

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**OBESIDADE GERAL, OBESIDADE CENTRAL E GRAVIDADE DA  
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

Vanessa Zen

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Costa Fuchs

Porto Alegre, fevereiro de 2010

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**OBESIDADE GERAL, OBESIDADE CENTRAL E A GRAVIDADE DA  
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

Vanessa Zen

**Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Costa Fuchs**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, fevereiro de 2010

**Z54o** Zen, Vanessa

Obesidade geral, obesidade central e a gravidade da doença arterial coronariana / Vanessa Zen ; orient. Sandra Costa Fuchs. – 2010.  
113 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Obesidade 2. Relação cintura-quadril 3. Doença da artéria coronariana 4. Coronariopatias 5. Epidemiologia I. Fuchs, Sandra Cristina Pereira Costa II. Título.

NLM: WG 113

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## **BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares**

**Prof. Dr. Miguel Gus, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Leila Beltrami Moreira, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, pela oportunidade, e a Banca Examinadora, composta por: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, Prof. Dr. Miguel Gus, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Leila Beltrami Moreira, por terem aceito participar e pelas contribuições ao meu aprendizado.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de Mestrado.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Sandra Costa Fuchs, pelo aprendizado, dedicação e compreensão, fundamentais para minha formação e crescimento deste trabalho.

Aos colaboradores do Estudo EROS, que contribuíram de forma importante para a realização dessa Dissertação, realizando os exames e interpretando os resultados, Prof. Jorge Pinto Ribeiro, Dr. Marco Vugman Wainstein, Prof. Alcides José Zago, Dr. Alexandre do Canto Zago, Dr. Sandro Cadaval Gonçalves e Dr. Rodrigo Vugman Wainstein; aos alunos de iniciação científica que realizaram a coleta dos dados de forma dedicada: Márcio, Fernando, Paulo, Natan, Ana Luiza, Isadora, Karina; aos colegas Charles E. Riedner e Daniela Massierer, alunos de pós-graduação, que executaram o projeto em parceria e com companheirismo e, finalmente, ao Prof. Flávio D. Fuchs que apoiou a realização desse projeto no Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e frente ao CNPq.

À minha mãe, Cloé, meu pai, Rodovi e meu irmão, Micael, pelo apoio e suporte ao meu crescimento.

Ao meu namorado, Dudu, por ser essencial, pelo exemplo, paciência, por tudo.

Aos meus amigos, pelo incentivo de sempre. Em especial à Cíntia, sempre presente e fundamental. Aos colegas e amigos do Cardiolab, por compartilhar tantos momentos e aprendizado.

## SUMÁRIO

Resumo.....	7
SUMMARY.....	9
APRESENTAÇÃO.....	11
REVISÃO DA LITERATURA.....	12
1. Doença arterial coronariana: prevalência e fatores de risco.....	12
2. Detecção de doença arterial coronariana através de cineangiocoronariografia: características do método, diagnóstico de anormalidade, potencial para vieses.....	15
3. Associação entre obesidade e doença arterial coronariana.....	23
3.1. Evolução da epidemia de obesidade.....	23
3.2. Obesidade geral e central como determinantes de doença arterial coronariana.....	25
3.3. Aferição de obesidade geral e critérios de anormalidade.....	37
3.4. Aferição de obesidade central e critérios de anormalidade.....	39
3.5. Determinantes independentes de doença arterial coronariana: o papel da obesidade.....	40
JUSTIFICATIVA.....	43
OBJETIVOS.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
ARTIGO.....	62
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	89
ANEXOS.....	90

- Anexo A: Projeto de Pesquisa.....	90
- Anexo B: Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa.....	112

## RESUMO

**Resumo:** Doença cardiovascular (DCV) está entre as principais causas de morbimortalidade e obesidade é um de seus fatores de risco. O melhor prognóstico de pacientes obesos gerou um paradoxo e a investigação de outros indicadores de obesidade como preditores de doença arterial coronariana (DAC). A associação de razão cintura-quadril e circunferência da cintura, marcadores de obesidade central, com doença coronariana determinada angiograficamente ainda não respondeu essa questão adequadamente. Além disso, a associação com circunferência do pescoço, marcador de obesidade visceral, não foi avaliada. Nesse estudo, avaliou-se a associação de obesidade – central, visceral e geral - com gravidade e extensão da doença coronariana.

**Métodos e Resultados:** Estudo caso-controle foi conduzido em 376 pacientes, com 40 anos ou mais, com doença coronariana crônica, submetidos à cineangiocoronariografia eletiva. Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência cintura, razão cintura-quadril (RCQ) e circunferência do pescoço foram aferidos. Doença coronariana significativa foi definida na presença de pelo menos 50% de estenose coronariana em um dos vasos epicárdicos (casos). Controles foram selecionados entre aqueles sem doença coronariana significativa. Foram identificados 155 casos e 221 controles e calculada odds ratio e IC 95%, com e sem controle para fatores de confusão. Houve predomínio de homens entre os casos, assim como idade entre 50-59 e mais de 70 anos. Razão cintura-quadril foi o principal preditor independente de DAC, seguido de circunferência do pescoço. Razão cintura-quadril associou-se fortemente com DAC nas análises univariada (OR= 3,7; IC 95%1,4-10,1 p=0,02) e o efeito tornou-se mais evidente na multivariada (OR= 4,0 IC 95% 1,3-12,1 p=0,03). Circunferência do pescoço só tornou-se significativamente associada no modelo multivariado (OR= 2,4 IC 95% 1,1-5,3 p= 0,04), assim como a categoria de obesidade do índice de massa corporal.



**Conclusões:** Obesidade central, determinada por RCQ, é fator de risco independente para doença coronariana significativa, assim como circunferência do pescoço.

**Palavras-chaves:** obesidade, obesidade central, razão cintura-quadril, doença arterial coronariana, cineangiografia.

## SUMMARY

**Introduction:** Cardiovascular Disease is one of the main causes of morbimortality while the obesity is one of its risk factors. The best prognosis of obese patients has led to a paradox and the investigation of other obesity indicators as the coronary artery disease predictors (CAD). The association of waist-hip ratio and waist circumference, which are markers of central obesity with angiographically determined coronary disease has not yet answered that question adequately. In addition to that, the association with neck circumference as a marker of visceral obesity has not been evaluated. In this study, we have evaluated the association of central, visceral and general obesity with severity and extent of coronary artery disease.

**Methods and Results:** A case-control study was conducted in 376 patients, aged 40 years or more, with chronic coronary disease, undergoing the elective cineangiography. Body Mass Index (BMI), waist circumference, waist-hip ratio (WHR), and neck circumference have been measured. Significant coronary disease was defined in the presence of at least 50% of coronary stenosis in one of the epicardial vessels or their branches, with diameter greater than three mm (cases). Controls have been selected among those without significant coronary disease. At the enrolment, 155 cases and 221 controls were identified. Odds ratios and the confidence intervals of 95% (95%CI) were calculated in the crude and multivariate analysis. There was a predominance of men in the cases, as well as aged 50-59 and over 70 years. The WHR was the main independent predictor of CAD, followed by the neck circumference. The waist-hip ratio was strongly associated with CAD in univariate analysis (OR= 3.7; 95%CI 1.4-10.1; P=0.02) and the effect became more evident controlling for confounding factors (OR = 4.0 95%CI 1.3-12.1; P=0.03). The neck circumference became significantly associated with CAD in the multivariate model (OR = 2.4 95% CI 1.1-5.3; P = 0.04), as well as obesity, in the category of BMI.

**Conclusions:** Central obesity, as determined by WHR, was an independent risk factor for significant coronary disease, as well as the neck circumference.

**Keywords:** obesity, central obesity, waist-hip ratio, coronary artery disease, cineangiography.

## **APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada: “Obesidade geral, obesidade central e a gravidade da doença arterial coronariana”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 11 de fevereiro de 2010. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.
4. Anexos
  - 4.1. Anexo A: Projeto de Pesquisa
  - 4.2. Anexo B: Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Doença arterial coronariana: prevalência e fatores de risco

Doença cardiovascular está entre as principais causas de morbimortalidade em diferentes países (Murray e Lopez, 1996). Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2004, 32% de todas as mortes em mulheres e 27% em homens foi causada por doença cardiovascular, sendo cardiopatia isquêmica a principal causa, responsável por 7,2 milhões de mortes (12,2% do total). A projeção para 2030 é que as mortes por DCV passem de 17,1 milhões, em 2004, para 23,4 milhões, em 2030 (WHO, 2008). Estima-se que esse aumento na mortalidade por cardiopatia isquêmica seja maior em países em desenvolvimento (120% em mulheres e 137% em homens) do que em países desenvolvidos (29% e 48%, respectivamente). Mudanças no estilo de vida associados ao crescimento econômico e urbanização, níveis de fatores de risco, reduções na morbimortalidade por doenças transmissíveis e na mortalidade no parto, sugerem que 80% da carga global de doença cardiovascular ocorrerá em países em desenvolvimento (Lopez *et al*, 2006; Gaziano, 2005). No Brasil, em 2002, doença cardiovascular foi responsável por 10,3% das internações através do Sistema Único de Saúde, totalizando 1.216.394 hospitalizações. Cardiopatia isquêmica, especificamente, foi responsável pela realização de aproximadamente 30.666 angioplastias coronarianas com implante de endopróteses coronarianas

(*stents*) e 19.909 cirurgias de revascularização do miocárdio, gerando custo de 281 milhões de Reais (Araújo e Ferraz, 2005).

Os fatores de risco para doença coronariana são bem conhecidos e têm sido investigados há muitos anos (Kannel *et al*, 1986; Casteli, 1984; McNeill *et al*, 2005). Análise agregada de três estudos com grande número de participantes e seguimento de 21 a 30 anos (Greenland *et al*, 2003), arrolados no *Chicago Heart Association Detection Project in Industry* (Stamler *et al*, 1993), *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (Smith *et al*, 1978) e *Framingham Heart Study* (Margolis *et al*, 1974), com dados originalmente publicados em meados da década de 70 e 90, detectou que 87% a 100% dos pacientes com doença arterial fatal tinham pelo menos um fator de risco.

Análise de mais de 122.000 participantes de 14 ensaios clínicos randomizados internacionais, conduzidos na década de 90, verificou que 80% a 90% dos pacientes com doença arterial coronariana apresentavam fatores de risco convencionais – tabagismo, hipertensão, dislipidemia e diabetes (Khot *et al*, 2003).

O estudo INTERHEART (*a global study of risk factors for acute myocardial infarction*), estudo caso-controle, ampliou a investigação de fatores de risco para infarto agudo do miocárdio para 52 países. (Yusuf *et al*, 2004)– O estudo INTERHEART detectou razão ApoB/ApoA1 elevada, tabagismo, história de hipertensão arterial, diabetes mellitus, razão cintura-quadril aumentada e presença de cinco fatores psicossociais como fatores de risco para infarto agudo do miocárdio, e consumo diário de frutas e vegetais, consumo de bebidas alcoólicas três vezes ou mais na semana e atividade física moderada ou vigorosa quatro

horas ou mais por semana como fatores protetores, sendo responsáveis por 90% dos casos de infarto agudo do miocárdio, nos homens, e 94%, nas mulheres. A análise do estudo INTERHEART para países da América Latina, arrolando participantes de Argentina, Brasil, Colômbia, Chile, Guatemala e México, confirmou os achados anteriores com risco atribuível à população de 88% (Lanas *et al*, 2007).

O estudo AFIRMAR (*Acute Myocardial Infarction Risk Factor Assessment in Brazil*) caracterizou tabagismo, diabetes, razão cintura-quadril, história familiar de doença arterial coronariana, LDL-colesterol e hipertensão arterial como os principais fatores de risco para infarto agudo do miocárdio na população brasileira (Piegas *et al*, 2003). Estudo de coorte, realizado em Porto Alegre, incluindo mais de 1000 participantes já havia mostrado que pressão arterial sistólica e consumo abusivo de bebidas alcoólicas estavam associados, independentemente, com mortalidade por doença cardiovascular (Moraes *et al*, 2003). Em Porto Alegre, um estudo realizado por Fuchs e colaboradores, mostrou que mulheres expostas a quatro ou cinco fatores de risco agregados tinham cerca de sete vezes mais chance de apresentar doença cardiovascular, do que aquelas com um ou nenhum fator de risco (Fuchs *et al*, 2008).

Em 2009, estudo realizado na população australiana verificou que tabagismo, obesidade central, medida pela razão cintura-quadril, e razão colesterol total-HDL foram preditores de mortalidade por doença arterial coronariana e, juntamente com a pressão arterial sistólica foram fortes preditores de morte por doença cardiovascular (Dhaliwal e Welborn, 2009a).

## **2. Detecção de doença arterial coronariana através de cineangiocoronariografia: características do método, diagnóstico de anormalidade, potencial para vieses.**

Cineangiocoronariografia é um dos métodos de escolha para diagnóstico de cardiopatia isquêmica, viabilizando a caracterização anatômica, funcional e prognóstica através de angiografia quantitativa digital. Em pacientes sintomáticos, com provas funcionais positivas para isquemia ou quando essas são indefinidas na presença de sintomas importantes, ou ainda na presença de lesões coronarianas estabelecidas, está indicado o procedimento para embasar a decisão terapêutica. Essa, geralmente baseia-se em avaliação clínica, sintomas do paciente, comprometimento e extensão das lesões nas artérias coronárias. O emprego de padrões técnicos adequados, protocolos padronizados e a execução do procedimento por profissional experiente tornam o método seguro, com baixa taxa de complicações. Os riscos estão relacionados à gravidade da doença coronariana e uso de contrastes radiológicos.

Como se trata de método invasivo, a indicação de cineangiocoronariografia é feita quando o potencial benefício supera os riscos, seja pela definição da condição cardíaca do paciente ou obtenção de informações para a tomada da decisão terapêutica, tratamento medicamentoso exclusivo e revascularização percutânea ou cirúrgica. A avaliação do comprometimento das artérias coronárias através de escores de gravidade faz parte do processo de



decisão sobre condutas terapêuticas e inúmeros escores têm sido desenvolvidos para esse propósito.

O escore de Gensini foi um dos primeiros a ser amplamente utilizado. É um sistema de pontuação angiográfico que reflete o papel da placa baseado na angiografia coronariana quantitativa, levando em consideração a gravidade da lesão em cada segmento coronariano (Gensini, 1983). No entanto, lesões em bifurcações, tortuosas e calcificadas não são pontuadas. O cálculo do escore de Gensini é complexo, baseando-se na gravidade de cada estenose coronariana, no grau de estenose e na importância anatômica do vaso. Reduções do diâmetro vascular de 25%, 50%, 75%, 90%, 99% e oclusões completas são pontuadas com escores de 1, 2, 4, 8, 16 e 32, respectivamente.

A base de dados do estudo *Coronary Artery Surgery Study (CASS)* permitiu avaliar o valor prognóstico de diferentes escores angiográficos, realizada em 8.773 pacientes com pelo menos doença arterial coronariana mínima, que não foram submetidos à cirurgia ou o foram posteriormente. A análise do percentual de estreitamento de segmentos arteriais foram estimados visualmente (Ringqvist *et al*, 1983). Seguem definições e características dos oito índices de extensão de doença detectada através de arteriografia coronariana:

1. Número de vasos com doença. Esse índice varia de zero a três vasos com doença, considerando 70%, ou mais de redução no diâmetro interno da artéria coronária direita, descendente anterior ou artéria circunflexa. Redução de 50% ou mais no diâmetro interno do tronco da coronária esquerda é considerada doença de dois vasos. Pacientes com artéria coronária direita, descendente

anterior ou circunflexa com redução no diâmetro inferior a 70% e redução menor do que 50% no tronco da coronária esquerda são classificadas como apresentando escore zero. Nesse caso, os pacientes são considerados como tendo doença arterial coronariana mínima ou moderada.

2. Número de segmentos arteriais proximais com doença. Este índice varia de zero a três segmentos proximais doentes. O critério para presença de segmentos proximais doentes é o mesmo do índice anterior e o escore também varia de zero a três, mas é restrito a análise da porção proximal dos vasos.

