIO GADELHA

APROVADA EM 02/12/2013

ORIENTADOR INTERNO: **DRº. FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO**

COMISSÃO EXAMINADORA

PROFº. DRº. EDMUNDO MACHADO FERRAZ (PRESIDENTE)- CCS-UFPE

PROFº. DRº. JOSEMBERG MARINS CAMPOS - CCS-UFPE

PROFº. DRº. DENIS PAJECKI- USP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Francisco de Souza Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DIRETOR SUPERINTENDENTE

Dr. Frederico Jorge Ribeiro

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

CHEFE

Prof. Saulo Monteiro dos Santos

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO

COORDENADOR

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

VICE-COORDENADOR

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

CORPO DOCENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Cláudio Moura Lacerda de Melo

Prof. Edmundo Machado Ferraz

Prof. Fábio de Oliveira Vilar

Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Josemberg Marins Campos

Profa. Magdala de Araújo Novaes

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio da Silva Caldas Neto

Ao meu esposo, *Eduardo*, meu maior incentivador a buscar aprimoramento profissional e pessoal.

Aos meus pais, *Francisco Aquilino Pontes Gadelha e Maria Gorette Marinho Sampaio Gadelha*, pelo apoio e confiança incondicionais e aos meus sogros, *Frederick Lapa Santos e Cleusa Cavalcanti Lapa Santos*, pelo incentivo à busca da excelência acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto, meu orientador, pelo incentivo, interesse acadêmico e ideia inicial do projeto de pesquisa para elaboração dessa dissertação.

Ao Prof. Álvaro Antonio Bandeira Ferraz, coordenador da pós-graduação em cirurgia e meu co-orientador pela disponibilidade permanente, dedicação ao ensino na universidade e pela confiança de ter me fornecido amplo acesso ao seu consultório onde pude recrutar os pacientes que participaram desse estudo.

À Dra Mariana da Fonte, médica radiologista, pela disposição para fornecer conhecimentos teóricos e práticos acerca do exame de escore de cálcio de artérias coronárias, bem como pela dedicação na interpretação e elaboração dos laudos dos exames dessa pesquisa.

À Dra Juliana Gusmão, médica, pela amizade e auxílio quanto a confecção da tese e demais assuntos relacionados ao mestrado em cirurgia.

À Camila Sarteschi, cujos conhecimentos foram fundamentais para o aprendizado de bioestatística, pelas orientações na interpretação dos dados da pesquisa.

Aos pacientes participantes, sem os quais o trabalho científico não teria sequer começado e para os quais esperamos que os resultados obtidos auxiliem no melhor entendimento de suas doenças.

LISTA DE ABREVIATURAS

CAC	escore de cálcio de artérias coronárias
CARDIA	<i>Coronary Artery Risk Development in Young Adults</i>
DAC	doença arterial coronariana
DM 2	diabetes mellitus tipo 2
DP	desvio padrão
HAS	hipertensão arterial sistêmica
Hb	hemoglobina
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
HOMA-IR	<i>homeostatic model assesment</i>
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	intervalo de confiança
IMC	índice de massa corpórea
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
MESA	<i>Multi-ethnic Study of Atherosclerosis</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>odds ratio</i>
PACC	<i>Prospective Army Coronary Calcium</i>
PAI-1	inibidor do ativador do plasminogênio tecidual
RICAD	Real Instituto de Cirurgia do Aparelho Digestivo
SOS	<i>Swedish Obese Subjects Study</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Scienses</i>
TC	tomografia computadorizada
TGF- β	fator β transformador do crescimento
TNF- α	fator de necrose tumoral- α
UH	unidades <i>Hounsfield</i>

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1.	Cortes sequenciais de 3 mm de uma TC não contrastada para determinação de escore de cálcio. Setas vermelhas indicam calcificação na artéria descendente anterior.....	26
Figura 2.	Imagem axial não contrastada pós processada de um exame para medida de escore de cálcio. Todas as áreas com $UH > 130$ são coloridas e uma região de interesse é manualmente marcada, circulando áreas calcificadas (tronco de coronária esquerda e segmento distal de artéria descendente anterior). O escore é calculado automaticamente pelo software.....	27
Figura 3.	Gráfico de intervalo de confiança de 95% para a média de idade segundo os grupos do escore de cálcio.....	50
Tabela 1.	Perfil amostral da população estudada	49
Tabela 2.	Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas.....	49
Tabela 3.	Distribuição dos valores de escore cálcio.....	50
Tabela 4.	Resultado da análise univariada.....	51
Tabela 5.	Resultados da Regressão Logística - Método <i>Stepwise</i>	52

RESUMO

Obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia são importantes fatores causais de doenças cardiovasculares, em especial de doença arterial coronariana. Pacientes obesos graves com indicação de cirurgia bariátrica constituem uma população potencialmente mais exposta a esse risco. O escore de cálcio de artérias coronárias (CAC) é um importante preditor de doença coronariana além dos fatores de risco tradicionais, entretanto o seu comportamento nessa população específica ainda carece de investigações. O objetivo do estudo foi determinar a prevalência das alterações do exame de escore de cálcio das artérias coronárias em pacientes em pré-operatório de cirurgia bariátrica e estabelecer fatores preditores de risco para escores mais altos. Foi realizado estudo observacional transversal de 202 pacientes sem doença arterial coronária preexistente em pré-operatório de cirurgia bariátrica que realizaram o exame de escore de cálcio de artérias coronárias por tomografia computadorizada de tórax sem contraste. Fatores de risco convencionais para doenças cardiovasculares foram medidos ou avaliados por questionário. Como resultados, CAC foi presente em 14.4% da amostra, com 26% dos homens tendo o exame alterado e 10.5% entre as mulheres. A média de idade dos indivíduos com exame alterado foi de 46.8 anos. Fatores que se associaram positivamente com valores de CAC alterados foram: idade maior, sexo masculino, presença de DM 2, hipercolesterolemia e HAS. Análise multivariada mostrou que idade (OR 1.11, 95% IC 1.06 – 1.17, p 0.001), sexo masculino (OR 4.17, 95% IC 1.52 – 11.47, p 0.006) e hipercolesterolemia (OR 6.21, 95% IC 1.81-21.29, p 0.004) foram as variáveis que mais se correlacionaram com a presença de escore de cálcio. Concluiu-se que pacientes obesos em pré-operatório de cirurgia bariátrica têm prevalência elevada de escore de cálcio alterado. Fatores de risco tradicionais contribuem para essa alteração e medidas de prevenção de risco são necessárias nessa população.

Palavras-chave: Aterosclerose. Calcificação Vascular. Doença da Artéria Coronariana. Obesidade. Cirurgia Bariátrica.

ABSTRACT

Prevalence of Altered Coronary Artery Calcium Scores Before Bariatric Surgery

Obesity is an important cause of cardiovascular disease, especially coronary artery disease. Severely obese patients are particularly prone to this risk. The coronary artery calcium (CAC) score is a strong predictor of coronary heart disease and provides incremental information beyond traditional risk factors. We sought to determine the prevalence of abnormally high CAC scores in the preoperative setting among patients undergoing bariatric surgery and to establish risk predictors for higher scores. We performed an observational study of 202 consecutive patients free of known coronary artery disease who were referred for bariatric surgery. In each patient, the presence of CAC was detected with computed tomography, and coronary risk variables were either measured or determined via questionnaire. CAC was found in 14.4% of the overall population (26% of male and 10.5% of female patients). Participants with altered CAC scores were older (mean age, 46.8 years). The variables positively associated with an altered CAC score were older age, male sex, type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. Multivariate-adjusted analysis showed that age (OR, 1.11; 95% CI, 1.06–1.17; $p = 0.001$), male sex (OR, 4.17; 95% CI, 1.52–11.47; $p = 0.006$), and hypercholesterolemia (OR, 6.21; 95% CI, 1.81–21.29; $p = 0.004$) were most closely related to the presence of CAC. Obese patients in the preoperative bariatric surgery setting have a high prevalence of abnormal CAC scores. Traditional risk factors play a important role in this scenario.

Keywords: Atherosclerosis. Vascular Calcification. Coronary Artery Disease. Obesity. Bariatric Surgery.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Apresentação do problema.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 Obesidade e risco cardiovascular.....	17
2.2 Métodos para prever doença coronariana futura.....	21
2.3 Aterosclerose e calcificação vascular.....	23
2.4 Escore de cálcio de artérias coronárias (CAC).....	24
2.4.1 Definição.....	24
2.4.2 Escore de cálcio e sua relação com eventos cardiovasculares.....	27
2.4.3 Escore de cálcio e sua relação com obesidade.....	35
2.5 Cirurgia bariátrica e benefícios cardiovasculares.....	37
3. OBJETIVOS.....	41
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	42
4.1 Local do estudo.....	42
4.2 Delineamento do estudo.....	42
4.3 Período do estudo.....	42
4.4 Seleção dos pacientes.....	42
4.4.1 Critérios de inclusão.....	43
4.4.2 Critérios de exclusão.....	43
4.5 Procedimentos técnicos.....	43
4.5.1 Escore de cálcio.....	44
4.6 Procedimentos analíticos.....	45
4.7 Procedimentos éticos.....	47
5. RESULTADOS.....	48
6. DISCUSSÃO.....	53
7. CONCLUSÃO.....	62

REFERÊNCIAS	63
APÊNDICE.....	71
Termo de consentimento livre e esclarecido.....	71
ANEXOS.....	72
ANEXO 1- Aprovação do Comitê de Ética	72
ANEXO 2- Lista dos pacientes incluídos no estudo.....	73
ANEXO 3- Artigo original para publicação.....	76



1. INTRODUÇÃO

Obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia são importantes fatores causais de doenças cardiovasculares, em especial de doença arterial coronariana (DAC). Sabe-se que pacientes obesos graves com indicação de cirurgia bariátrica constituem uma população potencialmente mais exposta a esse risco. O escore de cálcio de artérias coronárias (CAC) é um importante preditor de doença coronariana além dos fatores de risco tradicionais, entretanto o seu comportamento nessa população específica de pacientes obesos graves ainda carece de investigações. O objetivo desse estudo foi determinar a prevalência das alterações do exame de escore de cálcio das artérias coronárias em pacientes em pré-operatório de cirurgia bariátrica e estabelecer fatores preditores de risco para escores mais altos.

1.1 Apresentação do problema

A obesidade é uma condição que vem aumentando de forma acelerada, atingindo proporções epidêmicas universalmente e, por estar associada com risco de morte prematura, é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um dos principais problemas de saúde pública da atualidade. No Brasil, de acordo com dados recentes do Ministério da Saúde, 51% da população adulta tem excesso de peso e 17,4% dos brasileiros de ambos os sexos já apresentam obesidade⁽¹⁾.

A obesidade é um dos fatores etiológicos para o desenvolvimento de diversos outros problemas de saúde tais como: diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, problemas ortopédicos como osteoartrose, respiratórios como apneia obstrutiva do sono, alguns tipos de câncer dentre outros^(2,3). Entre as doenças supracitadas, DM 2, HAS e dislipidemia são tradicionais fatores de risco para doenças cardiovasculares (especialmente para doença arterial coronariana). Somados a isso, a própria obesidade, principalmente a de predomínio visceral, é um fator de risco independente para o surgimento de eventos cardiovasculares nessa população^(4,5).

Estudos já comprovaram a maior prevalência de aterosclerose coronariana em pacientes obesos. Assim, foi descrito correlação entre o índice de massa corpórea (IMC) e a presença de estrias gordurosas nas artérias coronárias em pacientes submetidos a estudos de necrópsia bem como maior número de lesões coronarianas observadas em exames de coronariografia em pacientes obesos^(6,7).

Como obesidade representa um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, o diagnóstico precoce e não invasivo dessas doenças nessa população é altamente desejável. Para estimar o risco de doenças cardiovasculares no futuro, diversos escores clínicos já foram propostos, sendo um dos mais aceitos e aplicados o escore de risco de Framingham. Ele é um modelo estatístico multivariado que usa: idade, sexo, história de tabagismo, diabetes mellitus, pressão arterial, colesterol total e HDL (*high density lipoprotein*) em pacientes sem história de doença arterial coronariana

(DAC) prévia e assintomáticos, para prever risco futuro de eventos cardiovasculares maiores incluindo morte⁽⁸⁾.

Entretanto, a habilidade de discriminar indivíduos que apresentarão ou não DAC no futuro ainda é limitada se nos basearmos apenas em escores clínicos⁽⁹⁾.

Assim, métodos mais objetivos para melhorar a predição de risco de DAC têm sido utilizados, sendo a quantificação do escore de cálcio das artérias coronárias (CAC), medido por tomografia computadorizada (TC), um dos recursos mais estudados recentemente para a detecção da calcificação vascular *in vivo*⁽¹⁰⁾.

O CAC se correlaciona diretamente com a obstrução da placa coronariana detectada tanto por angiografia quanto por estudos histopatológicos⁽¹¹⁾ e tem-se mostrado fator independente na predição de eventos cardiovasculares futuros e de mortalidade geral⁽¹²⁾.

Alguns estudos têm demonstrado associação de maiores índices de CAC com valores mais elevados de IMC⁽¹³⁾ e a obesidade abdominal já se mostrou fator independente para progressão do escore de cálcio ao longo dos anos⁽¹⁴⁾.

A cirurgia bariátrica é considerada, atualmente, a medida mais efetiva no controle da obesidade, sendo indicada para os pacientes com IMC igual ou superior a 40 Kg/m² ou IMC entre 35 e 40 Kg/m², quando associado a comorbidades. O estudo SOS (*Swedish Obese Subjects Study*) demonstrou que o tratamento cirúrgico está associado à perda de peso sustentada e diminuiu a mortalidade geral, incluindo morte por causas cardiovasculares⁽¹⁵⁾. Os mecanismos através dos quais a cirurgia bariátrica gera esta diminuição de

mortalidade ainda estão sendo investigados, contudo um das explicações propostas é a modificação da progressão da aterosclerose. Estudos que avaliaram aterosclerose da artéria carótida de forma não invasiva demonstraram diminuição da progressão e até mesmo regressão das lesões após a realização da cirurgia bariátrica⁽¹⁶⁾.

O grau de aterosclerose coronariana presente nos pacientes obesos que irão se submeter a cirurgia bariátrica é desconhecido até o momento. Levando-se em consideração que tais pacientes têm no mínimo um risco intermediário de doenças cardiovasculares no futuro pela presença da obesidade⁽¹⁷⁾, o conhecimento prévio desse grau de aterosclerose pode ser de grande utilidade não só para reforçar a indicação cirúrgica, como também para servir de comparação em estudos futuros que eventualmente provem que a cirurgia é capaz de estabilizar ou reverter as placas ateroscleróticas.

O escore de cálcio constitui-se em método seguro, não invasivo que auxilia na predição de risco desses pacientes, adicionando sensibilidade e especificidade às tradicionais formas de graduar o risco cardiovascular⁽¹⁸⁾. O fato de o indivíduo saber ser portador de um alto escore de cálcio comprovadamente aumenta sua aderência a medidas comportamentais e medicamentosas, as quais podem diminuir as taxas de eventos coronarianos no futuro⁽¹⁹⁾.

Portanto, o corrente estudo tem por objetivo determinar a prevalência das alterações do exame de escore de cálcio das artérias coronárias em pacientes em pré-operatório de cirurgia bariátrica, bem como estabelecer fatores preditores de escores mais altos. Esses dados irão nos proporcionar uma

visão objetiva do processo aterosclerótico a que esses indivíduos estão submetidos e podem ajudar na melhoria da indicação e aderência às medidas de prevenção primárias, além de auxiliar futuramente na compreensão dos mecanismos que levam à redução da mortalidade cardiovascular com a cirurgia bariátrica.



2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Obesidade e risco cardiovascular

A obesidade é uma doença crônica definida como excesso de gordura corporal em relação à massa magra e é quantificada através do Índice de Massa Corpórea (IMC), adotado internacionalmente. O índice é calculado dividindo-se o peso corporal em quilogramas (kg) pela altura em metros elevada ao quadrado (m^2) e é expresso em Kg/m^2 . O indivíduo é considerado com peso normal se tiver IMC entre 18,5-24,9 kg/m^2 , tem sobrepeso se tiver IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2 e é obeso se possuir $IMC \geq 30 kg/m^2$ (20).