3. Escore de segmentos arteriais proximais. O escore varia de zero a sete. O critério para presença de obstrução é o mesmo usado para o número de vasos com doença, descrito no índice um e restrito a porção proximal. O escore reflete ambos, número de segmentos proximais com doença e a localização do vaso afetado. Nesse escore, o grau de estenose da artéria coronária descendente anterior recebe maior pontuação do que estenose da artéria circunflexa proximal ou coronária direita proximal. Escore sete é dado quando três segmentos proximais, com ou sem tronco da coronária esquerda, estão acometidos.

4. Índice Friesinger. O escore varia de 0 a 15, avaliando-se separadamente, com pontuação de zero a cinco, cada uma das três artérias coronárias principais. A pontuação zero indica ausência de anormalidades; escore um indica estreitamento trivial do lúmen, inferior a 29%; dois, representa estreitamento localizado, de 30 a 68%; três, estreitamentos múltiplos de 30-68%; quatro, estreitamento do lúmen de 69 a 100%, sem oclusão de 100% em segmentos proximais; 5, oclusão total de um segmento proximal (Friesinger *et al*, 1970).

5. Escore de Gensini modificado. Atribui peso maior para estreitamento luminal mais grave. Pesos são atribuídos para cada segmento em relação ao tamanho e importância, sendo que os que irrigam regiões maiores do miocárdio recebem maior peso, como o tronco da coronária esquerda, que recebe o maior peso. Para cada segmento os dois pesos são multiplicados e a soma constitui o escore de Gensini modificado (Gensini, 1975).

6. Índice do *National Heart and Chest Hospital* (NHCH). Baseado no diagrama esquemático da árvore arterial coronariana é calculado pelo produto da fração de abertura luminal dos segmentos em cada ramo da árvore. O índice representa a soma normalizada desses produtos situado entre zero e 100 (Feuerlicht *et al*, 1979).

7. Índice *National Heart and Chest Hospital* (NHCH) modificado. Este índice usa o produto da fração de abertura luminal como no índice NHCH. Previamente ao somatório, cada um dos produtos é ponderado por um coeficiente que reflete a importância relativa do fluxo sanguíneo do ramo coronariano. Por exemplo, a artéria descendente anterior recebe maior peso do que a circunflexa. Os fatores de ponderação foram determinados empiricamente a partir dos dados do estudo CASS.

8. Escore de segmentos arteriais. Este índice é derivado da soma ponderada dos estreitamentos luminiais de segmentos específicos das artérias coronárias. Os segmentos levados em consideração são o tronco da coronária esquerda, ramos proximal e médio da artéria coronária descendente anterior, ramos proximal e médio da coronária direita, proximal e distal da artéria

circunflexa e primeira marginal obtusa. O tronco da coronária esquerda e os três segmentos proximais receberam maior peso. Os fatores de ponderação para os segmentos foram determinados empiricamente a partir dos dados do estudo CASS.

Além dos oito índices de extensão angiográfica da doença coronariana, foi estimado escore de ventrículo esquerdo. A função ventricular esquerda é estimada por escore que varia de 5 a 30. O ventrículo é dividido em cinco segmentos: anterobasal, anterolateral, apical, diafragmático e pósterolateral. Anormalidades de movimento da parede do ventrículo esquerdo foram avaliadas subjetivamente e atribuído escore numérico: um para normal; dois indicando hipocinesia moderada; três, hipocinesia grave; quatro, acinesia; cinco, discinesia e seis, aneurisma. O escore de ventrículo esquerdo é caracterizado pela soma dos escores dos cinco segmentos, sendo que escore cinco caracteriza a normalidade (NHLBI, 1981).

A comparação dos índices mostrou poder preditivo similar quanto a sobrevida em seis anos, mas a combinação de índices com o escore de função ventricular aumentou a informação prognóstica. Entre os índices, o número de vasos e o número de segmentos proximais acometidos em conjunto com a função ventricular incrementou a informação prognóstica para 84% (Ringqvist *et al*, 1983). O valor prognóstico da doença coronariana detectada em cineangiografia foi definitivamente estabelecido pela taxa de sobrevida em 12 anos, dos pacientes arrolados no estudo CASS. Comparativamente a 91% dos pacientes com artérias coronárias normais que estavam vivos 12 anos após o arrolamento, houve redução progressiva para os com lesões mínimas (86%), lesões moderadas

(79%), acometimento de um vaso (74%), dois vasos (59%) e três vasos (40%) tratados clinicamente (Emond *et al*, 1994).

Desde o tradicional escore de Gensini (Gensini, 1983), outros surgiram simplificando (Wainstein *et al*, 2009) ou não a quantificação da extensão das lesões coronarianas. Recentemente, estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre utilizou escore que classificou extensão e gravidade da doença arterial coronariana através de estimativa visual (em  $\geq 2$  projeções ortogonais). A gravidade da doença arterial coronariana foi determinada usando escore de seis níveis: (1) angiografia coronária normal; (2) doença arterial coronariana não-significativa (estenose inferior a 70% em pelo menos 1 vaso epicárdico e estenose inferior a 50% no tronco de coronária esquerda); (3) doença significativa de um vaso (estenose de 70% ou mais em um vaso epicárdico maior); (4) doença significativa de dois vasos (estenose de 70% ou mais em dois vasos epicárdicos maiores); (5) doença significativas de três vasos (estenose de 70% ou mais em todos os três vasos epicárdicos maiores ); e (6) doença significativa em tronco de coronária esquerda (estenose  $\geq 50\%$  em tronco de coronária esquerda. Entre os vasos epicárdicos maiores foram analisados: artéria descendente anterior, artéria circunflexa e artéria coronária direita. Os ramos dessas artérias podem ter sido considerados no cálculo do escore de gravidade se o tamanho e a extensão fossem similares às artérias epicárdicas maiores (Wainstein *et al*, 2009).

A consolidação dos procedimentos terapêuticos de revascularização miocárdica determinou a necessidade de padronização dos métodos de quantificação da obstrução coronariana. O escore SYNTAX (*Synergy Between*

*Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery*), é o mais recente e parece estar sendo progressivamente mais utilizado em novas aplicações. Análise do ensaio clínico SYNTAX evidenciou a capacidade desse escore prever desfechos em pacientes submetidos à terapia de revascularização percutânea, levando em consideração o impacto funcional da circulação coronariana com todos seus componentes anatômicos, incluindo a presença de bifurcações, oclusões totais, trombos, calcificações e vasos de pequeno calibre (Ong *et al*, 2006; Serruys, 2009a). Esse estudo foi desenhado para comparar a terapia de revascularização percutânea com endoprótese coronariana recoberta *versus* cirurgia de revascularização, em pacientes com doença arterial coronariana em três vasos ou lesão de tronco de coronária esquerda (Serruys *et al*, 2009a).

O escore SYNTAX baseia-se em algoritmo angiográfico compreensivo, incorporando várias classificações angiográficas validadas, baseadas na morfologia e localização da doença arterial coronariana (Valgimigli *et al*, 2007). O escore SYNTAX reflete o padrão de aterosclerose coronariana e a dificuldade técnica da intervenção percutânea, visto que seu propósito original foi servir como ferramenta para auxiliar na decisão sobre duas terapias de revascularização: percutânea ou cirúrgica. Cada lesão coronariana com obstrução luminal maior ou igual a 50% em vasos com diâmetro maior ou igual a 1,5 mm são pontuadas, mas o papel da placa não é avaliado.

O escore SYNTAX baseia-se na análise visual das artérias coronárias, com boa reprodutibilidade, tendo impacto nos desfechos em pacientes submetidos à angioplastia após dois anos. Entretanto, não tem efeito sobre os desfechos após

revascularização cirúrgica (Serruys *et al*, 2009b; Lemesle *et al*, 2009). Esse escore gradua lesões coronarianas em relação ao impacto funcional, localização e complexidade, gerando um escore numérico. Estudo realizado em dois centros italianos comparou pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda submetidos à revascularização percutânea e cirúrgica divididos em dois grupos: escore SYNTAX menor ou igual a 34 ou superior a 34. Ao término do estudo, a revascularização percutânea apresentou mortalidade similar à revascularização cirúrgica em pacientes com escore SYNTAX menor ou igual a 34. Entretanto, nos pacientes com escore SYNTAX superior a 34 a revascularização percutânea apresentou uma mortalidade significativamente maior do que a terapia cirúrgica (Serruys *et al*, 2009a).

Apesar de apresentar excelente desempenho para identificar pacientes nos quais a revascularização percutânea não seria a melhor opção terapêutica, o escore SYNTAX não teve bom desempenho para prever revascularização de lesão alvo e eventos cerebrovasculares em participantes do estudo multicêntrico AUTAX (*Austrian Multivessel TAXUS – Stent Registry*). Esse estudo de intervenção (AUTAX), não randomizado, investigou desfechos clínicos e angiográficos em pacientes com doença coronariana sintomática, com lesão em dois ou três vasos, submetidos à revascularização. Entre os pacientes submetidos a revascularização percutânea e colocação de *stent* TAXUS Express, com reperfusão bem sucedida, após seguimento médio de 753 dias, o uso do escore SYNTAX não previu a revascularização de lesão alvo e eventos cerebrovasculares, devido à falta de pontuação de re-estenoses e estenoses de

pontes, além de subestimar lesões de coronária direita em pacientes com dominância do sistema direito (Gyöngyösi M et al, 2009; William, 2009).

O método mais simples de estabelecer lesão coronariana significativa à angiografia é a detecção de pelo menos uma artéria coronária com estenose de pelo menos 50% do lúmen (Sharaf *et al*, 2001).

### **3. Associação entre obesidade e doença arterial coronariana**

#### **3.1. Evolução da epidemia de obesidade**

A epidemia de obesidade caracteriza um problema de saúde pública na maior parte dos países desenvolvidos (Weil *et al*, 2002; Morrill e Chinn, 2004; Noel e Pugh 2002; Crawford, 2002). Estima-se que 97 milhões de adultos norte-americanos sejam obesos ou tenham sobrepeso (NIH, 1998), e que mais da metade dos adultos com idade entre 35 e 65 anos, vivendo na Europa, Estados Unidos e Austrália, apresentem excesso de peso (Weil *et al*, 2002; Morrill e Chinn, 2004; Noel e Pugh 2002; Crawford, 2002). No Brasil, dados do sistema VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), de 2006, com mais de 54.000 entrevistas conduzidas em 26 capitais brasileiras, mostraram prevalência de sobrepeso e obesidade de 43% e 11,4%, respectivamente (Moura *et al*, 2009).



Estudo recente mostra que indivíduos agrupados segundo coortes de nascimento estão tornando-se obesos em maior proporção para uma dada faixa etária e estão experimentando maior duração da obesidade ao longo da vida. Por exemplo, embora coortes de 1966-1975 e 1976-1985 tenham alcançado a prevalência estimada de obesidade de pelo menos 20% aos 20-29 anos, este nível só foi alcançado pelas coortes de nascimento de 1946-1955 e 1956-1965 aos 30-39 anos, 40-49 anos pelas coortes de 1936-1945 e 50-59 anos pela coorte de 1926-1935. Tendências são particularmente marcadas para mulheres e indivíduos da raça negra comparativamente a homens e brancos, respectivamente. A exposição cumulativa ao excesso de peso ao longo da vida, provavelmente acarretará implicações para taxas de diabetes tipo 2 e mortalidade (Lee *et al*, 2009) nos próximos anos. Dados de uma recente revisão mostram que obesidade está associada com diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, doença arterial coronariana, apnéia do sono, doença hepática não-alcoólica e algumas formas de câncer (Catenacci *et al*, 2009).

Projeções baseadas no *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES), dos Estados Unidos, prevêm que se a tendência continuar, mais da metade (51,1%) dos americanos adultos se tornarão obesos e 86,3% apresentarão sobrepeso ou obesidade em 2030 (Wang *et al*, 2008).

### **3.2. Obesidade geral e central como determinantes de doença arterial coronariana**

Obesidade é caracterizada, pela Organização Mundial da Saúde, como acúmulo de excesso de peso que afeta a saúde. Contudo, a distribuição corporal de gordura, relacionada ao excesso de peso, além de variar entre indivíduos obesos, afeta outros riscos a saúde, associados à obesidade. Sendo assim, é importante distinguir entre aqueles de maior risco, com distribuição central de gordura, daqueles com menor risco, associada com distribuição periférica e mais equilibrada da gordura corporal (WHO, 1999). Uma característica que a diferencia de outros fatores de risco é que além de ser fator de risco independente, é também relacionada com o desenvolvimento de outros fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, diabetes e dislipidemia (Brown *et al*, 2000; Colditz *et al*, 1990; Kang *et al*, 2006; Metha *et al*, 2007; Oreopoulos *et al*, 2009; Rubishtein *et al*, 2006).

Estudos de coorte apresentam evidências de que obesidade é fator de risco para eventos cardiovasculares (Adams *et al*, 2006; Wilson *et al*, 2008), sendo o efeito independente tanto para doença arterial coronariana quanto para morte prematura (Kennedy *et al*, 2005). O estudo de Framingham mostrou que pacientes com sobrepeso e obesidade apresentam maior prevalência de hipertensão e seqüelas cardiovasculares (Wilson *et al*, 2002). Estudo que examinou o índice de massa corporal em relação ao risco de morte em 527.265 homens e mulheres americanos da coorte AARP - *National Institutes of Health* (NIH), com 50 a 71

anos, detectou obesidade associada com risco de morte em ambos os sexos, em diferentes grupos raciais e faixas etárias. O risco nos indivíduos obesos foi duas a três vezes maior do que o de participantes com índice de massa corporal na faixa de normalidade (Adams *et al*, 2006).

Índice de massa corporal e doença cardíaca isquêmica são associados positivamente. Em uma análise de 57 estudos em populações da Europa, Israel, Estados Unidos, Austrália e Japão, a elevação de 5 kg/m<sup>2</sup> em pessoas com índice de massa corporal maior ou igual a 25 kg/m<sup>2</sup> associou-se com aumento de 40% na mortalidade por doença cardíaca isquêmica (Whitlock *et al*, 2009). O estudo *Framingham Offspring* mostrou que índice de massa corporal foi positivamente relacionado com incidência, a longo prazo, de DAC, acidente vascular cerebral e doença cardiovascular total (Wilson *et al*, 2008).

Na população geral, o excesso de peso é associado com risco aumentado de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e morte. No entanto, embora a obesidade seja claramente um fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, uma vez estabelecida a doença, a associação de obesidade com mortalidade total, cardiovascular, infarto e revascularização não é clara (Romero-Corral *et al*, 2006). Alguns estudos identificaram que maior índice de massa corporal promoveu maior sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e infarto do miocárdio (Kang *et al*, 2006; Kennedy *et al*, 2005; Venkatesh *et al*, 2007; Curtis *et al*, 2005).

A **Tabela 1** apresenta estudos que analisaram a relação de obesidade e doença arterial coronariana em pacientes submetidos à cineangiocoronariografia.

Estudos avaliando a associação do índice de massa corporal com doença arterial coronariana não encontraram efeito positivo (Auer *et al*, 2005; Rossi *et al*, 2009). Pelo contrário, na maior parte dos estudos, índice de massa corporal na faixa de sobrepeso e obesidade, associou-se com menor gravidade da doença arterial coronariana (Phillips *et al*, 2007; Niraj *et al*, 2007; Rubishtein *et al*, 2006) e taxa de mortalidade (Hastie *et al*, 2009; Rossi *et al*, 2009). No entanto, Wolk e colaboradores encontraram associação positiva do índice de massa corporal com síndrome coronariana aguda em pacientes com aterosclerose coronariana (Wolk *et al*, 2003). Associação também encontrada em análise de mais de 54.000 participantes do *Danish prospective Diet, Cancer and Health Study*, onde índice de massa corporal foi positivamente associado com síndrome coronariana aguda (Jansen *et al*, 2008). Contudo, avaliando essa associação em pacientes submetidos à revascularização percutânea por síndrome coronariana aguda, encontraram que pacientes com menor índice de massa corporal tiveram maior mortalidade (Kosuge *et al*, 2008; Mehta *et al*, 2007).

Medidas de obesidade central, circunferência da cintura e razão cintura-altura, foram melhores preditores de doença arterial coronariana e mortalidade cardiovascular, do que o índice de massa corporal (Siavash *et al*, 2008; Hoefle *et al*, 2005). Rossi e colaboradores, avaliando a influência do índice de massa corporal sobre a extensão da doença arterial coronariana e eventos cardiovasculares, verificaram que não havia associação do índice de massa corporal com a extensão da doença. No entanto, pacientes obesos apresentaram maior incidência de eventos coronarianos como infarto do miocárdio e

revascularização do miocárdio, indicando maior vulnerabilidade destes pacientes (Rossi *et al*, 2009). O que corrobora com a hipótese de que, após a doença instalada, índice de massa corporal não tenha mais efeito sobre o prognóstico de doença arterial coronariana.

Alguns possíveis mecanismos para a relação inversa do índice de massa corporal com doença arterial coronariana estabelecida são propostos. Primeiro, a instalação de lesões e sintomas mais precocemente em indivíduos obesos leva indivíduos mais jovens a revascularização coronária e parece promover maior sobrevida, caracterizando a existência de um “*paradoxo da obesidade*” em pacientes submetidos à cinecoronariografia (Kang *et al*, 2006; Niraj *et al*, 2007; Galal *et al*, 2007; Venkatesh *et al*, 2007; Curtis *et al*, 2005; Uretsky *et al*, 2007; Rubishtein *et al*, 2006). Segundo, o índice de massa corporal pode não refletir adiposidade adequadamente. A incapacidade para discriminar excesso de gordura corporal de massa magra, é uma explicação aceitável para melhores desfechos em pacientes com sobrepeso e obesidade leves (Romero-Corral *et al*, 2006). Terceiro, os grupos de índice de massa corporal baixo e normal são associados com menor prevalência de fatores de risco, com exceção do tabagismo. Portanto, são menos prováveis de serem alvo de terapia na atenção secundária, como controle de dieta, programa de atividade física, redução de colesterol, tratamento para diabetes e hipertensão. No entanto, pacientes obesos podem receber tratamento mais agressivo para doença arterial coronariana por causa de sua obesidade (Romero-Corral *et al*, 2006).

Quarto, embora o fenômeno patofisiológico ainda seja obscuro, obesidade periférica parece ter efeitos cardiovasculares benéficos, devido à secreção de adiponectina, que tem propriedades antiinflamatórias e de sensibilidade à insulina, e efeito antiaterogênico além de associação com menor teor de gordura corporal (McCarty, 2000). Quinto, o índice de massa corporal é questionado como uma medida adequada para avaliar risco associado com a obesidade. Outras medidas de obesidade como razão cintura-quadril e circunferência da cintura podem ser mais adequadas para risco associado com obesidade (Yusuf *et al*, 2005; Dagenais *et al*, 2005).

Pacientes idosos mais freqüentemente apresentam índice de massa corporal na faixa de normalidade e pior prognóstico pós-infarto, independentemente do tipo de tratamento. Em média, pacientes obesos são seis anos mais jovens do que os com índice de massa corporal normal no primeiro infarto. Isso indica que idade é um fator de confusão importante, pois pacientes mais jovens possuem menor prevalência de diabetes mellitus, hipertensão arterial e menor mortalidade devido a essas doenças. Além disso, pacientes mais jovens tendem a receber tratamento mais agressivo ou cuidado mais intensivo (Kosuge *et al*, 2008).

Em uma revisão sistemática de estudos de coorte, Romero-Corral e colaboradores, com o objetivo de avaliar a associação do peso corporal com eventos cardiovasculares, encontraram que baixos valores de índice de massa corporal são fortemente associados com risco aumentado, a longo prazo, de mortalidade total (Hazard ratio: 1,37 IC 95% 1,32-1,43) e cardiovascular (Hazard

ratio: 1,45 IC 95% 1,16-1,81). Pacientes com sobrepeso apresentaram maior sobrevida e menor taxa de eventos cardiovasculares. Obesidade foi associada com maior mortalidade total apenas em pacientes com história de cirurgia de revascularização do miocárdio. Obesidade grave foi associada, significativamente, com mortalidade cardiovascular (Hazard ratio: 1,88 IC 95% 1,05-3,34), mas não com mortalidade total em pacientes com doença arterial coronariana (Romero-Corral *et al*, 2006).

Ainda que obesidade seja freqüentemente caracterizada pelo índice de massa corporal, medidas de obesidade central, como circunferência da cintura e razão cintura-quadril, têm se mostrado importantes determinantes do risco cardiovascular (Pischon *et al*, 2008; Yusuf *et al*, 2005).

Obesidade central tem sido investigada em estudos envolvendo predição de fatores de risco coronarianos (Tanaka *et al*, 2004) e cardiopatia isquêmica (Dagenais *et al*, 2005; Dhaliwal e Welborn, 2009a). Pessoas com maior proporção de gordura central têm risco aumentado para diabetes, hipertensão e doença cardiovascular (Azizi *et al*, 2005). Entre os fatores de risco para doença arterial coronariana, determinados no INTERHEART da América Latina, 48,5% dos casos de infarto foram atribuídos à obesidade central, seguindo-se dislipidemia, tabagismo e hipertensão (Lanas *et al*, 2007). Outros indicadores antropométricos, como índice de massa corporal nem sempre têm se associado com infarto agudo do miocárdio (Wells *et al*, 2006, Kennedy *et al*, 2005), ao contrário da razão cintura-quadril, a qual associou-se forte e independentemente com doença arterial coronariana (Avezum *et al*, 2005). Obesidade central parece ser mais deletéria

sobre a função vascular e endotelial do que obesidade geral. Uma possível explicação podem ser os níveis elevados de angiotensinogênio, derivados diretamente da secreção de adipócitos, podendo ser um importante elo entre obesidade abdominal e disfunção endotelial (Fain *et al*, 2004; Brook *et al*, 2001).



**Tabela 1. Estudos avaliando a relação entre obesidade e doenças arterial coronariana diagnosticada através de cinecoronariografia.**

Referência	Delineamento/ População	N/sexo	Idade (anos)	Desfecho	Índice antropométrico	Resultados
Phillips <i>et al</i> , 2007	Transversal/ Apollo Cardiovascular Data Base	310 mulheres 532 homens	<65/≥65	DAC (>50% estenose)	IMC	Pacientes com DAC são sobrepeso, mas não obesos
Niraj <i>et al</i> , 2007	Transversal/indivíduos submetidos à angiografia coronariana em hospital terciário	300 mulheres 470 homens	25-91	DAC (>70% estenose)	IMC	Maior IMC, menor gravidade da DAC
Rubinshtein <i>et al</i> , 2006	Transversal/ indivíduos submetidos a angiografia coronariana	274 mulheres 654 homens	s/ restrição	DAC (>70% estenose e >50% p/ tronco) (>10% estenose)	IMC	DAC menos frequente em obesos
Wolk <i>et al</i> , 2003	Caso-controle/ indivíduos submetidos à angiografia coronariana	226 CAD estável x 156 síndrome coronariana aguda	s/ restrição	DAC estável x Síndrome coronariana aguda	IMC	Maior IMC, maior risco de Síndrome coronariana aguda
Auer <i>et al</i> , 2005	Transversal/indivíduos submetidos a angiografia coronariana no Wels General Hospital (Austria)	428 mulheres 673 homens	≥30	DAC (>40% estenose no tronco e >50% demais	IMC % gordura corporal (%GP)	IMC não se associou com DAC %GP associou-se com nº de vasos envolvidos, em homens
Rossi <i>et al</i> , 2009	Coorte/ indivíduos submetidos à angiografia coronariana	394 mulheres 905 homens		DAC (>30% tronco e >50% em pelo menos um dos demais vasos)	IMC	IMC não alterou extensão da DAC ou mortalidade
Hastie <i>et al</i> , 2009	Coorte/ Indivíduos submetidos a angioplastia - The Scottish Coronary Revascularisation Register	1494 mulheres 3386 homens	s/restrrição	DAC (>75% estenose ou >50% tronco) e eventos	IMC	Maior IMC, maior sobrevida

**Tabela 1. Continuação**

<b>Referência</b>	<b>Delineamento/ População</b>	<b>Nºindivíduos/ sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Índice antropométrico</b>	<b>Resultados</b>
Siavash <i>et al</i> , 2008	Transversal/ indivíduos submetidos a angiografia coronariana - Shahid-Chamram Hospital	243 mulheres 348 homens	s/ restrição	DAC	IMC, RCAltura	RCAltura foi melhor preditor de DAC do que IMC
Hoefle <i>et al</i> , 2005	Coorte/ indivíduos submetidos a angiografia coronariana	243 mulheres 513 homens	s/ restrição	DAC e eventos	IMC, RCQ, CC	RCQ e CC foram preditores de mortalidade CV IMC não teve <u>associação</u>

Como obesidade central é mais fortemente correlacionada com outros fatores de risco coronarianos do que obesidade geral, circunferência da cintura e razão cintura-quadril podem ser métodos mais precisos para caracterização de obesidade em pacientes com doença arterial coronariana. Nesses pacientes, a detecção de obesidade por diferentes métodos pode variar em até três vezes. Estudo mostrou que obesidade foi diagnosticada em 15, 20 e 51% dos homens quando utilizado índice de massa corporal, circunferência da cintura ( $\geq 102$  cm) e razão cintura-quadril ( $> 0,95$ ), respectivamente. Sendo que muitos pacientes podem não ser diagnosticados como obesos, dependendo do método utilizado (Sönmez *et al*, 2003), Embora circunferência da cintura seja um método simples para determinar obesidade central e sua aferição menos propensa a viés de aferição (Sönmez *et al*, 2003), razão cintura-quadril parece ser superior como preditor de mortalidade total e cardiovascular (Welborn e Dhaliwal, 2007).

Em estudo recente razão cintura-quadril foi mais fortemente associada com morte cardiovascular do que circunferência da cintura, após ajuste para Escore de Framingham (Dhaliwal e Welborn, 2009b). Resultados similares foram encontrados em estudo conduzido com 24.508 participantes do *The European Prospective Investigation Into Câncer and Nutrition Norfolk* (EPIC-Norfolk), onde razão cintura-quadril foi mais consistente e independentemente associada com o risco de doença arterial coronariana, do que circunferência da cintura e índice de massa corporal, em homens e mulheres (Canoy *et al*, 2007). A modificação do efeito pela circunferência do quadril sugere que o risco de doença arterial coronariana pode ser subestimado quando a circunferência da cintura é usada sozinha. Pelo fato da circunferência da cintura ser altamente

correlacionada com índice de massa corporal e circunferência do quadril, os efeitos metabólicos adversos do acúmulo de gordura podem não ser captados quando a circunferência da cintura é utilizada sem levar em consideração os efeitos do índice de massa corporal e circunferência do quadril. Com isso, razão cintura-quadril é mais consistente, quando combina estimativas de risco para gordura central e periférica em homens e mulheres (Canoy *et al*, 2007).

A avaliação do *Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), conduzido em nove países da Europa, encontrou um risco relativo em homens e mulheres no maior quintil de circunferência da cintura de 2,05 (IC 95% 1,80-2,33) e 1,78 (IC 95% 1,56-2,04), respectivamente. No maior quintil de razão cintura-quadril, o risco relativo foi 1,68 (IC 95% 1,53-1,84) e 1,51 (IC 95% 1,37-1,66), respectivamente (Pischon *et al*, 2008). Análise de estudos prospectivos mostrou que o aumento de um centímetro na circunferência da cintura e de 0,01 na razão cintura-quadril, aumentou em 2% e 5% o risco de doença cardiovascular futura (Koning *et al*, 2007).

Análise do impacto de obesidade sobre mortalidade em pacientes submetidos à angiografia coronariana, Hoefle e colaboradores, mostrou que razão cintura-quadril e circunferência da cintura são preditores de mortalidade vascular (OR 1,76 IC 95% 1,15-2,68;  $p=0,009$  e OR 3,91 IC 95% 1,72-8,91;  $p=0,001$ , respectivamente). Também se associaram com mortalidade total, eventos coronarianos e desfechos vasculares cumulativos em pacientes com doença arterial coronariana significativa (Hoefle *et al*, 2005).

A circunferência da cintura associou-se com aumento no risco relativo de 23% para infarto do miocárdio e 17% na mortalidade total e a razão cintura-quadril foi associada com um aumento de 24% para morte cardiovascular, 20%

para infarto do miocárdio e 32% para mortalidade total, após quatro anos de seguimento de pacientes com doença arterial coronariana estável e sem insuficiência cardíaca congestiva, participantes do estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) (Dagenais *et al*, 2005).

Na coorte de profissionais americanos a razão cintura-quadril, no maior quintil, foi o preditor mais forte de doença arterial coronariana nos homens com idade maior ou igual a 65 anos (risco relativo 2,76 IC 95% 1,22-6,23) (Rimm, 2005). Em contraste, Kim e colaboradores, não encontraram associação entre distribuição de gordura corporal com desenvolvimento de placa aterosclerótica, em adultos idosos, sem doença arterial coronariana (Kim *et al*, 2008). Já no *Nurse's Health Study*, com 44.702 mulheres, com idade de 40 a 65 anos, razão cintura-quadril e circunferência da cintura associaram-se independentemente com risco coronariano, sendo mais forte entre as mulheres com menos de 60 anos. Os dois índices foram responsáveis por risco de doença arterial coronariana, aproximadamente, três vezes maior (Rexrode *et al*, 1998).

Outras medidas, menos usuais, relacionadas à distribuição central de gordura também têm sido encontradas associadas com risco cardiovascular. Entre elas, diâmetro abdominal sagital e razão cintura-altura mostram-se fortemente correlacionados com risco cardiovascular, quando comparativamente a outros parâmetros antropométricos (Öhrvall *et al* 2000, Siavash *et al*. 2008). Análise de duas coortes de profissionais americanos, *Physician's Health Study* e *Women's Health Study*, comparou diferentes índices antropométricos associados com o risco de doença cardiovascular encontrando forte associação entre razão cintura-altura e risco de doença cardiovascular, porém não mostrou diferenças significativas em relação ao índice de massa

corporal (Gelber *et al*, 2008). No entanto, estudo realizado com pacientes submetidos à angiografia coronariana, com suspeita de doença arterial coronariana, encontrou que a obesidade abdominal, medida pela razão cintura-altura foi melhor preditor de doença arterial coronariana, do que o índice de massa corporal (Siavash *et al*, 2008).

Circunferência do pescoço, ainda pouco explorada em relação ao risco cardiovascular, mostrou estar fortemente associada com fatores risco tradicionais como hipertensão, diabetes, colesterol, síndrome metabólica (Laakso *et al*, 2002; Bem-Noun e Laor, 2004). Estudos encontraram forte correlação entre circunferência do pescoço e índices antropométricos de distribuição de gordura, como índice de massa corporal, circunferência da cintura e razão cintura-quadril, sendo indicado como medida simples para identificar pacientes com sobrepeso e obesidade (Bem-Noun *et al*, 2001; Bem-Noun, 2006). Estudo recentemente publicado mostrou que circunferência do pescoço pode ser um indicador de obesidade central (Onat *et al*, 2009).

### **3.3. Aferição de obesidade geral e critérios de anormalidade**

Na população adulta, a classificação do estado nutricional, segue os pontos de corte do índice de massa corporal, como preconizado pela Organização Mundial da Saúde, obtido pela divisão do peso, em kilogramas, pela altura, em metros, ao quadrado. Pontos de corte tradicionais são conhecidos, no entanto, novos pontos de corte foram adicionados,

classificando sobrepeso e obesidade em subcategorias. O **Quadro 1** apresenta a classificação e os pontos de corte tradicionais para índice de massa corporal em indivíduos adultos (WHO, 1999). Os pontos de corte adicionais reclassificam normalidade, sobrepeso e obesidade em um número maior de categorias, entre 18,5-22,9 e 23-24,9 kg/m<sup>2</sup> como normal, 25,0-27,49 e 27,5-29,9 kg/m<sup>2</sup> como sobrepeso, 30,0-32,49 e 32,5-34,9 kg/m<sup>2</sup> como obesidade classe I, 35,0-37,49 e 37,5-39,9 kg/m<sup>2</sup> como obesidade classe II e ≥40 kg/m<sup>2</sup> como obesidade classe III (WHO, 2009).