No Brasil, estudo recente demonstra aumento progressivo da prevalência da obesidade entre adultos: 10,8% em 2006, 13,9% em 2009, 16% em 2011, atingindo 17,4% em 2012 (1). O mesmo estudo também revelou um aumento da prevalência do excesso de peso (soma dos indivíduos com sobrepeso mais obesos), passando de 43% da população em 2006 para 49% em 2011 e atingindo 51% da população em 2012.

A obesidade é causa ou contribui para o aparecimento de diversas doenças: diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca, apneia obstrutiva do sono. Todas elas contribuem para agravar o risco cardiovascular já aumentado do paciente obeso(3).

Em indivíduos obesos, a liberação excessiva de ácidos graxos livres pela gordura visceral promove efeito deletério na capacidade do fígado em

responder à insulina, levando ao aumento da glicogenólise e gliconeogênese hepáticos, liberando glicose desnecessariamente na circulação. Esse processo é acompanhado por um incremento compensatório na produção de insulina pelas células beta pancreáticas, levando à hiperinsulinemia.

A insensibilidade à insulina não fica restrita ao fígado, mas se estende para musculatura periférica, agravando o processo de resistência insulínica. Com o tempo, há falência desse mecanismo compensatório das células pancreáticas e se instala a hiperglicemia sistêmica e, em última instância, o diabetes mellitus tipo 2⁽³⁾.

Estudos prospectivos populacionais demonstraram a forte associação entre gordura corporal e DM 2. Colditz et al, demonstraram que o risco de DM 2 aumentou 5 vezes em mulheres com IMC de 25kg/m², 28 vezes naquelas com IMC de 30 kg/m², e 98 vezes nas com IMC ≥ 35 kg/m², em comparação com mulheres com IMC menor que 21 kg/m²⁽²¹⁾.

Por aumentar a superfície corpórea total e demandar maior oferta de oxigênio aos tecidos, o aumento do peso leva a aumento do volume sanguíneo e débito cardíaco. Além disso, o incremento da resistência vascular sistêmica visto em alguns indivíduos obesos resulta em HAS. A elevação do volume sanguíneo que retorna ao coração (pré-carga ventricular) leva à dilatação ventricular e o aumento da pressão sistêmica contra a qual o ventrículo contrai (pós-carga ventricular) leva a uma hipertrofia ventricular excêntrica. Ambos, contribuem para disfunção sistólica e diastólica ventricular e conseqüentemente desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC)⁽³⁾.

Examinando uma coorte derivada do estudo de Framingham, Kenchaiah et al, verificaram que cada 1 ponto de incremento no índice de massa corpórea levava a aumento de risco de IC em 5% para homens e 7% para mulheres e concluíram que 11% dos casos de IC em homens e 14% em mulheres na população geral podem ser atribuídos exclusivamente à obesidade⁽¹⁵⁾.

Tanto hiperinsulinemia quanto resistência à insulina são fortemente relacionados com o estado dislipidêmico típico de pacientes obesos que é definido como aumento de triglicerídeos, redução de HDL-colesterol, elevação do colesterol total e aumento de partículas pequenas e densas de colesterol LDL, mais aterogênicas. Tais partículas, têm maior capacidade de penetrar as fenestrações endoteliais, alcançando o espaço subendotelial onde pode ocorrer inflamação e formação de placa aterosclerótica ⁽²³⁾.

Os adipócitos viscerais também produzem substâncias pró-coagulantes como PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio tecidual) que induzem hipercoagulabilidade e formação de trombos. A leptina que é um hormônio produzido exclusivamente no tecido adiposo, também pode levar a agregação plaquetária, trombose arterial, e promoção de angiogênese⁽²³⁾.

Dessa maneira, tanto fatores de risco clássicos: hipertensão arterial, DM 2 e dislipidemia; quanto fatores de risco menos convencionais secretados pelos adipócitos: leptina, PAI-1, contribuem para o desenvolvimento de disfunção endotelial, aparecimento de aterosclerose e portanto, doença arterial coronariana (DAC) em pacientes obesos.

Labounty et al, em 2012, estudando a relação entre IMC e DAC vista à angiografia coronariana por tomografia computadorizada, observaram que o IMC estava positivamente associado com a prevalência de qualquer grau de DAC, bem como com DAC obstrutiva (estenose superior a 50% do lúmen arterial). Os fatores de risco mais fortemente associados com DAC nesse estudo foram idade, sexo masculino e IMC⁽²⁴⁾.

Hubert et al, em estudo de 1983, acompanhando 5200 indivíduos ao longo de 26 anos já haviam demonstrado que obesidade é fator de risco para doença arterial coronariana e morte por causas cardíacas independente de idade, tabagismo, níveis pressóricos ou de colesterol ou intolerância à glicose⁽⁵⁾. Lakka et al, acompanhando 1300 pacientes ao longo de 10 anos, verificaram que o IMC, e principalmente a circunferência abdominal, ambas como variáveis contínuas, estavam diretamente associadas ao risco de eventos coronarianos após ajuste para fatores de confusão⁽⁴⁾. Burke et al, em 2008, também observaram que obesidade está associada a maior risco de aterosclerose coronariana e carotídea comparado a pacientes normais mesmo após ajuste para fatores de risco tradicionais como hipertensão arterial e diabetes⁽²⁵⁾.

Além de mortalidade por doença arterial coronariana, obesidade é fator independente para maior risco de mortalidade geral. Em grande estudo prospectivo realizado por Adams et al, em 2006, no qual foi estudada a relação do IMC com mortalidade por qualquer causa em mais de 500.000 adultos norte-americanos, observou-se maior mortalidade geral quanto maiores valores de IMC, após ajustes para fatores de confusão como idade,

tabagismo e atividade física. A mortalidade foi 2 a 3 vezes maior em obesos do que em indivíduos com IMC entre 23,5 e 24,9⁽²⁶⁾.

De maneira similar, Fontaine et al concluíram que indivíduos entre 20 e 30 anos obesos (IMC > 45 kg/m²) têm uma perda de expectativa de vida de até 13 anos comparada a pessoas de peso normal⁽²⁷⁾. Devido ao aumento da prevalência de obesidade infantil nos Estados Unidos, pela primeira vez na história recente daquele país, pode haver queda da expectativa de vida, nos anos futuros⁽²⁸⁾.

2.2 Métodos para prever doença arterial coronariana futura

Pacientes com doença coronariana subclínica assintomática podem se beneficiar de estratégias de prevenção primária de eventos cardiovasculares. Assim, o diagnóstico pré-clínico desses pacientes é de extrema importância em saúde pública, uma vez que até 25% dos pacientes podem ter morte súbita ou infarto agudo do miocárdio sem sintomas prévios⁽²⁹⁾. Assim, a identificação de indivíduos livres de doença coronariana atual, mas que tenham alto risco de eventos futuros justifica a adoção de estratégias de prevenção primária mais agressivas.

Para estimar o risco de doença arterial coronariana futura, diversos parâmetros clínicos e laboratoriais podem ser usados de acordo com recomendações de entidades médicas⁽³⁰⁾.

Dentre os critérios clínicos mais utilizados e aceitos está o escore de risco de Framingham, que se constitui em um modelo estatístico que usa: idade, sexo, história de tabagismo, diabetes mellitus, pressão arterial, colesterol total

e HDL em pacientes sem história de DAC para predizer risco futuro de eventos cardiovasculares maiores nos próximos 10 anos⁽⁸⁾.

Entretanto, nenhum dos diversos escores clínicos disponíveis consegue distinguir com precisão os indivíduos que apresentarão ou não DAC no futuro⁽⁹⁾. É nesse contexto, que diversos exames para detecção de aterosclerose subclínica vêm sendo utilizados para melhorar a predição do risco cardiovascular, destacando-se a medida da camada intima-média carotídea e especialmente o escore de cálcio de artérias coronárias obtido por tomografia computadorizada. Tais exames são indicados particularmente nas populações de risco intermediário de doença cardiovascular.

Pacientes com baixo risco de desenvolvimento de DAC futura não possuem fatores de risco para doenças cardiovasculares, isto é, não são tabagistas, têm colesterol total menor que 200mg/dL, colesterol HDL maior que 40 mg/dL, são normotensos, não têm alterações glicêmicas, nem história familiar de morte cardiovascular prematura e têm IMC <25 kg/m². Essa população não tem necessidade de investigação adicional nem merece tratamento para prevenção primária de forma agressiva, pelo baixo índice de eventos futuros (usualmente de 5 a 6% de eventos cardíacos em 10 anos)⁽¹⁷⁾.

No outro extremo, os pacientes de alto risco de DAC futura são aqueles que já possuem doença coronariana estabelecida ou outros tipos de doença aterosclerótica como doença arterial periférica, ou são diabéticos ou possuem múltiplos fatores de risco. Essa população também não se beneficia de testes para detecção de doença aterosclerótica subclínica uma vez que, independente dos resultados, já têm indicação de terapia hipolipemiante,

anti-hipertensiva e, ocasionalmente, antiagregante plaquetária com o objetivo de atingir alvos de lípidos e pressão arterial mais rigorosos.

Pacientes com risco intermediário de DAC futura possuem ao menos um fator de risco cardiovascular, incluindo obesidade, e usualmente não têm indicação de receber medicações para prevenção primária de eventos. Assim, esse grupo é o que mais se beneficia da adoção de estratégias para predição de risco a fim de guiar intensificação ou não de medidas preventivas que diminuam agravos futuros.

É nesse sentido que o último consenso da Sociedade Americana de Cardiologia para avaliação do risco cardiovascular em pacientes assintomáticos recomenda que a medida do escore de cálcio de artérias coronárias pode ser utilizada em pacientes de risco intermediário de desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁽³¹⁾.

2.3. Aterosclerose e calcificação vascular

Até recentemente, supunha-se que a calcificação vascular fosse resultado de uma deposição passiva de cálcio e fósforo no lúmen vascular. Hoje sabe-se que ela resulta de um processo estritamente regulado que culmina na deposição de uma organizada matriz extracelular por células derivadas de osteoblastos⁽³²⁾. Essas células podem surgir oriundas ou de células tronco (circulantes ou da parede dos vasos) ou da diferenciação de células existentes, como células musculares lisas.

Vários fatores induzem essa transformação, desde estresse oxidativo, altos níveis de fosfato circulantes, altos níveis de leptina circulantes (presente em

pacientes obesos) e até algumas proteínas morfogenéticas do osso (fator transformador de crescimento beta- TGF- β). As últimas têm sua expressão aumentada em situações de fluxo turbulento, hipóxia e presença de partículas oxidadas de LDL.

Adicionalmente, a perda de inibidores da mineralização como osteopontina e ácido γ -carboxiglutâmico também contribui para a calcificação vascular. O balanço normal entre os fatores promotores e inibidores da calcificação vascular é perdido em situações como insuficiência renal crônica, diabetes, aterosclerose e envelhecimento. Uma vez perdido esse equilíbrio, a calcificação pode ocorrer em vários locais do sistema cardiovascular, incluindo camada íntima e média dos vasos e valvas cardíacas⁽³²⁾.

A calcificação de placas ateroscleróticas ocorre porque são locais onde há uma combinação de necrose celular, inflamação e deposição de colesterol. O colesterol LDL, quando oxidado, recruta células T e macrófagos para a lesão. Esses estimulam as substâncias (TGF- β) que levam à indução osteoblástica, culminando com a calcificação⁽³²⁾.

Para detecção da calcificação vascular *in vivo*, um dos meios utilizados é a tomografia computadorizada com medida do escore de cálcio de artérias coronárias. Já foi demonstrada a correlação positiva entre valores mais altos do escore com maior calcificação em placas visto por histopatologia⁽¹¹⁾.

2.4. Escore de cálcio de artérias coronárias (CAC)

2.4.1 Definição

A determinação de escore de cálcio das artérias coronárias por tomografia computadorizada (TC) foi originalmente introduzida na prática clínica por Agatston em 1990⁽³³⁾. O método é baseado no coeficiente de atenuação máximo, medido por TC, expresso em unidades *Hounsfield* (UH) e na área de deposição de cálcio.

De acordo com o método, densidades maiores que 130 UH e com uma área maior que 1mm² são consideradas como correspondentes a cálcio, o que permite a exclusão de artefatos (Figura 1). Após selecionar a área de interesse, programas de computador calculam a área da lesão em mm², bem como o número máximo de UH daquela área. O escore da lesão é determinado baseando-se no número máximo de UH da seguinte maneira: 1= UH 130-199, 2 = UH 200-299, 3= UH 300-399 e 4 = UH >400. O escore de cada região de interesse é calculado multiplicando-se a área da região pelos escores da lesão. Após somar-se todas as áreas de interesse, ou seja as 3 principais artérias epicárdicas (artéria descendente anterior, artéria coronária direita e artéria circunflexa) de todos os cortes obtidos tem-se o número final correspondente ao escore de cálcio de artérias coronárias (Figura 2).

Para aquisição das imagens por TC, são programados no mínimo 20 cortes contíguos, com espessura de 3mm, sendo o mais cefálico no nível da bifurcação da artéria pulmonar. Todas as imagens são programadas para serem adquiridas sincronicamente com o eletrocardiograma, no momento em que o ciclo cardíaco chega em 80% do intervalo RR, para que todos os cortes possam ser obtidos no mesmo ponto da diástole, durante a interrupção da

respiração. Isso requer aproximadamente 30 segundos e todo o exame dura aproximadamente 10 minutos.

A dose de radiação com esse tipo de aquisição de imagens é baixa, geralmente menor que 1.5 mSv (miliSievert), o que equivale a dose de radiação de 1 a 2 mamografias, em ambas as mamas⁽³⁴⁾.

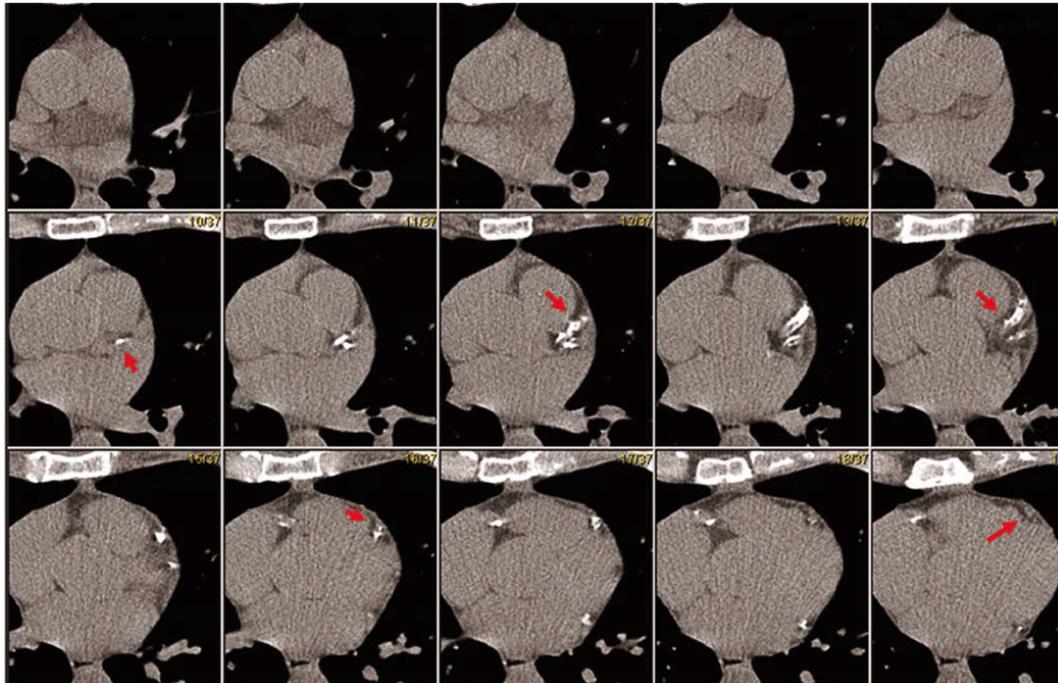


Figura 1. Cortes sequenciais de 3 mm de uma TC não contrastada para determinação de escore de cálcio. Setas vermelhas indicam calcificação na artéria descendente anterior.