Nos estudos avaliando a associação da obesidade com doença arterial coronariana, de acordo com índice de massa corporal, freqüentemente, usa-se a classificação de sobrepeso entre 25,0-29,9 Kg/m<sup>2</sup> e obesidade ≥30 kg/m<sup>2</sup> (Suwaidi *et al*, 2001; Venkatesh *et al*, 2007; Phillips *et al*, 2007; Galal *et al*, 2007; Kang *et al*, 2006; Curtis *et al*, 2005; Oreopoulos *et al*, 2009) ou, ainda a classificação tradicional <25, 25,0-29,9 e ≥30 kg/m<sup>2</sup> (Rubishtein *et al*, 2006; Uretsky *et al*, 2007; Adams *et al*, 2006; Niraj *et al*, 2007). Mas, são escassos os estudos que avaliam associação do índice de massa corporal com risco cardiovascular, de acordo com os pontos de corte adicionais (Auer *et al*, 2005).

**Quadro 1.** Pontos de corte para índice de massa corporal em indivíduos adultos.

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Classificação
<18,50	Magreza
18,50 – 24,99	Normal
25,00 – 29,99	Sobrepeso
30,00 – 34,99	Obesidade classe I
35,00 – 39,99	Obesidade classe II
≥40,00	Obesidade classe III

Fonte: WHO, 2000

### 3.4. Aferição de obesidade central e critérios de anormalidade

Enquanto o índice de massa corporal reflete obesidade geral, medidas como circunferência de cintura e razão cintura-quadril são relacionadas a obesidade central, localizada na região do abdômen. Circunferência da cintura é aferida com fita métrica inelástica, no ponto médio entre rebordo costal inferior e a crista ílíaca (Sönmez *et al*, 2003). Homens com circunferência da cintura entre 94,0-101,9 cm e mulheres entre 80,0-87,9 cm são classificados como apresentando risco cardiovascular moderado e ≥102 cm e ≥88 cm, são classificados como risco cardiovascular alto, respectivamente (WHO, 1999).

A razão cintura-quadril é a divisão da circunferência da cintura pela circunferência do quadril. Circunferência do quadril é aferida na altura dos trocânteres femorais (Sönmez *et al*, 2003). Para razão cintura-quadril são considerados sobrepeso homens com valores entre 0,90-0,94 e mulheres entre



0,80-0,84 e obesos se os valores forem  $\geq 0,95$  e  $\geq 0,85$ , respectivamente (WHO 1999; Sönmez *et al*, 2003).

A circunferência do pescoço é aferida com fita métrica inelástica anteriormente abaixo da cartilagem cricóide e, posteriormente, na altura da coluna cervical média. Não existem pontos de corte consagrados na literatura, podendo se fazer uso de técnicas usuais para estabelecer anormalidade, como o percentil 75 ou 90. Porém, estudo avaliando esse índice em relação a outros consagrados sugere que obesidade seja detectada por circunferência  $\geq 39,5$  cm para homens e  $\geq 36,5$  cm para mulheres (Ben-Noun *et al*, 2001). Contudo, esses valores provavelmente refletem características específicas da população em estudo.

Ainda, outros índices antropométricos vêm sendo identificados como úteis para detecção de pacientes obesos, como razão circunferência da cintura-altura, diâmetro abdominal sagital, índice diâmetro abdominal sagital-altura (Siavash *et al*, 2008; Öhrvall *et al*, 2000).

### **3.5. Determinantes independentes de doença arterial coronariana: o papel da obesidade**

Obesidade, além de ser associada com fatores de risco cardiovasculares tradicionais (Wilson *et al*, 2002; Dalton *et al*, 2003), também tem sido, independentemente, associada com risco de doença arterial coronariana (Kennedy *et al*, 2005; Lanas *et al*, 2007). No entanto, os

mecanismos pelos quais a obesidade promove o desenvolvimento de doença arterial coronariana, permanecem não completamente esclarecidos.

Um mecanismo proposto tem a ver com a distribuição de gordura corporal. A variação existente nos riscos de acordo com a distribuição anatômica da gordura corporal pode refletir características metabólicas entre gordura corporal abdominal e periférica. O aumento da obesidade central pode indicar maior acúmulo de gordura visceral, que é associada com lipólise elevada, liberação de ácidos graxos via veia porta, promovendo, assim, perfil lipídico aterogênico, diminuição da depuração hepática de insulina e aumento da hiperinsulinemia periférica (Canoy *et al*, 2007).

Estudo avaliando fatores de risco como preditores de doença arterial coronariana, considerando a adiposidade, encontrou efeito marcante do índice de massa corporal sobre a predição de eventos coronarianos. O efeito do índice de massa corporal no modelo ajustado (razão colesterol total-HDL, pressão arterial sistólica e diabetes) pode resultar da adiposidade ou adiposidade somada a variáveis não aferidas no estudo como atividade física, dieta, proteína-C reativa, fatores inflamatórios como adiponectina ou outras adipocinas (Wilson *et al*, 2008).

O tecido adiposo, particularmente, mais do que depósito de gordura visceral, secreta mediadores de inflamação sistêmica, participantes do processo de desenvolvimento de doenças crônicas. Entre os mediadores inflamatórios relacionados ao tecido adiposo estão a proteína-C reativa, inibidor do ativador de plasminogênio I (PAI-I), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), angiotensinogênio, leptina e adiponectina (Berg e Sherer, 2005).

Adiponectina é uma proteína abundante, circulante na corrente sanguínea, secretada pelo tecido adiposo. Oposto as adipocinas pró-inflamatórias, níveis de adiponectina são reduzidos em pacientes obesos, particularmente em pacientes com excesso de gordura visceral (Côté *et al*, 2005). Tem sido proposto que adiponectina exerça potencial proteção contra aterosclerose (Berg e Sherer, 2005). Os baixos níveis de adiponectina observados em pacientes obesos, especialmente, obesidade visceral, podem ser um dos fatores chaves responsáveis pelo seu perfil aterogênico. Indivíduos com obesidade abdominal, com excesso de gordura visceral têm elevados níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios e baixos níveis de adiponectina (Côté *et al*, 2005). No entanto, se essa adipocina tem papel central no perfil de risco de pacientes com obesidade visceral permanece incerto.

## **JUSTIFICATIVA**

Obesidade é reconhecida como fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, mas sua relação com menor gravidade não está completamente esclarecida. Apesar do paradoxo da obesidade ter sido descrito para índice de massa corporal, não foi suficientemente investigado utilizando-se indicadores de obesidade visceral.

Com isso, o presente estudo buscou esclarecer a relação entre obesidade e doença arterial coronariana, identificando índices antropométricos para predição de risco cardiovascular para utilização na prática clínica.

## **OBJETIVOS**

- GERAL: avaliar a associação de índices antropométricos de obesidade geral, central e visceral com gravidade e extensão da doença arterial coronariana, detectada através de cineangiocoronariografia.

### **- ESPECÍFICOS:**

1- Verificar a associação independente de obesidade central, aferida através de razão cintura-quadril e circunferência da cintura, com doença coronariana, investigada através de cinecoronariografia quantitativa.

2 - Investigar a relação entre índices antropométricos de obesidade com doença coronariana, investigada através de cinecoronariografia quantitativa.

3 - Avaliar a relação de dose-resposta entre índices antropométricos de obesidade geral, central e visceral com escore de gravidade da doença coronariana.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355:763-78.

Araujo DV, Ferraz MB. Economic impact of chronic ischemic cardiopathy treatment in Brazil. The challenge of new cardiovascular technology inclusion. *Arq Bras Cardiol* 2005;85:1-2.

Auer J, Weber T, Berent R, Lassnig E, Maurer E, Lamm G, et al. Obesity, body fat and coronary atherosclerosis. *In J Cardiol* 2005; 98:227-35.

Avezum A, Piegas LS, Pereira JC. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo: uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(3):206-13.

Azizi F, Esmailzadesh A, Mirmiran P, Ainy E. Is there an independent association between waist-to-hip ratio and cardiovascular risk factors in overweight and obese women? *Int J Cardiol* 2005; 101:39-46.

Ben-Noun L, Laor A. Circumference and changes in blood pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17:409-14.

Ben-Noun L, Laor A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11(1):14-20.

Ben-Noun L, Sohar E, Arie Laor. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obesity Research* 2001; 9(8):470-77.

Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ.Res.* 2005; 96:939-49.

Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol* 2001; 88(11):1264-69.

Brown CD, Higgs M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000; 8(9):605-19.

Canoy D, Boekholdt M, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk Cohort A Population-Based Prospective Study. *Circulation* 2007;116:2933-43.

Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76(2):4-12.

Catenacci VA, Hill JM, Wyatt HR. The obesity epidemic. *Clin Chest Med* 2009; 30:415-44.

Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990;132(3):501-13.

Côté M, Mauriège P, Bergeron J, Alméras N, Tremblay A, Lemieux I, Després JP. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1434-39.

Crawford D. Population strategies to prevent obesity. *BMJ* 2002;325:728-29.

Curtis J, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jabdabaie F, et al. The Obesity Paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005; 165:55-61.

Dagenais GR, Yi K, Mann JFE, Bosch J, Pogue J, Yusuf S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 149:54-60.

Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Jolley D, Dunstan DW, et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation



with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *J Intern Med* 2003; 254:555-63.

Dhaliwal SS, Welborn TA. Central obesity and cigarette smoking are key determinants of cardiovascular disease deaths in Australia: a public health perspective. *Prev Med* 2009; 49(2-3):153-57 (a).

Dhaliwal SS, Welborn TA. Central obesity and multivariable cardiovascular risk as assessed by the Framingham prediction scores. *Am J Cardiol* 2009; 103:1403-07 (b).

Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645-57.

Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth S. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-82.

Feuerlicht J, Stone DL, Cattell MR, Donaldson RM, Balcon R. A computer aided assessment of an index for scoring coronary angiograms. *Computers in Cardiology (IEEE Computer Society Conference)*, 1979, 461.

Friesinger GC, Page EE, Ross RS. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians* 1970;83:78-92.

Fuchs SC, Moreira LB, Camey SA, Moreira MB, Fuchs FD. Clustering of risk factors for cardiovascular disease among women in Southern Brazil: a population-based study. *Cad Saúde Pública* 2008; 24 suppl 2: S285-93.

Galal W, Van Domburg RT, Feringa HHH, Schouten O, Eldhendy A, Bax JJ, et al. Relation of body mass index to outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; 99:1485-90.

Gaziano T. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. *Circulation* 2005; 112:3547-53.

Gelber RP, Gaziano JM, Orav Ej, Manson JE, Buring JE, Kurth T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(2):605-15.

Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606-08.

Gensini GG. *Coronary arteriography*. Futura Publishing Co.: Mount Kisco, NY, 1975: 271-74.

Gyöngyösi M, Christ G, Lang I, Kreiner G, Schor H, Probst P, et al. 2-year results of the AUTAX (Austrian Multivessel TAXUS-Stent) registry beyond the SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2(9):718-27.

Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *Jama* 2003; 290:891-97.

Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell ACH, Oldroyd KG, Flapan AD, et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009 Aug 17. [Epub ahead of print].

Hoefle G, Saely Ch, Benzer W, Marte T, Langer P, Drexel H. Impact of total and central obesity on vascular mortality in patients undergoing coronary angiography. *Int J Obes* 2005; 29:785-91.

Jensen MK, Chiuve SE, Rimm Eb, Dethlefsen C, Tjønneland A, Joensen AM, et al. Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation* 2008; 117:3062-69.

Kang X, Shaw LJ, Hayes SW, Hachamovitch R, Abidov A, Cohen I, et al. Impact of body mass index on cardiac mortality in patients with known or

suspected coronary artery disease undergoing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1418-26.

Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler L, Hulley SB, Kjelsberg MO. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. *Am Heart J* 1986; 112(4):825-36.

Kennedy LM, Dickstein K, Anker SD, Kristianson K, Willenheimer R. The prognostic importance of body mass index after complicated myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:156-58.

Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Jama* 2003; 290:898-904.

Kim DJ, Bergstrom J, Barrett-Connor E, Laughlin GA. Visceral Adiposity and Subclinical coronary artery disease in elderly adults: Rancho Bernardo Study. *Obesity* 2008; 16:853-58.

Koning L, Mechant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007; 28:850-56.

Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, et al. Impact of body mass index on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for ST segment elevation acute myocardial infarction. *Circ J* 2008; 72:521-25.

Laakso M, Matilainen V, Kiukaanniemi. Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. *Int J Obes* 2002; 26:873-75.

Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America. *Circulation* 2007; 115:1067-74.

Lee JM, Pilli S, Gebremariam A, Keirns CC, Davis MM, Vijan S, et al. Getting heavier, younger: trajectories of obesity over the life course. *Int J Obes* 2009 Dec 1 [Epub ahead of print]

Lemesle G, Bonello L, Labriolle A, Steinberg DH, Roy P, Pinto Slottow TL, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients undergoing coronary artery bypass grafting for three-vessel coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009; 73(5):612-7.

Lopez A, Mathers C, Ezzati M, Jamison D, Murray C. Global burden of disease and risk factors. New York, NY: The World Bank and Oxford University Press; 2006.

Margolis JR, Gillum RF, Feinleib M, Brasch RC, Fabsitz RR. Community surveillance for coronary heart disease: the Framingham Cardiovascular Disease Survey. Methods and preliminary results. *Am J Epidemiol* 1974; 100(6):425-36.

McCarty MF. A paradox resolved: the postprandial model of insulin resistance explains why gynoid adiposity appears to be protective. *Med Hypotheses* 2003; 61(2):173-6.

McFate Smith W. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. The Multiple Risk Factor Intervention Group. *Ann N Y Acad Sci* 1978;304:293-308.

McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schimdt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005; 28:385-90.

Mehta L, Devlin W, McCullough PA, O'Neil WW, Skelding KA, Stone GW, et al. Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 99:906-10.

Moraes RS, Fuchs FD, Moreira LB, Wiehe M, Pereira GM, Fuchs SF. Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2003; 90:205-11.

Morrill AC, Chinn CD. The obesity epidemic in the United States. *J Public Health Policy* 2004; 25(3):353-66.

Moura CE, Malta DC, Moraes Neto OL, Monteiro CA. Prevalence and social distribution risk factors for chronic noncommunicable disease in Brazil. *Pan Am J Public Health* 2009; 26(1):17-22.

Murray CJL, Lopez AD. *The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Boston, Mass: Harvard School of Public Health; 1996.

Niraj A, Pradhan J, Fakhry H, Veeranna V, Afonso L. Severity of coronary artery disease in obese patients undergoing coronary angiography: "*Obesity Paradox*" revisited. *Clin Cardiol* 2007; 30:391-96.

Noël PH, Pugh JA. Management of overweight and obese adults. *BMJ* 2002;325:757-61.

Öhrvall M, Berglund L, Vessby B. Sagittal abdominal diameter compared with other anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk. *Int J Obes* 2000; 24:497-501.

Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Dursunoğlu. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic

syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. Clin Nutr 2009; 28:46-51.

Ong ATL, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Holmes DR, et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: Design, rationale, and run-in phase. Am Heart J 2006;151:1194-204.

Oreopoulos A, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, Padwal R, Ezzcowitz JA, Sharma AM, et al. The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH. Eur Heart J 2009; 30(21):2584-92.

Phillips SD, Roberts WC. Comparison of body mass index among patients with versus without angiographic coronary artery disease. Am J Cardiol 2007; 100:18-22.

Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Rossi Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al. Risk Factors for myocardial infarction in Brazil. Am Heart J 2003; 146:331-38.

Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med 2008; 359(20):2105-20.