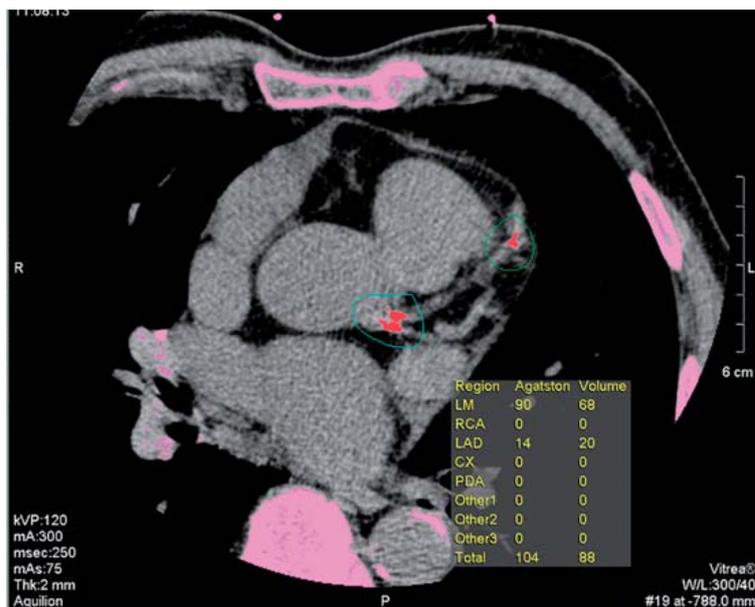


Figura 2. Imagem axial não contrastada pós processada de um exame para medida de escore de cálcio. Todas as áreas com $UH > 130$ são coloridas e uma região de interesse é manualmente marcada, circulando áreas calcificadas (tronco de coronária esquerda e segmento distal de artéria descendente anterior). O escore é calculado automaticamente pelo software.

2.4.2. Escore de cálcio e sua relação com eventos cardiovasculares

A calcificação coronariana está fortemente associada à idade, aumentando dramaticamente após os 50 anos em homens e os 60 anos em mulheres. A prevalência da calcificação arterial coronariana aumenta de um pequeno percentual na segunda década de vida para virtualmente 100% na 8ª década de vida em ambos os sexos⁽³⁵⁾.

Um exame em que CAC é identificado é 100% específico para detecção de placa ateromatosa coronariana, entretanto sua presença não é específica para placas obstrutivas, uma vez que CAC pode estar presente em placas

obstrutivas ou não⁽³⁴⁾. Adicionalmente, embora exista uma correlação positiva entre o local e a quantidade de cálcio coronário e a percentagem de obstrução luminal no mesmo sítio anatômico, essa relação não é linear e tem margens de erro. Além disso, a ruptura de placa aterosclerótica e síndrome coronariana aguda podem ocorrer numa placa não calcificada, uma condição particularmente mais comum em indivíduos mais jovens.

Analisando as características das placas em 1015 pacientes submetidos à angiografia por tomografia computadorizada de artérias coronárias, Tota-Maharaj et al, em 2012, verificaram que a prevalência das placas de uma maneira geral aumentava com a idade, dado previamente conhecido, e, adicionalmente, viram que em indivíduos mais jovens (média de 40 anos) até 50% das placas encontradas eram não calcificadas, proporção que ia se reduzindo gradativamente com o aumento da idade ao se encontrar apenas 20% de placas não calcificadas em indivíduos com média de 60 anos⁽³⁶⁾.

Assim, a prevalência do CAC se correlaciona melhor com a presença das placas do que com o desenvolvimento de síndromes coronarianas agudas. Entretanto deve ser considerado que o achado de altos valores de CAC em pessoas assintomáticas é um excelente marcador do processo de aterosclerose e portanto, implica num maior risco da presença de outras placas mais ricas em lípidos, e por conseguinte, mais vulneráveis a ruptura. Corrobora com esse raciocínio o fato de que 75% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) terem um CAC acima do percentil 75 para a idade e sexo⁽³⁷⁾.

Como calcificação pode ser encontrada em placas não obstrutivas, a presença de CAC em pacientes assintomáticos não deve implicar em procedimentos de revascularização e sim em modificações dos fatores de risco para prevenção de eventos futuros⁽³⁴⁾.

A maioria dos estudos publicados mostra que o escore de cálcio total medido pelo método de Agatston prediz eventos coronarianos além dos fatores de risco tradicionais. Esses estudos mostram que CAC é fator independente e também incrementa os fatores de risco tradicionais na determinação do risco cardiovascular. Greenland et al, em 2004, mostraram que pacientes com risco intermediário de doenças cardiovasculares pelo escore de risco de Framingham, mas com valores elevados de escore cálcio (CAC>300) tinham risco de eventos cardiovasculares em 10 anos de 28%, similares a pacientes de alto risco. Nesse estudo pacientes com CAC> 300 tiveram risco 4 vezes maior que pacientes com CAC 0⁽¹⁸⁾.

Dados coletados de 6 estudos envolvendo 27622 pacientes assintomáticos e 395 eventos cardiovasculares (morte ou infarto agudo do miocárdio) foram resumidos num consenso de médicos especialistas publicado pela Sociedade Americana de Cardiologista em 2007. Um valor de CAC entre 100-400 levou a risco 4 vezes maior; entre 400-1000, risco 7 vezes maior e > 1000 resultou em risco 10 vezes maior de eventos quando comparados com CAC 0⁽³⁸⁾. Outro dado importante da análise, foi que pacientes com CAC 0 tiveram um índice muito baixo de eventos cardiovasculares ao longo de 3 a 5 anos (49 eventos em 11815 indivíduos).

Kondos et al verificaram que a presença de qualquer valor de CAC, após análise multivariada, levou a risco de eventos 10 vezes maior em homens e 2,6 vezes maior em mulheres, ao estudar eventos cardiovasculares em 8855 pacientes com média de idade de 50 anos ao longo de 37 meses ⁽³⁹⁾.

Taylor et al, avaliando uma coorte populacional mais jovem (*Prospective Army Coronary Calcium Project - PACC*) de 2000 indivíduos com média entre 40 e 50 anos ao longo de 3 anos, verificaram que o achado de qualquer valor de CAC esteve associado com risco 11,8 vezes maior de doença coronariana no seguimento mesmo após controle para fatores de risco tradicionais e o risco sofria incrementos adicionais quanto maiores valores de CAC⁽⁴⁰⁾.

Möhlemkamp et al em estudo com delineamento similar concluíram que a presença de CAC foi bom preditor de eventos coronarianos numa população europeia de 4966 pacientes acompanhada ao longo de 5 anos⁽⁴¹⁾.

Estudando apenas pacientes com CAC muito altos (>1000) Wayhs et al verificaram que durante um período de acompanhamento de 17 meses, 35 (36%) dos 98 pacientes assintomáticos com CAC >1000 tiveram eventos cardíacos maiores (morte cardiovascular ou IAM). Esse risco foi maior até do que de pacientes em coortes históricas que apresentavam alterações de perfusão miocárdica em testes não invasivos como teste ergométrico ou cintilografia miocárdica⁽⁴²⁾.

O estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) é uma coorte populacional baseada em 6 cidades americanas, com grupos étnicos variados que investiga a prevalência e a progressão de doença cardiovascular

subclínica⁽⁴³⁾. Esse grande estudo analisou 6722 pacientes com média de idade de 62 anos.

Dados coletados da coorte do MESA foram utilizados por Detrano et al, em 2008, para estudar a relação entre calcificação coronária e eventos coronários futuros. Nesse estudo os 6722 participantes, entre 45 e 84 anos de idade, foram acompanhados ao longo de 3,8 anos e sofreram 162 eventos coronarianos. Em comparação com indivíduos com CAC 0, aqueles que tinham CAC presente tiveram 7 vezes mais risco de eventos futuros. Os maiores incrementos no risco ocorreram com CAC maiores que 100⁽¹²⁾.

Analisando apenas as mulheres do estudo MESA, Lakoski et al verificaram que 90% das participantes do estudo seriam classificadas como baixo risco pelos critérios de Framingham. Entretanto, 32% dessas mulheres tinham CAC > 0. Comparadas às pacientes sem CAC detectável, as que tinham CAC positivo, mesmo sendo de baixo risco por critérios clínicos, tinham 6 vezes mais risco de doença coronariana ao longo do acompanhamento de 3,8 anos⁽⁴⁴⁾.

Ainda utilizando dados do MESA, Budoff et al verificaram que mesmo valores baixos de CAC (entre 1-10) traziam significativamente maior risco de eventos cardiovasculares, 3 vezes mais, do que pacientes sem CAC detectável. Também foi visto que a ausência de CAC leva a um risco muito baixo de eventos futuros < 0,1% / ano⁽⁴⁵⁾.

Diversos autores demonstraram a associação do CAC não só com eventos cardiovasculares futuros como também com pior prognóstico a longo prazo em termos de mortalidade geral. Em grande estudo conduzido por

Budoff et al, em 2007, acompanhando 25253 pacientes que realizaram CAC ao longo de 6,8 anos, foi verificado que CAC presente foi preditor independente de mortalidade geral em um modelo multivariado que levava em consideração idade, gênero, etnia, diabetes, dislipidemia e HAS⁽⁴⁶⁾. De maneira similar, Tota-Maharaj et al, em 2012, estudando 44.052 pacientes assintomáticos que realizaram CAC para estratificação do risco cardiovascular observaram que a taxa de mortalidade geral tanto em pacientes mais jovens (< 45 anos) quanto mais idosos (>75 anos) aumentava com aumento dos valores de CAC e que a ausência de CAC levava a uma taxa de sobrevivência de > 98% ao longo de 5,6 anos de acompanhamento independente da faixa etária⁽⁴⁷⁾.

Estudos mostram que a ausência de CAC é associada a um risco muito baixo de eventos cardiovasculares futuros, em indivíduos assintomáticos e sintomáticos⁽⁴⁸⁾. Budoff et al analisaram 25253 pacientes ao longo de 6,8 anos e verificaram uma taxa de sobrevivência de 99,7% em indivíduos com CAC 0⁽⁴⁶⁾.

Apesar do alto valor preditivo negativo e da segurança que pode ser assegurada ao paciente que tem CAC 0, ocasionalmente indivíduos com CAC zero podem desenvolver eventos coronarianos. Greenland et al verificaram que entre 356 participantes do seu estudo com CAC zero, 14 eventos coronarianos ocorreram em até 8 anos. A presença de obesidade, DM 2 e tabagismo são fortemente associados à presença de eventos com CAC 0. Os mecanismos potenciais que explicariam essa condição incluem presença de

componentes de placa ricos em lipídeos e não calcificadas, desenvolvimento rápido de aterosclerose e desestabilização da placa⁽¹⁸⁾.

O escore de cálcio aumenta nos indivíduos em média de 10-20% do valor basal ao ano e entre pessoas acima de 45 anos sem CAC prévio ocorre aparecimento de CAC a uma taxa de 7%/ano⁽³¹⁾. A validade da repetição do exame ainda não está bem definida na literatura mas a monitorização da progressão do CAC pode ser uma ferramenta potencial na identificação de pacientes em risco de sofrer um infarto agudo do miocárdio (IAM).

Em estudo de Raggi et al, analisando CAC sequencialmente em 817 pacientes ao longo de 3 anos, concluiu-se que os pacientes que sofreram IAM tinham 47% de progressão do CAC ao ano, enquanto os que não sofreram IAM tinham progressão de 25%/ano. Nesse estudo, progressão de CAC > 15%/ano foi fator independente para desenvolvimento de IAM⁽⁴⁹⁾. Budoff et al, em 2010, analisando 4609 pacientes com exames de CAC seriado com intervalo de tempo médio de 3 anos, verificaram que aumento de 15% do valor do CAC esteve relacionado com maior mortalidade geral, mesmo após ajuste para fatores de risco cardiovasculares⁽⁵⁰⁾.

Medidas farmacológicas podem potencialmente alterar a progressão do CAC ao longo dos anos. Budoff et al, acompanhando 299 pacientes que realizaram 2 exames com diferença de tempo de no mínimo 12 meses, verificaram que a progressão do CAC no grupo que não usava estatinas foi de 39,2%/ano em comparação com o grupo que usava estatinas que foi de 15%/ano. Concluíram, então que o uso de estatinas induziu uma redução de 61% na taxa de progressão do CAC⁽⁵¹⁾. Outro estudo prévio também já havia

demonstrado que estatinas reduziam em 45% a taxa de progressão do CAC⁽⁵²⁾.

É importante que seja demonstrado que o conhecimento do escore de cálcio pelo paciente altera de alguma maneira o tratamento de suas comorbidades e que portanto, essa informação modifique o risco do paciente. Nesse sentido, estudos de coortes realizados em algumas comunidades têm demonstrado uso 3 vezes maior de aspirina e estatinas além de outras intervenções que reduzam o risco cardiovascular por parte dos pacientes que sabem ser portadores de escore de cálcio alterado.

Nasir et al verificaram que nos pacientes participantes do estudo MESA, o início de medicações hipolipemiantes, anti-hipertensivas e aspirina foi maior naqueles com maiores valores de CAC, principalmente naqueles com valores maiores que 400⁽¹⁹⁾. De maneira similar, Taylor et al acompanharam 1640 homens após a realização de CAC durante 6 anos e observaram que o uso de estatinas foi 3 vezes maior e o uso de aspirina foi quase 2 vezes maior naqueles que tinham CAC positivo⁽⁵³⁾.

Rozanski et al, em 2011, avaliaram 2137 pessoas com média de 58 anos que foram instruídas quanto à presença de fatores de risco e orientadas quanto à importância da adesão medicamentosa. Dessas, 1424 realizaram o exame para detecção de CAC. Concluiu-se que o grupo que fez o exame e foi informado do resultado teve uma mudança favorável em níveis pressóricos, colesterol, circunferência abdominal e tendência a perda de peso nos que tinham sobrepeso, em comparação ao grupo que não fez o exame. Também no grupo testado, houve uma relação dose resposta entre o valores mais

elevados de CAC e o melhor controle de pressão arterial, colesterol, triglicerídeos e peso corporal⁽⁵⁴⁾. Ademais, o fato de um indivíduo ter feito o teste e ter obtido resultado de CAC 0 levou a diminuição da realização de testes não invasivos, procedimentos invasivos e em última análise, redução de custo financeiro de 37% em procedimento e 25% em medicações quando comparados ao grupo que não fizeram o teste⁽⁵⁴⁾.

2.4.3. Escore de cálcio e sua relação com obesidade

Diversos estudos têm documentado a relação entre obesidade e presença de CAC. O CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) foi um grande estudo prospectivo delineado com o objetivo de determinar quais fatores de risco cardiovasculares modificáveis detectados em adultos jovens dos 18-30 anos poderiam levar a maiores chances de desenvolver CAC aos 33-45 anos de idade. Assim, os fatores de risco eram medidos no momento da entrada dos pacientes no estudo e CAC era realizado 15 anos depois. Além de tabagismo, dislipidemia, pressão arterial sistólica e altos níveis de glicose, IMC maior ($> 25\text{kg}/\text{m}^2$) ao início do estudo esteve associado ao desenvolvimento de CAC no futuro⁽⁵⁵⁾.

Analisando a população do MESA, Burke et al observaram maior risco de aparecimento de CAC (20% superior) em indivíduos obesos após correção para fatores de confusão⁽²⁵⁾ e Kronmal et al verificaram maior risco de progressão do CAC em pacientes obesos⁽⁵⁶⁾.

Avaliando a progressão do CAC ao longo de 8,9 anos em 443 pacientes assintomáticos, Cassidy et al observaram que a circunferência abdominal, a

relação cintura-quadril e o índice de massa corpórea estavam cada um significativamente associados à progressão⁽⁵⁷⁾.

Ho et al, correlacionando medidas de CAC de 1054 homens com medidas de obesidade visceral por TC de abdome, verificaram que participantes do estudo com CAC >10 apresentavam maiores circunferência abdominal e área de massa gorda total à TC do que participantes com CAC <10, após ajuste para fatores de confusão como tabagismo, HAS, dislipidemia e DM 2⁽¹³⁾. Também em população mais idosa (média de idade de 67 anos), Kramer et al, estudando 338 indivíduos com medidas de CAC basal e após 4,5 anos concluíram que obesidade abdominal medida por relação cintura-quadril foi fator preditor independente da progressão do CAC⁽¹⁴⁾. Em uma população oriental, Hsu et al estudaram 465 pacientes assintomáticos para estabelecer a correlação entre obesidade e CAC e concluíram que havia correlação independente e positiva entre quartis de CAC e IMC⁽⁵⁸⁾.

Quando relacionado obesidade com angiotomografia de artérias coronárias, foi visto por Marques et al que a presença de qualquer placa, calcificada ou não, presente no exame esteve associada com medidas de obesidade visceral medidas por TC de abdome, notadamente a medida de gordura visceral⁽⁵⁹⁾.