Rexrode CM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *Jama* 1998; 280:1843-48.

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

Ringqvist I, Fischer LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BB, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest* 1983; 71:1854-66.

Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368:666-78.

Rossi R, Lacarrino D, Nuzzo A, Chiurlia E, Bacco L, Venturelli A, et al. Influence of body mass index on extent of coronary atherosclerosis and cardiac events in a cohort of patients at risk of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009 Nov 23. [Epub ahead of print].

Rubinshtein R, Halon DA, Jaffe R, Shahla J, Lewis BS. Relation between obesity and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2006; 97:1277-80.

Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:961-72 (a)

Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, Van Den Brand M, Kappetein AP, et al. Assessment of the SYNTAX score in the SYNTAX study. *EuroIntervention*. 2009; 5(1):50-6. (b)

Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, Reis SE, Reichek N, Rogers WJ, et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (Pilot phase data from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory. *Am J Cardiol* 2001; 87:937-41.

Siavash M, Sadeghi M, Amini M, Shojaee-Moradie F. Comparison of body mass index and waist/height ratio in predicting definite coronary artery disease. *Ann Nutr Metab* 2008; 53:162-66.

Sönmez K, Akçakoyun M, Akçay A, Duran NE, Gençbay M, Degertekin M, et al. Which method should be used to determine the obesity, in patients with coronary artery disease? (body mass index, waist circumference or waist-hip ratio). *Int J Obes* 2003; 27:341-46.

Stamler J, Dyer AR, Shekelle RB, Neaton J, Stamler R. Relationship of baseline major risk factors to coronary and all-cause mortality, and to longevity: findings from long-term follow-up of Chicago cohorts. *Cardiology* 1993; 82(2-3):191-222.

Suwaidi JAL, Higano ST, Holmes DR, Lennon R, Lerman A. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1523-28.

Tanaka S, Togashi K, Rankinen T, Pérusse L, Leons AS, Rao DC, et al. Sex differences in the relationships of abdominal fat to cardiovascular disease risk among normal-weight white subjects. In *J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:320-23.

The National Heart, Lung, and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study (CASS). Historical background, design, methods, the registry, the randomized trial clinical data base. *Circulation* 1981; 63.

Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-DeHoff RM, Zhou Q, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120:863-70.

US National Institute of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluations and treatment of overweight and obesity in adults: executive

summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998;68:899-917.

Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K, Vaina S, Morel MA, Van Den Brand MJ, et al. Cyphering the complexity of coronary artery disease using the SYNTAX score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 99:1072-81.

Venkatesh PK, Molnar J, Swaminathan PD, Khosla S, Arora RR. Normal coronary arteries in patients with systolic heart failure who have higher body mass index. *Heart Lung* 2007; 36:125-31.

Wainstein RV, Wainstein MV, Ribeiro JP, Dornelles LV, Tozzati P, Ashton-Prolla P, et al. Association between myeloperoxidase polymorphisms and its plasma levels with severity of coronary artery disease. *Clin Biochem* 2009 Aug 3. [Epub ahead of print].

Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyaka SK. Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(10):2323-30.

Weil E, Wachterman M, McCarthy EP, Davis RB, O'Day B, Lezzoni LI, et al. Obesity among adults with disabling conditions. *JAMA* 2002; 288:1265-68.

Welborn TA, Dhaliwal SS. Preferred clinical measures of central obesity for predicting mortality. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(12):1373-79.

Wells B, Gentry M, Ruiz-Arango A, Dias J, Landolfo CK. Relation between body mass index and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98 (4):474-7.

Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083-96.

William Wijns. The AUTAX (Austrian Multivessel TAXUS-Stent) registry another useful registry on stented angioplasty for multivessel disease? *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2(8): 728-30.

Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162:1867-72.

Wilson PWF, Bozeman SR, Burton TM, Hoaglin DC, Ben-Joseph R, Pashos CL. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation* 2008; 118:124-30.

Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Somers VK. Body Mass Index: a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with

angiographically confirmed coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108:2206-11.

World Health Organization. Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO technical report series; 894, Geneva, Switzerland, 1999.

World Health Organization. Global database on body mass index. URL: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Accessed: November 04, 2009.

World Organization Health. Global burden of disease: 2004 update. URL: [http://www.who.int/pmnch/topics/add\\_publications/gbd2004update/en/](http://www.who.int/pmnch/topics/add_publications/gbd2004update/en/)

Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366:1640-49.

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

## **ARTIGO**

Obesidade central e visceral são preditores independentes de doença arterial coronariana, em pacientes submetidos à cineangiocoronariografia

**Obesidade central e visceral são preditores independentes de doença  
arterial coronariana, em pacientes submetidos à  
cineangiocoronariografia**

Vanessa Zen, Sandra C Fuchs em nome dos co-investigadores do Estudo  
EROS.

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Autor para correspondência:

Sandra Costa Fuchs, M.D., Ph.D.

Faculdade de Medicina

UFRGS

Departamento de Medicina Social

Rua Ramiro Barcelos, 2600 4o. andar

90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55 51-21017621

Fax: +55 51-21018420

Email: [scfuchs@terra.com.br](mailto:scfuchs@terra.com.br)

**Conflito de interesse:**

Nenhum

**Origem do financiamento:**

CNPq, CAPES, FIPE do HCPA, Laboratório Weinmann



## RESUMO

**Resumo:** Doença cardiovascular (DCV) está entre as principais causas de morbimortalidade e obesidade é um de seus fatores de risco. O melhor prognóstico de pacientes obesos gerou um paradoxo e a investigação de outros indicadores de obesidade como preditores de doença arterial coronariana (DAC). A associação de razão cintura-quadril e circunferência da cintura, marcadores de obesidade central, com doença coronariana determinada angiograficamente ainda não respondeu essa questão adequadamente. Além disso, a associação com circunferência do pescoço, marcador de obesidade visceral, não foi avaliada. Nesse estudo, avaliou-se a associação de obesidade – central, visceral e geral - com gravidade e extensão da doença coronariana. **Métodos e Resultados:** Estudo caso-controle foi conduzido em 376 pacientes, com 40 anos ou mais, doença coronariana crônica, submetidos à cineangiocoronariografia eletiva. Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência cintura, razão cintura-quadril (RCQ) e circunferência do pescoço foram aferidos. Doença coronariana significativa foi definida na presença de pelo menos 50% de estenose coronariana em um dos vasos epicárdicos (casos). Controles foram selecionados entre aqueles sem doença coronariana significativa. Foram identificados 155 casos e 221 controles e calculada odds ratio e IC 95%, com e sem controle para fatores de confusão. Houve predomínio de homens entre os casos, assim como idade entre 50-59 e mais de 70 anos. Razão cintura-quadril foi o principal preditor independente de DAC, seguido de circunferência do pescoço. Razão cintura-quadril associou-se fortemente com DAC nas análises univariada (OR= 3,7; IC 95%1,4-10,1 p=0,02) e o efeito tornou-se mais evidente na multivariada (OR= 4,0 IC 95% 1,3-12,1 p=0,03). Circunferência do pescoço só tornou-se significativamente associada no modelo multivariado (OR= 2,4 IC 95% 1,1-5,3 p= 0,04), assim como a categoria de obesidade do índice de massa corporal. **Conclusões:** Obesidade central, determinada por RCQ, é fator de risco independente para doença coronariana significativa, assim como circunferência do pescoço.

**Palavras-chaves:** obesidade, obesidade central, obesidade abdominal, doença arterial coronariana, cineangiografia.

## **Introdução**

Doença cardiovascular é uma das principais causas de morbimortalidade em diferentes países<sup>1</sup> e estima-se aumento de mortalidade de 17,1 milhões para 23,4 milhões, entre 2004 e 2030.<sup>2</sup> Entre seus determinantes, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade têm sido amplamente investigados,<sup>3,4,5</sup> mas o papel da obesidade permanece controverso.

Obesidade é fator de risco consolidado para mortalidade por doença cardiovascular<sup>6</sup>, mas também é indicador de melhor prognóstico<sup>7-10</sup>, caracterizando o paradoxo da obesidade<sup>8</sup>. Contudo, o efeito protetor da obesidade sobre mortalidade em pacientes com doença cardiovascular não é consistente<sup>11</sup>. Resultados negativos podem ser decorrentes do controle para fatores de risco tradicionais, como pressão arterial sistólica, diabetes mellitus e HDL-colesterol<sup>7,8,12</sup>, análise de coortes de pacientes com doença estabelecida<sup>13,14</sup>, ou mesmo devido a falta de poder discriminador do índice de massa corporal<sup>15</sup>.

Em pacientes submetidos à cinecoronariografia para avaliação de doença coronariana, índice de massa corporal não se associou com mortalidade<sup>16</sup>, mas obesidade central foi preditor independente de mortalidade vascular<sup>17</sup>. Razão cintura-quadril caracteriza a presença de adiposidade visceral e é marcador de doença coronariana, independentemente de índice de massa corporal<sup>12,18</sup>. Circunferência do pescoço é outro marcador de obesidade

visceral, associado com resistência à insulina, sendo caracterizado como superior a circunferência da cintura<sup>19</sup>, mas sua relação com extensão e gravidade da doença coronariana ainda não foi estabelecida.

O objetivo desse estudo foi avaliar a associação independente de índices antropométricos de obesidade central e visceral com gravidade e extensão da doença arterial coronariana, detectada através de cineangiocoronariografia quantitativa.

## **Métodos**

Estudo de caso-controle incluiu 376 pacientes, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 40 anos e indicação de cineangiocoronariografia para avaliação de doença arterial coronariana, predominantemente para investigar dor no peito. Participantes foram arrolados entre maio de 2007 e abril de 2009, no Serviço de Hemodinâmica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Entre os pacientes elegíveis, foram excluídos aqueles com angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica prévia, neoplasia atual ou pregressa, doença crônica incapacitante, cirurgia de intestino grosso, reto, ânus ou de ossos do quadril, homens que estivessem em tratamento para disfunção erétil nos últimos 30 dias.

Casos eram constituídos por pacientes com doença arterial coronariana significativa na cineangiocoronariografia quantitativa digital, definida por estenose maior ou igual a 50% em pelo menos uma artéria coronariana epicárdica. Controles foram selecionados entre aqueles que não apresentavam doença arterial coronariana significativa na

cineangiocoronariografia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e todos os participantes assinaram consentimento livre e esclarecido na inclusão no estudo.

Fatores de risco cardiovasculares tradicionais, socioeconômicos, demográficos, de estilo de vida e morbidade prévia foram investigados utilizando-se questionário padronizado, através de entrevistas realizadas por assistentes de pesquisa treinados. Pressão arterial e medidas antropométricas foram aferidas no dia do arrolamento, previamente ao procedimento. As variáveis estudadas incluíram idade, categorizada em 40-59, 60-69 e  $\geq 70$  anos; tabagismo, calculado pelo número de maços de cigarros fumados por ano (0,  $< 20$  e  $\geq 20$  *pacotes/ano*)<sup>20</sup>; consumo abusivo de bebidas alcoólicas<sup>21</sup> ( $\geq 30$ , entre os homens, e  $\geq 15$  g de etanol/dia entre as mulheres); atividade física, determinada utilizando o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ, versão curta)<sup>22</sup>, e caracterizando sedentarismo pelo gasto energético inferior a 200 kcal/dia.<sup>23</sup>

Pressão arterial foi aferida com equipamento OMRON, modelo CP – 705, com o paciente em posição sentada e a média de três aferições foi utilizada na análise. Hipertensão arterial foi definida por pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg, pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg ou uso de medicamentos anti-hipertensivos.

Avaliação antropométrica foi realizada por nutricionista certificada, com o paciente vestindo roupas leves, sem calçados e a média de três aferições foi utilizada na análise. Peso e altura foram aferidos em balança com estadiômetro Filizola, modelo 110CH, com capacidade para 150 kg, precisão de 100g e 0,1cm. Circunferências foram aferidas com fita métrica inelástica, com precisão

de um milímetro. Circunferência da cintura foi aferida no ponto médio entre rebordo costal inferior e crista íliaca superior, circunferência do quadril foi obtida na altura dos trocânteres femorais<sup>24</sup>, e circunferência do pescoço foi medida anteriormente abaixo da cartilagem cricóide e, posteriormente, na altura da coluna cervical média.

Obesidade geral foi determinada pelo índice de massa corporal [peso (kg)/altura (m)<sup>2</sup>], categorizado em < 25, 25-29 e ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> <sup>24,25</sup>, e obesidade central foi caracterizada pela razão cintura-quadril (categorizada em <0,90, 0,90-0,94 e ≥0,95, para homens, e <0,80, 0,80-0,84 e ≥0,85, para mulheres) e circunferência da cintura (estabelecida a anormalidade por < 94, 94-101 e ≥ 102 cm, para homens, e < 80, 80-87 e ≥ 88 cm, para mulheres).<sup>24,25</sup> Circunferência do pescoço, indicador de obesidade visceral, foi categorizada conforme o Percentil 90, determinado separadamente para homens (41,6 cm) e mulheres (37,0 cm). A escolha do Percentil 90 para caracterizar anormalidade da circunferência do pescoço deve-se a ausência de pontos de corte específicos.

Dosagens laboratoriais foram realizadas com paciente em jejum de 12 horas e, aproximadamente, 10 mililitros de sangue foram coletados da artéria femoral, pela bainha, imediatamente após sua inserção durante o cateterismo cardíaco. Foram feitas dosagens de glicemia em jejum, colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, e calculado LDL-colesterol, entre outras. Diagnóstico de diabetes mellitus foi estabelecido por dosagem ≥ 126 mg/dl ou uso de medicação hipoglicemiante<sup>26</sup> e dislipidemia por colesterol total ≥200 mg/dl, LDL-colesterol ≥130 mg/dl, HDL-colesterol <40 mg/dl, para homens, e <50

mg/dl, para mulheres, e triglicérides  $\geq 150\text{mg/dl}$ <sup>27</sup> ou uso de medicação hipolipemiante.

Cineangiocoronariografia foi realizada através de acesso transfemoral, de acordo com a técnica de Seldinger, em equipamento Siemens – Axion Artis, por hemodinamicistas experientes. O diagnóstico de lesão significativa foi estabelecido através de análise quantitativa dos vasos epicárdicos maiores - tronco, artéria descendente anterior, artéria circunflexa e artéria coronária direita - e em vasos secundários com diâmetro maior ou igual a três milímetros - artérias marginal obtusa, póstero-lateral, primeira diagonal, segunda diagonal, apical e posterior descendente. Avaliação foi realizada independentemente por dois hemodinamicistas, com controle de qualidade executada por um terceiro hemodinamicista. Estenose foi detectada, assim como o percentual de estenose em relação ao do diâmetro, através de análise quantitativa. Doença arterial coronariana significativa foi definida pela presença de estenose maior ou igual a 50% em pelo menos uma artéria coronária. Entre os casos com doença arterial coronariana significativa na cineangiocoronariografia, a extensão do acometimento foi determinada pelo número de vasos, categorizada em 0, 1 e 2 a 4.

O estudo foi desenhado para obter-se um tamanho de amostra suficiente para detectar uma *odds ratio* de 2,0 com  $p \alpha=0,05$  e poder de 80%, dada uma prevalência de obesidade de 30% nos controles e 45% nos casos, com uma razão entre casos e controles de 1,3:1. Assim seria necessário estudar 176 casos e 135 controles.

## Análise estatística

Características dos casos e controles foram descritas utilizando-se porcentagem e a significância estatística foi determinada pelo teste do qui-quadrado de Pearson. Colinearidade entre os índices antropométricos foi verificada através de correlação de Spearman. Associações foram analisadas através de regressão logística múltipla utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 16.0, para cálculo da odds ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), com significância estatística estabelecida pelo teste *likelihood ratio*.

A magnitude da associação entre índices antropométricos e doença coronariana significativa foi determinada pelo cálculo da OR não ajustada e ajustada para fatores de confusão em três níveis: (1) idade, (2) idade, sexo e escolaridade e (3) nível 2 acrescido de variáveis detectadas na análise bivariada como potenciais confundidores, através de valor  $p \leq 0,2$ . Ajustamento dos modelos multivariados foi analisado através de multicolinearidade entre as variáveis explanatórias em cada modelo, testada em matrix de correlação, e teste de Goodness-of-fit de Hosmer-Lemeshow.