É importante salientar que pacientes com CAC 0 podem ter placas não calcificadas detectadas pela angiotomografia de artérias coronárias. Essa situação é particularmente mais encontrada em alguns subgrupos de pacientes, entre eles os obesos. Isma'eel et al estudaram um grupo de 181 pacientes com CAC zero que foram submetidos à angiotomografia de artérias

coronárias. A presença de placas não calcificadas foi vista em 13,8% dos pacientes, contudo a maioria dessa placas (76%) eram lesões leves e não-obstrutivas. Adicionalmente também verificaram que pacientes obesos tinham 2,7 vezes mais chance de ter placas não calcificadas que indivíduos com IMC normal⁽⁶⁰⁾.

2. 5. Cirurgia bariátrica e benefícios cardiovasculares

A terapia cirúrgica para obesidade ou cirurgia bariátrica é indicada para certos pacientes de alto risco tendo obesidade clinicamente grave. Em 1991, o Instituto Nacional de Saúde americano (NIH- *National Institutes of Health*) estabeleceu os seguintes critérios para elegibilidade para cirurgia bariátrica: pacientes com IMC ≥ 40 Kg/m² ou pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² que tenham comorbidades potencialmente ameaçadoras a vida como: HAS, diabetes mellitus descontrolado, apneia obstrutiva do sono, síndrome de hipoventilação pulmonar relacionada à obesidade (síndrome de *Pickwick*), cardiomiopatia relacionada à obesidade ou problemas físicos que interfiram com a qualidade de vida do indivíduo como: doença articular importante⁽⁶¹⁾.

O último consenso da sociedade americana de endocrinologistas clínicos em conjunto com a sociedade americana de obesidade, publicado em 2009, reforça as indicações supracitadas e inclui outras indicações para o grupo com IMC ≥ 35 kg/m² como: doença arterial coronariana, esteato-hepatite não alcoólica, dislipidemia, pseudotumor cerebral, doença do refluxo gastroesofágico, asma, insuficiência venosa periférica, incontinência urinária ou qualquer outra condição que limite a qualidade de vida devido à

obesidade. As contraindicações à cirurgia são: presença de causas reversíveis de obesidade, abuso de álcool ou drogas, doença psiquiátrica grave e não controlada⁽⁶²⁾.

Diversos procedimentos bariátricos são disponíveis variando desde técnicas puramente restritivas como banda gástrica ajustada até as técnicas mais usadas atualmente, as quais englobam mecanismos restritivos e disabsortivos no mesmo procedimento como: derivação gástrica em *Y-Roux* (DGYR ou cirurgia de Fobi-Capella) e gastrectomia vertical. Na primeira, é criado um reservatório gástrico, o qual é anastomosado em *Y-Roux* com a porção proximal do jejuno, fazendo dessa maneira com que o alimento não passe pelo restante do estômago, duodeno e uma pequena porção do jejuno. Na segunda é realizada uma gastrectomia vertical subtotal com preservação do piloro⁽⁶²⁾.

Os benefícios da cirurgia bariátrica estão bem documentados na literatura^(15,63-67). A perda de massa gorda, em especial da gordura visceral, está associada com a melhora da sensibilidade à insulina e do diabetes mellitus, reduz o fluxo de ácidos graxos livres e diminui os níveis de interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Além disso, promove efeitos mecânicos com a redução da pressão intra-abdominal e consequentemente melhora incontinência urinária, doença do refluxo gastroesofágico, insuficiência venosa periférica e hipoventilação pulmonar. Adicionalmente, promove outros benefícios como: melhora do perfil lipídico, função respiratória, doença degenerativa articular, esteatose hepática, asma, infertilidade e até complicações obstétricas^(62,68).

As alterações metabólicas intestinais que acontecem particularmente com a DGYR, na qual o desvio dos nutrientes do jejuno e a chegada precoce ao íleo leva a maior produção de substâncias secretagogas de insulina como o GLP-1 (*glucagon like peptide*), são responsáveis por levar à rápida resolução do DM 2 no período pós-operatório quando ainda nem houve significativa perda de peso⁽⁶⁹⁾.

O SOS foi um estudo não-randomizado, prospectivo e controlado, em que pacientes obesos que realizaram procedimentos bariátricos (grupo intervenção) foram comparados com obesos tratados convencionalmente (grupo controle). Análises com 2 e 10 anos de seguimento verificaram melhoras mais importantes nos índices de DM 2, HAS, hipertrigliceridemia e hiperuricemia nos pacientes no grupo cirúrgico que no controle⁽⁶³⁾.

Utilizando a coorte de pacientes do SOS, o mesmo grupo de pesquisadores avaliou a mortalidade nos grupo intervenção e controle ao longo de 10,9 anos de seguimento e concluíram que a taxa de mortalidade foi menor (29% menor) no grupo cirúrgico. Tal redução foi por diminuição especialmente da ocorrência de infarto agudo do miocárdio⁽⁶⁴⁾. Adams et al, em estudo retrospectivo, também verificaram uma redução da mortalidade ao longo de 7 anos em pacientes obesos que se submeteram a tratamento cirúrgico em comparação ao grupo controle. Mortes por todas as causas foram reduzidas em 40%, morte por diabetes foi reduzida em 92% e por doença coronariana foi reduzida em 56%⁽⁷⁰⁾.

Em relação especificamente aos benefícios cardiovasculares, Sturm et al estudaram a espessura da camada íntima-média carotídea antes e 18 meses

após a cirurgia bariátrica em 38 pacientes e concluíram que houve diminuição significativa nesse índice⁽¹⁶⁾. Habib et al também avaliaram medidas de espessura da camada íntima-média e proteína C reativa ultrasensível antes e 24 meses após cirurgia bariátrica e viram regressão desses marcadores estruturais e inflamatórios de aterosclerose⁽⁷¹⁾.

Sjöström et al, em 2102, analisaram os pacientes do estudo SOS quanto à ocorrência de morte cardiovascular, IAM não fatal e acidente vascular encefálico ao longo de 14,7 anos e verificaram que o grupo cirúrgico apresentou menos eventos fatais e não fatais⁽¹⁵⁾. Nesse estudo, o benefício do tratamento cirúrgico não esteve relacionado com o IMC basal, bem como não houve uma associação linear entre perda de peso e redução de eventos cardiovasculares. Tal fato sugere que os benefícios cardiovasculares da cirurgia bariátrica podem estar além da perda de peso e possivelmente, podem ser relacionados com a melhora dos parâmetros de aterosclerose que em ultima análise acabariam por diminuir a doença arterial coronariana.

O CAC por ser um método objetivo e não invasivo para avaliar o grau de aterosclerose coronariana global poderia, com mais estudos futuros, ser utilizado para avaliar sequencialmente os benefícios cardiovasculares da cirurgia bariátrica.



3. OBJETIVOS

1- Determinar a prevalência das alterações do escore de cálcio das artérias coronárias obtido através de tomografia computadorizada sem contraste em pacientes em pré-operatório de cirurgia bariátrica.

2- Realizar medidas de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina sérica, peptídeo C, hemoglobina glicosilada e cálculo do índice de resistência insulínica (HOMA-IR: *homeostatic model assesment*) dos pacientes em pré-operatório de cirurgia bariátrica.

Determinar a prevalência de dislipidemia, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2 nesses pacientes. Verificar a associação entre a presença dessas comorbidades e a positividade do escore de cálcio de artérias coronárias.



4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Local do estudo

Foram estudados pacientes obesos, de ambos os sexos, que estavam em avaliação pré-operatória para cirurgia bariátrica no Real Instituto de Cirurgia do Aparelho Digestivo (RICAD) do Real Hospital Português. A tomografia computadorizada com determinação do escore de cálcio foi realizada por radiologista experiente no método.

4.2 Delineamento do estudo

O estudo foi prospectivo, observacional, analítico, de corte transversal, em uma população de pacientes que estavam em avaliação pré-operatória.

4.3 Período do estudo

Os pacientes foram avaliados no período de março de 2012 a junho de 2013.

4.4. Seleção dos pacientes

Os pacientes incluídos no estudo estavam em avaliação pré-operatória para cirurgia bariátrica e os critérios utilizados para a indicação cirúrgica foram os tradicionais baseados nas determinações do *National Institutes of*

Health- NIH americano, que incluem um IMC maior que 40 Kg/m² ou maior que 35 Kg/m² com comorbidades graves.

4.4.1 Critérios de inclusão

Pacientes maiores de 18 anos de ambos os sexos, sem distinção de etnia, que estavam realizando avaliação pré-operatória para realização de cirurgia bariátrica e tinham ausência de doença da artéria coronariana conhecida (ausência de história de angina do peito, infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica).

4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que, mesmo após conhecimento dos potenciais benefícios e poucos riscos, não desejaram realizar o exame de tomografia computadorizada para determinação do escore de cálcio durante a avaliação pré-operatória, uma vez que não era pré-requisito para a realização da cirurgia.

4.5 Procedimentos técnicos

Na consulta pré-operatória ambulatorial os pacientes forneceram sua história médica incluindo antecedentes patológicos e uso de medicações, realizaram medidas antropométricas e receberam solicitações de exames

laboratoriais e de tomografia computadorizada para detecção de escore de cálcio de artérias coronárias (CAC).

Coleta de exames de sangue após jejum de 12 horas foi realizada para determinação de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia, peptídeo C, hemoglobina glicosilada e insulina.

Peso e altura foram medidos com os pacientes sem calçados. Índice de massa corpórea foi calculado dividindo-se o peso (em quilogramas) pela altura ao quadrado (em metros). DM 2 foi definido como glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dL, hemoglobina glicosilada maior ou igual a 6,5% ou uso de hipoglicemiantes orais ou insulina. HAS foi definida se o paciente possuía história prévia ou fazia uso de medicação anti-hipertensiva. Tabagismo foi considerado como qualquer consumo de cigarro no último mês. Hipercolesterolemia foi definida como o achado de colesterol total maior que 200mg/dL ou uso de medicação hipolipemiante. Hipertrigliceridemia foi definida se níveis de triglicerídeos maiores que 150mg/dL. A resistência insulínica foi medida pelo HOMA (*homeostatic model assesment*) que consiste na fórmula matemática: $\text{insulina jejum } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glicose jejum (mmol/L)} / 22,5$.

4.5.1 Escore de cálcio

Os participantes da pesquisa foram encaminhados para realização da tomografia computadorizada sem contraste para determinação do escore de cálcio de artérias coronárias utilizando o tomógrafo *multi-slice* modelo *Siemens Somatom Definition AS* de 128 canais.

As imagens foram obtidas usando um protocolo de 48 cortes com 3mm de espessura começando 1 cm abaixo da carina e progredindo caudalmente para incluir toda a área cardíaca. As aquisições de imagens foram obtidas no período de 60-80% do intervalo RR do eletrocardiograma enquanto o paciente interrompia a respiração. Os laudos dos exames foram emitidos por radiologista experiente no método usando o score de Agatston. Um foco de cálcio coronariano foi definido como a presença de 3 ou mais pixels contíguos com densidade superior a 130 unidades Hounsfield. O escore de cálcio total foi calculado pela soma dos escores individuais das 3 principais artérias epicárdicas (artéria descendente anterior, artéria circunflexa e artéria coronária direita).

4.6 Procedimentos analíticos

O número de pacientes que participaram do estudo foi determinado por cálculo amostral. A prevalência de alterações do exame foi estimada em 25% de acordo com estudos avaliados na revisão de literatura. Dessa forma, o tamanho mínimo da amostra seria de 72 pacientes para obter precisão de 10% e nível de significância de 5%.

As variáveis quantitativas estudadas foram: idade, IMC, glicemia, insulina, peptídeo C, hemoglobina glicosilada, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos, HOMA-IR e valor do escore de cálcio. As variáveis qualitativas foram: presença ou não de DM 2, tabagismo e hipertensão arterial.

Com o objetivo de caracterizar a amostra estudada, apresentamos as frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa. Para as variáveis quantitativas foram utilizadas médias e medianas para apresentar as informações, e desvios-padrão, mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados.

Os resultados do escore de cálcio foram divididos em 2 grupos: CAC 0 e CAC >0. As características dos grupos foram expressas por suas variáveis quantitativas e qualitativas .

Com o objetivo de identificar as principais variáveis que alteram o escore de cálcio, foi realizada uma análise univariada, a qual permite avaliar a influência isolada de cada variável desconsiderando o efeito das demais. No caso de variáveis qualitativas (sexo, presença ou não de DM 2, presença ou não de HAS e tabagismo presente ou ausente), comparamos a proporção de escore de cálcio alterado nas diferentes categorias através do teste Qui-Quadrado de *Pearson*. Para as variáveis quantitativas (idade e IMC) aplicou-se o teste *t-Student* para a comparação das médias entre os dois grupos (CAC normal e alterado).

Adicionalmente, foi realizada uma análise multivariada através da técnica de Regressão Logística, a qual permite avaliar a influência ou a importância de uma variável na presença das demais, e não isoladamente, ou seja, o efeito calculado para uma variável é corrigido pela influência das outras. Assim, pode-se calcular para cada fator um *odds-ratio* ponderado de acordo com os demais efeitos. Foram incluídas na regressão todas as variáveis que apresentaram p-valor < 0,20 na análise univariada.

Foi considerado estatisticamente significativo qualquer resultado cujo nível descritivo (valor de p) foi inferiores a 0,05. Os cálculos estatísticos foram realizados no software SPSS for Windows versão 18.0 - *Statistical Package for the Social Sciences*.

4.7 Procedimentos éticos

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco com número do parecer 6258. Os voluntários da pesquisa realizaram a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice) com explicação sobre a natureza da pesquisa, objetivos, métodos, benefícios previstos e potenciais riscos que esta poderia acarretar e, apenas após assinatura desse instrumento, foram incluídos na investigação.

Os dados dos pacientes constam no prontuário e os dados referentes à pesquisa no protocolo de pesquisa em arquivo pessoal do pesquisador pelo prazo mínimo de cinco anos. Os dados referentes à pesquisa foram mantidos em sigilo, não sendo permitida a divulgação com a identificação dos pacientes, garantindo sua privacidade quanto aos dados envolvidos. O acompanhamento clínico dos indivíduos participantes da pesquisa foi realizado de forma habitual pelos seus médicos assistentes.



5. RESULTADOS

No total, 202 indivíduos atenderam aos critérios de inclusão e exclusão e concederam autorização para participarem da pesquisa. A média de idade dos pacientes foi 36,3 anos (com variação de 19 a 67 anos). A maioria dos indivíduos eram do sexo feminino (75,2%) e o índice de massa corpórea (IMC) médio foi de 40,5 kg/m². A prevalência das comorbidades na amostra foi a seguinte: DM 2 em 19,8%, HAS em 48,5%, tabagismo em 6,4%, hipertrigliceridemia em 44,1% e hipercolesterolemia em 54% (Tabela 1).

Analisando as variáveis quantitativas da amostra, a média de glicemia de jejum foi 103,8 mg/dL (variando de 63-415), de hemoglobina glicada foi 6,03% (variando de 4,1-14,5), de colesterol total foi 199,9 mg/dL (variando de 121-408), de colesterol LDL foi 119,2 mg/dL (variando de 56-307) e de triglicérides foi 167,8 mg/dL (variando de 34-921) (Tabela 2).

A prevalência de escore de cálcio das artérias coronárias alterado (CAC>0) foi de 14,4% (n=29). Entre os homens, a prevalência de CAC alterado foi de 26% e entre as mulheres de 10,5%. Dentre os valores alterados, 7,9% tiveram CAC entre 0-10, 3% CAC entre 10-50, 2% CAC entre 50-100 e 1,5% com valores de CAC acima de 100 (Tabela 3). A média de idade dos indivíduos com CAC alterado foi de 46,8 anos (Figura 3).

Tabela 1 – Perfil amostral da população estudada.

Características	N = 202
Idade (anos, média ± DP)	36,3 ± 10,3
Mínimo - Máximo	19 - 67
Sexo Feminino	152 (75,2%)
IMC (kg/m ² , média ± DP)	40,5 ± 4,3
Mínimo - Máximo	32,0 - 59,4
DM 2	40 (19,8%)
HAS	98 (48,5%)
Tabagismo	13 (6,4%)
Hipertrigliceridemia	89 (44,1%)
Hipercolestroleemia	109 (54,0%)

DP = Desvio Padrão DM 2= diabetes mellitus tipo 2 HAS= Hipertensão arterial sistêmica

Tabela 2 – Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas.

Variáveis	N	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo
Glicemia de jejum (mg/dL)	200	103,8	94,0	40,12	63,0	415,0
Hb glicada (%)	196	6,03	5,70	1,32	4,10	14,5
Peptideo C (ng/mL)	183	3,40	3,18	1,55	0,60	10,7
Insulina (uUI/mL)	186	23,84	18,2	18,14	2,0	123,0
HOMA	185	6,29	4,60	5,81	0,39	45,56
Colesterol total (mg/dL)	201	199,9	197,0	40,81	121,0	408,0
Colesterol LDL (mg/dL)	196	119,2	115,5	37,65	56,0	307,0

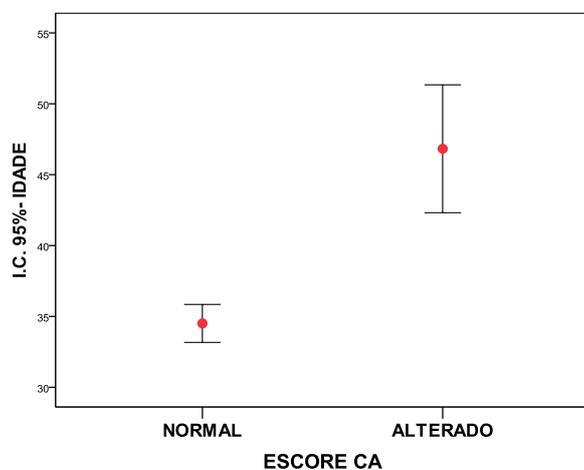
Colesterol HDL (mg/dL)	199	47,7	46,0	12,69	26,0	147,0
Triglicerídeos (mg/dL)	199	167,8	146,0	97,96	34,0	921,0

DP= desvio padrão Hb= hemoglobina HOMA= *homeostatic model assesment*

Tabela 3 - Distribuição dos valores de escore cálcio

Escore de cálcio	N (%)
Zero	173 (85,6%)
0,1-10	15 (7,9%)
10,1-50	6 (3,0%)
50,1-100	4 (2,0%)
Acima de 100	3 (1,5%)
Total	202 (100%)

Figura 3- Gráfico de intervalo de confiança de 95% para a média de idade segundo os grupos do escore de cálcio



Na análise univariada, observamos que sexo masculino, idade mais avançada, presença de DM 2, HAS e hipercolesterolemia apresentaram associação estatisticamente significativa com a presença de escore de cálcio. Já as variáveis IMC, tabagismo e hipertrigliceridemia não apresentaram associação estatisticamente significativa com o escore de cálcio (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultado da análise univariada.

Variáveis	Escore de Cálcio		p-valor
	Normal (n= 173)	Alterado (n = 29)	
SEXO			
Feminino	136 (78,6%)	16 (55,2%)	0,007
Masculino	37 (21,4%)	13 (44,8%)	
Idade Média ± DP	34,3 ± 8,9	46,8 ± 11,9	< 0,001
IMC Média ± DP	40,4 ± 4,4	41,2 ± 3,8	0,358
DM 2	27 (15,6%)	13 (44,8%)	< 0,001
HAS	77 (44,5%)	21 (72,4%)	0,005
Tabagismo	11 (6,4%)	2 (6,9%)	> 0,999
Hipertrigliceridemia	76 (43,9%)	13 (44,8%)	0,928
Hipercolesterolemia	84 (48,6%)	25 (86,2%)	< 0,001

DP: Desvio Padrão DM 2= diabetes mellitus tipo 2 HAS= Hipertensão arterial sistêmica

Na análise multivariada por regressão logística foram incluídas todas as variáveis que apresentaram p-valor < 0,20 na análise univariada, ou seja: sexo, idade, diabetes, hipertensão arterial e hipercolestolemia. Entretanto, só

permaneceram com significância estatística as variáveis sexo, idade e hipercolesterolemia (Tabela 5).

Tabela 5 - Resultados da Regressão Logística - Método *Stepwise*.

Variável independente	Odds Ratio (OR)	I.C. 95% OR	p
Idade	1,11	1,06 – 1,17	0,001
Sexo (Masculino)	4,17	1,52 – 11,47	0,006
Hipercolesterolemia	6,21	1,81 – 21,29	0,004

IC= intervalo de confiança

Com os *odds ratio* obtidos com a regressão logística, foi possível concluir que a cada ano de idade a mais, o acréscimo de chance de ter o escore de cálcio alterado é da ordem de 11%. Adicionalmente, homens têm aproximadamente 4 vezes mais chance de ter o exame alterado do que mulheres; e pacientes com hipercolesterolemia têm 6 vezes mais chances de ter escore de cálcio alterados do que os sem distúrbios do colesterol.



6. DISCUSSÃO

Na última década, muitos estudos têm sido realizados para a determinação do escore de cálcio das artérias coronárias (CAC) em diferentes grupos populacionais com objetivos de obter sua prevalência nesses grupos e na tentativa de correlacionar os valores obtidos com desfechos adversos cardiovasculares^(19,36,39,40,46,55,73).

Por se tratar de um exame complementar relativamente novo na prática clínica, foram necessários estudos pioneiros que efetivamente comprovaram sua segurança, objetividade e principalmente correlação com métodos de predição de risco cardiovasculares tradicionais como a determinação clínica do escore de risco de Framingham. Adicionalmente, os grandes estudos revelaram que o escore de CAC adiciona informação aos fatores de risco tradicionais e é um fator preditor independente para eventos cardiovasculares futuros^(12,38,40).

Como se trata de método não invasivo, seguro e que fornece um resultado numérico objetivo, o exame passou a ser bastante solicitado na prática médica, muitas vezes sem critério clínico, o que levou as entidades médicas a elaborarem consensos com recomendações baseadas em evidências científicas quanto à utilidade e indicação do exame.

De acordo com a *American Heart Association* e a Sociedade Europeia de Cardiologia, a medida do CAC pode ser indicada para a determinação do risco cardiovascular de indivíduos assintomáticos que se enquadrem em

nível de risco intermediário de eventos cardiovasculares⁽³¹⁾, e nesse subgrupo estando incluídos os indivíduos obesos⁽¹⁷⁾.

Alguns estudos já mostraram a relação entre obesidade e presença de CAC, independente da presença de outros fatores de risco cardiovasculares. Loria et al demonstraram risco 1,5 vez maior de CAC alterado com IMC >25kg/m²; Burke et al observaram risco 20% maior de aparecimento de CAC em obesos analisando a população do estudo MESA^(25,55). Entretanto, até o momento, nenhum estudo publicado estudou o comportamento do escore de cálcio em um grupo populacional obeso com indicação de cirurgia bariátrica.

No presente estudo foi avaliada a prevalência de escore de cálcio alterado numa população de pacientes obesos em avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica. Para tal, o exame de escore de cálcio foi realizado seguindo metodologia já bem estabelecida na literatura (técnica de Agatston). Adicionalmente, os resultados obtidos receberam tratamento estatístico para relacionar as variáveis clínicas (comorbidades dos pacientes) com os valores de CAC.

A prevalência de escore de cálcio alterado (CAC>0) no grupo estudado foi de 14,4% (n=29). A média de idade dos pacientes foi de 36,3 anos, sendo a maioria dos indivíduos do sexo feminino (75,2%). Entre os homens, tivemos uma prevalência de CAC alterado de 26% e entre as mulheres de 10,5%.

Sabe-se que o processo de calcificação coronariana está fortemente associada com a idade e que aumenta principalmente após os 40 anos em homens e os 50 anos em mulheres. Obtivemos uma prevalência total de CAC alterado abaixo do esperado no início do estudo (25% usado no cálculo

amostral) e isso pode ter ocorrido em decorrência das características da amostra que foi composta em sua maioria por mulheres e com média de idade menor que 40 anos. Entretanto, mesmo se levarmos em consideração essa prevalência encontrada (14,4%), como estudamos uma amostra de 202 indivíduos, esse número é suficiente para se obter uma precisão de 10% e um nível de significância de 5% para essa prevalência.

No clássico estudo MESA, que avaliou 6814 pacientes assintomáticos, a prevalência de CAC alterado foi de quase 50%, entretanto a idade média era de 62 anos com uma proporção de 47% de homens⁽⁷⁴⁾. Park et al, estudando uma população de 5239 coreanos assintomáticos, obtiveram uma prevalência de CAC alterado de 33%, sendo 40% em homens e 19% em mulheres, contudo a média de idade de sua amostra era de 53 anos⁽⁷²⁾.

Estudando 1015 indivíduos em diferentes tercís de idade, Totamarahaj encontrou diferentes prevalências de CAC alterado: no 1º tercil com média de idade de 40 anos, foi encontrada prevalência de CAC alterado de 5%, no 2º tercil com média de 47,8 anos, houve 14% de alteração e no 3º tercil com média de 60,8 anos, viu-se 34% de CAC alterado⁽³⁶⁾.

Analisando uma população um pouco mais jovem (com média de 43 anos), porém ainda com maior média de idade do que a encontrada por nós, o PACC estudou 2000 indivíduos e encontrou uma prevalência de CAC alterado de 22,4% em homens e 7,9% entre as mulheres⁽⁴⁰⁾. Essas últimas prevalências são inferiores às encontrados na nossa amostra (26% e 10,5 % respectivamente).

Dessa forma, apesar da média de idade da nossa amostra ter sido inferior à média de idade do PACC (36,3 *versus* 43 anos), a prevalência de CAC alterado em nosso grupo foi maior. Esse fato pode ser explicado por diferenças nas características clínicas das populações nos 2 estudos, destacando-se como diferença importante o valor de IMC. No nosso estudo, tivemos uma média de IMC de 40,5 kg/m², enquanto no PACC o IMC médio foi de 27,8 kg/m².

O estudo CARDIA avaliou uma coorte de 3043 indivíduos mais jovens e obteve prevalência de CAC alterado de 13,3% em indivíduos entre 40-45 anos e de apenas 5,5% entre 33-39 anos. Nesse estudo, 30% dos participantes eram dislipidêmicos; 35% eram hipertensos e 20% tabagistas.

Assim, a prevalência de CAC alterado em nosso estudo, apesar de ter sido inferior à esperada devido a maior frequência de mulheres e pessoas mais jovens na nossa amostra, ainda foi superior a encontrada em estudos populacionais de população não obesa com médias de idade similares, ratificando o impacto da obesidade como um dos fatores que contribuem para a calcificação vascular.

Ao ser realizada a análise univariada, foi possível observar que as variáveis com significância estatística para a presença de escore de cálcio foram: sexo masculino, idade, hipertensão arterial, diabetes e hipercolesterolemia. Tabagismo, IMC e hipertrigliceridemia não tiveram associação estatística.

Em relação ao IMC, como todos os pacientes incluídos no estudo tinham obesidade já com indicação de cirurgia bariátrica (IMC >40kg/m² ou

>35kg/m² com comorbidades), não se observaram diferenças entre os grupos já que esse era um critério de inclusão.

Ao se estudar a influência do tabagismo como fator de risco para o aparecimento de CAC, Loria et al observaram que tabagistas tinham 2 vezes mais risco de ter CAC alterado que não tabagistas⁽⁵⁵⁾. Budoff et al, analisando indivíduos do estudo MESA, também observaram que tabagismo esteve estatisticamente associado com aparecimento de CAC em análise univariada⁽⁴⁵⁾.

Em nosso estudo, ao analisar a variável tabagismo não foram observadas diferenças estatísticas entre os 2 grupos, entretanto foi encontrada uma baixa prevalência desse hábito nos 2 grupos (6,4%). Por essa razão, possivelmente o tamanho da amostra não foi suficiente para encontrar diferenças entre os grupos com relação a essa variável. Similarmente, Lamonte et al encontraram em seu estudo de 10476 pacientes assintomáticos que, dentre todos os fatores de risco tradicionais, apenas o tabagismo não foi diretamente associado com a presença de CAC em sua amostra e atribuiu o fato à baixa prevalência do tabagismo em sua população (aproximadamente 8%)⁽⁷³⁾.

Em relação à hipertrigliceridemia, também não foi observada diferença estatística entre os 2 grupos, os quais apresentavam essa variável com frequência similar (43,9% *versus* 44,8%). Tal fato pode ser explicado e compreendido já que a dislipidemia típica como consequência da obesidade por si só é caracterizada por aumento de triglicerídeos e redução de HDL-colesterol em decorrência da resistência insulínica. Assim, o perfil de

dislipidemia da obesidade foi observada de maneira similar nos 2 grupos, ambos igualmente obesos, levando à ausência de significância estatística dessa variável entre os grupos.

Com relação às variáveis que obtiveram significância estatística ao se comparar os 2 grupos, CAC foi mais alterado em indivíduos mais velhos, fato que foi ratificado com a análise multivariada por regressão logística que concluiu que a cada 1 ano de vida a mais, havia 11% mais chances de ter CAC alterado. Tais resultados são compatíveis com os já descritos extensamente na literatura. O estudo MESA avaliou 6814 indivíduos de 45-84 anos e verificou que a relação entre a probabilidade de qualquer valor de CAC detectável e a idade seguia uma curva aproximadamente linear⁽⁷⁴⁾. Budoff et al, estudando 25253 indivíduos encontraram a idade como variável estatisticamente significativa para CAC mais altos⁽⁴⁶⁾.

Tota-Marahaj em análise multivariada, também verificou que indivíduos com média de idade de 60,8 anos tinham 16 vezes mais chances de apresentar CAC alterado que indivíduos com média de 40 anos⁽³⁶⁾. O mesmo autor estudando 44052 pessoas verificou que a proporção de indivíduos em ambos os sexos, sem CAC detectável caía de 70% em pessoas com menos de 45 anos para 16% em maiores de 75 anos⁽⁴⁷⁾.

Park et al encontraram em seu estudo de prevalência de CAC em uma população oriental, valor de *odds ratio* para idade em análise multivariada similar ao que encontramos na nossa amostra (OR 1,11)⁽⁶⁹⁾.

O sexo masculino também foi visto como variável independente para o aparecimento de CAC em nosso estudo, com risco 4 vezes maior em homens

em comparação com as mulheres. Tal achado é consistente com a literatura. Taylor et al encontraram prevalência 2,8 vezes maior de CAC alterado no sexo masculino⁽⁴⁰⁾, Loria et al viram prevalência 3 vezes maior no estudo CARDIA no sexo masculino⁽⁵⁵⁾ e Park et al encontraram valores de *odds ratio* semelhantes ao nosso para a variável sexo masculino (OR 3,96) em seu estudo⁽⁶⁹⁾.

Diabetes mellitus teve associação estatística com a presença de CAC. Esse achado era esperado de acordo com a literatura, uma vez que a presença de diabetes por si só já eleva o risco cardiovascular do paciente. Hoff et al encontraram que o risco de desenvolver CAC entre pacientes diabéticos foi 70% maior que entre não diabéticos⁽⁷⁵⁾; Loria et al encontraram risco 3 vezes maior para CAC alterado entre diabéticos⁽⁵⁵⁾ e Park viram que a cada aumento de 1 ponto em hemoglobina glicada havia um aumento de 39% de chances de ter CAC alterado⁽⁷²⁾.

Hipertensão arterial também teve associação com a presença de CAC. Esse achado foi encontrado em diversos outros estudo com populações distintas na literatura^(40,46,73). Loria et al acharam risco 60% para desenvolvimento de CAC entre hipertensos após análise multivariada⁽⁵⁵⁾.

Por fim, ao ser analisada a variável hipercolesterolemia, foi possível observar que ela obteve significância estatística na análise univariada e que, na análise multivariada, foi a que apresentou maior *odd ratio*, isto é maior fator de risco para CAC entre todas as variáveis.

Dessa forma, indivíduos com hipercolesterolemia apresentaram 6 mais chances de ter escore de cálcio alterado do que os sem distúrbios do

colesterol. Esse achado tem plausibilidade biológica uma vez que a hipercolesterolemia, às custas principalmente do colesterol LDL, é o evento inicial que desencadeia a formação da placa aterosclerótica, a qual posteriormente sofre o processo de calcificação. Tal associação também já foi mostrada em grandes estudos populacionais na literatura^(40,46,73).