## Resultados

Entre os pacientes submetidos à cineangiocoronariografia eletiva foram excluídos: 25,3% com angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica prévia, 5,5% com doença crônica incapacitante (insuficiência renal crônica ou cirrose), 3,4% por neoplasia progressiva ou atual, 0,8% com cirurgia prévia de ossos do quadril ou fêmur, 0,5% devido a confusão mental, 0,8% dos homens com disfunção erétil, 8,3% com limitação motora para realização de

antropometria, e 0,8% não aceitaram participar. Foram incluídos 155 casos e 221 controles.

Entre as características de casos e controles, detectou-se predomínio do sexo masculino, os casos eram mais velhos do que os controles,  $59,7 \pm 9,1$  vs.  $57,3 \pm 9,5$  anos ( $p=0,01$ ) e apresentavam maior prevalência de diabetes mellitus e obesidade (Tabela 1). Doença coronariana significativa foi mais freqüente entre indivíduos com 50-59 anos e 70 anos ou mais. Esses pacientes apresentaram risco três vezes maior de doença coronariana significativa do que os com menos de 50 anos. Análise não ajustada, apresentada na Tabela 1, mostra que os índices antropométricos de obesidade não se associaram com doença arterial coronariana significativa, exceto razão cintura-quadril aumentada que elevou mais do que três vezes e meia o risco.

Observa-se, na Tabela 2, que os índices antropométricos mostraram-se significativamente correlacionados entre si, tanto para casos e controles, quanto para homens e mulheres. As correlações mais fortes foram detectadas entre índice de massa corporal e circunferência da cintura, observadas tanto entre casos quanto entre controles.

Destaca-se, na Tabela 3, que o controle para outros fatores de risco cardiovascular modificou marcadamente a magnitude das associações entre índices antropométricos e doença arterial coronariana significativa. O controle para múltiplos fatores de confusão tornou significativa a associação de razão cintura-quadril e circunferência do pescoço com doença arterial coronariana na cineangiocoronariografia. Participantes com maior razão cintura-quadril apresentaram risco quatro vezes maior de doença coronariana significativa, comparativamente aos com valores menores. A circunferência do pescoço no



Percentil 90 mais do que duplicou o risco de doença significativa versus aqueles abaixo do Percentil 90. A mudança no sentido dessas associações, de não significativas para significativas, caracteriza a presença de confundimento negativo, principalmente devido a introdução de índice de massa corporal no modelo. Em relação ao índice de massa corporal, mesmo com o controle amplo de fatores de confusão a associação só apresentou tendência à significância. A circunferência da cintura, por outro lado deixou de ter significância limítrofe.

O ajustamento das análises multivariadas de regressão logística mostrou-se adequado, com os modelos completos apresentando capacidade preditiva elevada, em torno de 65%, e valor p não significativo (circunferência do pescoço:  $p=0.15$  e 66%; índice de massa corporal:  $p=0.14$  e 65%; circunferência da cintura:  $p=0.5$  e 65%; e razão cintura-quadril:  $p=0.10$  e 65%).

A distribuição da razão cintura-quadril e circunferência do pescoço não foram capazes de prever a extensão da doença arterial coronariana, aferida pelo número de vasos com pelo menos 50% de estenose (Figura 1). No entanto, observa-se a diferença marcada entre homens e mulheres, sendo os primeiros acometidos com maior gravidade da doença.

## **Discussão**

Esse estudo avaliou índices antropométricos de obesidade central e visceral com gravidade e extensão da doença arterial coronariana, detectada através de cineangiocoronariografia quantitativa, caracterizando razão cintura-quadril como principal preditor de doença arterial coronariana. O risco persistiu após extenso controle para fatores de confusão e mesmo para índice de massa corporal. Os resultados desse estudo divergem dos detectados entre mulheres

submetidas à cinecoronariografia por desconforto torácico ou infarto agudo do miocárdio, nas quais foi verificada ausência de associação entre razão cintura-quadril e doença arterial coronariana utilizando o mesmo critério de doença significativa.<sup>28</sup> Nossos resultados também contrastam com ausência de associação determinada entre pacientes japoneses submetidos a primeira cinecoronariografia.<sup>29</sup> A investigação de pacientes com doença sintomática há menos de um ano, arrolados com idade a partir de 30 anos, com emprego de diferentes critérios de anormalidade na cineangiocoronariografia (obstrução de 50% ou mais na artéria coronária esquerda ou 75% nos outros segmentos) e ponto de corte mais elevado para razão cintura-quadril (sendo as categorias extremas: <0,91 e 0,98 para homens e mulheres), além de confusão residual, pela ausência de controle para hipertensão, diabetes e dislipidemia, podem explicar ao menos parte dessas diferenças.

A superioridade da medida da razão cintura-quadril como preditora de risco cardiovascular decorre de uma segunda aferição de adiposidade - circunferência do quadril - que se associa inversamente com dislipidemia, diabetes, hipertensão, doença cardiovascular e morte,<sup>30-35</sup> além da razão entre duas circunferências assegurar maior precisão à medida.<sup>36</sup>

A investigação de pacientes com doença estável, prevalência elevada de hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e tabagismo, em cineangiocoronariografia eletiva, sugere que aterosclerose possa ter papel central na etiopatogenia, reforçado por achados de associação independentemente entre razão cintura-quadril e prevalência de doença aterosclerótica, com maior poder discriminatório do que índice de massa corporal e circunferência da cintura.<sup>37</sup> A base fisiopatológica proposta para a

disfunção de adipócitos em pacientes com excesso de tecido adiposo inclui maior produção de adipocitoquinas interferindo em vias metabólicas, mecanismos inflamatórios e homeostáticos.<sup>38</sup>

Esse é, provavelmente, o primeiro estudo a detectar associação significativa e independente entre circunferência do pescoço e doença coronariana significativa. A associação de circunferência do pescoço com colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides, hipertensão arterial<sup>39</sup>, resistência a insulina e síndrome metabólica já havia sido descrita<sup>40,41</sup>, assim como sua capacidade de detectar obesidade.<sup>42</sup> Contudo, apenas recentemente foi confirmada a circunferência do pescoço como marcador forte e seletivo de obesidade visceral, aferida através de tomografia<sup>19</sup>. Esse estudo identificou correlações mais modestas com razão cintura-quadril do que com circunferência da cintura, o que está de acordo com estudos prévios<sup>39,43</sup> e sugere a independência dos dois marcadores.

A ausência de associação entre índice de massa corporal e doença coronariana significativa foi descrita em estudos prévios<sup>17,44,45</sup>. Contudo, a associação significativa de índice de massa corporal maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, obtida após controle rigoroso para fatores de risco tradicionais - tabagismo, hipertensão arterial, HDL-colesterol, diabetes mellitus e razão cintura-quadril – poderia justificar os resultados negativos de alguns estudos<sup>7,45</sup>. Índice de massa corporal não discrimina massa gorda de magra e ponto de corte inferior a 30 kg/m<sup>2</sup> é um indicador pobre de obesidade em pacientes com doença arterial coronariana<sup>15</sup>, e não se associou com mortalidade vascular, mortalidade total e eventos coronarianos maiores.<sup>17</sup> Contudo, os resultados podem ser influenciados por indicação mais precoce de cateterismo cardíaco para

pacientes obesos, nos quais a doença coronariana tende a ser tratada mais agressivamente.

Os estudos de caso-controle possuem limitações que deveriam ser levadas em consideração na interpretação dos resultados. Causalidade reversa poderia enviesar as *odds ratios*, ou seja, obesidade central poderia ser conseqüência de doença coronariana significativa e não sua causa. Entre as tentativas de minimizar esse viés, selecionaram-se pacientes com doença coronariana crônica, candidatos a diagnóstico de doença coronariana significativa e não a tratamento, excluindo-se aqueles com angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica prévias. Entre os pontos fortes do estudo, inclui-se a seleção de casos e controles pertencentes a mesma população, de tal modo que os controles poderiam ser detectados como casos, se apresentassem estenose coronariana significativa. Da mesma forma, a seleção de controles com acesso à cinecoronariografia equivalente ao dos casos torna improvável o viés de seleção e o diagnóstico de doença coronariana significativa após a coleta de dados, assegurando o cegamento dos entrevistadores para o desfecho. Outra qualidade do presente estudo foi a inclusão apenas de indivíduos com doença coronariana crônica, sendo excluídos aqueles apresentando síndrome coronariana aguda.

Em conclusão, nosso estudo mostrou que obesidade central, determinada pela razão cintura-quadril, é preditor forte e independente de doença coronariana significativa à cineangiocoronariografia. A associação independente de circunferência do pescoço com doença coronariana significativa indica a consistência dos resultados. Esses dois indicadores podem ser facilmente implementados na avaliação de rotina e poderiam

contribuir para a detecção precoce de pacientes elegíveis para intervenção e para estratificação de risco, por profissionais de saúde.

Tabela 1. Características associadas com presença de estenose coronariana significativa. [n (%)]

	Casos (n = 155)	Controles (n = 221)	OR (IC 95%)	Valor P
Sexo Masculino	114 (73,5)	128 (57,9)	2,0 (1,3-3,2)	0,002
Idade (anos)				0,004
40-49	19 (12,3)	60 (27,1)	1,0	
50-59	66 (42,6)	73 (33,0)	2,9 (1,5-5,3)	
60-69	47 (30,3)	66 (29,9)	2,2 (1,2-4,3)	
≥70	23 (14,8)	22 (10,0)	3,3 (1,5-7,2)	
Cor da pele (brancos)	97 (62,6)	146 (66,1)	1,2 (0,8-1,8)	0,5
Escolaridade				0,12
0-4	49 (31,6)	87 (39,5)	1,0	
5-8	67 (43,2)	95 (43,2)	1,3 (0,8-2,0)	
≥9	39 (25,2)	38 (17,3)	1,8 (1,0-3,2)	
Sedentarismo	116 (74,8)	154 (69,7)	1,3 (0,8-2,1)	0,3
Consumo abusivo de álcool	21 (13,5)	32 (14,5)	0,9 (0,5-1,7)	0,8
Tabagismo (maços/ano)				0,11
Ausente	56 (36,1)	75 (33,9)	1,0	
<20	31 (20,0)	65 (29,4)	0,6 (0,4-1,1)	
≥20	68 (43,9)	81 (36,7)	1,1 (0,7-1,8)	
Hipertensão arterial	130 (83,9)	174 (78,7)	1,4 (0,8-2,4)	0,2
Diabetes mellitus	39 (25,3)	36 (16,4)	1,7 (1,04-2,9)	0,03
Colesterol Total ≥200 mg/dl	47 (30,5)	62 (28,2)	1,1 (0,7-1,8)	0,6
LDL-colesterol ≥130 mg/dl	35 (23,8)	52 (24,1)	1,0 (0,6-1,6)	0,9
HDL-colesterol*	95 (61,7)	112 (50,9)	1,6 (1,02-2,4)	0,04
Triglicerídeos ≥150 mg/dl	61 (39,6)	68 (30,9)	1,5 (1,0-2,3)	0,08
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )				0,3
<25,0	40 (26,0)	73 (33,0)	1,0	
25,0-29,9	80 (51,9)	105 (47,5)	1,4 (0,9-2,3)	
≥30,0	34 (22,1)	43 (19,5)	1,4 (0,8-2,6)	
Circunferência da cintura (cm)**				0,06
<80 / <94	51 (32,9)	49 (22,2)	1,0	
80-84,9 / 94-101,9	43 (27,7)	77 (34,8)	0,5 (0,3-0,9)	
≥85 / ≥102	61 (39,4)	95 (43,0)	0,6 (0,4-1,02)	
Razão cintura-quadril**				0,02
<0,80 / <0,90	5 (3,2)	23 (10,4)	1,0	
0,80-0,84 / 0,90-0,94	21 (13,5)	39 (17,6)	2,5 (0,8-7,5)	
≥0,85 / ≥0,95	129 (83,2)	159 (71,9)	3,7 (1,4-10,1)	
Circunferência do pescoço ≥P90	20 (9,0)	18 (11,8)	1,3 (0,7-2,6)	0,4

\* Pontos de corte para homens: &lt;40 mg/dl e para mulheres: &lt;50 mg/dl

\*\* Pontos de corte estabelecidos separadamente para homens e mulheres (h/m)

Tabela 2. Correlação entre índices antropométricos entre casos e controles, estratificado por sexo.

		Casos			Controles		
		IMC	CC	RCQ	IMC	CC	RCQ
CC	Homens	0,89	-		0,83	-	
	Mulheres	0,92	-		0,82	-	
RCQ	Homens	0,44	0,64	-	0,38	0,65	-
	Mulheres	0,63	0,74	-	0,35	0,69	-
CPes	Homens	0,73	0,70	0,36	0,75	0,79	0,50
	Mulheres	0,58	0,62	0,57	0,69	0,70	0,34

Coeficiente de correlação de Spearman, com valor  $p < 0,01$  para todas as correlações. IMC=índice de massa corporal; CC=circunferência da cintura; RCQ=razão cintura-quadril CPes=circunferência do pescoço

Tabela 3. Regressão logística múltipla para obesidade geral e central associada com estenose significativa em pacientes submetidos à cineangiocoronariografia.

	OR (IC95%)*	OR (IC95%)**	OR (IC95%)***
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )			
<25	1,0	1,0	1,0
25-29	1,2 (0,7-2,0)	1,2 (0,7-2,0)	1,7 (1,0-3,0)
30	1,3 (0,7-2,4)	1,3 (0,7-2,4)	2,3 (1,1-4,7)
Valor P	0,7	0,7	0,06
Circunferência da cintura (cm)****			
<80 / <94	1,0	1,0	1,0
80-84,9 / 94-101,9	0,5 (0,3-0,9)	0,6 (0,3-1,0)	0,7 (0,4-1,4)
≥85 / ≥102	0,6 (0,4-1,0)	0,8 (0,4-1,4)	1,1 (0,5-2,6)
Valor P	0,05	0,16	0,2
Razão cintura-quadril****			
<0,80/<0,90	1,0	1,0	1,0
0,80-0,84/0,90-0,94	2,5 (0,8-7,6)	2,2 (0,7-6,9)	2,4 (0,7-8,1)
≥0,85/≥0,95	3,5 (1,3-9,6)	3,1 (1,1-8,8)	4,0 (1,3-12,1)
Valor P	0,04	0,06	0,03
Circunferência do pescoço****			
<P90	1,0	1,0	1,0
P90	1,6 (0,8-3,3)	1,7 (0,8-3,5)	2,4 (1,1-5,3)
Valor P	0,18	0,15	0,04

\* OR ajustado para idade

\*\* OR ajustado para idade, sexo e escolaridade

\*\*\* OR ajustado para idade, sexo, escolaridade, tabagismo, hipertensão, HDL-colesterol e diabetes

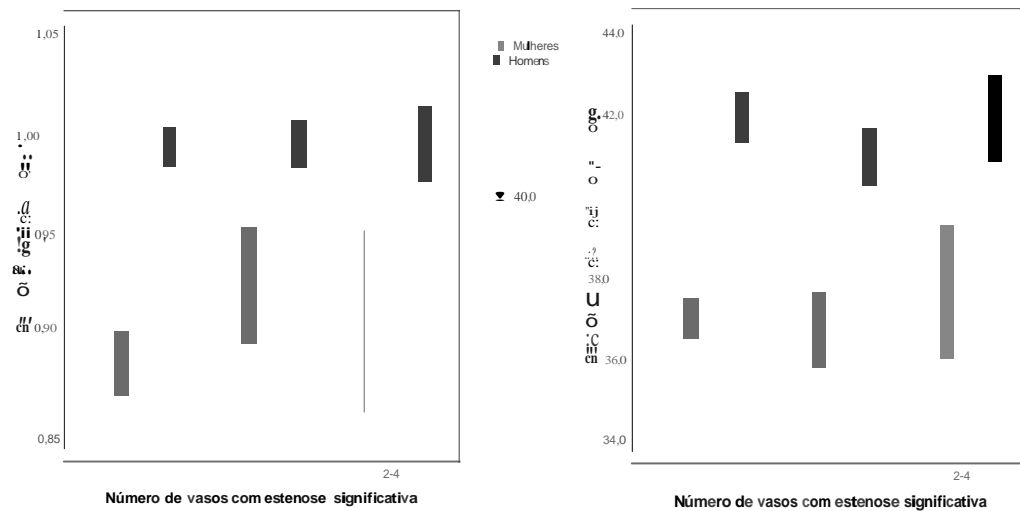
\*\*\*\* Pontos de corte estabelecidos separadamente para homens e mulheres (h/m)

Adicionalmente ajustado para IMC

Adicionalmente ajustado para RCQ



Figura 1. Distribuição da razão cintura-quadril e circunferência do pescoço de acordo com o número de artérias coronarianas com estenose significativa.



## Referências

- 1- Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Boston, Mass: Harvard School of Public Health; 1996.
- 2- World Organization Health. Global burden of disease: 2004 update. URL: [http://www.who.int/pmnch/topics/add\\_publications/gbd2004update/en/](http://www.who.int/pmnch/topics/add_publications/gbd2004update/en/)
- 3- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-52.
- 4- Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Rossi Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al. Risk Factors for myocardial infarction in Brazil. Am Heart J 2003;146:331-38.
- 5- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. Jama 2003;290:898-904.
- 6- Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergamann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med 2008; 359(20):2105-20.

7- Niraj A, Pradhan J, Fakhry H, Veeranna V, Afonso L. Severity of coronary artery disease in obese patients undergoing coronary angiography: “*Obesity Paradox*” revisited. Clin Cardiol 2007;30:391-96.

8- Rubinshtein R, Halon DA, Jaffe R, Shahla J, Lewis BS. Relation between obesity and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. Am J Cardiol 2006;97:1277-80.

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

10- Galal W, Van Domburg RT, Feringa HHH, Schouten O, Eldhendy A, Bax JJ, et al. Relation of body mass index to outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. Am J Cardiol 2007;99:1485-90.

11- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet 2006; 368:666-78.

12- Canoy D, Boekholdt M, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in

the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk Cohort: a population-based prospective study. *Circulation* 2007;116:2933-43.

13- Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell ACH, Oldroyd KG, Flapan AD, et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009 Aug 17. [Epub ahead of print].

14- Oreopoulos A, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, Padwal R, Ezeowitz JA, Sharma AM, et al. The relationship between body mass index treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH. *Eur Heart J* 2009;30(21):2584-92.

15- Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Jensen MD, Thomas RJ, Squires RW, et al. Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 2007;28:2087-93.

16- Khattab AA, Daemen J, Richardt G, Rioux P, Amann FW, Levy R, et al. Impact of body mass index on the one-year clinical outcome of patients undergoing multivessel revascularization with sirolimus-eluting stents (from the Arterial Revascularization Therapies Study Part II). *Am J Cardiol* 2008;101(11):1550-59.

17- Hoefle G, Saely Ch, Benzer W, Marte T, Langer P, Drexel H. Impact of total and central obesity on vascular mortality in patients undergoing coronary angiography. *Int J Obes* 2005;29:785-91.

18- Page JH, Rexrode KM, Hu F, Albert CM, Chae CU, Manson JE. Waist-height ratio as a predictor of coronary heart disease among women. *Epidemiology* 2009;20(3):361-6.

19- Yang L, Samarasinghe YP, Kane P, Amiel SA, Aylwin SJ. Visceral adiposity is closely correlated with neck circumference and represents a significant indicator of insulin resistance in WHO grade III obesity. *Clin Endocrinol* 2009 Dec 29. [Epub ahead of print]

20- Bernaards CM, Twisk JW, Snel J, Van Mechelen W, Kemper HC. Is calculating pack-years retrospectively a valid method to estimate life-time tobacco smoking? A comparison between prospectively calculated pack-years and retrospectively calculated pack-years. *Addiction* 2001;6(11):1653-61.

21- Moreira LB, Fuchs DF, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo S, Fuchs SC, Victora CG. Alcoholic beverage consumption and association factors in Porto Alegre, a southern Brazilian city: a population-based survey. *J Stud Alcohol* 1996;57:253-59.

22- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(8):1381-95.

23- Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the centers for disease control and prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama* 1995;273(5):402-07.

24- Sönmez K, Akçakoyun M, Akçay A, Duran NE, Gençbay M, Degertekin M, et al. Which method should be used to determine the obesity, in patients with coronary artery disease? (body mass index, waist circumference or waist-hip ratio). *Int J Obes* 2003;27:341-46.

25- World Health Organization. Consultation on Obesity. Obesity : preventing and managing the global epidemic. WHO technical report series; 894, Geneva, Switzerland, 1999.

26- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S12-S54.

27- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002;106:3143-421.

28- Wessel TR, Arant CB, Olson MB, Johnson BD, Reis SE, Sharaf BL, et al. Relationship of Physical Fitness vs Body Mass Index With Coronary Artery Disease and Cardiovascular Events in Women. *JAMA* 2004;292:1179-1187.

29- Tanaka K, Kodama H, Sasazuki S, Yoshimasu K, Liu Y, Washio M, et al. Obesity, body fat distribution and coronary atherosclerosis among Japanese men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(2):191-7.

30- Willett WC. Anthropometric measures and body composition. *Nutritional Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1998. p244–272.

31- Seidell JC, Han TS, Feskens EJ, Lean ME. Narrow hips and broad waist circumferences independently contribute to increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1997;242:401-06.

32- Seidell JC, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:315-321.

33- Okura T, Nakata Y, Yamabuki K, Tanaka K. Regional body composition changes exhibit opposing effects on coronary heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:923-29.

34- Lissner L, Bjorkelund C, Heitmann BL, Seidell JC, Bengtsson C. Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort. *Obes Res* 2001;9:644-46.

35- Heitmann BL, Frederiksen P, Lissner L. Hip circumference and cardiovascular morbidity and mortality in men and women. *Obes Res* 2004;12:482-87.

36- Welborn TA, Dhaliwal SS. Preferred clinical measures of central obesity for predicting mortality. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(12):1373-79.

37- See R, Abdullah SM, McGuire DK, Khera A, Patel MJ, Lindsey JB, et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(8):752-9.

38- Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2007;74(1):11-8.

39- Ben-Noun L, Laor A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. *Exp Clin Cardiol* 2006;11(1):14-20.

40- Laakso M, Matilainen V, Kiukaanniemi. Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. *Int J Obes* 2002;26:873-75.



41- Ben-Noun L, Laor A. Circumference and changes in blood pressure. *Am J Hyertens* 2004;17:409-14.

42- Ben-Noun L, Sohar E, Arie Laor. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obesity Research* 2001;9(8):470-77. JÁ FOI CITADA NA REF 3

43- Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Dursunoğlu. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr* 2009;28:46-51.

44- Auer J, Weber T, Berent R, Lassnig E, Maurer E, Lamm G, et al. Obesity, body fat and coronary atherosclerosis. *In J Cardiol* 2005;98:227-35.

45- Rossi R, Lacarrino D, Nuzzo A, Chiurlia E, Bacco L, Venturelli A, et al. Influence of body mass index on extent of coronary atherosclerosis and cardiac events in a cohort of patients at risk of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009 Nov 23. [Epub ahead of print].

## **CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esse estudo avaliou índices antropométricos de obesidade central e visceral com gravidade e extensão da doença arterial coronariana, detectada através de cineangiocoronariografia quantitativa, caracterizando razão cintura-quadril como principal preditor de doença arterial coronariana.

Circunferência do pescoço associou-se com doença coronariana significativa, sendo um achado original na literatura.

Os indicadores antropométricos, razão cintura-quadril e circunferência do pescoço podem ser facilmente implementados na avaliação de rotina e podem contribuir para a detecção precoce de pacientes elegíveis para intervenção e para estratificação de risco, por profissionais de saúde.

## **ANEXOS**

### **Anexo A**

Projeto de pesquisa

OBESIDADE CENTRAL, OBESIDADE GERAL E GRAVIDADE DA DOENÇA ARTERIAL  
CORONARIANA



FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

**PROJETO DE PESQUISA**

**OBESIDADE CENTRAL, OBESIDADE GERAL E GRAVIDADE DA DOENÇA ARTERIAL  
CORONARIANA**

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Costa Fuchs, Professora do Programa de Pós-graduação em  
Epidemiologia, da UFRGS

Pesquisadores colaboradores:

Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs, Professor do Programa de Pós-graduação em  
Cardiologia, da UFRGS

**Vanessa Zen, Mestranda do Programa de Pós-graduação em  
Epidemiologia, da UFRGS**

Local de realização: HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

## RESUMO

Doença cardiovascular (DCV) está entre as principais causas de mortalidade e morbidade em diferentes países. Cardiopatia isquêmica, especificamente, foi responsável pela realização de aproximadamente 30.666 angioplastias coronarianas com implante de *stents* e 19.909 cirurgias de revascularização do miocárdio, gerando custo de 281 milhões de Reais. De forma similar à cardiopatia isquêmica, a epidemia de obesidade caracteriza um problema de saúde pública na maior parte dos países desenvolvidos. Na população geral, o excesso de peso é associado com risco aumentado de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e morte. Contudo, alguns estudos recentes identificaram que maior índice de massa corporal (IMC) promoveu maior sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e infarto do miocárdio. Em média, pacientes obesos são seis anos mais jovens do que os com IMC normal no primeiro infarto. Isso indica que idade é um fator de confusão importante.

Paralelo a isso, a obesidade central tem sido amplamente investigada em estudos envolvendo predição de fatores de risco coronariano e cardiopatia isquêmica. Tem sido sugerido que obesidade central é mais deletéria sobre a função vascular e endotelial do que obesidade geral.

Esse estudo foi desenhado para investigar a associação entre obesidade - geral, central e visceral - e doença coronariana, determinada através de achados angiográficos de obstrução nas artérias coronarianas em homens e mulheres com idade igual ou superior a 40 anos, submetidos à

cin coronariografia no Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os objetivos são: verificar a associação independente de obesidade central com doença arterial coronariana (DAC), investigada através de cinecoronariografia quantitativa; investigar a associação independente dos novos pontos de corte do índice de massa corporal, para caracterizar normalidade, sobrepeso e obesidade, com doença coronariana; determinar se a gravidade da doença coronariana, avaliada pelo grau de obstrução das artérias coronarianas em cinecoronariografia quantitativa, se associa com a intensidade da obesidade geral e central; verificar se a potencial associação é modificada por sexo e idade; avaliar o efeito da obesidade sobre a relação entre marcadores inflamatórios, como proteína-C reativa de alta sensibilidade e adiponectina, e achados angiográficos coronarianos.

A variável dependente é a DAC, aferida através do índice de Gensini a partir da quantificação de obstrução nas artérias coronarianas. As variáveis independentes incluem obesidade geral e central, aferida através de índice de massa corporal, circunferência da cintura, circunferência do quadril e circunferência do pescoço. Outras características serão consideradas fatores de confusão. Planejou-se coleta de dados em várias etapas (entrevista, avaliação física, coleta de sangue e cateterismo), para agilizarem-se os procedimentos e a permanência dos participantes. Definiu-se que os pacientes serão selecionados através de amostragem consecutiva entre os pacientes encaminhados para cineangiocoronariografia em caráter eletivo. Análise de risco será realizada através de regressão de Poisson modificada com cálculo

da razão de prevalência ajustada e intervalo de confiança de 95%. Comitê de Ética em Pesquisa aprovou o protocolo e os participantes assinaram consentimento informado.

Os resultados dessa investigação permitirão ampliar a base do conhecimento sobre o papel da obesidade central na etiopatogenia da doença coronariana. A aplicação dos resultados na prática assistencial possibilitará o rastreamento de casos e a prevenção de eventos de alto custo e impacto sobre a morbimortalidade.

#### **OBJETIVOS E METAS:**

Esse estudo foi desenhado para investigar a associação entre obesidade - geral, central e visceral - e doença coronariana, determinada através de achados angiográficos de obstrução nas artérias coronarianas em homens e mulheres com idade igual ou superior a 40 anos, submetidos à cinecoronariografia.

Os objetivos desse projeto incluem:

- a) Verificar a associação independente de obesidade central, aferida através de razão cintura-quadril e circunferência da cintura, com doença coronariana, investigada através de cinecoronariografia quantitativa.
- b) Investigar a associação independente dos novos pontos de corte do índice de massa corporal (IMC), para caracterizar normalidade,

sobrepeso e obesidade, com doença coronariana, caracterizada através de cinecoronariografia quantitativa.

- c) Determinar se a gravidade da doença coronariana, avaliada pelo número de artérias coronárias com doença coronariana significativa à cinecoronariografia quantitativa, se associa com a intensidade da obesidade geral, central e visceral.
- d) Avaliar o efeito da obesidade sobre a relação entre marcadores inflamatórios, como proteína-C reativa de alta sensibilidade e adiponectina, e achados angiográficos coronarianos.

Os resultados dessa investigação permitirão ampliar a base do conhecimento sobre o papel da obesidade central na etiopatogenia da doença coronariana. A aplicação dos resultados na prática assistencial possibilitará o rastreamento de casos e a prevenção de eventos de alto custo e impacto sobre a morbimortalidade. A obtenção de um resultado consistente sobre o papel da obesidade pode impedir que profissionais de saúde vejam a obesidade como fator protetor sobre a mortalidade por doença coronariana.

Nesse projeto prevê-se a publicação de três a quatro artigos com divulgação internacional. Essa produção é essencial para caracterizar a vanguarda desse Programa de Pós-graduação e terá impacto sobre o reconhecimento do Programa como elegível para conceito 6, frente a CAPES.



## CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA

Doença cardiovascular (DCV) está entre as principais causas de mortalidade e morbidade em diferentes países (1). No Brasil, em 2002, DCV foi responsável por 10,3% das internações via Sistema Único de Saúde, totalizando 1.216.394 hospitalizações. Cardiopatia isquêmica, especificamente, foi responsável pela realização de aproximadamente 30.666 angioplastias coronarianas com implante de *stents* e 19.909 cirurgias de revascularização do miocárdio, gerando custo de 281 milhões de Reais (2).

De forma similar à cardiopatia isquêmica, a epidemia de obesidade caracteriza um problema de saúde pública (3-6) na maior parte dos países desenvolvidos (7). Estima-se que 97 milhões de adultos norte-americanos sejam obesos ou tenham sobrepeso (8), e que mais da metade dos adultos com idade entre 35 e 65 anos, vivendo na Europa, Estados Unidos e Austrália, apresentem excesso de peso (3-7).

O aumento progressivo na prevalência de obesidade tem sido atribuído às mudanças de hábitos de vida e, pelo menos em parte, ao envelhecimento populacional. Particularmente entre os homens idosos, a prevalência de obesidade apresentou incremento significativo nas últimas décadas, tornando-se prevalente entre indivíduos na sexta e sétima décadas de vida, a partir das quais há redução progressiva (9). Obesidade além de ser um dos fatores de risco cardiovascular parece ter efeito independente para doença arterial coronariana e morte prematura (10). O estudo de *Framingham* mostrou que pacientes com sobrepeso e obesidade apresentam maior prevalência de hipertensão e seqüelas cardiovasculares (11). A obesidade também é

associada com um aumento no risco de insuficiência cardíaca (IC) de, aproximadamente, 5% para homens e 7% para mulheres para cada aumento de 1 unidade no Índice de Massa Corporal (IMC) (12).