Loria et al encontraram risco de CAC alterado 1,5 vez maior para cada aumento de 30mg/dL no colesterol LDL e aumento do risco de 2,2 vezes quando LDL >130mg/dL⁽⁵⁵⁾. Nesse último estudo a prevalência de hipercolesterolemia em sua amostra foi de 30%, enquanto que no nosso estudo a prevalência dessa variável foi de 54%. Tal fato pode ajudar a explicar porque nosso *odds ratio* foi maior que os da literatura e certamente reflete o risco de aterosclerose acelerada a que nossa população de obesos está sujeita se tiverem hipercolesterolemia associada à obesidade.

Em relação às limitações do estudo trata-se de um estudo transversal, portanto não inclui desfechos cardiovasculares dos pacientes incluídos, independente de terem valores altos de CAC. Os indivíduos foram recrutados de um único centro privado, o qual eles procuravam por demanda espontânea. Esse fato também pode se constituir um viés, já que a amostra pode não representar toda a população de obesos graves (com indicação de cirurgia bariátrica), os quais sabidamente não têm amplo acesso aos serviços de saúde e nem numa etapa precoce da obesidade e suas comorbidades. Assim, eles podem ter prevalência de CAC alterado até superior do que a encontrada em nosso estudo.

Outra limitação é que algumas comorbidades estudadas foram reportadas pelos pacientes e não aferidas pelo estudo como tabagismo, histórico de hipertensão arterial e uso de medicações antihipertensivas, hipolipemiantes e hipoglicemiantes. Também não foi levado em consideração o tempo de obesidade, de tabagismo, de dislipidemia, de hipertensão arterial e de diabetes mellitus e nem o grau de controle dessas comorbidades e essas múltiplas variáveis podem influenciar o desenvolvimento ou não de aterosclerose e, em última análise, o escore de cálcio.

Por outro lado, o estudo fornece importantes informações acerca da calcificação coronariana presente numa população obesa com indicação de cirurgia bariátrica e sua correlação com comorbidades de risco cardiovascular. Além disso, corrobora os achados de outros estudos em populações diversas e atenta para o fato de que na população obesa, o achado de CAC pode se dar numa idade inferior à populações não obesas em virtude do processo de aterosclerose acelerada a que esses indivíduos estão expostos.

Os achados do presente estudo também podem servir de base para estudos posteriores que avaliem o grau de progressão do escore de cálcio em populações obesas submetidas à cirurgia bariátrica. Se comprovarmos futuramente que há um retardamento da progressão da calcificação vascular com o tratamento cirúrgico, como já foi provado com outras medidas de aterosclerose como espessura da camada íntima carotídea, estaremos avançando no entendimento dos mecanismos que levam à redução da mortalidade cardiovascular com o tratamento cirúrgico da obesidade.



7. CONCLUSÃO

Na população estudada, em pré-operatório de cirurgia bariátrica, a prevalência das alterações do escore de cálcio das artérias coronárias observada foi alta (14,4%), principalmente levando-se em consideração a média de idade baixa dos pacientes participantes.

Houve associação estatística entre a presença do escore de cálcio e os seguintes fatores de risco: sexo masculino, idade mais avançada, presença de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e hipercolesterolemia.



REFERÊNCIAS

1. Saúde M da. VIGITEL Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. 2012.
2. Mokdad AH, Ford ES, Bowman B a, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors 2001;289(1):76-9.
3. PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404(6778):635-43.
4. Lakka H-M, Lakka T a, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur. Heart J* 2002;23(9):706-13.
5. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67(5):968-77.
6. Reed D YK. Predictors of arteriographically defined coronary stenosis in the Honolulu Heart Program. Comparisons of cohort and arteriography series analyses. *Am. J. Epidemiol.* 1991;134:111-22.
7. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE WW. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N. Engl. J. Med.* 1998 4;338(23):1650-6.
8. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger a. M, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-47.
9. Diverse Populations Collaborative Group. Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? *Heart* 2002;88(3):222-8.
10. Arad Y, Spadaro L a, Goodman K, Newstein D, Guerci a D. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36(4):1253-60.
11. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary Artery Calcium Area by Electron-Beam Computed Tomography and Coronary Atherosclerotic Plaque Area: A Histopathologic Correlative Study. *Circulation* 1995 15;92(8):2157-62.

12. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N. Engl. J. Med.* 2008 27;358(13):1336-45.
13. Ho JS, Cannaday JJ, Barlow CE, Willis B, Haskell WL, Fitzgerald SJ. Comparative Relation of General , Central , and Visceral Adiposity Measures for Coronary Artery Calcium in Subjects Without Previous Coronary Events. *Am. J. Cardiol.* 2009;104(7):943-6.
14. Kramer CK, von Mühlen D, Gross JL, Barrett-Connor E. A prospective study of abdominal obesity and coronary artery calcium progression in older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(12):5039-44.
15. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012 4;307(1):56-65.
16. Sturm W, Tschoner A, Engl J, Kaser S, Laimer M, Ciardi C, et al. Effect of bariatric surgery on both functional and structural measures of premature atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2009;30(16):2038-43.
17. Greenland P, Smith SC, Grundy SM. Improving Coronary Heart Disease Risk Assessment in Asymptomatic People: Role of Traditional Risk Factors and Noninvasive Cardiovascular Tests. *Circulation* 2001;104(15):1863-7.
18. Greenland P, Labree L, Azen SP, Doherty TM. Coronary Artery Calcium score combined with Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. *JAMA.* 2004;291(2).
19. Nasir K, McClelland RL, Blumenthal RS, Goff DC, Hoffmann U, Psaty BM, et al. Coronary artery calcium in relation to initiation and continuation of cardiovascular preventive medications: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2010;3(3):228-35.
20. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic (World Health Organization, Geneva, 1997).
21. Colditz, G. A., Willett, W. C., Rotnitzky, A. & Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes in women. *Arch. Intern. Med.* 1995;122:481-6.
22. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB VR. Obesity and the risk of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(5):305-13.

23. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444(7121):875-80.
24. Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, et al. Body mass index and the prevalence, severity, and risk of coronary artery disease: an international multicentre study of 13 874 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 May;14(5):456-63.
25. Burke GL, Bertoni AG, Shea S, Tracy R, Watson KE, Blumenthal RS, Chung H CM. The Impact of Obesity on Cardiovascular Disease Risk Factors and Subclinical Vascular Disease. *Arch. Intern. Med.* 2008;168(9):928-35.
26. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A LM. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:763-78.
27. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003 Jan 8;289(2):187-93.
28. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, Hayflick L, Butler RN, Allison DB LD. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N. Engl. J. Med.* 2005;355:1138-45.
29. Myerburg RJ, Kessler KM CA. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med. Ann. or Intern. Med.* 1993;(119):1187-97.
30. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholest. *JAMA.* 2001;(285):2486-97.
31. Greenland P, Alpert JS, Beller G a, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad Z a, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122(25):e584-636.
32. Johnson RC, Leopold J a, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ. Res.* 2006;99(10):1044-59.

33. Agatston AS, Janowitz FWR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15(4):827-32.
34. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2006 Oct 17;114(16):1761-91.
35. Hoff J a, Chomka E V, Krainik a J, Daviglius M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am. J. Cardiol* 2001 Jun 15;87(12):1335-9.
36. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, Rivera JJ, Henry TS, Choi E-K, Chang S-A, et al. Differences in coronary plaque composition with aging measured by coronary computed tomography angiography. *Int. J. Cardiol.* 2012;158(2):240-5.
37. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He Z-X, Lippolis NJ, Russo DJ, et al. Identification of Patients at Increased Risk of First Unheralded Acute Myocardial Infarction by Electron-Beam Computed Tomography. *Circulation* 2000;101(8):850-5.
38. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Cl. *Circulation* 2007;115(3):402-26.
39. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003;107(20):2571-6.
40. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46(5):807-14.
41. Möhlenkamp S, Lehmann N, Moebus S, Schmermund A, Dragano N, Stang A, et al. Quantification of coronary atherosclerosis and

- inflammation to predict coronary events and all-cause mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57(13):1455-64.
42. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):225-30.
 43. Bild DE. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Objectives and Design. *Am. J. Epidemiol.* 2002;156(9):871-81.
 44. Lakoski Susan G , Greenland Philip , Wong Nathan D , Scheiner Pamela J , Herrington David M , Kronmal Richard A, Liu Kiang BR. Coronary Artery Calcium Scores and Risk for Cardiovascular Events in Women Classified as "Low Risk" Based on Framingham Risk Score. *Arch. Intern. Med.* 2007;167(22):2437-42.
 45. Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, Greenland P, Kronmal R a, Kondos GT, et al. Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. Heart J.* 2009;158(4):554-61.
 46. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(18):1860-70.
 47. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old. *Eur. Heart J.* 2012;33(23):2955-62.
 48. Sarwar A, Shaw LJ SM. Diagnostic and prognostic values of absence of coronary artery calcification. *JACC. Cardiovasc. Imaging.* 2009;2:675-88.
 49. Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24(7):1272-7.
 50. Raggi P, Cooil B, Ratti C, Callister TQ, Budoff M. Progression of coronary artery calcium and occurrence of myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Hypertension* 2005;46(1):238-43.
 51. Budoff MJ, Lane KL, Bakhsheshi H, Mao S, Grassmann BO, Friedman BC, et al. Rates of progression of coronary calcium by electron beam tomography. *Am. J. Cardiol.* 2000 Jul 1;86(1):8-11.

52. Callister, Tracy Q Raggi, Paolo Cooil, Bruce Lippolis, Nicholas Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electrom-beam computed tomography. *N. Engl. J. Med.* 1998;1972-8.
53. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Le T, Bauer K, Byrd C, et al. Community-based provision of statin and aspirin after the detection of coronary artery calcium within a community-based screening cohort. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(14):1337-41.
54. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, Kim J, Miranda-Peats L, Wong ND, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57(15):1622-32.
55. Loria CM, Liu K, Lewis CE, Hulley SB, Sidney S, Schreiner PJ, et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(20):2013-20.
56. Kronmal R a, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima J a, Cushman M, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115(21):2722-30.
57. Cassidy AE, Bielak LF, Zhou Y, Sheedy PF, Turner ST, Breen JF, et al. Progression of subclinical coronary atherosclerosis: does obesity make a difference? *Circulation* 2005;111(15):1877-82.
58. Hsu C-H, Chang SGN, Hwang K-C, Chou P. Impact of obesity on coronary artery calcification examined by electron beam computed tomographic scan. *Diabetes. Obes. Metab.* 2007;9(3):354-9.
59. Marques MD, Santos RD, Parga JR, Rocha-Filho J a, Quaglia L a, Miname MH, et al. Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis* 2010;209(2):481-6.
60. Isma'eel H, Tellalian D, Hamirani YS, Kadakia J, Nasir K, Budoff MJ. Effect of obesity on coronary artery plaque using 64 slice multidetector cardiac computed tomography angiography. *Int. J. Cardiol.* 2010;140(3):358-60.
61. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992;((2 Suppl)):615S-619S.

62. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric . *Obesity* (Silver Spring). 2009 Apr;17 Suppl 1(i):S1-70.
63. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Togerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabets and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2004;(351):2683-93.
64. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom D, Kararson K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:741-52.
65. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(7):653-62.
66. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer S a, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N. Engl. J. Med* 2012 Apr 26;366(17):1567-76. Available from:
67. Pajecki D, Dalcanalle L, Souza de Oliveira CPM, Zilberstein B, Halpern A, Garrido AB, et al. Follow-up of Roux-en-Y gastric bypass patients at 5 or more years postoperatively. *Obes. Surg.* 2007 May;17(5):601-7.
68. Maggard M a, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttorp M, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2008;300(19):2286-96.
69. De Sa VCT, Ferraz A a, Campos JM, Ramos AC, Araujo JGC, Ferraz EM. Gastric bypass in the treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI of 30 to 35 kg/m². *Obes. Surg.* 2011;21(3):283-7.
70. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 2007 Aug 23;357(8):753-61.
71. Habib P, Scrocco JD, Terek M, Vanek V, Mikolich JR. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 2009;104(9):1251-5.
72. Park HE, Kim M-K, Choi S-Y, Lee W, Shin CS, Cho S-H, et al. The prevalence and distribution of coronary artery calcium in

- asymptomatic Korean population. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2012;28(5):1227-35.
73. Lamonte MJ, Fitzgerald SJ, Church TS, Barlow CE, Radford NB, Levine BD, et al. Coronary Artery Calcium Score and Coronary Heart Disease Events in a Large Cohort of Asymptomatic Men and Women. *Am. J. Epidemiol.* 2005;162(5):421-9.
74. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal R a. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006;113(1):30-7.
75. Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, Lipton RB, Daviglius M, Garside DB, et al. The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41(6):1008-12.

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento. Em caso de dúvida procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE: Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: 2126 8588

Título: Comportamento do escore cálcio das artérias coronárias em pacientes em pré-operatório de cirurgia bariátrica

Orientador: Prof. Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Pesquisador Responsável: Patrícia Sampaio Gadelha

Contato do pesquisador: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego s/n, Cidade Universitária Recife-PE Fone: 2126-3633 ou 9686-3333

O objetivo deste estudo é avaliar as alterações que podem ser encontradas no exame de escore cálcio das artérias coronárias por tomografia computadorizada antes da realização de cirurgia bariátrica. Será solicitada uma tomografia computadorizada para detectar presença de calcificações nas artérias coronárias. A realização deste procedimento não representará qualquer risco de ordem física para o paciente e a radiação a que o paciente será submetido é pequena, por exemplo, é igual a radiação de uma mamografia.

Os dados serão armazenados nos prontuários do paciente, os quais ficarão guardados num arquivo sob a responsabilidade do pesquisador. Todas as informações obtidas serão sigilosas e sua identidade não será revelada publicamente em nenhum momento. A divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários. Somente os pesquisadores envolvidos neste projeto terão acesso a essas informações, que serão utilizadas somente para fins de pesquisa. O Sr.(a) não receberá pagamento de nenhum valor econômico por sua participação.

Os benefícios da participação nesse estudo incluem saber se o paciente possui cálcio detectável nas artérias coronárias, o que alerta para a possibilidade de apresentar angina ou infarto do miocárdio no futuro e aumenta as chances de serem tomadas medidas para prevenir esses desfechos. A cirurgia do paciente será realizada, independente de sua aceitação em participar deste projeto.

Eu _____, RG Nº _____, aceito a participação como voluntário(a) nesta pesquisa científica, e estou ciente de que a minha identidade e privacidade serão mantidas em sigilo com a garantia de esclarecimentos suficientes antes e durante o curso da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento. Estou ciente que esta pesquisa não colocará em risco a minha vida e minha saúde, pois ela será realizada em condições corretas seguindo exigências de normas técnicas e por profissional qualificado. Compreendo também a importância e os benefícios pelos esclarecimentos que esta pesquisa irá trazer sobre a relação da obesidade com doenças cardiovasculares e melhorias no tratamento dos portadores da doença.

Recife ____ de _____ de 20 ____

Paciente

Pesquisador

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas :

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

ANEXO 1

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de Pernambuco Centro de Ciências da Saúde / UFPE-CCS

PROJETO DE PESQUISA

Título: PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES DO ESCORE DE CÁLCIO DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS EM PACIENTES EM PRÉ-OPERATÓRIO DE CIRURGIA BARIÁTRICA

Pesquisador: Patricia Sampaio Gadelha

Versão: 1

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

CAAE: 00895712.5.0000.5208

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 6258

Data da Relatoria: 23/03/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa observacional, não intervencionista, em que os pesquisadores irão avaliar o conteúdo de cálcio de artérias coronarianas, medido por tomografia computadorizada, em pacientes a serem submetidos a cirurgia bariátrica e verificar possíveis correlações e associações com fatores de risco. Os autores estimam em 100 indivíduos o número necessário para a avaliação mas uma análise intermediária será realizada com os 20 primeiros pacientes para avaliar a prevalência. Os pacientes serão recrutados no ambulatório de cirurgia do HC da UFPE e nos consultórios privados dos pesquisadores e os exames de tomografia serão realizados no Hospital Português. Tem como finalidade a elaboração de pesquisa para obtenção de grau de mestre em Cirurgia pelo Programa de Pós-Graduação em Cirurgia nível Mestrado do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar a prevalência das alterações do escore de cálcio das artérias coronárias obtido através de tomografia computadorizada sem contraste antes da realização de cirurgia bariátrica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos significativos aos sujeitos da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os autores dizem estimar em 100 o número de pacientes mas não fazem nenhuma consideração sobre o racional desta estimativa. Também relatam que os pacientes serão divididos em dois grupos : com baixos e com altos valores no escore de cálcio nas artérias coronarianas, mas não especificam o ponto de corte. O TCLE está adequado e as considerações sobre riscos e benefícios também.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Há folha de rosto, carta de anuência do chefe do serviço do HC (Prof. Alvaro Ferraz) e TCLE adequados. A carta de anuência do chefe do serviço de radiologia do Real Hospital Português foi anexada.

Recomendações:

As recomendações foram atendidas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador apresentou as respostas adequadas referentes as pendência, bem como anexou o documento exigido pelo relator.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ANEXO 2 - LISTA DOS PACIENTES PARTICIPANTES

	Idade	Sexo	IMC	DM	Tabag	HAS	Hiper Tg	Hiper col	GJ	Hb glic	Insulina	Col	LDL	HDL	Tg	Escore Ca
1	46	M	44,7	1	0	1	0	0	134	7,6	23	137	94	35	40	0
2	49	M	44,6	0	0	1	1	1	122	6,3	28,3	206	121	47	185	6,4
3	19	F	48,04	0	0	0	1	1	90	6,2	61	292	172	55	532	0
4	48	F	38,71	0	0	1	0	1	114	6,1	21	259	172	55	52	12
5	25	F	39,39	1	0	0	1	1	169	8,2	nd	289	187	45	285	0
6	37	F	39,6	0	0	1	1	0	81	5,5	25,3	135	25	52	284	0
7	28	F	35,94	0	0	0	1	0	88	5,6	9,2	181	98,4	40	213	0
8	32	F	37,11	0	0	0	1	1	86	5,5	11	217	102	83	160	0
9	31	F	38,89	0	0	0	1	1	81	5,2	33	211	108	54	241	0
10	38	F	38,5	0	1	0	1	0	96	6,1	30	178	97,4	42	193	0
11	26	F	41,14	0	0	0	0	0	63	5,4	16,7	163	92	51	100	0
12	46	M	36,07	1	0	1	1	0	235	9,1		152	78	39	176	0
13	49	M	43,23	1	0	1	1	0	126	nd	10,1	187	104	49	243	nd
14	33	F	36,49	0	0	0	0	0	97	4,9	10,7	187	100	70	85	0
15	43	F	38,81	0	0	1	1	0	94	5,8	35	146	nd	34	165	0
16	33	F	38,97	0	0	0	1	1	92	5,1	9,9	245	142	45	289	0
17	25	F	41,78	0	0	0	0	0	83	5,5	11,3	167	88	61	91	0
18	28	F	39,14	0	0	1	0	0	97	5,8	17	123	56	38	145	0
19	29	F	45	0	0	0	1	1	106	6	49	236	151	35	246	0
20	35	F	39,25	0	0	1	0	0	86	5,1	2	172	104	47	104	0
21	67	M	38,87	0	0	1	0	1	101	5,3	10,2	156	90,2	48	84	83,8
22	32	F	38,87	0	0	0	1	1	87	5,1	18	239	126	42	353	0
23	29	F	35,27	0	0	0	1	1	88	5,3	12	226	151	38	181	0
24	48	F	34,84	0	0	1	0	1	101	6,2	18	192	126	37	143	0
25	31	F	42,86	0	0	1	0	1	90	5,1	17	242	172	44	126	0
26	34	F	38,79	1	0	1	1	0	131	6,2	21,9	195	111	43	202	0
27	32	F	38,51	0	0	0	0	0	89	5,8	16	179	117	48	67	0
28	58	F	38,79	0	0	1	0	1	98	6,2	19	177	108	40	131	121
29	53	F	40	1	0	1	1	0	116	8,2	9,2	164	75	45	217	0
30	29	F	51,42	0	0	0	0	1	82	5,4	20,3	216	155	39	108	0
31	21	M	44,68	0	0	1	1	1	84	4,9	nd	214	99	64	257	0
32	28	F	49,92	0	0	0	0	0	96	6	15,7	168	117	30	107	0
33	62	M	39,1	1	0	1	1	1	135	12,1	39,2	179	107	36	180	49,7
34	43	F	38,67	0	0	1	0	1	104	6,4	10	223	129	76	92	59,6
35	53	F	40,46	1	0	1	0	1	111	6,7	29,2	157	101	26	146	0
36	23	F	39,79	0	0	0	0	0	89	5,5	25	185	114	43	140	0
37	28	M	40,61	0	0	1	0	0	87	4,6	17	173	113	32	138	0
38	61	F	35,11	0	0	1	0	1	99	5,4	7	174	116	40	90	0
39	66	F	36,21	1	0	1	0	1	119	6,5	27	196	113	54	145	7,9
40	35	F	36,96	0	0	1	0	0	76	5,7	12	162	94,8	47	101	0
41	54	F	39,04	1	0	0	1	1	141	6,7	21	287	166	44	385	0
42	43	M	44,26	1	0	1	0	1	104	6,8	nd	167	nd	38	128	16
43	33	M	36,02	1	0	1	1	1	126	6,2	64,5	251	153	38	297	0
44	26	F	36,21	0	0	0	0	1	106	5,7	2,8	241	164	56	103	0
45	53	F	38,67	0	0	0	0	0	95	5,9	56	188	126	34	140	0
46	56	M	43,58	1	1	1	1	1	270	10,6	13	174	95	47	162	1941
47	42	F	44,86	1	0	1	0	0	114	7,8	25,2	196	119	49	138	0
48	28	F	40,63	0	0	0	0	0	98	5,7	18	166	101	37	136	0
49	40	F	43,75	0	1	1	0	0	79	6	2	122	66	46	50	0
50	25	F	37,42	0	0	0	1	1	103	6,2	15	280	200	39	450	0
51	32	F	38,95	0	1	1	0	1	115	6	23	205	144	45	77	0
52	50	F	35,3	1	0	0	1	1	415	14,5	12	147	63	44	201	0
53	34	F	32,76	0	0	0	0	0	88	5,3	31	154	95	29	148	0
54	23	F	42,19	0	0	0	1	0	89	5,3	29	199	99	59	203	0
55	24	M	40,9	0	0	0	1	0	92	5,4	87	167	84	33	250	0
56	37	F	38,74	0	0	1	0	0	102	5,9	17	190	102	67	105	0
57	46	M	38,83	1	1	0	1	1	88	5,4	15	133	51	43	195	1,2
58	29	F	38,46	0	0	0	0	0	78	5	9,5	186	115	45	130	0
59	32	F	36,21	0	0	0	1	0	96	5,6	35	184	88	38	292	0
60	37	F	48,49	1	0	1	1	0	310	10,5	16,83	141	48	34	293	0
61	33	M	43,17	0	0	0	0	0	89	nd	20	190	113	46	149	0
62	25	F	38,45	0	0	0	0	0	91	5,5	10	163	95	54	70	0
63	37	F	42,53	0	0	0	1	1	93	5,4	40	210	138	39	161	0
64	36	F	38,93	0	0	0	0	0	91	5,8	8,2	176	86	61	146	0
65	33	M	40,27	0	0	0	1	0	91	6,1	24,3	191	120	37	172	0

66	25	F	39,66	0	0	0	0	0	91	5,2	12	194	111	53	146	0
67	32	F	37,04	0	0	0	0	0	76	5,6	nd	148	86	40	106	0
68	36	F	39,21	1	0	1	1	1	128	8,9	14,9	207	97	53	282	0
69	32	F	36,26	0	0	1	0	0	114	6,4	24	153	75	51	135	0
70	31	M	38,91	0	0	0	0	1	94	5,1	13	217	154	47	79	0
71	38	F	41,87	0	0	0	0	1	87	5,5	13	205	131	49	122	0
72	49	F	35,11	1	0	1	1	1	199	9,2	18	240	146	45	244	0
73	53	F	37,8	1	0	1	1	1	143	7,3	29	290	180	53	285	0
74	28	F	35,63	0	0	0	0	0	85	5,2	nd	121	66	48	34	0
75	31	F	37,89	0	0	1	1	0	85	5,8	36	161	34	60	331	0
76	22	M	44,7	1	0	0	0	0	77	6,9	34	178	105	35	138	0
77	39	F	37,89	1	0	1	0	1	132	6,6	14,6	274	191	58	123	0
78	33	M	55,02	0	0	1	1	1	80	5,4	47,9	284	nd	44	467	0
79	48	F	44,99	0	0	1	0	0	90	5,3	nd	161	93	42	126	33
80	27	F	38,96	0	0	0	0	0	83	5,5	14,4	154	59	76	95	0
81	44	F	35,8	0	0	0	1	0	79	5,3	18	182	73	49	300	0
82	41	F	41,81	0	0	0	0	1	93	5,9	2	209	125	72	58	0
83	25	M	52,73	0	0	0	0	0	98	nd	39	164	88	46	146	0
84	39	F	39,63	0	1	1	1	0	96	5,7	7,4	186	116	40	151	0
85	26	M	37,77	0	0	0	1	1	84	5	14	215	114	57	217	0
86	41	F	47,38	1	0	1	0	1	267	11,8	36	201	141	39	107	0
87	21	F	37,34	0	0	0	0	1	94	nd	8,7	168	97	37	nd	1,7
88	27	F	39,9	0	0	0	0	0	86	4,9	34	138	79	37	106	0
89	38	F	44,06	0	0	0	1	0	95	5,1	24,5	217	118	41	288	0
90	29	F	41,51	0	0	0	0	0	70	nd	11	143	80	52	55	0
91	43	F	43,82	0	0	1	0	1	101	6,3	60	284	181	73	149	0
92	44	F	41,67	1	0	1	1	0	111	6,4	41	167	102	42	116	0
93	44	F	37,25	0	0	1	1	1	104	6,2	6	201	98	56	233	0
94	31	M	45,5	0	0	0	0	0	111	6,4	34	177	nd	45	92	0
95	34	M	38,64	0	1	0	1	1	98	5,3	23	316	218	48	252	0
96	27	F	40,4	0	0	0	0	0	77	5,9	13	193	112	65	79	0
97	37	F	36,89	0	0	0	1	1	97	5,9	22	237	156	48	159	0
98	46	M	39,26	0	0	1	1	1	98	6,4	22	166	83	50	166	0
99	28	M	37,51	0	0	1	0	1	95	5,9	6,3	276	183	69	119	0
100	37	F	37,72	0	0	0	0	1	85	5,4	10	252	173	65	66	0
101	42	F	38,28	0	0	1	1	1	102	6	36	201	120	43	190	0
102	56	M	35,49	1	0	1	1	0	101	5,9	25	158	81	45	159	38
103	37	F	41,8	1	0	0	1	1	143	6,3	14	220	146	47	183	0
104	27	F	38,51	0	0	1	0	0	81	5,3	9,2	163	79	50,9	143	0
105	28	F	36,49	0	0	0	0	0	78	5,5	9,9	194	134	35	122	0
106	30	F	42,05	0	0	0	1	0	86	5,5	18	185	109	41	174	0
107	34	F	35,08	0	0	0	0	0	93	4,1	4,4	172	97	48	133	0
108	59	F	36,85	1	0	1	1	1	255	10,5	39	202	94	52	276	0
109	33	M	42,27	0	0	0	0	0	94	5,4	33	178	11	45	109	1,8
110	34	M	51,73	0	0	1	1	1	nd	5,6	7,6	224	137	40	232	0
111	33	M	43	0	0	0	0	0	77	6,2	16	182	112	52	89	0
112	25	F	36,8	0	0	0	0	0	89	5,5	nd	191	124	42	122	0
113	38	F	37,2	0	0	1	0	1	96	5,9	27	222	142	50	147	0
114	53	F	36,3	0	0	1	1	1	98	5,9	7,5	226	150	nd	186	1,2
115	38	F	39,1	0	0	1	0	0	87	5,6	20	169	97	59	64	0
116	45	F	41,64	0	1	1	0	1	93	6	18,4	245	158	58	143	0
117	39	M	32,01	1	0	0	1	1	140	8,1	15	223	154	35	170	0
118	35	M	39,58	0	0	1	1	1	88	5,6	35	235	153	37	223	0
119	38	F	36,74	0	0	1	0	0	97	6	8	188	115	83	97	0
120	38	F	44,95	0	0	1	0	0	80	5,8	15	179	107	49	112	0
121	39	F	37,72	0	0	0	1	1	85	5,1	16	202	93	49	299	0
122	40	F	43,36	0	0	1	1	1	101	5,6	12	222	112	51	291	0
123	39	F	35,2	0	0	1	0	1	93	4,7	8	232	159	48	122	0
124	45	F	43,5	1	0	1	0	0	63	6,7	18,7	189	129	52	138	0
125	31	F	37,58	1	0	0	0	1	150	6,1	123	273	203	42	138	0
126	19	F	37,88	0	0	0	0	0	80	5,3	14,5	136	65	52	95	0
127	21	F	40,16	0	0	0	0	0	98	5,7	24	195	122	43	148	0
128	28	F	40,27	0	0	1	1	1	72	5,6	24	251	143	72	178	0
129	26	F	43,51	1	0	0	0	1	81	6,5	12,6	231	161	53	84	0,66
130	41	M	38,92	0	0	0	0	0	116	5,9	26	182	117	43	107	0
131	24	M	39,09	0	0	0	0	0	82	5,3	27	128	75	41	59	0
132	45	F	36,57	1	0	1	1	0	152	6,2	26	192	112	49	155	0
133	24	F	42,21	0	0	0	0	1	nd	5,3	nd	227	161	50	76	0
134	58	F	37,65	0	0	1	0	1	109	5,7	8,6	231	154	49	139	0
135	57	M	45,76	0	0	1	0	0	107	6,4	21	195	107	64	117	0
136	35	F	47,25	0	0	1	1	1	93	5	49	211	138	38	174	0

137	21	F	41,8	0	0	0	0	0	80	5,1	35	157	99	43	72	0
138	31	F	36,16	0	0	1	0	1	99	4,9	12,8	205	140	38	129	0
139	30	F	42,52	0	0	0	0	0	99	5,7	26	194	126	45	111	0
140	50	F	49,34	0	0	0	0	1	91	5,4	16,4	220	140	50	147	10
141	57	F	43,98	1	0	1	0	1	142	6	nd	235	141	66	142	8,8
142	30	F	42,44	0	0	0	0	0	96	5,4	16	177	111	39	132	0
143	31	M	36,9	0	0	1	0	0	91	4,9	18	180	124	31	125	0
144	52	F	35	0	0	1	1	1	109	5,2	14,7	265	182	42	204	0
145	39	M	45,18	0	1	1	1	0	85	5,4	30	172	114	26	163	0
146	35	F	44	0	0	1	0	0	88	5,9	26	200	134	45	102	0
147	53	M	34,9	0	0	1	1	1	106	6,2	98	234	127	46	302	400
148	21	F	37,32	0	0	0	1	1	92	5,1	15	201	120	41	200	0
149	36	F	37,11	0	0	0	1	1	98	5	18	265	186	49	150	0
150	28	F	40,12	0	0	0	0	1	99	5,2	15,1	227	150	51	128	0
151	40	F	36,26	0	0	1	1	1	79	5,9	14	263	87	48	921	0
152	33	M	44,38	0	0	0	1	1	98	5,5	26	200	118	45	185	0
153	25	F	39,76	1	0	0	1	1	92	8,02	9,4	208	31	147	150	0,8
154	31	M	42,45	0	0	0	0	0	94	4,74	12,3	159	98	41	96	0
155	38	F	53,91	1	1	1	1	0	129	7,2	27,8	197	105	31	304	0
156	23	F	35,38	0	0	0	0	0	89	5,3	28	180	81	55	70	0
157	37	F	39,56	0	0	1	0	1	101	6	nd	171	108	48	74	1,2
158	48	M	43,91	0	0	1	0	0	101	6,4	20	148	84	42	110	0
159	28	F	40,16	0	0	0	0	0	75	5,1	11,4	178	103	59	nd	0
160	30	F	40,68	0	0	0	1	1	112	6	21,1	201	114	43	232	0
161	28	F	40,76	0	0	0	0	1	89	5,07	48	227	164	37	130	1
162	21	M	39,69	0	0	1	1	0	91	5,6	55	199	130	31	189	0
163	29	F	41,91	0	0	0	1	1	77	6,4	22	219	120	48	256	0
164	43	M	40,26	0	0	1	0	0	79	5	9,7	157	88	39	147	71
165	49	M	44,41	1	0	1	0	1	88	5,8	45	186	118	47	103	21,4
166	31	F	42,61	0	1	0	1	1	86	6	18	219	139	31	245	0
167	44	M	41,67	0	0	1	1	1	92	5,8	23	223	124	46	262	6,4
168	22	F	38,2	0	0	0	1	1	80	6	16	203	90	72	201	0
169	25	F	41,09	0	1	0	0	1	8,2	5,5	nd	221	139	66	79	0
170	50	M	37,4	1	0	1	1	0	161	8,5	61	140	65	29	226	0
171	22	F	40,61	0	0	0	1	1	85	5,2	19	204	109	60	172	0
172	23	M	40,31	0	0	1	1	1	88	5,7	5,9	207	101	43	316	0
173	26	F	40,25	0	0	0	0	1	87	5,7	9,6	245	172	49	119	0
174	36	F	36,85	0	0	1	0	1	91	4,5	10	221	150	54	82	0
175	30	M	42,92	0	0	1	0	0	92	5,2	nd	nd	nd	nd	nd	0
176	45	F	41,24	0	0	0	0	0	101	5,6	16	175	100	48	136	0
177	31	F	38,58	0	0	0	1	1	85	5,2	39	233	163	36	170	0
178	51	F	38,16	0	0	1	1	1	110	5,7	41	205	104	43	289	0
179	29	M	52,17	0	0	1	1	0	116	6,3	57	175	77	44	270	0
180	48	F	45,79	0	0	1	1	1	117	5,7	9,6	408	307	71	152	57
181	40	F	41,74	0	0	0	0	1	91	5,9	8,2	224	155	52	85	0
182	42	M	36,93	1	0	0	1	0	114	6,8	nd	199	130	39	152	0
183	54	F	45,34	1	0	1	1	1	129	6,7	22,1	209	96	45	356	4
184	33	M	39,74	0	0	0	1	1	93	6	27	203	155	34	202	0
185	24	F	35,55	0	0	0	0	1	81	5,2	13	176	102	57	85	0
186	19	F	55,4	0	0	0	0	0	77	5,4	44	152	96	41	75	0
187	30	F	39,3	0	0	0	0	1	93	5,5	5,4	230	149	55	130	0
188	55	F	48,87	1	0	1	1	1	198	9	29	241	142	38	296	9,7
189	28	F	37,04	0	0	1	0	0	99	5,8	49	199	120	58	103	0
190	26	F	45,91	0	0	1	0	0	87	5	28	186	122	42	108	0
191	38	F	35,25	0	0	1	1	1	96	5,8	29	208	126	39	208	0
192	40	M	38,98	1	0	0	1	1	97	6,8	13	213	131		195	3,9
193	45	F	35,38	0	0	1	0	1	99	5,8	54	217	149	46	109	0
194	49	F	47,87	0	0	1	1	1	105	5,3	9,88	261	167	34	296	0
195	38	F	39,3	0	0	0	0	0	90	nd	35	172	nd	60	148	0
196	36	M	59,43	0	0	1	0	0	99	6,2	nd	138	74	50	67	0
197	32	F	41,49	0	0	0	0	1	81	5,5	13	241	160	53	139	0
198	33	F	41,12	0	0	0	1	0	69	nd	nd	198	119	47	159	0
199	47	F	40,65	0	0	1	1	0	116	5,9	62	154	85	36	161	0
200	27	F	44,95	0	0	1	0	1	118	6,1	113	210	138	52	99	0
201	40	F	37,64	0	0	0	0	1	89	5,8	30	203	140	50	67	0
202	37	F	40,53	0	0	0	0	1	101	5,6	22	285	203	53	149	0
203	33	F	38,8	0	1	1	0	1	85	5,2	8,5	205	135	52	87	0

IMC: Índice de Massa Corpórea DM: Diabetes mellitus tipo 2 Tabag: tabagismo HAS: Hipertensão arterial sistêmica HiperCol: hipercolesterolemia Hipertg: hipertrigliceridemia GJ: glicemia de jejum Hb glic: hemoglobina glicada Col: colesterol LDL: colesterol LDL HDL: colesterol HDL Tg: triglicerídeos Escore Ca: escore de cálcio de artérias coronárias nd: não disponível

ANEXO 3 – ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

Prevalence of Altered Coronary Artery Calcium Scores Before Bariatric Surgery

Introduction

More than one-third (35.7%) of US adults are obese (1). Obesity carries a high risk of comorbidities, including type 2 diabetes, systemic arterial hypertension, and dyslipidemia. These are traditional risk factors for cardiovascular diseases, particularly for coronary heart disease (CHD) (2). Evidence-based guidelines recommend that physicians assess their patients' baseline CHD risk and focus on primary preventative interventions (3).

Although coronary risk stratification is widely recommended, prediction models based on CHD risk factors are limited in their ability to discriminate individuals who will or will not develop CHD, leaving a large proportion of patients classifiable as having “intermediate” risk (4). This category includes individuals with one or more risk factors that exceed desirable levels, including obesity (5).

Given this uncertainty, recent guidelines have highlighted the potential use of anatomically based CHD assessment to refine this risk prediction (6,7). One such approach uses computed tomography (CT) to detect coronary artery calcium (CAC). The finding of CAC is related to an increased risk of incident CHD (8) and is a proven objective, cost-effective, and independent prognostic tool in predicting this risk (7,9).

Obesity, especially visceral adiposity, has been associated with abnormally high CAC scores (10) and CAC progression (11). However, little is known about CAC results in the specific population of severely obese individuals for whom

bariatric surgery is indicated. Therefore, the aims of the present study were to assess the prevalence of abnormally high CAC scores in the preoperative bariatric surgery setting and establish risk predictors for higher scores.

Methods

This study was carried out at the Universidade Federal de Pernambuco in Brazil and included all eligible patients who were referred for bariatric surgery from March 2012 to July 2013. A total of 202 patients met the following inclusion criteria: (i) body mass index (BMI) of ≥ 40 or ≥ 35 kg/m² and one or more severe comorbidities according to the National Institutes of Health guidelines for bariatric surgery (12) and (ii) the absence of known coronary artery disease at the beginning of the study, including angina, myocardial infarction, and coronary revascularization. All patients gave their informed consent before participating in the present study. The institutional ethics committee approved the study.

All study participants underwent questioning by a physician regarding the presence of any of the traditional risk factors, including a history of hypertension, type 2 diabetes mellitus, hypercholesterolemia, current medications, and current smoking. Fasting blood samples were collected to measure the levels of total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, serum glucose, hemoglobin A1C, insulin, and C peptide. Anthropometric measurements including height and weight were also collected, and BMI was calculated as weight/height² (kg/m²).

Hypertension was defined as the current use of antihypertensive medication or known and untreated hypertension. Diabetes was defined as a fasting blood glucose level of ≥ 126 mg/dL, a hemoglobin A1C level of $\geq 6.5\%$, or the use of antidiabetic

medications. Hypercholesterolemia was defined as a total cholesterol level of >200 mg/dL or the current use of lipid-lowering therapy. Hypertriglyceridemia was defined as a triglyceride level of >150 mg/dL. Cigarette smoking was considered to be present if the patient was a smoker at the time of the survey.

All patients underwent CAC scoring with a 128-slice multidetector CT scanner (Siemens Somatom Definition AS, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). Forty-eight contiguous CT slices were obtained at 3-mm intervals beginning 1 cm below the carina and progressing caudally to include the entire coronary tree. The image acquisition was triggered to 60% to 80% of the electrocardiographic R–R interval. Scans were interpreted by an experienced radiologist using the Agatston scoring method (13). A focus of CAC was defined as the presence of three or more contiguous pixels with >130 Hounsfield units. The total CAC score was calculated as the sum of the individual scores of the four major epicardial coronary arteries. A scan was considered positive for CAC when the total CAC score was >0 .

Baseline characteristics in terms of the presence of CAC were computed as means or percents, and differences were tested using *t* tests or chi-square statistics, respectively. Multiple logistic regression after adjustment of univariate variables was conducted for age, sex, and hypercholesterolemia. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were approximated. All statistical analyses were performed with a statistical software package (SPSS 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL), and a *p* value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Among the 202 total patients, 152 (75.2%) were female, and the mean age of the population was 36.3 years. The mean BMI was 40.5 kg/m². Hypertension, type 2 diabetes mellitus, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and current smoking were present in 98 (48.5%), 40 (19.8%), 109 (54.0%), 89 (44.1%), and 13 (6.4%) patients, respectively (Table 1).

CAC was present in 14.4% (n = 29) of the overall population (26% of male and 10.5% of female patients). The mean age of the patients with detectable CAC was 46.8 years.

Univariate analyses were performed to identify factors that affect the presence of CAC. The presence of CAC was associated with male sex, age, diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia (all $p < 0.001$) (Table 2).

Multivariate analysis was then performed including variables that reached statistical significance in the univariate analyses. The presence of CAC was associated with male sex (OR, 4.17; 95% CI, 1.52–11.47; $p = 0.006$), older age (OR, 1.11; 95% CI, 1.06–1.17; $p = 0.001$), and hypercholesterolemia (OR, 6.21; 95% CI, 1.81–21.29; $p = 0.004$) (Table 3).

Discussion

CAC represents a measure of the overall cardiac plaque burden (14) and is a proven independent predictor of cardiovascular events (8,9). Previous studies have demonstrated an association between obesity and the presence of CAC. In the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), Burke et al. demonstrated that obesity was associated with a 1.2-fold greater prevalence of CAC (15). However, there was a lack

of data regarding the CAC score in a specific population of preoperative severely obese patients undergoing bariatric surgery.

The present study showed a prevalence of altered CAC scores in our population of 14.4%, 26% of males and 10.5% of females. Taylor et al. reported abnormally high CAC scores in 22.4% of men and 7.9% of women in the Prospective Army Coronary Calcium Project (PACC), which analyzed 2000 participants with a mean age of 43 years (9). Tota-Marahaj et al. reported a prevalence of abnormally high CAC scores in 7.5% of their study subgroup, which had a mean age of 40 years (16). Considering that our study population had a lower mean age than that of other studies (36.3 years) and we still found a higher prevalence of abnormal CAC scores than that found in studies of nonobese subjects, we can assume that severe obesity is an important contributor to vascular calcification.

Our results also showed that age and male sex are associated with the presence of CAC. Several previous studies have reported that older age is a main risk factor of higher CAC scores (16–18). McClelland et al. reported that the relationship between the probability of any detectable calcium and age is linear (17). The prevalence of CAC was higher in male patients, with 4-fold greater risk of a CAC score of >0 . This finding is also compatible with those of previous studies (9,17,19).

Type 2 diabetes mellitus and hypertension were associated with high CAC scores in our study. Both are known traditional risk factors and have been associated with the presence of CAC in previous reports (18–20). Hypercholesterolemia was the strongest single variable associated with high CAC scores. The presence of hypercholesterolemia was associated with a 6-fold risk of having CAC. This finding can be understood in view of the fact that obese patients have an increased concentration of small, dense LDL particles. These LDL particles are more prone to

oxidation and can move through endothelial fenestrations and enter the subendothelial space, where inflammation and transformation into plaque can occur (21).

The lack of a significant difference in CAC scores between smokers and nonsmokers, a finding that is in disagreement with previous studies (19,22), could be due to the low prevalence of smoking in our population. A larger sample size would be required to identify a statistically significant difference.

The results of our study should be interpreted in the context of several limitations. First, it was a cross-sectional study and thus did not provide outcome data for the included patients. Second, some variables were measured while others were self-reported, and the potential of under-reporting might be considered. Finally, the patients were self-referred subjects; this may have caused bias because the study population may not represent the whole population of severely obese patients, who, in many developed countries, do not have access to medical treatment for obesity and its consequences. However, this study provides valuable information regarding CAC scores in severely obese patients, which may help physicians to encourage patients to achieve changes in modifiable risk factors and thus prevent, or at least delay, coronary artery calcification.

References

1. National Center for Health Statistics. Available from: <http://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html> Accessed 20 October 2103
2. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000 Apr 6;404(6778):635–43.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholest. *JAMA*. 2001;(285):2486–97.
4. Diverse Populations Collaborative Group. Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? *Heart* 2002 Sep;88(3):222–8.
5. Greenland P, Smith SC, Grundy SM. Improving Coronary Heart Disease Risk Assessment in Asymptomatic People: Role of Traditional Risk Factors and Noninvasive Cardiovascular Tests. *Circulation* 2001 Oct 9;104(15):1863–7.
6. Greenland P, Alpert JS, Beller G a, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad Z a, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010 Dec 14;56(25):e50–103.
7. Greenland P, Labree L, Azen SP, Doherty TM. Coronary Artery Calcium score combined with Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. *JAMA*. 2004;291(2).
8. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N. Engl. J. Med.* 2008 Mar 27;358(13):1336–45.
9. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005 Sep ;46(5):807–14.

10. Ho JS, Cannaday JJ, Barlow CE, Willis B, Haskell WL, Fitzgerald SJ. Comparative Relation of General , Central , and Visceral Adiposity Measures for Coronary Artery Calcium in Subjects Without Previous Coronary Events. *Am. J. Cardiol.*; 2009;104(7):943–6.
11. Kramer CK, von Mühlen D, Gross JL, Barrett-Connor E. A prospective study of abdominal obesity and coronary artery calcium progression in older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*. 2009 Dec;94(12):5039–44.
12. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992;((2 Suppl)):615S–619S.
13. Agatston AS, Janowitz FWR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15(4):827-32.
14. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2006 Oct 17;114(16):1761-91.
15. Burke GL, Bertoni AG, Shea S, Tracy R, Watson KE, Blumenthal RS, Chung H CM. The Impact of Obesity on Cardiovascular Disease Risk Factors and Subclinical Vascular Disease. *Arch. Intern. Med.* 2008;168(9):928–35.
16. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, Rivera JJ, Henry TS, Choi E-K, Chang S-A, et al. Differences in coronary plaque composition with aging measured by coronary computed tomography angiography. *Int. J. Cardiol* 2012 Jul 12;158(2):240–5.
17. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal R a. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006 Jan 3;113(1):30–7.
18. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(18):1860–70.

19. Loria CM, Liu K, Lewis CE, Hulley SB, Sidney S, Schreiner PJ, et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(20):2013–20.
20. Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, Lipton RB, Daviglius M, Garside DB, et al. The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41(6):1008–12.
21. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006 Dec 14;444(7121):875–80.
22. Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, Greenland P, Kronmal R a, Kondos GT, et al. Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. Heart J.* 2009;158(4):554–61.

Table 1. Demographic and biochemical characteristics of participants

Variables	N = 202
Age (yrs, mean \pm SD)	36,3 \pm 10,3
Female sex, <i>n</i> (%)	152 (75,2%)
BMI (kg/m ² , mean \pm SD)	40,5 \pm 4,3
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	40 (19,8%)
Hypertension, <i>n</i> (%)	98 (48,5%)
Current smoker, <i>n</i> (%)	13 (6,4%)
Hypertriglyceridemia, <i>n</i> (%)	89 (44,1%)
Hypercholesterolemia, <i>n</i> (%)	109 (54,0%)

SD, standard deviation

Table 2. Univariate analysis of variables influencing the presence of CAC

Variables	CAC		P value
	0 (n= 173)	>0 (n = 29)	
Male	37 (21,4%)	13 (44,8%)	0,007
Mean Age (SD)	34,3 (8,9)	46,8 (11,9)	< 0,001
Mean BMI (SD)	40,4 (4,4)	41,2 (3,8)	0,358
Diabetes	27 (15,6%)	13 (44,8%)	< 0,001
Hypertension	77 (44,5%)	21 (72,4%)	0,005
Current smoking	11 (6,4%)	2 (6,9%)	> 0,999
Hypertriglyceridemia	76 (43,9%)	13 (44,8%)	0,928
Hypercholesterolemia	84 (48,6%)	25 (86,2%)	< 0,001

CAC, coronary artery calcification; BMI, body mass index; SD, standard deviation

Table 3. Multivariate analysis of presence of CAC

Parameter	OR	95% CI	P value
Age	1,11	1,06 – 1,17	0,001
Male gender	4,17	1,52 – 11,47	0,006
Hypercholesterolemia	6,21	1,81 – 21,29	0,004

CAC, coronary artery calcification; OR, odds ratio; CI, confidence interval