Na população geral, o excesso de peso é associado com risco aumentado de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e morte. Contudo, alguns estudos recentes identificaram que maior IMC promoveu maior sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e infarto do miocárdio (13). A instalação de lesões e sintomas mais precocemente em indivíduos obesos leva indivíduos mais jovens a revascularização coronária e parece promover maior sobrevida, caracterizando a existência de um “*paradoxo da obesidade*” em pacientes submetidos à cinecoronariografia (13-18). Pacientes idosos mais freqüentemente apresentam IMC na faixa de normalidade e pior prognóstico pós-infarto, independentemente do tipo de tratamento. Em média, pacientes obesos são seis anos mais jovens do que os com IMC normal no primeiro infarto. Isso indica que idade é um fator de confusão importante, pois pacientes mais jovens possuem menor prevalência de diabetes mellitus, hipertensão arterial e menor mortalidade devido a essas doenças. Além disso, pacientes mais jovens tendem a receber tratamento mais agressivo ou cuidado mais intensivo (19).

Obesidade central tem sido amplamente investigada em estudos envolvendo predição de fatores de risco coronariano (20-23) e cardiopatia isquêmica (24). Pessoas com maior proporção de gordura central têm risco aumentado para diabetes, hipertensão e doença cardiovascular (25). Estudo multicêntrico, realizado em 52 países do mundo, identificou obesidade

abdominal, aferida através de razão cintura-quadril, entre os fatores de risco independentes para infarto agudo do miocárdio (26,27). Contudo, na avaliação do risco decorrente da obesidade central não houve controle para IMC e, tão pouco foi analisado o grau de comprometimentos das artérias coronarianas através de cateterismo. Tem-se sugerido que a obesidade central é mais deletéria sobre a função vascular e endotelial do que obesidade geral (28-30). Análise de componentes inflamatórios como proteína-C reativa de alta sensibilidade (31) e adiponectina sugere que estejam associados ao desenvolvimento e progressão da doença coronariana (32). Ainda, a taxa de mortalidade aumenta em paralelo à obesidade central (8,33,34).

Análise crítica dos estudos apresentados indica potencial para vieses, que podem estar presentes quando o IMC for calculado a partir do auto-relato de peso e altura (35), medido no mesmo momento em que o desfecho clínico é aferido (35), sem avaliar o efeito da variação do IMC no tempo. Nessas condições há potencial para viés de causalidade reversa. Além disso, a ausência de controle adequado de fatores de confusão pode explicar pelo menos parte da menor mortalidade em indivíduos obesos (35). A comparação de resultados obtidos em pacientes obesos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (*coronary artery bypass grafting*) em comparação com pacientes desnutridos e, provavelmente mostraria superioridade em indivíduos obesos, visto que os desnutridos freqüentemente apresentam doenças que acarretam maior mortalidade. (36) A menor gravidade da doença coronariana, segundo o espectro de pacientes com ou sem obesidade, também pode enviesar o resultado a favor de menor risco decorrente de obesidade (36).

Assim, permanece a questão se obesidade do tipo central é um fator de risco para doença coronariana, avaliada por cineangiocoronariografia, e se o efeito é independente de obesidade geral e de outros fatores de risco. Além disso, os pontos de corte para normalidade e excesso de peso foram revistos pela Organização Mundial da Saúde e análises adicionais podem ser profícuas. Portanto, o presente trabalho justifica-se pela importância de avaliar a associação entre obesidade e doença coronariana, determinando a independência das associações.

## **MÉTODOS**

### **Delineamento e população em estudo**

Trata-se de um estudo transversal, que incluirá pacientes com idade igual ou superior a 40 anos, de ambos os sexos, com sintomas de doença cardiovascular e indicação de cineangiocoronariografia em caráter eletivo, solicitada pelo médico assistente. O estudo será desenvolvido no Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Planejou-se coleta de dados em várias etapas (entrevista, avaliação física, coleta de sangue e cateterismo), para agilizarem-se os procedimentos e a permanência dos participantes. Definiu-se que os pacientes serão selecionados através de amostragem consecutiva entre os pacientes encaminhados para cineangiocoronariografia em caráter eletivo.

## **Pacientes**

Os pacientes serão selecionados no Serviço de Cardiologia do HCPA, entre os encaminhados para cateterismo cardíaco em caráter eletivo, seja diagnóstico ou tratamento. Após o aceite em participar e assinatura de consentimento informado, a coleta de dados compreenderá a aplicação de um questionário padronizado e a mensuração dos índices antropométricos, tanto para determinar obesidade central quanto para obesidade geral, determinada pelo índice de massa corporal (IMC), calculado pela divisão do peso (kg) pela altura (metros) ao quadrado. Todas as antropometrias serão realizadas pelo mesmo pesquisador.

### **Variável dependente:**

- Doença Arterial Coronariana: determinada através de cinecoronariografia, quantificando a presença e o grau de obstrução em todas as artérias coronarianas. Como a aferição é feita individualmente para cada artéria, será possível verificar a gravidade para o conjunto de artérias, incluindo-se a extensão das lesões, avaliadas considerando o número de vasos envolvidos, de 1 a 3 ou 0, e o escore de Gensini (37).

### **Variáveis independentes:**

Obesidade geral, determinada pelo IMC, e obesidade central e visceral, aferidas por - circunferências da cintura e do quadril, índice cintura-quadril e

circunferência do pescoço. Outras variáveis serão avaliadas como potenciais fatores de confusão ou modificadores de efeito: idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, sedentarismo, status menopausal, medicações em uso - analisadas por classe farmacológica (beta-bloqueadores, diuréticos, anti-arrítmicos, terapia de reposição hormonal).

Durante o cateterismo serão coletados, pelo médico que realiza o procedimento, 10 ml de sangue para as dosagens laboratoriais, entre elas: colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos e glicemia em jejum e PCR de alta sensibilidade, realizada em centro de referência. A adiponectina será dosada, utilizando-se kits importados, obtidos com recursos no projeto PRONEX. O sangue é centrifugado e o plasma congelado a – 80 °C.

A seguir, apresentam-se as definições de cada variável independente e os respectivos pontos de corte.

- Obesidade Geral: aferida através do IMC, e categorizado segundo as recomendações padronizadas pela OMS: <18,5 kg/m<sup>2</sup>, 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, 25,0 - 29,9 kg/m<sup>2</sup> e >30 kg/m<sup>2</sup>. Também serão utilizados os novos pontos de corte para normalidade, sobrepeso e obesidade, se a distribuição o permitir.

- Obesidade Central e visceral:

a) *circunferência da cintura (CC)* - será aferida, com fita métrica inelástica, com precisão de um milímetro, no ponto médio entre rebordo costal inferior e crista ilíaca superior<sup>13</sup>, será considerado ponto de corte  $\geq 102$  cm, para homens, e  $\geq 88$  cm, para mulheres

b) *Circunferência do quadril*: será aferida, com fita métrica inelástica, com precisão de um milímetro obtida na altura dos trocânteres femorais:

c) *Índice cintura-quadril (ICQ)* - será obtido pela razão entre a circunferência da cintura e a circunferência do quadril, expressa por valor numérico até a segunda casa decimal obtida.

d) *Circunferência do pescoço*: será aferida, com fita métrica inelástica, com precisão de um milímetro, medida anteriormente abaixo da cartilagem cricóide e, posteriormente, na altura da coluna cervical média.

A orientação quanto às técnicas utilizadas para as medidas das variáveis supracitadas seguem as normas da Organização Mundial da Saúde, sendo que todas elas serão obtidas em triplicatas, utilizando-se para análise a média das três medidas. Caso uma das medidas apresente resultado 20% superior as demais, outras três medidas deverão ser obtidas, desconsiderando-se as anteriores.

- Tabagismo: será analisado pela duração e quantidade de cigarros fumados, utilizando-se, possivelmente, o ponto de corte de meio maço de cigarros/dia por 5 anos ou 25 maços/ano (38).

- Hipertensão arterial: durante a entrevista serão realizadas 3 aferições de pressão arterial, utilizando-se equipamentos automáticos, marca OMRON, modelos HEM – 705 e HEM – 706, aprovados pelo Conselho Britânico de Hipertensão e validados. Será calculada a média das 3 aferições. A hipertensão arterial, estabelecida por valores iguais ou superiores a 140 mmHg

de pressão sistólica ou 90 mmHg de pressão diastólica, ou valores inferiores a estes, em pacientes em uso de medicamentos anti-hipertensivos.

- Diabete melito: será realizada a dosagem de glicemia em jejum e serão utilizados os pontos de corte <100mg/dl para intolerância à glicose e  $\geq$  126mg/dl como diabete melito.

- Sedentarismo: definido como <150 minutos/semanais de atividade física, independentemente da intensidade. Para avaliar a atividade física será utilizada a versão reduzida do questionário IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*), com perguntas sobre atividades físicas vigorosas, moderadas e caminhadas, praticadas na semana anterior a entrevista, informados (39).

- Menopausa: será aplicado um questionário com perguntas padronizadas sobre número de ciclos menstruais nos últimos 12 meses, uso de métodos contraceptivos e terapia de reposição hormonal.

### **Tamanho da amostra**

Para o teste de associações foram feitas algumas simulações, apresentadas no quadro 1. Todas as simulações levaram em consideração um intervalo de confiança de 95%, poder estatístico de 80%, uma proporção de expostos e não expostos de 3:1. Frente à diversidade de estimativas, decidimos estudar 176 pacientes, ampliando a amostra em 30% para 226 para manter o poder na análise multivariada.



Quadro 1: Estimativas de tamanho de amostra para teste de associações.

<b>Prevalência não expostos</b>	<b>Prevalência nos expostos</b>	<b>Total</b>
10%	20%	559
10%	25%	285
10%	30%	176
10%	35%	121
20%	40%	125
20%	50%	106

## **ANÁLISE DOS DADOS**

Além da análise tradicional de fatores de risco através de prevalências e medida de associação (razão de prevalência) com intervalos de confiança de 95%, será utilizada na análise multivariada a regressão de Poisson modificada para o cálculo de medidas de associação ajustadas para fatores de confusão.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO DAS ATIVIDADES

Ano	2008	2009			
		Fev-Abril	Mai-jul	Ago-out	Nov-dez
Revisão bibliográfica	x	x	x	x	x
Coleta de dados	x	x			
Protocolos de análises		x			
Limpeza adicional do banco de dados		x			
Análise dos dados para artigo 1			x		
Redação do artigo 1			x		
Submissão aos co-autores para sugestões e revisão					x
Redação final do artigo 1			x		
Estágios docentes		x			
Redação da dissertação				x	x
Defesa da dissertação					x

## **FINANCIAMENTO**

Bolsa concedida à mestranda pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), mediante a aprovação do projeto pelo Edital MCT/CNPq nº 027/2007. A pesquisadora responsável pelo projeto, Sandra Costa Fuchs, é portadora da bolsa IB do CNPq.

## REFERÊNCIAS

- 1- Murray, CJL., Lopez, AD., The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Boston, Mass: Harvard School of Public Health; 1996.
- 2- Araujo DV & Ferraz MB. Economic impact of chronic ischemic cardiopathy treatment in Brazil. The challenge of new cardiovascular technology inclusion. Arq Bras Cardiol 2005;85:1-2.
- 3- Ben-Noun L, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for ident obese patients. Obes Res 2001;9:470.
- 4- Weil E. et al. Obesity among adults with disabling conditions. JAMA 2002; 288:1265-68.
- 5- Morrill AC & Chinn CD. The obesity epidemic in the United States. J Public Health Policy 2004;25:353-66.
- 6- Noël PH & Pugh JA. Management of overweight and obese adults. BMJ 2002;325:757-61.
- 7- Crawford D. Population strategies to prevent obesity. BMJ 2002;325:728-29.
- 8- US National Institute of Health, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluations and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight in Adults. Am J Clin Nutr 1998;68:899-917.

9- Tan RS & Pu SJ. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int J Androl* 2002;25:195-201.

10- Kennedy LM. et al. The prognostic importance of body mass index after Complicated myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:156-58.

11- Wilson PW. et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867-72.

12- Kenchaiah S. et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347: 305-13.

13- Kang X. et al. Impact of body mass index on cardiac mortality in patients with known or suspected coronary artery disease undergoing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1418-26.

14- Niraj A. et al. Severity of coronary artery disease in obese patients undergoing coronary angiography: "Obesity Paradox" revisited. *Clin Cardiol* 2007;30:391-96.

15- Galal W. et al. Relation of body mass index to outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;99:1485-90.

16- Venkatesh PK. et al. Normal coronary arteries in patients with systolic heart failure who have higher body mass index. *Heart Lung* 2007;36:125-31.

17- Curtis J. et al. The Obesity Paradox: Body Mass Index and Outcomes in Patients With Heart Failure. *Arch Intern Med* 2005;165:55-61.

- 18- Uretsky S. et al. Obesity Paradox in Patients with Hypertension and Coronary Artery Disease. *Am J Med* 2007;120:863-70.
- 19- Kosuge M. et al. Impact of Body Mass Index on In-Hospital Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for ST Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2008;72:521-25.
- 20- Tanaka S. et al. Sex differences in the relationships of abdominal fat to cardiovascular disease risk among normal-weight white subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:320-23.
- 21- Jang Y. et al. Visceral fat accumulation determines postprandial lipemic response, lipid peroxidation, DNA damage, and endothelial dysfunction in nonobese Korean men. *J Lipid Res* 2003;44:2356-64.
- 22- Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism* 2003;52:784-90.
- 23- Watanabe J & Tochikubo O. Relationship between visceral fat accumulation and hypertension in obese men. *Clin Exp Hypertens* 2003;25:199-208.
- 24- Kim SK. et al. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr* 2004;79:593-99.
- 25- Fereidoun A. et al. Is there an independent association between waist-to-hip ratio and cardiovascular risk factors in overweight an obese women? *Inter J Cardiol* 2005;101:39-46.

26- Lanas F. et al. Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Latin America: The INTERHEART Latin American Study. *Circulation* 2007;115:1067-74.

27- Yusuf S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.

28- Silva AA. et al. Role of endothelin-1 in blood pressure regulation in a rat model of visceral obesity and hypertension. *Hypertension* 2004;43:383-87.

29- Fain JN. et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-82.

30- Brook RD. et al. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol*, 2001;88:1264-69.

31- Aronson D. et al. Effect of obesity on the relationship between plasma C-reactive protein and coronary artery in patients with stable angina. *Atherosclerosis* 2005;185:137-42.

32- Nasir K. et al. Family History Premature Coronary Heart Disease and Coronary Artery Calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;116:619-26.

33- Burton BT. et al. Health implications of obesity: an NIH Consensus Development Conference. *Int J Obes* 1985;9:155-70.

- 34- Ribeiro-Filho FF. et al. Two-hour insulin determination improves the ability of abdominal fat measurement to identify risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:1725-30.
- 35- Nigam A. et al. Excess weight at time of presentation of myocardial infarction is associated with lower initial mortality risks but higher long-term risks including recurrent re-infarction and cardiac death. *Int J Cardiol* 2006;110:153-59.
- 36- Reeves BC. et al. Effect of body mass index on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:668-76
- 37- Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606-8.
- 38- Sjostrom CD. et al. Body compartment and subcutaneous adipose tissue distribution--risk factor patterns in obese subjects. *Obes Res* 1995;3:9-22.
- 39- Lagerros YT & Lagiou P. Assessment of physical activity and energy expenditure in epidemiological research of chronic diseases. *Eur J Epidemiol* 2007; 22:353–62.



## **Anexo B**

Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa



## HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 08-603

**Versão do Projeto:** 15/01/2009

**Versão do TCLE:** 15/01/2009

**Pesquisadores:**

SANDRA CRISTINA PEREIRA COSTA FUCHS

CHARLES EDISON RIEDNER

FLAVIO DANNI FUCHS

MARCO VUGMAN WAINSTEIN

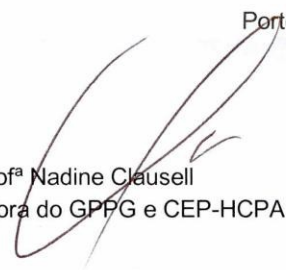
SANDRO CADAVAL GONCALVES

VANESSA ZEN

**Título:** OBESIDADE CENTRAL, OBESIDADE GERAL E GRAVIDADE DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 16 de janeiro de 2009.

  
Profª Nadine Clausell  
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA