

LEONARDO CELESTE MANGILI

**Avaliação da associação da gordura pericárdica medida  
pela tomografia computadorizada com a presença de  
aterosclerose coronária subclínica em pacientes com  
hipercolesterolemia familiar**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Raul Dias dos  
Santos Filho

São Paulo

2016

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Mangili, Leonardo Celeste

Avaliação da associação da gordura pericárdica medida pela tomografia computadorizada com a presença de aterosclerose coronária subclínica em pacientes com hipercolesterolemia familiar / Leonardo Celeste Mangili. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Raul Dias dos Santos Filho.

Descritores: 1.Tomografia computadorizada multidetectores 2.Pericárdio 3.Tecido adiposo 4.Aterosclerose 5.Estenose coronária 6.Hipercolesterolemia familiar 7.Cálcio 8.Doença da artéria coronariana 9.Colesterol 10.Fatores de risco

USP/FM/DBD-270/16

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

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

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

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

## **SUMÁRIO**

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1	HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR	2
1.2	ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA	5
1.2.1	Escore de cálcio	6
1.2.2	Angiotomografia de coronárias	7
1.3	GORDURA PERICÁRDICA	10
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>18</b>
4.1	População, critérios de inclusão e exclusão	19
4.2	Avaliação clínica	20
4.3	Avaliação laboratorial	22
4.4	Avaliação do risco de DAC	23
4.5	Avaliação e análise da placa coronária pela angiotomografia	24
4.6	Quantificação das placas coronárias	25
	Figura 1: Segmentação da árvore coronária em 19 segmentos	25
4.7	Avaliação de Gordura Pericárdica	26
4.8	Análise Estatística	28
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>30</b>
5.1	Descrição da amostra de pacientes	31
	Tabela 2 – Descrição das características quantitativas de exame físico	31
	Tabela 3 – Descrição das características laboratoriais	32
5.2	Descrição da associação e correlação dos volumes de gordura epicárdica e mediastinal entre si e com as variáveis clínicas e laboratoriais	33

<b>5.3</b>	<b>Descrição da associação na análise univariada das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com a aterosclerose subclínica .....</b>	<b>34</b>
5.3.1	Descrição da associação das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com a presença de placas.....	35
5.3.2	Descrição da associação das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com a presença de obstrução > 50% .....	36
5.3.3	Descrição da associação das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com a presença de CAC > 0 .....	36
5.3.4	Descrição da associação das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com CAC >P75.....	37
5.3.5	Descrição da correlação das variáveis clínicas quantitativas, laboratoriais e de gordura pericárdica com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica.....	38
5.3.6	Descrição da correlação das variáveis clínicas qualitativas com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica .....	39
<b>5.4</b>	<b>Avaliação multivariada da associação independente dos volumes de gordura pericárdica com as medidas qualitativas de aterosclerose subclínica .....</b>	<b>40</b>
5.4.1	Associação com a presença de placas .....	41
5.4.2	Associação com a presença de estenose >50%.....	42
5.4.3	Associação com CAC>0.....	42
5.4.4	Associação com CAC >P75 .....	43
<b>5.5</b>	<b>Avaliação multivariada da associação dos volumes de gordura pericárdica com medidas quantitativas de aterosclerose subclínica ....</b>	<b>44</b>
5.5.1	Associação com escore de cálcio.....	44
5.5.2	Associação com SIS.....	45
5.5.3	Associação com SSS .....	46
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>48</b>
<b>6.1</b>	<b>Associação da gordura pericárdica com síndrome metabólica e seus componentes .....</b>	<b>49</b>
<b>6.2</b>	<b>Associação da gordura epicárdica com presença de placas, de estenose significativa e CAC.....</b>	<b>50</b>

6.3	Associação da gordura epicárdica com escores prognósticos ..	52
6.4	Considerações finais .....	53
6.5	Limitações do estudo .....	54
7	CONCLUSÕES .....	56
8	ANEXOS.....	58
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS

ApoA1	Apolipoproteína A-I
ApoB	Apolipoproteína B
CAC	Calcificação da artéria coronária
CLCR	Clearance de creatinina
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DP	Desvio padrão
et al.	e outros
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-C	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
HF	Hipercolesterolemia familiar
IC95%	Intervalo de confiança a 95%
IDF	<i>International Diabetes Federation</i> – Federação Internacional de Diabetes
IMC	Índice de massa corporal
InCor	Instituto do Coração
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-C	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
LDLR	Receptor da lipoproteína de baixa densidade
Lp(a)	Lipoproteína(a)
OR	<i>Odds ratio</i>
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PCR-AS	Proteína C reativa de alta sensibilidade
PCSK-9	Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SIS	<i>Segment Involvement Score</i>
SM	Síndrome metabólica
SMR	Razão padronizada de mortalidade

SSS	<i>Segment Stenosis Score</i>
TCMD	Tomografia computadorizada com múltiplos detectores
TG	Triglicerídeos

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Segmentação da árvore coronária em 19 segmentos.....	25
Figura 2	- Exemplos de gordura epicárdica e mediastinal.....	27
Figura A1	- Concordância entre observadores para medidas de gordura total. ....	59
Figura A2	- Concordância entre observadores para medidas de gordura epicárdica.....	60

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	– Descrição das características clínicas.....	31
<b>Tabela 2</b>	– Descrição das características quantitativas de exame físico.....	31
<b>Tabela 3</b>	– Descrição das características laboratoriais.....	32
<b>Tabela 4</b>	– Descrição das características qualitativas de aterosclerose coronária subclínica pela angiotomografia.....	32
<b>Tabela 5</b>	– Descrição das características quantitativas de aterosclerose subclínica pela angiotomografia e dos volumes de gordura pericárdica.....	33
<b>Tabela 6</b>	– Descrição das correlações entre os volumes de gordura e as variáveis contínuas.....	34
<b>Tabela 7</b>	– Descrição das características clínicas e laboratoriais associadas a presença de placas.....	35
<b>Tabela 8</b>	– Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo presença de placa.....	36
<b>Tabela 9</b>	– Descrição das características clínicas e laboratoriais associadas a presença de CAC > 0.....	37
<b>Tabela 10</b>	– Descrição dos volumes de gordura pericárdica associadas a presença de CAC > 0.....	37
<b>Tabela 11</b>	– Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo presença de CAC >P75.....	38
<b>Tabela 12</b>	– Correlação dos volumes de gordura pericárdica com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica.....	38
<b>Tabela 13</b>	– Correlação das características clínicas quantitativas e laboratoriais com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica.....	39
<b>Tabela 14</b>	– Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo a presença de xantoma de tendão de Aquiles.....	40
<b>Tabela 15</b>	– Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com a presença de placas.....	41
<b>Tabela 16</b>	– Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com a presença de estenose >50%.....	42

<b>Tabela 17</b> – Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com CAC>0.....	43
<b>Tabela 18</b> – Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com CAC >P75.....	44
<b>Tabela 19</b> – Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com escore de cálcio como variável contínua.....	45
<b>Tabela 20</b> – Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com SIS.....	46
<b>Tabela 21</b> – Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com SSS.....	47
<b>Tabela B1</b> – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo sexo e resultado dos testes estatísticos.....	61
<b>Tabela B2</b> – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo tabagismo e resultado dos testes estatísticos.....	61
<b>Tabela B3</b> – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo história familiar de DAC precoce e resultado dos testes estatísticos.....	61
<b>Tabela B4</b> – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo presença de HAS e resultado dos testes estatísticos.....	62
<b>Tabela B5</b> – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo presença de SM e resultado dos testes estatísticos.....	62
<b>Tabela B6</b> – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo uso prévio de estatinas e resultado dos testes estatísticos.....	62
<b>Tabela B7</b> – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo presença de xantoma de tendão de Aquiles e resultado dos testes estatísticos.....	63
<b>Tabela C1</b> – Descrição das características clínicas segundo presença de placa e resultado dos testes estatísticos.....	64
<b>Tabela C2</b> – Descrição do exame físico segundo presença de placa e resultado dos testes estatísticos.....	65
<b>Tabela C3</b> – Descrição das características laboratoriais segundo presença de placa e resultado dos testes estatísticos.....	66
<b>Tabela C4</b> – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo presença de placa e resultado dos testes comparativos.....	67

<b>Tabela D1</b> – Descrição das características clínicas segundo presença de obstrução > 50% e resultado dos testes estatísticos.....	68
<b>Tabela D2</b> – Descrição do exame físico segundo presença de obstrução > 50% e resultado dos testes estatísticos.....	69
<b>Tabela D3</b> – Descrição das características laboratoriais segundo presença de obstrução > 50% e resultado dos testes estatísticos.....	70
<b>Tabela D4</b> – Descrição das medidas de gordura pericárdica segundo presença de obstrução > 50% e resultado dos testes estatísticos.....	71
<b>Tabela E1</b> – Descrição das características clínicas segundo presença de CAC > 0 e resultado dos testes estatísticos.....	72
<b>Tabela E2</b> – Descrição do exame físico segundo presença de CAC > 0 e resultado dos testes estatísticos.....	73
<b>Tabela E3</b> – Descrição do características laboratoriais segundo presença de CAC > 0 e resultado dos testes estatísticos.....	74
<b>Tabela E4</b> – Descrição das medidas de gordura pericárdica segundo presença de CAC > 0 e resultado dos testes estatísticos.....	75
<b>Tabela F1</b> – Descrição das características clínicas segundo presença de CAC >P75 e resultado dos testes estatísticos.....	76
<b>Tabela F2</b> – Descrição do exame físico segundo presença de CAC >P75 e resultado dos testes estatísticos.....	77
<b>Tabela F3</b> – Descrição do características laboratoriais segundo presença de CAC > P75 e resultado dos testes estatísticos.....	78
<b>Tabela F4</b> – Descrição das medidas de gordura pericárdica segundo presença de CAC > P75 e resultado dos testes estatísticos.....	79
<b>Tabela G1</b> – Correlação das características clínicas quantitativas com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica.....	80
<b>Tabela G2</b> – Correlação das variáveis laboratoriais com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica.....	81
<b>Tabela G3</b> – Correlação das medidas de gordura pericárdica com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica.....	82
<b>Tabela H1</b> – Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo sexo e resultado dos testes comparativos..	83

<b>Tabela H2</b> – Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo história de DAC precoce e resultado dos testes comparativos.....	83
<b>Tabela H3</b> – Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo tabagismo e resultado dos testes comparativos.....	84
<b>Tabela H4</b> – Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo hipertensão arterial e resultado dos testes comparativos.....	84
<b>Tabela H5</b> – Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo presença de SM e resultado dos testes comparativos.....	85
<b>Tabela H6</b> – Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo uso prévio de estatinas e resultado dos testes comparativos.....	85

## RESUMO

Mangili LC. Avaliação da associação da gordura pericárdica medida pela tomografia computadorizada com a presença de aterosclerose coronária subclínica em pacientes com hipercolesterolemia familiar [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença causada por um grupo de alterações genéticas que resultam em altas concentrações de colesterol no sangue e aumento na prevalência de aterosclerose subclínica e risco de eventos coronarianos precoces. Apesar da importância do colesterol como fator causal da aterosclerose na HF, o curso desta última é variável e influenciado por outros fatores de risco. A gordura pericárdica é um compartimento da gordura visceral e está associada à presença de aterosclerose coronária subclínica em populações sem HF. Este estudo avaliou a associação da gordura pericárdica com a presença e extensão da aterosclerose coronária subclínica em pacientes com HF. Noventa e sete pacientes com HF diagnosticada por critérios clínicos, confirmada geneticamente em 67% dos casos, foram submetidos a angiotomografia de coronárias e determinação do escore de cálcio (CAC). Foram analisadas a presença de placas, de estenose luminal >50%, de CAC>0 e do percentil de CAC>75. Para se quantificar a extensão e gravidade da aterosclerose coronária subclínica foram avaliados de forma contínua a CAC, o Segment-Involvement Score (SIS) e o Segment-Stenosis Score (SSS). O volume de gordura pericárdica foi aferido por método semiautomático e dividido em dois compartimentos: gordura epicárdica (localizada dentro do saco pericárdico) e mediastinal (localizada fora do pericárdio). Para avaliar a associação dos volumes de gordura pericárdica com a aterosclerose subclínica foram ajustados modelos de regressão logística e linear. Os pacientes tinham idade média de 45 ( $\pm 13$ ) anos, com predomínio do sexo feminino. Foi encontrada presença de placas coronarianas e de CAC em 47,4% e 45,4% dos pacientes, respectivamente. Idade, colesterol total, LDL-C, HDL-C, apolipoproteína A-I, apolipoproteína B, presença de xantomas de tendão de Aquiles e clearance de creatinina foram associados a aterosclerose coronária subclínica na análise univariada. Os volumes de gordura pericárdica se associaram à presença de síndrome metabólica, hipertensão arterial, idade, IMC, a circunferência abdominal, o colesterol não-HDL, triglicérides e glicemia de jejum. Na análise multivariada em modelos ajustados para idade, sexo, tabagismo, HDL-C, LDL-C, circunferência abdominal, síndrome metabólica e uso prévio de estatinas, a gordura epicárdica foi associada independentemente com o percentil de CAC>75 e foi diretamente proporcional a intensidade da CAC, SSS e SIS. Em conclusão, a gordura epicárdica associou-se independentemente à maior extensão e gravidade de aterosclerose coronária subclínica em pacientes com HF.

Descritores: Tomografia Computadorizada Multidetectors; Pericárdio; Tecido Adiposo; Aterosclerose; Estenose Coronária; Hipercolesterolemia Familiar; Cálcio; Doença da Artéria Coronariana; Colesterol; Fatores de Risco

## ABSTRACT

Mangili LC. Study of the association of pericardial fat determined by computed tomography with the presence of subclinical coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Familial hypercholesterolemia (FH) is a disease caused by a group of genetic mutations resulting in high blood cholesterol and elevated prevalence of subclinical atherosclerosis and early coronary events. Although high cholesterol is the driving cause of atherosclerosis in FH, the course of the latter is variable and is affected by other risk factors. Pericardial fat (PF) is a visceral fat compartment that is associated to the presence of subclinical atherosclerosis in non-FH populations. The present study sought to determine the association of PF with the presence and extent of subclinical coronary atherosclerosis in FH subjects. Ninety-seven patients with clinical diagnosis of FH, genetically confirmed in 67%, were submitted to coronary tomography angiography and coronary artery calcium (CAC) quantification. The presence of plaques, luminal stenosis >50%, CAC>0, CAC percentile above 75 were evaluated. In order to evaluate the extent and severity of subclinical atherosclerosis, the CAC scores, Segment-Involvement Score (SIS) and Segment-Stenosis Score (SSS) were also measured. Pericardial fat volumes were measured by semi automated method and divided in two compartments: epicardial fat (located inside the pericardial sac) and mediastinal fat (located outside pericardial sac). Logistic regression and linear models tested the association of PF volumes with subclinical coronary atherosclerosis. Patients were predominantly female, with mean age of 45 ( $\pm 13$ ) years. Coronary plaques and CAC were found respectively in 47.4% and 45.4% of patients. Age, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, apolipoproteins A-I and B, the presence of Achilles xanthomas and creatinine clearance were associated with subclinical coronary atherosclerosis in univariate analysis. PF volumes were associated with the presence of metabolic syndrome, hypertension age, BMI, abdominal circumference non-HDL-cholesterol triglycerides and fasting glucose. On multivariate analysis in models adjusted for age, sex, smoking, HDL-C, LDL-C, abdominal circumference, metabolic syndrome and previous statin use epicardial fat was independently associated with CAC > 75<sup>th</sup> percentile, and was directly proportional to the intensity of CAC, SSS and SIS. In conclusion, epicardial fat was independently associated with a greater extension and severity of subclinical atherosclerosis in FH patients.

Descriptors: Multidetector Computed Tomography; Pericardium; Adipose Tissue; Atherosclerosis; Coronary Stenosis; Familial Hypercholesterolemia; Calcium; Coronary Artery Disease; Cholesterol; Risk Factors

## **1 INTRODUÇÃO**

---

## 1.1 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

A Hipercolesterolemia Familiar (HF) é uma doença causada por um grupo de alterações genéticas que afetam a remoção das partículas da lipoproteína de baixa densidade (LDL) no fígado e, portanto, causam elevações extremas dos valores plasmáticos de LDL colesterol (LDL-C). As concentrações elevadas causam depósitos de colesterol que são responsáveis por suas principais manifestações clínicas: os xantelasma e xantomias (cutâneos e tendinosos) e a aterosclerose precoce<sup>1</sup>.

A HF tem padrão de herança autossômico codominante e deve-se principalmente a mutações no gene que codifica o próprio receptor de LDL (LDLR), porém alterações nos genes que codificam a apolipoproteína B-100 e a pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK-9) também podem causar fenótipos clinicamente indistinguíveis e devem ser consideradas em conjunto<sup>2</sup>. A HF pode ocorrer na forma heterozigótica ou homozigótica, que tem maiores concentrações de colesterol e evolução mais agressiva. Pode, mais raramente, também ocorrer de maneira autossômica recessiva devido a mutações do gene da proteína adaptadora do LDLR<sup>3</sup>.

A prevalência de HF heterozigótica foi frequentemente estimada em torno de 1:300-500 e em algumas populações com efeito fundador de até 1:50-100<sup>4</sup>. No entanto, em estudo dinamarquês, utilizando amostra da população geral do *Copenhagen General Population Study* e empregando os critérios clínicos da *Dutch Lipid Clinic Network* para diagnóstico de HF, foi encontrada prevalência de HF definitiva/provável de 0,73% (1:137), muito superior a estas estimativas<sup>5</sup>. A forma homozigótica, mesmo assim, é rara e tem prevalência

classicamente estimada em 1:1.000.000 e de acordo com o estudo dinamarquês estimada em 1:160.000-300.000<sup>6</sup>.

A associação entre HF heterozigótica e doença arterial coronariana (DAC) foi amplamente demonstrada. Na era pré-estatinas, estudos com pacientes sem tratamento hipolipemiante evidenciaram risco cumulativo de DAC fatal e não fatal aproximado de 50% em homens aos 50 anos e de 30% em mulheres aos 60 anos<sup>7,8</sup>. No estudo do *Simon Broome Register Group*, no período de 1980 a 1995, o risco relativo de morte por doença coronária entre 20-39 anos foi de 48 para homens (intervalo de confiança 95% - IC95%: 17-105) e de 125 para mulheres (IC95%: 15-451) comparado com a mortalidade esperada na população geral<sup>9</sup>.

A base do tratamento da HF são as estatinas, embora não haja estudos randomizados, duplo-cego que demonstrem seus benefícios na redução de desfechos cardiovasculares nesta população<sup>10, 11</sup>. A diminuição das concentrações de colesterol de pacientes HF com uso de altas doses de atorvastatina demonstrou, no entanto, ser capaz de reduzir a aterosclerose subclínica, quantificada por meio da medida de espessura de íntima média de carótida<sup>12</sup>.

Um estudo de coorte de pacientes com HF heterozigótica do Reino Unido, com 46.580 pacientes-ano de seguimento, no período de 1980 a 2006, demonstrou redução importante da mortalidade por DAC após introdução das estatinas na prática clínica<sup>13</sup>. Pacientes em prevenção secundária apresentaram redução da razão padronizada de mortalidade (SMR) de 25%, de um excesso de 5,2 (IC95% 3,4-7,6) para 3,9 (IC95% 3,2-4,7) vezes a

mortalidade dos não-HF. Na prevenção primária houve uma redução de 48% da SMR de um excesso de 2,0 para nenhum.

Versmissen et al.<sup>14</sup> estudando pacientes em seguimento ambulatorial, por um período médio de 8,5 anos, encontraram redução de até 76% no risco de DAC nos pacientes em uso de estatinas comparado com pacientes sem tratamento. De fato, neste estudo, não houve diferença entre a incidência de eventos nos pacientes tratados e na população geral<sup>14</sup>. Estudo publicado por Mundal et al.<sup>15</sup> com 4688 pacientes com diagnóstico genético de HF do Registro da Unidade de Genética Cardíaca e Cardiovascular na Noruega, no período de 1992 a 2010, evidenciou que persiste o aumento da mortalidade cardiovascular nos grupos etários menores de 70 anos, com SMR de 2,29 (IC95% 1,65-3,19), apesar do tratamento hipolipemiante. Não encontrou, contudo, incrementos na mortalidade geral em comparação com a população sem HF<sup>15</sup>.

No *Copenhagen General Population Study*, Benn et al.<sup>5</sup> encontraram que os pacientes com HF definitiva ou provável e sem uso de hipolipemiantes tinham um odds ratio (OR) de 13,2 (IC 95%: 10,0 –17,4) para DAC e os pacientes em uso de hipolipemiantes de 10,3 (IC 95%: 7,8 –13,8) quando comparados aos não-HF. Neste mesmo estudo, apesar do alto risco de DAC, apenas 48% dos pacientes HF estavam em tratamento com estatinas. Este achado é consistente com subdiagnóstico e falhas no tratamento da HF já relatado em outras coortes<sup>16-18</sup>.

O risco de eventos cardiovasculares em prevenção primária na HF é heterogêneo e, embora o LDL-C seja o grande motor da aterosclerose, outros fatores de risco clássicos ajudam a explicar esta heterogeneidade<sup>19, 20</sup>. Em uma

coorte multicêntrica e retrospectiva de pacientes com HF, Jansen et al.<sup>21</sup> encontraram que sexo masculino (RR 2,8, IC95% 2,37-3,36), tabagismo (RR 1,67, IC95% 1,40-1,99), hipertensão arterial (RR 1,36, IC95% 1,06-1,75), diabetes (RR 2.19, IC95% 1.36-3.54), HDL-C baixo (RR 1,37, IC95% 1.15-1.63) e altas concentrações de lipoproteína(a) [Lp(a)] (RR 1,50, IC95% 1,20-1,79) eram todos fatores de risco independente para doença cardiovascular nesta população.

## 1.2 ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA

A Aterosclerose é uma doença vascular sistêmica da parede das grandes e médias artérias de natureza inflamatória e que sofre grande influência das lipoproteínas plasmáticas<sup>22, 23</sup>. O processo de aterogênese pode começar desde idades precoces e é acelerado pela presença de fatores como tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade, sedentarismo, predisposição genética e envelhecimento, entre outros<sup>24</sup>.

A aterosclerose pode evoluir lentamente por longos períodos sem apresentar manifestações clínicas, o que caracteriza a aterosclerose subclínica<sup>24</sup>. A ausência de sintomas pode ser explicada pelo remodelamento descrito por Glagov, que consiste na expansão da artéria compensando a formação de placas e reduzindo as alterações da luz do vaso<sup>25, 26</sup>.

A aterosclerose subclínica pode ser pesquisada por vários métodos de imagem, tais como: tomografia computadorizada de coronárias, avaliação da espessura íntima-média carotídea, avaliação de placas ateroscleróticas pela ressonância nuclear magnética, entre outros<sup>24, 27</sup>. O risco cardiovascular

individual pode ser reclassificado com base na pesquisa de aterosclerose subclínica e esta tem papel relevante na estratificação de pacientes com risco intermediário de eventos coronarianos<sup>28-31</sup>.

### 1.2.1 Escore de cálcio

O cálcio coronariano é depositado em um processo ativamente regulado e dependente com conteúdo lipídico e da apoptose nas placas coronárias<sup>32</sup>. Estudos anatomopatológicos revelaram que a calcificação da artéria coronária (CAC) é um indicador de presença de aterosclerose<sup>26, 33, 34</sup>. A presença e a gravidade da CAC são quantificadas pelo escore desenvolvido por Agatston et al.<sup>35</sup>, ou pelo escore de volume ou pela massa de cálcio coronário e tem relação com a carga de placas coronárias<sup>36, 37</sup>.

A associação entre a CAC e incidência de eventos coronarianos em pacientes assintomáticos foi demonstrada por diversos autores. Raggi et al.<sup>38</sup> em seguimento de 676 pacientes assintomáticos referenciados por médicos da atenção primária devido a presença de fatores de risco por período de  $32 \pm 7$  meses, relataram ocorrência de 21 eventos de DAC e 9 mortes, com taxa anual de eventos de 0,12% e 3% para pacientes sem e com CAC, respectivamente. Calculando-se áreas sobre a curva ROC (*receiver operating characteristic*), foi demonstrado que o uso da CAC aumenta a discriminação de risco de eventos quando associada aos fatores de risco tradicionais<sup>38</sup>.

Em outro estudo foi relatado aumento da incidência de eventos com incremento do escore de cálcio e que 70% dos pacientes com eventos tinha escore de cálcio acima do percentil 75<sup>39</sup>. Kondos et al.<sup>40</sup> demonstrou que a

CAC tem associação com eventos e que seu uso poderia incrementar a estratificação de risco com escore de Framingham em pacientes de risco baixo a intermediário. Arad et al.<sup>41</sup> demonstraram que a CAC prediz eventos melhor que fatores de risco clássicos e PCR e que adicionada ao escore de Framingham aumenta sua discriminação (área sobre a curva ROC de 0,79 versus 0,69,  $p < 0,001$ ).

A estratificação de risco na prática clínica é feita em categorias de risco (baixo, intermediário e alto)<sup>30</sup>. Diversos estudos demonstraram que adicionando a CAC nos modelos há possibilidade de se reclassificar os indivíduos para categorias de risco mais extremas (baixo ou alto), ainda que o incremento na área sob a curva ROC não seja tão expressivo<sup>29, 42, 43</sup>.

A avaliação de CAC na população de HF no Brasil já havia sido estudada por Santos et al.<sup>44</sup> em mulheres, por Martinez et al.<sup>45</sup> e por Miname et al.<sup>46</sup> em homens e mulheres, demonstrando maior prevalência de CAC em portadores de HF em relação a controles normolipidêmicos.

### **1.2.2 Angiotomografia de coronárias**

Desde a introdução da tomografia por emissão de elétrons nos anos 80 e a tecnologia de múltiplos detectores no final dos anos 90, o campo da tomografia cardíaca evoluiu rapidamente. A evolução da tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD) fez a qualidade das imagens cardíacas melhorarem desde os 4 detectores para uma imagem com boa qualidade e capaz de avaliar a doença coronariana a partir de 64 detectores<sup>47</sup>.

A detecção simultânea de múltiplos cortes permite a cobertura de todo volume cardíaco em uma única inspiração e apresenta alta resolução espacial e temporal. A interpretação das imagens é feita a partir da reconstrução em duas dimensões, com orientação axial ou multiplanar, de todos os segmentos coronarianos. As reconstruções tridimensionais são pouco utilizadas na avaliação de estenoses coronárias, com sua maior utilidade na presença de enxertos tortuosos<sup>48</sup>.

A acurácia diagnóstica da TCMD foi avaliada comparando-a com a angiografia convencional. Em metanálise, Vanhoenacker et al.<sup>49</sup> encontraram sensibilidade e especificidade para detecção de estenoses > 50% por segmentos de 0,93 (IC95% 0,88-0,97) e 0,96 (IC 95% 0,96-0,97) para 64 detectores, 0,83 (IC95% 0,76-0,90) e 0,96 (95% CI: 0,95, 0,97) para 16 detectores e 0,84 (IC 95% 0,81-0,88) e 0,93 (IC95% 0,91-0,95) para 4 detectores. Na análise multivariada, foi demonstrado que houve melhora na performance diagnóstica e diminuição do número de segmentos não avaliáveis com as novas gerações de tomógrafos<sup>49</sup>. Atualmente, a TCMD com 64 detectores é considerada requisito mínimo para a angiografia de coronárias<sup>48</sup>.

Abdulla et al.<sup>50</sup> em metanálise de 27 estudos que incluíram 1740 pacientes avaliando a acurácia da angiografia com TCMD de 64 detectores comparada com a angiografia convencional demonstrou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para artérias nativas de 86% (IC95% 85–87%), 96% (IC 95% 95,5-96,5%), 83% e 96,5% na análise por segmento; 97,5% (IC95% 96-99%), 91% (IC 95% 87,5-94%), 93% e 96,5% na análise por paciente; 98,5% (IC95% 96-99,5%), 96% (IC95% 93.5-97.5%), 92% e 99% para pacientes com cirurgia de revascularização prévia; 80% (IC95%

70-88.5%), 95% (IC95% 92-97%), 80% e 95% para reestenose de stents; e 87% (IC95% 86,5-88%), 96% (IC95% 95,5-96,5%), 83,5 e 97% na análise global por segmentos. Apenas 4% dos segmentos não foram avaliáveis.

O CORE 64 foi um estudo multicêntrico, prospectivo, com 291 pacientes com indicação de cineangiocoronariografia por suspeita de doença coronária, com escore de cálcio abaixo de 600 unidades Agatston e com objetivo de determinar a acurácia da TCMD de 64 detectores em avaliar obstrução coronária e sua capacidade de prever revascularização miocárdica. Foram encontradas sensibilidade de 85%, especificidade de 90%, valor preditivo positivo de 91% e valor preditivo negativo de 83% na análise por paciente para detecção de lesões acima de 50%. A análise da curva ROC para avaliar capacidade de prever necessidade de revascularização, mostrou área sobre a curva semelhante para TCMD (0,84, IC95% 0,79 a 0,88) e para coronariografia convencional (0,82, IC 95% 0,77 a 0,86)<sup>51</sup>.

A presença de placas de aterosclerose e lesões obstrutivas na angiotomografia de coronárias têm valor prognóstico independente da CAC, conforme demonstrado em metanálise por Bamberg et al<sup>52</sup>. Neste estudo o risco relativo de eventos cardiovasculares (morte, infarto não fatal, angina instável e revascularização) foi para presença de placas de 4,5 (IC95% 2,2-9,3) e para presença de uma ou mais estenoses maiores que 50% de 10,74 (IC95% 6,37-18,11)<sup>52</sup>.

A quantificação da gravidade da aterosclerose coronária diagnosticada pela TCMD pode ser realizada por meio de escores<sup>53</sup>. Min et al.<sup>54</sup> propuseram dois escores simples: o *Segment Involvement Score* (SIS) e o *Segment Stenosis Score* (SSS). Em estudo de 1127 pacientes sintomáticos com idade

superior a 45 anos, com tempo de seguimento  $15,3 \pm 3,9$  meses, o incremento nestes escores se associou a maior taxa de mortalidade<sup>54</sup>. Estudos em outras coortes também confirmaram a associação do SIS e do SSS com a maior incidência de eventos cardiovasculares<sup>55, 56</sup>. Posteriormente, vários escores tomográficos demonstraram boa correlação com ultrassom intravascular para quantificação da carga de placas coronárias e o SSS foi aquele que teve a melhor performance<sup>57</sup>.

Miname et al.<sup>46</sup> demonstraram que pacientes com HF tem alta carga de placas ateroscleróticas comparados com indivíduos controle. Outro estudo confirmou estes achados mesmo em pacientes com HF que recebiam tratamento hipolipemiante intensivo com estatinas<sup>58</sup>. A quantificação da aterosclerose coronária subclínica por meio de um escore tomográfico foi associada com a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com HF em estudo realizado no Japão<sup>59</sup>.

### **1.3 GORDURA PERICÁRDICA**

Os depósitos de gordura em torno do coração podem ser divididos em 2 compartimentos: epicárdico e mediastinal. Define-se gordura epicárdica aquela localizada entre o miocárdio e o pericárdio e a gordura mediastinal é aquela externa ao pericárdio parietal e também conhecida como paracárdica ou intratorácica. A gordura epicárdica em contato com as artérias coronárias também é denominada gordura perivascular. O somatório destes dois depósitos (epicárdico e mediastinal) é denominado gordura pericárdica<sup>60</sup>. É

importante estabelecer estas distinções porque estes compartimentos de gordura, apesar de sua proximidade anatômica, têm propriedades diferentes<sup>61</sup>.

A gordura mediastinal surge embriologicamente do mesênquima torácico primitivo e tem seu suprimento vascular proveniente da circulação sistêmica através de ramos da artéria torácica interna.

A gordura epicárdica compartilha a mesma origem embriológica que a gordura visceral abdominal, tem irrigação pelas artérias coronárias e no adulto normal está concentrada nos sulcos atrioventricular e interventricular, em torno dos principais ramos das artérias coronárias e, menor grau, em torno dos átrios e parede livre do ventrículo direito<sup>62</sup>. Microscopicamente, é composta predominantemente de adipócitos, mas contém células nervosas, inflamatórias, estromais, vasculares e imunes. Como não há uma fásia separando o miocárdio da gordura epicárdica, estes compartilham a mesma microcirculação e assim poderia haver uma interação local através da secreção parácrina ou vasócrina de adipocitocinas pró-inflamatórias<sup>63</sup>.

Mazureck et al.<sup>64</sup> compararam a expressão local de quimiocinas e citocinas de amostras de gordura epicárdica e subcutânea colhidas durante cirurgia de revascularização do miocárdio e constatou maior expressão destes mediadores inflamatórios na gordura epicárdica, independente de características clínicas como diabetes, índice de massa corporal (IMC) e uso crônico de estatinas ou inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores do receptor da angiotensina II. Iacobellis et al.<sup>65</sup> compararam a expressão de adiponectina, por meio de *Western blotting*, na gordura epicárdica de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e constataram que indivíduos submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica

apresentavam valores menores que os submetidos a cirurgias não coronarianas.

Avaliação de um painel de marcadores sistêmicos de inflamação e estresse oxidativo, aferidos em amostras de sangue e urina nos participantes do *Framingham Offspring Study*, encontrou associação entre proteína C reativa, interleucina 6, MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) e isoprostanos urinários com a gordura pericárdica aferida na TCMD. Estes achados, embora não comprovem relação causal, sugerem que inflamação e estresse oxidativo estão associados a gordura pericárdica<sup>66</sup>. Outro dado interessante que sugere esta associação é a ausência de aterosclerose coronária em trechos intramiocárdicos das coronárias, estes não envolvidos por gordura<sup>67</sup>.

A avaliação clínica da gordura pericárdica pode ser feita de maneira não invasiva com ecocardiograma, ressonância magnética do coração ou tomografia cardíaca.

O ecocardiograma é amplamente disponível, tem baixo custo e quantifica a espessura da gordura epicárdica localizada sobre a parede livre do ventrículo direito. Não é capaz, no entanto, de determinar o volume da gordura epicárdica e, em muitas situações, pode ser difícil diferenciar a gordura paracárdica da epicárdica<sup>68</sup>.

A ressonância magnética é o padrão ouro para quantificação da gordura pericárdica, com alta resolução espacial e baixa variabilidade interobservador, porém é um método de alto custo e de baixa disponibilidade<sup>69</sup>.

A tomografia cardíaca permite distinguir a gordura epicárdica e paracárdica, avaliar espessura, área e volumes além de permitir a avaliação das artérias coronárias em um mesmo exame<sup>68</sup>.

A gordura pericárdica se associa com a presença da síndrome metabólica, resistência insulínica, aterosclerose subclínica e à gordura visceral<sup>70-74</sup>. Há evidências de que está associada a maior presença de placas ateroscleróticas subclínicas em indivíduos não obesos, mesmo ajustando-se pelo score de risco de Framingham<sup>72, 75</sup>. Estudo *post mortem* também evidenciou que o aumento do volume de gordura epicárdica está associado a maior quantidade de lesões coronarianas obstrutivas<sup>76</sup>.

Em nosso meio, Harada et al.<sup>77</sup> demonstraram que em pacientes ambulatoriais com doença renal crônica sem diálise a gordura pericárdica medida por tomografia e com mesmo método a ser utilizado no presente estudo tem associação independente com a CAC.



Pacientes com HF apresentam maior prevalência de aterosclerose subclínica coronária documentada por TCMD<sup>46</sup>. Da mesma forma, têm um risco aumentado de eventos cardiovasculares, especialmente de DAC<sup>7-9</sup>. Esta pode evoluir de maneira heterogênea nos portadores de HF e os fatores de risco clássicos (como hipertensão, diabetes, tabagismo) também influenciam no prognóstico da doença<sup>20, 21</sup>. Os escores clínicos de avaliação de risco cardiovascular na população geral, como o escore de risco de Framingham<sup>78</sup>, tendem a subestimar risco e, portanto, não devem ser empregados para prever risco em pacientes com HF<sup>11, 79</sup>.

Não foram encontrados na literatura estudos que avaliaram a associação da gordura pericárdica com a aterosclerose coronária subclínica, por meio de angiotomografia e medida da CAC, em pacientes com HF. A detecção e quantificação da gordura pericárdica e sua associação com a presença e extensão das placas de ateroma poderia sugerir seu papel na fisiopatologia da aterosclerose em portadores de HF e poderia auxiliar na estratificação do risco de eventos cardiovasculares dessa população.

### **3 OBJETIVOS**

---

A. Avaliar a associação da gordura pericárdica medida pela tomografia computadorizada com o escore de cálcio coronário.

B. Estudar a associação da gordura pericárdica com a presença de aterosclerose subclínica identificada por meio de angiotomografia de coronárias.

C. Estudar a associação da gordura pericárdica com a gravidade e extensão da aterosclerose subclínica quantificada por meio de angiotomografia de coronárias.

## 4 MÉTODOS

---

#### 4.1 População, critérios de inclusão e exclusão

A população deste estudo consiste de 97 pacientes, com diagnóstico clínico de HF heterozigótica de acordo com o critério do *USA Make Early Diagnosis to Prevent Early Death* (US-MEDPED) - Quadro 1<sup>80</sup>, seguidos no ambulatório da Unidade Clínica de Lípidos do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e que realizaram angiotomografia de coronárias entre março de 2006 e agosto de 2009, como parte do estudo de Miname et al<sup>46</sup>. Destes o diagnóstico foi confirmado por detecção de mutações patogênicas para o LDLR ou apolipoproteína B em 67%. Os testes genéticos foram realizados no laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do InCor<sup>81</sup>.

**Quadro 1:** Critérios do *U.S. MEDPED group* para diagnóstico de HF.

Idade (anos)	Degraus de relação com parente HF			População geral	"100%" probabilidade
	Primeiro	Segundo	Terceiro		
<20	220(155)	230(165)	240(170)	270(200)	240
20-29	240(170)	250(180)	260(185)	290(220)	260
30-39	270(190)	280(200)	290(210)	340(240)	280
≥40	290(205)	300(215)	310(225)	360(260)	300

Legenda: pontos de corte de colesterol total e LDL-C(em parênteses) em mg/dL<sup>80</sup>

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade maior que 18 anos e que não apresentavam evento cardiovascular ou qualquer outra manifestação clínica de aterosclerose prévia a realização da angiotomografia.

Foram excluídos portadores de doenças da tireóide, insuficiência cardíaca congestiva em grau avançado (classe funcional grau III e IV), gravidez, neoplasias, doenças renais (creatinina > 1,5mg/dL), distúrbios do

cálcio, hipertensão descontrolada, alergia a contraste iodado e mulheres em idade reprodutiva sem uso de métodos anticoncepcionais.

O uso de drogas hipolipemiantes não foi contraindicação para entrada no estudo, porém estas foram suspensas 6 semanas antes das dosagens laboratoriais.

## **4.2 Avaliação clínica**

Os seguintes parâmetros foram avaliados:

1. História familiar de DAC precoce: manifestação de doença coronária em parente de primeiro grau homem com menos de 55 anos ou mulher com menos de 65 anos.
2. Tabagismo: foi considerado tabagista atual indivíduo que fumou um ou mais cigarros nos últimos 30 dias e ex-tabagista os indivíduos que fumaram há mais de 30 dias.
3. Raça: referida pelo paciente como branca, parda ou negra.
4. Peso, altura: aferidos em balança antropométrica.
5. IMC: calculado pela fórmula de peso dividido por altura elevada ao quadrado.
6. Circunferência abdominal: foi medida com uso de fita métrica inelástica; na altura do ponto médio da distância entre a crista ilíaca anterossuperior e o rebordo inferior do arco costal (referida como cintura).
7. Pressão arterial: a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) braquial foram medidas com esfigmomanômetro de

coluna de mercúrio, após 15 minutos de descanso, na posição sentada, consideradas fases I e V de sons de *Korotkoff* como PAS e PAD em mmHg respectivamente, e usada média de duas medidas com até cinco minutos de intervalo.

8. Hipertensão arterial sistêmica (HAS): foram considerados hipertensos pacientes em uso de anti-hipertensivo e aqueles com PAS $\geq$ 140 mmHg e/ou PAD $\geq$ 90 mmHg.
9. Diabetes mellitus: foram considerados diabéticos aqueles que faziam uso prévio de hipoglicemiante oral e ou insulina, ou com duas dosagens de glicemia de jejum  $\geq$  126 mg/dL.
10. Síndrome metabólica (SM): O diagnóstico de síndrome metabólica foi estabelecido segundo critérios da Federação Internacional de Diabetes (IDF)<sup>82</sup>. Este inclui a presença de obesidade abdominal (Quadro 2) como essencial e dois ou mais dos seguintes critérios: triglicérides (TG) maior ou igual a 150mg/dL; colesterol HDL (HDL-C) para homem <40mg/dL e para mulher < 50mg/dL; PAS $\geq$ 130mmHg e/ou PAD $\geq$ 85mmHg e/ou tratamento para HAS; glicemia de jejum  $\geq$  100mg/dL e/ou tratamento para diabetes mellitus.

**Quadro 2:** Critérios de obesidade abdominal para síndrome metabólica<sup>82</sup>

<b>Grupo étnico</b>	<b>Circunferência abdominal (cm)</b>	
Origem europeia e negros	Homem $\geq$ 94	Mulher $\geq$ 80
Sul Asiático, ameríndios e chineses	Homem $\geq$ 90	Mulher $\geq$ 80
Japonês	Homem $\geq$ 85	Mulher $\geq$ 90

11. Xantomas, xantelasma e arco corneano: a presença de xantomas foi determinada clinicamente por inspeção e palpação dos tendões de Aquiles, cotovelos, joelhos e tendões extensores das mãos, sendo

considerado achado positivo o espessamento difuso e a presença de nodularidades focais. Foi determinada a presença de xantelasma ao redor dos olhos e considerado halo corneano como presença de pigmentação distinta ao redor da córnea (em indivíduos com menos de < 45 anos).

### 4.3 Avaliação laboratorial

Todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais, após jejum de doze horas. Foi realizado um período de 'wash-out' de seis semanas nos pacientes com HF que faziam uso prévio de estatinas. Todas as dosagens foram realizadas no Laboratório Central do HCFMUSP.

O colesterol total (CT) foi determinado pelo método cinético automatizado (*Roche, Mannheim, Germany*). O HDL-C e TG foram determinados por método enzimático (*Roche, Mannheim, Germany*). O LDL-C foi calculado utilizando-se a Fórmula de *Friedewald*:  $LDL-C = CT - HDL-C - (TG/5)$  para pacientes com TG < 400mg/dl (apenas um paciente apresentava TG >400 mg/dL, nesse o LDL-C foi dosado por método homogêneo, *Roche, Mannheim, Germany*). O colesterol não-HDL-C foi calculado pela subtração do colesterol HDL do colesterol total.

A glicemia foi determinada usando o método enzimático colorimétrico automatizado (*Roche, Mannheim, Germany*). A Lp(a), apolipoproteína B (ApoB) e apolipoproteína A-I (ApoAI) foram medidas pela turbidimetria (*Dade Behring, Newark, Delaware*) e a de alta sensibilidade (PCR-AS) realizada pela nefelometria (*Dade Behring, Newark, Delaware*). A contagem de leucócitos foi

determinada de forma automatizada utilizando o aparelho Sysmex (XT2000i). O clearance de creatinina (CLCR) foi estimado pela fórmula de *Cockcroft-Gault*:

$$\text{Homens} = \frac{(140 - \text{idade}) * (\text{peso ideal em kg})}{72 * (\text{creatinina sérica em mg/dL})}$$

$$\text{Mulheres} = \frac{(140 - \text{idade}) * (\text{peso ideal em kg}) * 0,85}{72 * (\text{creatinina sérica em mg/dL})}$$

#### 4.4 Avaliação do risco de DAC

O risco de DAC foi estimado pelo escore de *Civeira* no qual são considerados fatores de risco para portadores de HF, conforme o quadro 3<sup>83</sup>. A presença ou não destes fatores serve para estratificar a HF heterozigótica em três categorias de risco: baixo, ausência destes fatores de risco; moderado, com um fator de risco; alto, dois ou mais fatores de risco. Neste estudo foi considerado o número de fatores de risco presentes e não as categorias.

**Quadro 3:** Fatores de risco para aterosclerose em portadores de HF, segundo *Civeira et al.*<sup>83</sup>

1	Idade:	Homens: ≥ 30 anos Mulheres: ≥ 45 anos ou pós menopausa
2	Tabagismo	
3	História familiar precoce de DAC (parente de primeiro grau: homem <55 anos ou mulher <65 anos)	
4	LDL-C: > 330 mg/dL	
5	HDL-C: < 40 mg/dL	
6	HAS (> 140/90 mmHg)	
7	Diabetes mellitus	
8	Lp(a): > 60 mg/dL	

#### 4.5 Avaliação e análise da placa coronária pela angiotomografia

A avaliação do escore de cálcio e a angiografia não invasiva foram realizadas em aparelho de tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores *Aquillion 64* (Toshiba Medical System, Otawara, Japão). As imagens foram analisadas em estação de trabalho da *Toshiba (Vitrea2, Vital Images, Plymouth, EUA)* por dois observadores cegos para os parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes, em caso de divergência na avaliação, um terceiro observador foi convocado para reanálise das imagens.

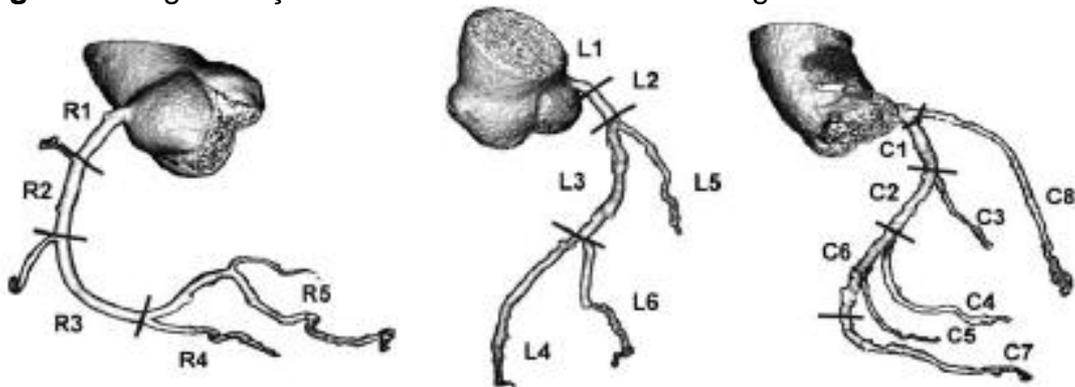
Na avaliação de escore de cálcio, os pacientes não receberam qualquer tipo de contraste. Foi utilizado “trigger” prospectivo e espessura de corte de 3 mm. Este estudo corresponde a uma exposição menor que 1 minuto aos raios X (dose de radiação de 2,0 mSv). A CAC foi avaliada pelo escore de Agatston. Os valores do escore de cálcio foram avaliados como variável contínua e categorizados em CAC>0 e CAC acima do percentil 75 (>P75) para idade e sexo<sup>84</sup>.

Na realização da angiografia coronária não invasiva, o paciente recebeu contraste iodado não iônico no volume de 80-100 ml (proporcional ao peso do paciente) injetados por via endovenosa em uma velocidade de até 3,5-5,0 ml/s. A dose de radiação submetida foi estimada em aproximadamente 17,0mSV (máximo de 20,0 mSV). Foi utilizado betabloqueador se frequência cardíaca >65 bpm, e em caso de contra-indicação, foi utilizado diltiazem endovenoso.

#### 4.6 Quantificação das placas coronárias

As imagens adquiridas foram processadas na estação de trabalho *Vítrea*. A Figura 1 mostra a segmentação da árvore coronária que foi dividida em 19 segmentos como previamente descrito<sup>85</sup>.

**Figura 1:** Segmentação da árvore coronária em 19 segmentos



Legenda: R1 –coronária direita proximal; R2- coronária direita média; R3- coronária direita distal; R4 – descendente posterior direita; R5- ventricular posterior direita; L1- tronco da coronária esquerda; L2- descendente anterior proximal; L3- descendente anterior médio; L4 – descendente anterior distal; L5- primeiro ramo diagonal; L6 – segundo ramo diagonal; C1 – circunflexa proximal; C2 – circunflexa média; C3 – primeira marginal; C4 – segunda marginal; C5- terceira marginal; C6 – circunflexa distal; C7 – descendente posterior esquerda; C8 – ramo intermédio (diagonalis).

As placas foram definidas como estruturas na parede da artéria com mais de  $1\text{mm}^2$ , como previamente descrito<sup>86, 87</sup>. A presença e o grau de estenose das placas foram analisados por segmentos. As placas em cada segmento foram classificadas de acordo com o grau de estenose em leves (<50%), moderadas (50-70%) e graves (>70%). Os indivíduos foram divididos em categorias de acordo com a presença de placas e presença de estenose moderada/grave (>50%).

O *Segment-stenosis Score* (SSS) foi calculado pela soma de pontos atribuídos a cada segmento baseado na presença de placas e grau de estenose (sem placas=0 ponto; placas leves=1 ponto; placas moderadas=2 pontos; placas graves=3 pontos). Ao final da avaliação fizemos uma contagem do número de segmentos de cada paciente com placas e o número total de segmentos acometidos corresponde ao *Segment-involvement Score* (SIS)<sup>53, 54</sup>.

#### 4.7 Avaliação de Gordura Pericárdica

A análise da gordura pericárdica foi realizada na Unidade Clínica de Lípidos do InCor-HCFMUSP com supervisão do Serviço de Tomografia e Ressonância cardíacas deste hospital, como previamente publicado por Harada et al<sup>77</sup>.

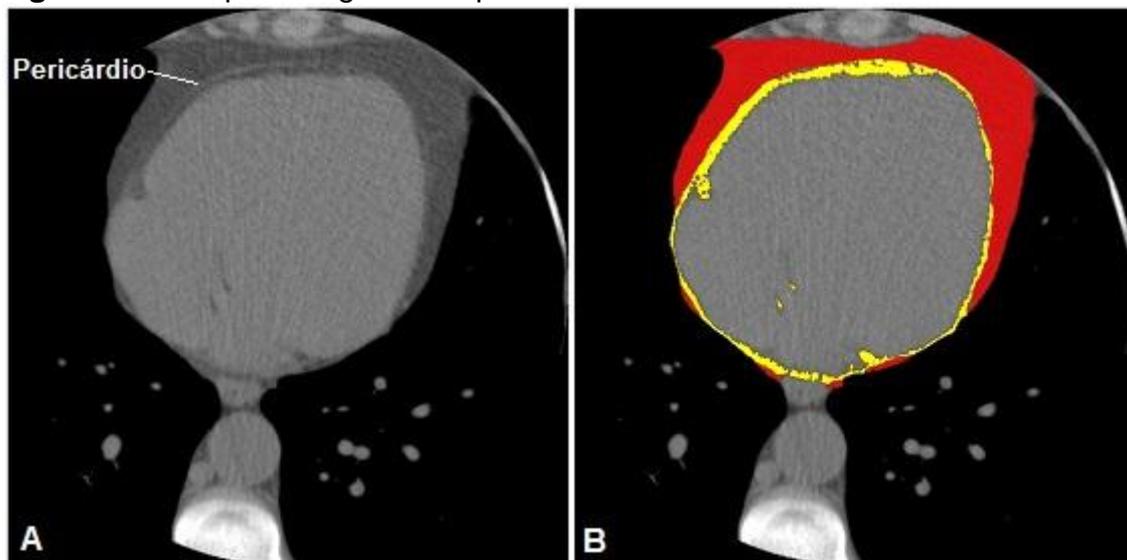
As imagens obtidas sem uso de contraste para mensuração do escore de cálcio foram transportadas para o computador Apple com processador Intel® Core™ i3 sistema operacional MacOS X (10.6), utilizando-se o programa *OsiriX Imaging Software, Open-source versão 3.9.4* (criado por Rosset, A.; Spadola, L.; Ratib, O.), mantido e desenvolvido por Pixmeo<sup>88, 89</sup>. Para a avaliação de gordura pericárdica, foi utilizado processo semiautomático desenvolvido no InCor-HCFMUSP pelo Prof. Dr. Carlos Rochitte.

A ferramenta de segmentação por crescimento de regiões do OsiriX detecta áreas dentro de limiares ("*threshold*") predefinidos próximos ao ponto de seleção. Em cada corte tomográfico foi feita seleção semiautomática da gordura para janela tomográfica de -200 a -30 unidades Hounsfield. O processo consiste em diversos cliques do mouse até o preenchimento de todas

as áreas de gordura do corte axial em análise. As áreas de gordura torácica em contiguidade que podem ser incluídas pelo algoritmo de limiar foram demarcadas manualmente.

Foram definidos os limites inferior e superior dos cortes axiais da seguinte forma: superiormente, reflexão do pericárdio próxima a artéria pulmonar e abaixo do arco aórtico; inferior, transição diafragmática; posterior, linha entre brônquios fonte direito e esquerdo, esôfago e aorta descendente; e anterior, gradeado costal. Dentro deste volume acima descrito, a definição de gordura total incluiu todos os pixels dentro do limiar definido, a gordura epicárdica compreende aquela localizada entre o pericárdio visceral e miocárdio e a gordura mediastinal a diferença entre a total e a epicárdica (Figura 2).

**Figura 2:** Exemplos de gordura epicárdica e mediastinal.



Legenda: A- Imagem sem processamento. B- Gordura mediastinal (em vermelho) e gordura epicárdica (em amarelo).

As bordas da mensuração epicárdica foram manualmente delimitadas corte por corte (assim como para os limites da gordura pericárdica) para o

cálculo do volume de gordura epicárdica. O volume foi obtido multiplicando-se a soma das áreas editadas de cada corte pela espessura, desde a face diafragmática cardíaca até o último corte de visualização. A mensuração volumétrica da somatória dos cortes foi executada automaticamente pelo programa citado, utilizando-se a ferramenta “compute volume”.

Para avaliação de acurácia do método, foram feitas algumas avaliações por dois observadores e realizadas as comparações de medida interobservador pelo método de Bland-Altman (Anexo A)<sup>90</sup>.

#### **4.8 Análise Estatística**

As variáveis contínuas foram apresentadas como média  $\pm$  desvio-padrão para variáveis com distribuição normal ou medianas (percentil 25; percentil 75) para variáveis sem distribuição normal. As variáveis categóricas foram expressas como número absoluto e porcentagem. A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov<sup>91</sup>.

A comparação de variáveis qualitativas com quantitativas foi feita pelo testes t de Student para variáveis com distribuição normal e teste de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não paramétrica. A correlação dos dados foi feita pelo coeficiente de correlação de Spearman. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fischer ou Qui-quadrado<sup>91</sup>. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

Para inclusão nos modelos estatísticos multivariados, as variáveis quantitativas foram estandardizadas (a média foi subtraída do valor atual e o resultado desta subtração foi dividido pelo desvio padrão). Foram criados

modelos de regressão logística múltipla para verificar a influência da gordura pericárdica nas medidas qualitativas de aterosclerose subclínica (presença de placas, presença de estenose >50%, CAC>0 e CAC>P75) independentemente das outras características<sup>92</sup>. Para as medidas quantitativas (escore de cálcio, SIS, SSS), foram utilizados modelos lineares generalizados com distribuição Poisson e função de ligação logarítmica<sup>93</sup>. Os modelos foram ajustados pelas potenciais variáveis que poderiam interferir na associação da gordura pericárdica com a aterosclerose subclínica. As estimativas da influência das variáveis nos desfechos considerados (coeficientes beta para variáveis qualitativas e quantitativas e OR apenas para variáveis qualitativas) foram calculadas para variação de uma unidade de variável estandardizada, com os respectivos IC95%.

As análises foram realizadas com software SPSS 20.0 (Chicago, EUA).

## **5 RESULTADOS**

---

## 5.1 Descrição da amostra de pacientes

A amostra em estudo foi composta de 97 pacientes, com idade média de 45 ( $\pm 13$ ) anos, predominantemente do sexo feminino ( $n=63$ , 64,9%) e de cor branca ( $n=70$ ; 72,2%), mediana de número de fatores de risco de Civeira de 3 (2; 3) e apenas 1 paciente com diabetes. Na Tabela 1 estão descritas as demais características clínicas, enquanto a Tabela 2 evidencia os achados de exame físico. Os resultados laboratoriais estão demonstrados na Tabela 3. As variáveis qualitativas de aterosclerose coronária se encontram na Tabela 4. A Tabela 4 mostra as medidas quantitativas de aterosclerose coronária subclínica e os volumes de gordura pericárdica.

**Tabela 1 – Descrição das características clínicas**

	<b>N (%)*</b>
<b>HAS</b>	30 (30,9%)
<b>SM</b>	35 (36,1%)
<b>Tabagismo</b>	13 (13,4%)
<b>História familiar de DAC precoce</b>	56 (57,7%)
<b>Uso prévio de estatina</b>	65 (67%)
<b>Tempo de uso de estatina em anos</b>	4 (3; 10)
<b>Presença de xantoma de tendão de Aquiles</b>	20 (20,6%)
<b>Presença de mutação</b>	65 (67%)

\* Exceto tempo de uso de estatina expresso em mediana (P25; P75)

**Tabela 2 – Descrição das características quantitativas de exame físico**

	<b>Média(<math>\pm</math> DP)</b>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,6 ( $\pm$ 4,3)
<b>Circunferência abdominal (cm)</b>	88,1 ( $\pm$ 12,1)
<b>PAS (mmHg)</b>	121,9 ( $\pm$ 14,8)
<b>PAD (mmHg)</b>	77,9 ( $\pm$ 10,4)
<b>Frequência cardíaca (bpm)</b>	70,2 ( $\pm$ 9,4)

**Tabela 3 – Descrição das características laboratoriais**

	<b>Média ± DP*</b>
<b>CT (mg/dL)</b>	359,9 ± 58
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	47,7 ± 12,1
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	281,4 ± 55,6
<b>TG (mg/dL)</b>	156,2 ± 74,1
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>	95,2 ± 28,4
<b>Lp(a) (mg/dL)</b>	42 (20,5; 97,5)
<b>ApoAI (g/L)</b>	1,33 ± 0,3
<b>ApoB (g/L)</b>	1,75 ± 0,4
<b>PCR-AS (mg/dL)</b>	1,9 (0,8; 4,7)
<b>Ácido Úrico (mg/dL)</b>	4,6 ± 1,2
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,85 ± 0,2
<b>CLCR (ml/min)</b>	101 ± 31,1

\* Exceto Lp(a)e PCR-AS expressos em mediana (P25, P75)

**Tabela 4 – Descrição das características qualitativas de aterosclerose coronária subclínica pela angiotomografia**

	<b>N (%)</b>
<b>Presença de placas</b>	
Não	51(52,6%)
Sim	46(47,4%)
<b>Presença de obstrução &gt; 50%</b>	
Não	78(80,4%)
Sim	19(19,6%)
<b>CAC &gt; 0</b>	
Não	53 (54,6%)
Sim	44 (45,4%)
<b>CAC &gt; 100</b>	
Não	81(83,5%)
Sim	16 (16,5%)
<b>Percentil de CAC &gt; 75</b>	
Não	70 (72,2%)
Sim	27 (27,8%)

**Tabela 5** – Descrição das características quantitativas de aterosclerose subclínica pela angiotomografia e dos volumes de gordura pericárdica

	<b>Mediana (P25; P75)</b>
<b>Número de segmentos com placas &gt;50%</b>	0 (0; 0)
<b>Escore de cálcio</b>	0 (0; 42)
<b>SIS</b>	0 (0; 4)
<b>SSS</b>	0 (0; 3)
<b>Gordura epicárdica (ml)</b>	88,5 (65,4; 108,6)
<b>Gordura mediastinal (ml)</b>	60,4 (38,7; 90,2)

## **5.2 Descrição da associação e correlação dos volumes de gordura epicárdica e mediastinal entre si e com as variáveis clínicas e laboratoriais**

As volumes de gordura epicárdica e mediastinal apresentaram alta correlação entre si ( $r=0,778$ ;  $p<0,001$ ). A Tabela 6 mostra que os volumes de gordura epicárdica e mediastinal tiveram uma correlação diretamente proporcional com a idade, o IMC, a circunferência abdominal, a PAD, o colesterol não-HDL, os triglicérides e a glicemia de jejum. As concentrações de CT e ApoB tiveram correlação direta apenas com a gordura epicárdica, enquanto PCR-AS e ácido úrico apenas com a gordura mediastinal. A dosagem de HDL-C foi inversamente correlacionada com os volumes de gordura mediastinal. O LDL-C não se correlacionou com os volumes de gordura. O número de fatores de risco de Civeira teve correlação apenas com o volume de gordura mediastinal.

Os volumes de gordura epicárdica e mediastinal se associaram a presença de síndrome metabólica e hipertensão arterial ( $p<0,01$ ). Somente o volume gordura mediastinal foi maior em pacientes do sexo masculino e o volume da gordura epicárdica em pacientes que faziam uso previamente de

estatina. Todas análises com as variáveis categóricas encontram-se nas tabelas B1 a B7, Anexo B.

**Tabela 6** – Descrição das correlações entre os volumes de gordura e as variáveis contínuas

	Gordura Epicárdica		Gordura mediastinal	
	r	p	r	p
<b>Idade</b>	0,402	<b>&lt;0,001</b>	0,308	<b>0,002</b>
<b>Peso</b>	0,397	<b>&lt;0,001</b>	0,472	<b>&lt;0,001</b>
<b>Índice de massa corporal</b>	0,556	<b>&lt;0,001</b>	0,551	<b>&lt;0,001</b>
<b>Circunferência abdominal</b>	0,599	<b>&lt;0,001</b>	0,632	<b>&lt;0,001</b>
<b>PAD</b>	0,223	<b>0,031</b>	0,293	<b>0,004</b>
<b>CT</b>	0,254	<b>0,012</b>	0,181	0,077
<b>HDL-C</b>	-0,120	0,241	-0,248	<b>0,014</b>
<b>LDL-C</b>	0,181	0,075	0,125	0,222
<b>TG</b>	0,441	<b>&lt;0,001</b>	0,470	<b>&lt;0,001</b>
<b>Colesterol não HDL</b>	0,288	<b>0,004</b>	0,238	<b>0,019</b>
<b>Glicemia de jejum</b>	0,302	<b>0,003</b>	0,376	<b>&lt;0,001</b>
<b>ApoA1</b>	-0,079	0,455	-0,108	0,306
<b>ApoB</b>	0,215	<b>0,041</b>	0,169	0,110
<b>PCR-AS</b>	0,194	0,065	0,274	<b>0,009</b>
<b>Ácido Úrico</b>	0,176	0,095	0,351	<b>0,001</b>
<b>Número fatores de risco Civeira</b>	0,186	0,076	0,268	<b>0,010</b>

Correlação de Spearman

### 5.3 Descrição da associação na análise univariada das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com a aterosclerose subclínica

Foram analisadas as associações entre as variáveis clínicas e laboratoriais e volumes de gordura epicárdica e mediastinal com cada um dos desfechos propostos (presença de placas, presença de obstrução > 50%,

CAC>0, CAC >P75, número de segmentos com placas >50%, escore de cálcio, SIS, SSS).

### 5.3.1 Descrição da associação das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com a presença de placas

Foi avaliada a associação da presença de placas pela angiotomografia com todas as variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica. A Tabela 7 evidencia que a presença de placas foi associada a idade, presença de xantoma de tendão de Aquiles, CT, HDL-C, LDL-C, colesterol não HDL-C, ApoAI, ApoB, CLCR, escore de Framingham. A gordura epicárdica também foi associada a presença de placas, porém a gordura mediastinal não como demonstrado na Tabela 8. Os demais testes para outras variáveis que não apresentaram diferenças encontram-se nas tabelas C1, C2, C3 e C4 no Anexo C.

**Tabela 7** – Descrição das características clínicas e laboratoriais associadas a presença de placas

	Presença de Placa		p
	Não (N = 51)	Sim (N = 46)	
<b>Idade (anos)</b>	40 ± 12,5	52 ± 11	<b>&lt;0,001</b>
<b>Xantoma tendão de Aquiles (N)</b>	6	14	<b>0,019*</b>
<b>CT (mg/dL)</b>	340,3 ± 53,1	381,7 ± 55,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	44,8 ± 9,4	50,9 ± 14	<b>0,013</b>
<b>LDL-C(mg/dL)</b>	266,6 ± 54,1	297,9 ± 53,1	<b>0,005</b>
<b>Colesterol não HDL-C (mg/dL)</b>	295,4 ± 51,5	330,8 ± 57,9	<b>0,002</b>
<b>ApoAI (g/L)</b>	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3	<b>0,023</b>
<b>ApoB (g/L)</b>	1,6 ± 0,4	1,9 ± 0,4	<b>0,003</b>
<b>CLCR (mL/min)</b>	107,6 ± 34,1	93,6 ± 25,8	<b>0,026</b>

Teste t-Student; \* Teste qui-quadrado

**Tabela 8** – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo presença de placa

	Presença de Placa		p
	Não (N = 51)	Sim (N = 46)	
<b>Gordura mediastinal (ml)</b>	58 (36,5; 85,5)	68,1 (42; 132,5)	0,153
<b>Gordura epicárdica (ml)</b>	82,7 (58,4; 95,8)	98,3 (67,4; 122,2)	<b>0,019</b>

Teste Mann-Whitney

### 5.3.2 Descrição da associação das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com a presença de obstrução > 50%

A presença de obstrução >50% pela angiotomografia não se associou com nenhuma das variáveis testadas, conforme ilustrado pelas tabelas D1, D2, D3, D4 no Anexo D.

### 5.3.3 Descrição da associação das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com a presença de CAC > 0

A presença de CAC > 0 foi associada a maior média de idade, presença de xantoma de tendão de Aquiles, maiores concentrações médias de CT, HDL-C, LDL-C, colesterol não HDL-C, ApoAI e ApoB, além de menor CLCR como apresentado na Tabela 9. Encontra-se na Tabela 10 que o subgrupo com CAC>0 também apresentava maior mediana de gordura epicárdica, enquanto não diferia com relação a gordura mediastinal. Outras associações foram descritas nas tabelas E1, E2, E3 e E4 no Anexo E.

**Tabela 9** – Descrição das características clínicas e laboratoriais associadas a presença de CAC > 0

	<b>CAC &gt; 0</b>		<b>p</b>
	Não (N = 53)	Sim (N = 44)	
<b>Idade (anos)</b>	40,5 ± 12,6	52 ± 11,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>Xantoma de tendão de Aquiles (N)</b>	46	28	<b>0,010*</b>
<b>CT (mg/dL)</b>	342,6 ± 53,5	380,7 ± 56,9	<b>0,001</b>
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	44,6 ± 9,3	51,5 ± 14	<b>0,004</b>
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	268,6 ± 54,1	296,9 ± 54	<b>0,012</b>
<b>Colesterol não HDL-C (mg/dL)</b>	298,1 ± 52,3	329,2 ± 58,7	<b>0,007</b>
<b>ApoAI (g/L)</b>	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,3	<b>0,013</b>
<b>ApoB (g/L)</b>	1,6 ± 0,4	1,9 ± 0,4	<b>0,008</b>
<b>CLCR (mL/min)</b>	107,4 ± 33,6	93,2 ± 26,1	<b>0,023</b>

Teste t-Student; \* Teste qui-quadrado

**Tabela 10** – Descrição dos volumes de gordura pericárdica associadas a presença de CAC > 0

	<b>CAC &gt; 0</b>		<b>p</b>
	Não (N = 53)	Sim (N = 44)	
<b>Gordura mediastinal (ml)</b>	58,7 (36,8; 85)	64,8 (41,9; 133,6)	0,213
<b>Gordura epicárdica (ml)</b>	85 (60,8; 96,4)	97,8 (66; 123,1)	<b>0,050</b>

Teste Mann-Whitney

#### 5.3.4 Descrição da associação das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com CAC >P75

O CAC >P75 foi associado apenas a maior valor médio de ApoAI (1,26±0,27 vs 1,48±0,35) e a maior volume de gordura epicárdica conforme a Tabela 11. As análises com outras variáveis que não atingiram significância estatística foram apresentadas nas tabelas F1, F2, F3 e F4 no Anexo F.

**Tabela 11** – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo presença de CAC >P75

	CAC>P75		P
	Não (N = 70)	Sim (N = 27)	
<b>Gordura mediastinal (ml)</b>	58,4 (38; 87,2)	68,1 (41,9; 122,1)	<b>0,494</b>
<b>Gordura epicárdica (ml)</b>	83,8 (63,8; 100,3)	98,1 (70,3; 123,6)	<b>0,050</b>

Teste Mann-Whitney

### 5.3.5 Descrição da correlação das variáveis clínicas quantitativas, laboratoriais e de gordura pericárdica com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica

Foram avaliadas correlações entre as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica (número de segmentos com placas >50%, escore de cálcio, SIS, SSS) com as variáveis clínicas e laboratoriais. As variáveis que apresentaram correlações estatisticamente significativas foram expressas na tabelas 12 e 13. As demais análises foram apresentadas nas tabelas G1, G2 e G3 no Anexo G.

**Tabela 12** – Correlação dos volumes de gordura pericárdica com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica

		Número de segmentos com placas >50%	Escore de cálcio	SIS	SSS
<b>Gordura epicárdica</b>	r	0,281	0,279	0,292	0,235
	p	<b>0,005</b>	<b>0,006</b>	<b>0,004</b>	<b>0,021</b>
<b>Gordura mediastinal</b>	r	0,209	0,206	0,194	0,162
	p	<b>0,040</b>	<b>0,043</b>	0,057	0,112

Correlação de Spearman

**Tabela 13 – Correlação das características clínicas quantitativas e laboratoriais com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica**

		<b>Número de segmentos com placas &gt;50%</b>	<b>Escore de cálcio</b>	<b>SIS</b>	<b>SSS</b>
<b>Idade</b>	r	0,345	0,441	0,435	0,353
	p	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Número de fatores de risco Civeira</b>	r	0,168	0,152	0,206	0,177
	p	0,108	0,148	<b>0,049</b>	0,091
<b>CT</b>	r	0,261	0,338	0,372	0,264
	p	<b>0,010</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,009</b>
<b>HDL-C</b>	r	0,228	0,274	0,204	0,224
	p	<b>0,025</b>	<b>0,007</b>	<b>0,045</b>	<b>0,027</b>
<b>LDL-C</b>	r	0,186	0,241	0,294	0,195
	p	0,069	<b>0,017</b>	<b>0,003</b>	0,055
<b>Colesterol não HDL-C</b>	r	0,209	0,265	0,322	0,211
	p	<b>0,040</b>	<b>0,009</b>	<b>0,001</b>	<b>0,038</b>
<b>ApoAI</b>	r	0,184	0,238	0,169	-0,009
	p	0,082	<b>0,023</b>	0,110	0,936
<b>ApoB</b>	r	0,170	0,246	0,332	0,187
	p	0,106	<b>0,019</b>	<b>0,001</b>	0,078

Correlação de Spearman

### 5.3.6 Descrição da correlação das variáveis clínicas qualitativas com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica

As variáveis clínicas qualitativas não se correlacionaram com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica, com exceção da presença de xantomas de tendão de Aquiles conforme evidenciado pela tabela 14. As demais variáveis encontram-se descritas nas tabelas H1 a H6 no anexo H.

**Tabela 14** – Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo a presença de xantoma de tendão de Aquiles

	<b>Xantoma de tendão de Aquiles</b>		<b>p</b>
	não	sim	
<b>N segmentos com placas &gt;50%</b>	0 (0; 0)	0 (0; 1)	<b>0,029</b>
<b>Escore de cálcio</b>	0 (0; 13,7)	23,5 (0; 95,5)	<b>0,010</b>
<b>SIS</b>	0 (0; 2,2)	3 (0; 7)	<b>0,005</b>
<b>SSS</b>	0 (0; 2)	2,5 (0; 6)	<b>0,011</b>

Teste Mann-Whitney

#### 5.4 Avaliação multivariada da associação independente dos volumes de gordura pericárdica com as medidas qualitativas de aterosclerose subclínica

Foram ajustados cinco modelos de regressão logística diferentes para avaliar as associações independentes entre os volumes de gordura epicárdica e mediastinal com as medidas qualitativas de aterosclerose, conforme descritos no Quadro 4.

#### **Quadro 4:** Variáveis de ajuste incluídas em cada modelo

<b>MODELO 1</b>	Idade, sexo, tabagismo, presença de xantoma de tendão de Aquiles, HDL-C, LDL-C
<b>MODELO 2</b>	Idade, sexo, tabagismo, presença de xantoma de tendão de Aquiles, HDL-C, LDL-C, circunferência abdominal
<b>MODELO 3a</b>	Idade, sexo, tabagismo, presença de xantoma de tendão de Aquiles, HDL-C, LDL-C, circunferência abdominal, presença de SM
<b>MODELO 3b</b>	Sexo, tabagismo, presença de xantoma de tendão de Aquiles, idade, HDL-C, LDL-C, circunferência abdominal, número de critérios de SM de acordo com IDF
<b>MODELO 4</b>	Sexo, tabagismo, presença de xantoma de tendão de Aquiles, idade, HDL-C, LDL-C, circunferência abdominal, uso prévio de estatinas

As variáveis incluídas em cada um dos modelos foram escolhidas entre aquelas que apresentaram associação significativa com a aterosclerose subclínica e/ou volumes de gordura na análise univariada ou entre aquelas que são reconhecidas como fatores de risco relevantes nesta população<sup>83</sup>.

#### 5.4.1 Associação com a presença de placas

O volume de gordura epicárdica não se associou de maneira independente com a presença de placas, embora próximos da significância estatística como demonstrado na Tabela 15. A gordura mediastinal também não estava associada à presença de placas.

**Tabela 15** – Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com a presença de placas

	Beta	p	OR	IC 95%	
				Inferior	Superior
<b>Modelo 1</b>					
Gordura epicárdica	0,516	0,098	1,675	0,909	3,088
Gordura mediastinal	0,012	0,971	1,012	0,528	1,940
<b>Modelo 2</b>					
Gordura epicárdica	0,679	0,051	1,972	0,998	3,900
Gordura mediastinal	0,075	0,848	1,078	0,499	2,327
<b>Modelo 3a</b>					
Gordura epicárdica	0,686	0,051	1,985	0,998	3,950
Gordura mediastinal	0,095	0,808	1,100	0,511	2,365
<b>Modelo 3b</b>					
Gordura epicárdica	0,682	0,054	1,977	0,989	3,951
Gordura mediastinal	0,083	0,834	1,086	0,500	2,360
<b>Modelo 4</b>					
Gordura epicárdica	0,671	0,053	1,957	0,991	3,865
Gordura mediastinal	0,067	0,866	1,069	0,494	2,314

#### 5.4.2 Associação com a presença de estenose >50%

A Tabela 16 mostra que nenhum dos volumes aferidos de gordura pericárdica teve associação independente com a presença de estenose >50% em nenhum dos modelos ajustados.

**Tabela 16** – Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com a presença de estenose >50%

	Beta	p	OR	IC 95%	
				Inferior	Superior
<b>Modelo 1</b>					
Gordura epicárdica	0,250	0,424	1,284	0,695	2,374
Gordura mediastinal	-0,110	0,738	0,895	0,469	1,711
<b>Modelo 2</b>					
Gordura epicárdica	0,323	0,378	1,381	0,673	2,833
Gordura mediastinal	-0,138	0,753	0,872	0,370	2,054
<b>Modelo 3a</b>					
Gordura epicárdica	0,339	0,363	1,404	0,676	2,916
Gordura mediastinal	-0,192	0,674	0,826	0,338	2,016
<b>Modelo 3b</b>					
Gordura epicárdica	0,315	0,394	1,370	0,664	2,829
Gordura mediastinal	-0,136	0,757	0,873	0,370	2,061
<b>Modelo 4</b>					
Gordura epicárdica	0,296	0,415	1,345	0,659	2,742
Gordura mediastinal	-0,121	0,779	0,886	0,380	2,064

#### 5.4.3 Associação com CAC>0

Não houve associação independente entre CAC>0 e os volumes de gordura epicárdica e mediastinal conforme demonstrado na Tabela 17 pelos níveis de significância estatística ( $p>0,05$ ) dos coeficientes beta e pelos IC95% da estimativa de OR que incluem a unidade.

**Tabela 17 – Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com CAC>0**

	Beta	P	OR	IC 95%	
				Inferior	Superior
<b>Modelo 1</b>					
Gordura epicárdica	0,529	0,087	1,698	0,926	3,111
Gordura mediastinal	0,130	0,694	1,139	0,597	2,172
<b>Modelo 2</b>					
Gordura epicárdica	0,648	0,059	1,912	0,975	3,749
Gordura mediastinal	0,173	0,659	1,189	0,552	2,561
<b>Modelo 3a</b>					
Gordura epicárdica	0,661	0,057	1,937	0,980	3,830
Gordura mediastinal	0,197	0,613	1,218	0,567	2,616
<b>Modelo 3b</b>					
Gordura epicárdica	0,639	0,069	1,895	0,952	3,770
Gordura mediastinal	0,178	0,654	1,194	0,550	2,595
<b>Modelo 4</b>					
Gordura epicárdica	0,646	0,060	1,908	0,972	3,744
Gordura mediastinal	0,174	0,657	1,190	0,553	2,563

#### 5.4.4 Associação com CAC >P75

Na Tabela 18, evidencia-se que o volume de gordura epicárdica foi associado de maneira independente com a presença de CAC >P75 em todos os modelos analisados, enquanto a o volume de gordura mediastinal não foi em nenhum deles.

**Tabela 18** – Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com CAC >P75

	Beta	p	OR	IC 95%	
				Inferior	Superior
<b>Modelo 1</b>					
Gordura epicárdica	0,792	0,008	2,207	1,225	3,976
Gordura mediastinal	0,138	0,662	1,148	0,618	2,134
<b>Modelo 2</b>					
Gordura epicárdica	0,750	0,026	2,116	1,094	4,092
Gordura mediastinal	-0,187	0,643	0,829	0,376	1,830
<b>Modelo 3a</b>					
Gordura epicárdica	0,742	0,028	2,101	1,082	4,081
Gordura mediastinal	-0,140	0,726	0,869	0,397	1,902
<b>Modelo 3b</b>					
Gordura epicárdica	0,728	0,035	2,072	1,054	4,072
Gordura mediastinal	-0,215	0,604	0,806	0,358	1,818
<b>Modelo 4</b>					
Gordura epicárdica	0,750	0,027	2,116	1,090	4,107
Gordura mediastinal	-0,183	0,653	0,833	0,376	1,845

### 5.5 Avaliação multivariada da associação dos volumes de gordura pericárdica com medidas quantitativas de aterosclerose subclínica

De maneira análoga aos desfechos qualitativos, foram ajustados cinco modelos lineares generalizados diferentes para avaliar as associações independentes entre os volumes de gordura epicárdica e mediastinal com as medidas quantitativas de aterosclerose conforme descritos no Quadro 4.

#### 5.5.1 Associação com escore de cálcio

A Tabela 19 revela que o volume de gordura epicárdica foi associado de maneira independente e diretamente proporcional com o escore de cálcio em todos os modelos. O volume de gordura mediastinal teve associação direta no

modelo 1, enquanto, após ajuste pela circunferência abdominal nos outros modelos, teve associação inversa com o escore de cálcio.

**Tabela 19** – Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com escore de cálcio como variável contínua

	Beta	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>Modelo 1</b>				
Gordura epicárdica	0,470	<0,001	0,438	0,501
Gordura mediastinal	0,107	<0,001	0,070	0,144
<b>Modelo 2</b>				
Gordura epicárdica	0,330	<0,001	0,295	0,364
Gordura mediastinal	-0,309	<0,001	-0,355	-0,262
<b>Modelo 3a</b>				
Gordura epicárdica	0,383	<0,001	0,346	0,419
Gordura mediastinal	-0,355	<0,001	-0,402	-0,307
<b>Modelo 3b</b>				
Gordura epicárdica	0,335	<0,001	0,300	0,370
Gordura mediastinal	-0,309	<0,001	-0,355	-0,262
<b>Modelo 4</b>				
Gordura epicárdica	0,330	<0,001	0,295	0,364
Gordura mediastinal	-0,317	<0,001	-0,364	-0,270

### 5.5.2 Associação com SIS

Na Tabela 20 encontram-se descritos os modelos que evidenciam que o volume de gordura epicárdica foi associado de maneira independente com o SIS em todos os modelos analisados e que a gordura mediastinal não teve nenhuma associação.

**Tabela 20** – Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com SIS

	Beta	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>Modelo 1</b>				
Gordura epicárdica	0,273	<0,001	0,119	0,426
Gordura mediastinal	-0,083	0,333	-0,252	0,086
<b>Modelo 2</b>				
Gordura epicárdica	0,338	<0,001	0,162	0,514
Gordura mediastinal	-0,154	0,172	-0,374	0,067
<b>Modelo 3a</b>				
Gordura epicárdica	0,328	<0,001	0,151	0,504
Gordura mediastinal	-0,135	0,231	-0,357	0,086
<b>Modelo 3b</b>				
Gordura epicárdica	0,339	<0,001	0,163	0,515
Gordura mediastinal	-0,154	0,172	-0,374	0,067
<b>Modelo 4</b>				
Gordura epicárdica	0,323	<0,001	0,148	0,497
Gordura mediastinal	-0,135	0,226	-0,353	0,084

### 5.5.3 Associação com SSS

O volume de gordura epicárdica foi associado ao SSS de maneira independente em todos os modelos, porém com menor coeficiente beta no modelo ajustado para uso de estatinas conforme expresso na Tabela 21. Nota-se ainda que a gordura mediastinal não teve associação significativa com o SSS exceto no modelo ajustado para uso de estatinas em que teve associação inversa.

**Tabela 21** – Descrição da associação da gordura epicárdica e mediastinal com SSS

	Beta	p	IC 95%	
			Inferior	Superior
<b>Modelo 1</b>				
Gordura epicárdica	0,334	0,001	0,144	0,523
Gordura mediastinal	-0,156	0,182	-0,385	0,073
<b>Modelo 2</b>				
Gordura epicárdica	0,343	<0,001	0,155	0,532
Gordura mediastinal	-0,167	0,155	-0,398	0,063
<b>Modelo 3a</b>				
Gordura epicárdica	0,338	<0,001	0,149	0,527
Gordura mediastinal	-0,153	0,200	-0,386	0,081
<b>Modelo 3b</b>				
Gordura epicárdica	0,344	<0,001	0,155	0,533
Gordura mediastinal	-0,167	0,154	-0,398	0,063
<b>Modelo 4</b>				
Gordura epicárdica	0,189	0,021	0,028	0,349
Gordura mediastinal	-0,187	0,023	-0,349	-0,026



Este é, até onde conhecemos, o primeiro estudo que descreveu a associação do volume de gordura pericárdica (em seus compartimentos epicárdico e mediastinal) com a presença, extensão e gravidade de aterosclerose coronária subclínica avaliada por angiotomografia de coronárias e CAC em pacientes portadores de HF.

Os volumes de gordura mediastinal e epicárdica se associaram à presença de SM e ao seus componentes individuais. Foram encontradas associações independentes entre o volume de gordura epicárdica e a extensão e gravidade da aterosclerose subclínica quantificada por escores com valor prognóstico estabelecido (escore de cálcio, SIS e SSS). Outro achado importante foi a ausência de associação do volume de gordura mediastinal com a aterosclerose coronária subclínica.

### **6.1 Associação da gordura pericárdica com síndrome metabólica e seus componentes**

Encontramos uma associação dos volumes de gordura epicárdica e mediastinal com a presença de síndrome metabólica e seus componentes (a circunferência abdominal, a hipertensão arterial, os triglicerídeos e a glicemia de jejum). Outros estudos também descreveram esta associação da gordura pericárdica com a síndrome metabólica<sup>94-96</sup>. Avaliando pacientes da coorte de Framingham, Rosito et al.<sup>96</sup> encontraram que maiores volumes de gordura mediastinal e epicárdica estavam associados a maior valor de triglicerídeos e circunferência abdominal, menor HDL-C, presença de diabetes, hipertensão arterial e síndrome metabólica.

## 6.2 Associação da gordura epicárdica com presença de placas, de estenose significativa e CAC

Estudos prévios descreveram associação entre os volumes de gordura pericárdica aferidos por tomografia e a presença de placas, de estenose >50% e de CAC<sup>72, 96-102</sup>.

Avaliando 214 pacientes consecutivos submetidos a angiotomografia, com idade média de 54±14 anos, Alexopoulos et al.<sup>97</sup> descreveram a associação, independente de idade, sexo, raça, IMC, tabagismo, hipertensão, dislipidemia, diabetes e história familiar, da gordura epicárdica acima de 71ml (correspondente a mediana) com a presença de placas (OR=4,53, IC95%=1,44-14,32; p<0,01) e com DAC obstrutiva (OR=3,82, IC95%=1,24-11,75; p<0,05).

No estudo de Rosito et al.<sup>96</sup>, tanto a gordura epicárdica quanto a mediastinal foi associada, independente de sexo e idade, com a presença de CAC (OR 1,29 e 1,28, respectivamente, por incremento de 1 DP no volume). Após ajuste para fatores de risco, circunferência abdominal e IMC, apenas a gordura epicárdica manteve associação (OR=1,21; p=0,04).

No *Jackson Heart Study*, uma coorte de afroamericanos com idade média de 58±11 anos, foi aferido o volume de gordura pericárdica (incluindo epicárdica e mediastinal na mesma medida) com a tomografia e foi avaliada sua associação com a presença de CAC e calcificação na aorta abdominal. Interessante notar que embora associado a CAC (OR=1,34, IC95%=1,10-1,64 ajustado para gordura abdominal e fatores de risco), o volume de gordura pericárdica não se associou a calcificação na aorta abdominal. Esta se

associou apenas a gordura visceral abdominal sugerindo um efeito tóxico local da gordura sobre a vasculatura<sup>98</sup>.

Em pacientes encaminhados para tomografia e com baixa probabilidade pré-teste de DAC, *Sarin et al.* evidenciaram que pacientes com volume de gordura epicárdica maior que 100 ml apresentavam escore de cálcio mais alto ( $216 \pm 39$  versus  $67 \pm 155$ )<sup>99</sup>. De maneira semelhante, em pacientes com suspeita de DAC, *Iwasaki et al.* encontraram maior escore de cálcio entre aqueles com volume de gordura acima de 100ml ( $384 \pm 782$  versus  $174 \pm 395,6$ ,  $p=0,016$ )<sup>100</sup>.

Uma grande parte dos estudos prévios investigando a associação do volume de gordura epicárdica com CAC utilizou apenas modelos estatísticos com variáveis categorizadas, especialmente dicotomizando os volumes de gordura epicárdica (acima da mediana, média ou “ponto ótimo”). Este método estatístico pode simplificar a comparação entre grupos, porém diminui o poder estatístico, aumenta risco de falsos positivos e oculta as relações não lineares entre desfecho e preditor<sup>103, 104</sup>. Nos modelos multivariados do presente estudo, com objetivo de melhor explicar sua relação, optamos, portanto, por manter os volumes de gordura pericárdica sempre como variáveis contínuas e analisar também os desfechos de maneira contínua.

A ausência de associação da gordura epicárdica com os desfechos categóricos (a presença de placas, presença de CAC e presença de estenoses >50%) difere dos estudos prévios e pode ser atribuída a falta de poder estatístico no nosso estudo devido a amostra pequena de pacientes. Apesar de não estar associado a presença de placas, de estenose > 50% ou de CAC no nosso estudo, o volume de gordura epicárdica se associou independentemente

com o escore de cálcio de maneira linear e com sua categoria de maior risco (CAC>P75)<sup>39</sup>.

Bettencourt et al.<sup>101</sup> estudaram a relação linear (com a regressão de Poisson) entre CAC e volume de gordura epicárdica de maneira análoga a realizada no presente estudo. Em 215 pacientes sem diagnóstico prévio de DAC, com idade média de 58±11 anos, encontraram que, mesmo ajustando para gordura abdominal, para cada aumento de 10 ml no volume de gordura epicárdica havia um incremento de 3,7% no escore de cálcio coronariano. Apesar de notar associação com a presença de placas, o volume de gordura não se associou a presença de estenose significativa<sup>101</sup>.

### **6.3 Associação da gordura epicárdica com escores prognósticos**

No nosso estudo houve uma relação independente e diretamente proporcional entre o volume de gordura epicárdica e os de escores de extensão (SIS) e gravidade (SSS) da DAC subclínica. Interessante observar que a magnitude do efeito da gordura epicárdica sobre os escores prognósticos é semelhante quase todos os modelos analisados (beta 0,3-0,4). O volume gordura mediastinal não teve associação consistente com nenhum escore.

Ambos escores foram comparados previamente com o ultrassom intravascular (o padrão ouro para quantificação de carga de placas) e, entre outros escores tomográficos, o SSS foi aquele que teve a melhor performance<sup>57</sup>. Poucos estudos, porém, avaliaram a associação de gordura epicárdica com escores que quantificam a gravidade de DAC<sup>102, 105-107</sup>.

Kim et al. demonstraram uma correlação linear do volume de gordura epicárdica com número de coronárias com estenoses >20%, > 50% e do escore de Gensini modificado, porém seus modelos foram apenas ajustados para idade, sexo, tabagismo e uso de álcool<sup>102</sup>. Outro estudo também encontrou correlação com escore de Gensini, além de encontrar associação com número de coronárias afetadas<sup>105</sup>.

Em pacientes com probabilidade pré teste de DAC intermediária encaminhados para angiotomografia de coronárias, Greif et al.<sup>106</sup> encontraram uma correlação independente de IMC entre o SIS e o volume de gordura pericárdica (epicárdica e mediastinal). Gitsioudis et al.<sup>107</sup> avaliaram população semelhante e encontraram que o a gordura epicárdica estava associada à extensão, quantificada pelo número de segmentos com placas (que corresponde ao SIS) e à gravidade da DAC, avaliada pelos segmentos com estenoses significativas.

#### **6.4 Considerações finais**

A associação da gordura epicárdica também foi independente da presença de síndrome metabólica e da circunferência abdominal. Desta forma, presume-se um papel independente da gordura epicárdica na aterosclerose em relação as medidas de risco metabólico e adiposidade geral.

O principal fator determinante da aterogênese em pacientes com HF é o colesterol. A associação do volume de gordura epicárdica com aterosclerose coronária subclínica de maneira independente do colesterol nesta população permite adicionar ao conjunto de evidências, em outras populações específicas

e em geral, que a gordura epicárdica tem papel fisiopatológico importante. Estas propriedades não são compartilhadas com a gordura mediastinal.

A HF tem grande heterogeneidade de fenótipos e a identificação dos indivíduos com maior risco deve servir a necessidade de intensificação do tratamento para os mesmos<sup>19</sup>. A medida do volume da gordura epicárdica poderia auxiliar na avaliação complementar de pacientes com a HF, além dos fatores de risco clássicos. Estudos com desenho prospectivo e que avaliem desfechos clínicos, no entanto, são necessários para estabelecer sua utilidade neste cenário.

## **6.5 Limitações do estudo**

O desenho transversal deste estudo impede analisar relações de causa e efeito. Embora a associação da gordura epicárdica com a aterosclerose coronária subclínica neste estudo possa sugerir seu papel fisiopatológico, não é possível estabelecer se esta causa ou acelera a aterosclerose, é consequência desta ou apenas se associam por outro fator de confusão não analisado.

O tamanho da amostra constitui outra limitação do nosso estudo, porém, com uso de método estatístico adequado, ainda foi possível demonstrar associação significativa com os desfechos analisados.

Outra limitação deste estudo reside no fato de pacientes (67%) utilizarem estatinas previamente e é evidente que estas medicações interferem no processo de aterosclerose e podem influenciar nos resultados. No entanto, a coleta de exames foi realizada após um período sem as medicações e a os

modelos ajustados para o uso prévio de estatinas não sugeriram qualquer alteração de efeito. Encontrar pacientes virgens de tratamento, no entanto, não é frequente pelo uso disseminado de hipolipemiantes.

## **7 CONCLUSÕES**

---

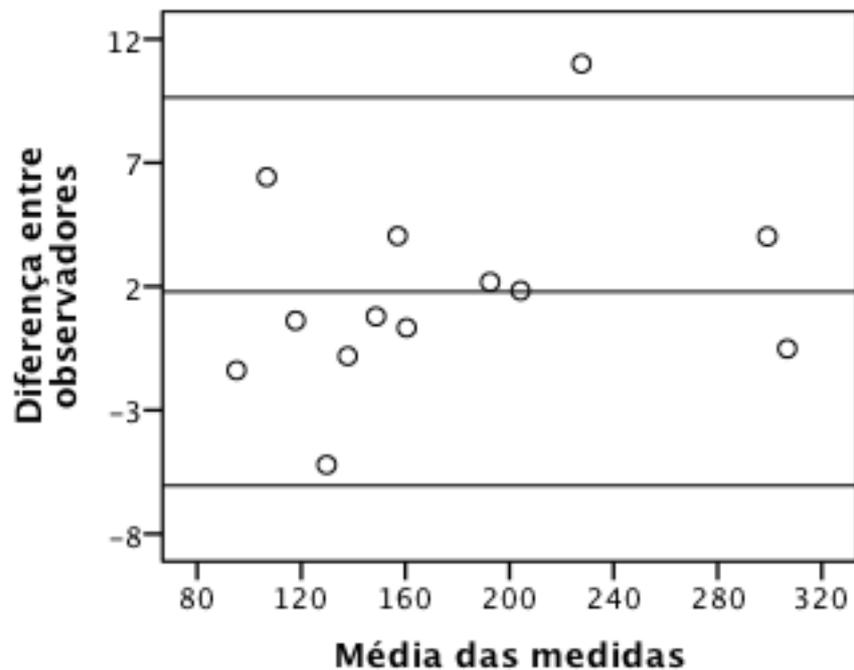
O volume de gordura epicárdica foi associado independentemente de idade, sexo, tabagismo, presença de xantomas de tendão de Aquiles, LDL-C, HDL-C, circunferência abdominal, presença de síndrome metabólica e uso prévio de estatinas com a extensão e gravidade da aterosclerose coronária diagnosticada por angiotomografia e quantificada através de escore de cálcio, SIS e SSS.



## Anexo A – Avaliação da concordância interobservador para as medidas de gordura pericárdica pelo método de Bland-Altman

A concordância entre dois observadores para as medidas de gordura pericárdica foi avaliada através do método de Bland-Altman<sup>90</sup>. Resumidamente, este consiste em testar se a média da diferença entre as medidas dos dois observadores difere de zero. Posteriormente, gera-se um gráfico que distribui as diferenças das medidas pela média das medidas.

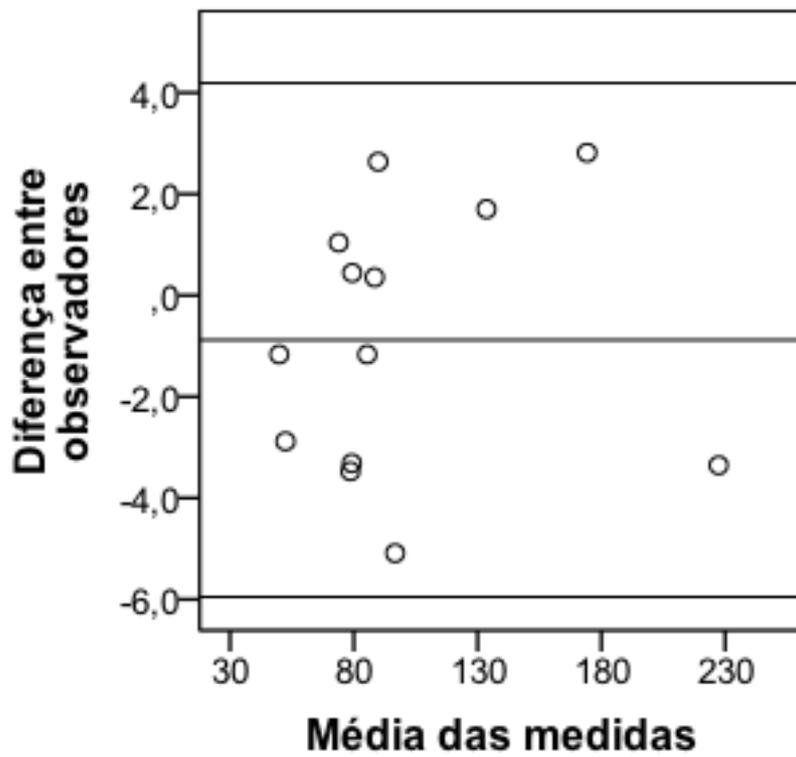
**Figura A1:** Concordância entre observadores para medidas de gordura pericárdica



Média da diferença entre observadores: 1,79 ( $\pm 4,0$ ).

Teste t-Student para diferença entre observadores igual a zero:  $p=0,13$ .

**Figura A2:** Concordância entre observadores para medidas de gordura epicárdica



Média da diferença entre observadores:  $-0,88 (\pm 2,58)$ .

Teste t-Student para diferença entre observadores igual a zero:  $p=0,24$ .

## Anexo B – Descrição da associação dos volumes de gordura pericárdica com as variáveis clínicas

**Tabela B1** – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo sexo e resultado dos testes estatísticos

	Sexo	N	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	p
Gordura epicárdica	Masculino	34	90,4 ± 35,9	90,6 (63,5; 107,9)	0,832
	Feminino	63	96,1 ± 43,1	88,3 (65,4; 108,8)	
Gordura mediastinal	Masculino	34	98,9 ± 70,7	73,4 (42,7; 141,4)	<b>0,022</b>
	Feminino	63	64,2 ± 42,4	57,9 (34,1; 80,9)	

Teste Mann-Whitney

**Tabela B2** – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo tabagismo e resultado dos testes estatísticos

	Tabagismo	N	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	p
Gordura epicárdica	não	84	95,0±41,6	88,4 (65,4; 108,7)	0,695
	sim	13	88,0±34,7	95,1 (50,2; 109,8)	
Gordura mediastinal	não	84	77,8±58,4	61,0 (37,4; 90,2)	>0,999
	sim	13	67,3±39,1	59,1 (41,8; 90,0)	

Teste Mann-Whitney

**Tabela B3** – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo história familiar de DAC precoce e resultado dos testes estatísticos

	História familiar de DAC precoce	N	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	p
Gordura epicárdica	não	40	98,3 ± 44,1	85,0 (70,3; 109,1)	0,727
	sim	56	91,4±38,4	90,0 (59,7; 108,5)	
Gordura mediastinal	não	40	75,4±58,7	59,8 (39,2; 79,6)	0,864
	sim	56	76,9±55,3	60,2 (37,6; 103,6)	

Teste Mann-Whitney

**Tabela B4** – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo presença de HAS e resultado dos testes estatísticos

	HAS	N	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	p
Gordura epicárdica	não	67	86±33,1	80,6 (63,3; 102,0)	<b>0,008</b>
	sim	30	112,2±49,8	97,5 (82,4; 125,9)	
Gordura mediastinal	não	67	69±56,3	51,5 (33,8; 84,1)	<b>0,005</b>
	sim	30	92,9±53,2	75 (57,8; 132,9)	

Teste Mann-Whitney

**Tabela B5** – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo presença de SM e resultado dos testes estatísticos

	SM	N	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	p
Gordura epicárdica	não	61	79,9±27,5	75,3 (56,7; 98,3)	<b>&lt;0,001</b>
	sim	35	118,3±48,5	97,5 (88,3; 139)	
Gordura mediastinal	não	61	60,9±49,1	44,1 (33,1; 82,3)	<b>&lt;0,001</b>
	sim	35	102±59,2	75,7 (58,7; 135,5)	

Teste Mann-Whitney

**Tabela B6** – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo uso prévio de estatinas e resultado dos testes estatísticos

	Uso prévio de estatina	N	Média ± DP	Mediana (P25; P75)	p
Gordura epicárdica	não	32	83,3±39,6	74,5 (54,6; 101,0)	<b>0,035</b>
	sim	65	99,4±40,4	92,9 (71,1; 110,8)	
Gordura mediastinal	não	32	64,1±52,6	43,5 (30,5; 85,8)	0,066
	sim	65	82,4±57,3	63,6 (43,1; 111,0)	

Teste Mann-Whitney

**Tabela B7** – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo presença de xantoma de tendão de Aquiles e resultado dos testes estatísticos

	<b>Xantoma de tendão de Aquiles</b>	<b>N</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Mediana (P25; P75)</b>	<b>p</b>
Gordura epicárdica	não	74	93,9±42,7	87,1 (63,8; 108,5)	0,422
	sim	20	95,8±32,8	96,2 (70,5; 108,8)	
Gordura mediastinal	não	74	72,3±53,0	58,9 (38; 85,7)	0,337
	sim	20	88,3±63,8	69,1 (41; 128,5)	

Teste Mann-Whitney

**Anexo C – Descrição da associação das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com a presença de placas pela angiotomografia**

**Tabela C1 – Descrição das características clínicas segundo presença de placa e resultado dos testes estatísticos**

	<b>Presença de Placa</b>		<b>p</b>
	<b>Não (N = 51)</b>	<b>Sim (N = 46)</b>	
<b>Idade (anos)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Média (DP)	40 (12,5)	52 (11)	
Mediana (P25; P75)	41 (29; 51)	52 (46; 60)	
<b>Sexo, N (%)</b>			0,183*
Masculino	21 (41,2)	13 (28,3)	
Feminino	30 (58,8)	33 (71,7)	
<b>Tabagismo, N (%)</b>			0,196*
Não	42 (82,4)	42 (91,3)	
Sim	9 (17,6)	4 (8,7)	
<b>História de DAC precoce, N (%)</b>			0,730*
Não	20 (40)	20 (43,5)	
Sim	30 (60)	26 (56,5)	
<b>HAS, N (%)</b>			0,435*
Não	37 (72,5)	30 (65,2)	
Sim	14 (27,5)	16 (34,8)	
<b>SM, N (%)</b>			0,498*
Não	34 (66,7)	27 (60)	
Sim	17 (33,3)	18 (40)	
<b>Uso prévio de estatina, N (%)</b>			0,170*
Não	20 (39,2)	12 (26,1)	
Sim	31 (60,8)	34 (73,9)	
<b>Fatores de risco Civeira, N</b>			0,222**
Média (DP)	2,49 (1,5)	2,8 (1,22)	
Mediana (P25; P75)	2 (1; 3)	3 (2; 3)	

Teste t-Student; \* Teste qui-quadrado; \*\* Teste Mann-Whitney

**Tabela C2 – Descrição do exame físico segundo presença de placa e resultado dos testes estatísticos**

	<b>Presença de Placa</b>		<b>p</b>
	<b>Não (N = 51)</b>	<b>Sim (N = 46)</b>	
<b>Xantoma tendão Aquiles, N (%)</b>			<b>0,019*</b>
Não	44 (88)	30 (68,2)	
Sim	6 (12)	14 (31,8)	
<b>PAS (mmHg)</b>			0,223
Média (DP)	120,1 (15,2)	123,8 (14,3)	
Mediana (P25; P75)	120 (110; 126)	120 (110; 138,5)	
<b>PAD (mmHg)</b>			0,157
Média (DP)	76,4 (9,8)	79,5 (10,8)	
Mediana (P25; P75)	75,5 (70; 80)	80 (71,5; 87)	
<b>Frequência cardíaca (bpm)</b>			0,353
Média (DP)	69,3 (9,7)	71,1 (9,1)	
Mediana (P25; P75)	70,5 (63,3; 73,5)	72 (64; 76,5)	
<b>Peso (Kg)</b>			0,748
Média (DP)	70,6 (13,7)	69,7 (14,1)	
Mediana (P25; P75)	68 (60,4; 79,1)	67,9 (60,9; 75,6)	
<b>Altura (m)</b>			0,197
Média (DP)	1,63 (0,11)	1,61 (0,09)	
Mediana (P25; P75)	1,63 (1,56; 1,69)	1,6 (1,53; 1,67)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>			0,474
Média (DP)	26,3 (4,3)	26,9 (4,2)	
Mediana (P25; P75)	25,9 (23,5; 28,2)	26,3 (23,4; 29,4)	
<b>Circunferência abdominal (cm)</b>			0,521
Média (DP)	87,3 (12,2)	88,9 (12,2)	
Mediana (P25; P75)	85 (79,5; 93,5)	89 (77,5; 96,5)	

Teste t-Student; \* Teste qui-quadrado;

**Tabela C3 – Descrição das características laboratoriais segundo presença de placa e resultado dos testes estatísticos**

	<b>Presença de Placa</b>		<b>p</b>
	<b>Não (N = 51)</b>	<b>Sim (N = 46)</b>	
<b>Glicemia jejum (mg/dL)</b>			0,453
Média (DP)	97,3 (38,5)	92,9 (7,9)	
Mediana (P25; P75)	90,5 (85,8; 101,3)	93 (88; 96,5)	
<b>CT (mg/dL)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Média (DP)	340,3 (53,1)	381,7 (55,9)	
Mediana (P25; P75)	342 (297; 366)	382 (348; 409,3)	
<b>HDL-C (mg/dL)</b>			<b>0,013</b>
Média (DP)	44,8 (9,4)	50,9 (14)	
Mediana (P25; P75)	43 (39; 53)	49 (41; 57,5)	
<b>LDL-C (mg/dL)</b>			<b>0,005</b>
Média (DP)	266,6 (54,1)	297,9 (53,1)	
Mediana (P25; P75)	257 (219; 300)	295,5 (255,8; 321,5)	
<b>TG (mg/dL)</b>			0,114*
Média (DP)	148,7 (78,7)	164,5 (68,6)	
Mediana (P25; P75)	128 (94; 202)	144,5 (118,3; 206,8)	
<b>Colesterol não HDL-C (mg/dL)</b>			<b>0,002</b>
Média (DP)	295,4 (51,5)	330,8 (57,9)	
Mediana (P25; P75)	291 (252; 335)	328,5 (285; 363)	
<b>Lp(a) (mg/dL)</b>			0,878
Média (DP)	72,5 (69,3)	70,2 (73,9)	
Mediana (P25; P75)	49,6 (22,3; 94)	35,6 (19,5; 101)	
<b>ApoAI (g/L)</b>			<b>0,023</b>
Média (DP)	1,26 (0,3)	1,4 (0,31)	
Mediana (P25; P75)	1,24 (1,07; 1,46)	1,35 (1,17; 1,64)	
<b>ApoB (g/L)</b>			<b>0,003</b>
Média (DP)	1,62 (0,36)	1,88 (0,44)	
Mediana (P25; P75)	1,65 (1,39; 1,9)	1,95 (1,68; 2,1)	
<b>PCR-AS (mg/dL)</b>			0,784*
Média (DP)	4,1 (6,8)	4,5 (7,8)	
Mediana (P25; P75)	1,8 (0,8; 4,2)	1,9 (0,9; 5)	
<b>Leucócitos totais</b>			0,159
Média (DP)	7316,3 (2090)	6733,3 (1873,9)	
Mediana (P25; P75)	7000 (5750; 8150)	6700 (5600; 7500)	
<b>Ácido Úrico (mg/dL)</b>			0,661
Média (DP)	4,7 (1,2)	4,6 (1,3)	
Mediana (P25; P75)	4,7 (4; 5,5)	4,3 (3,9; 5,1)	
<b>CLCR (mL/min)</b>			<b>0,026</b>
Média (DP)	107,6 (34,1)	93,6 (25,8)	
Mediana (P25; P75)	99,6 (83,1; 130,8)	86,7 (75,5; 111)	

Teste t-Student; \* Teste Mann-Whitney

**Tabela C4** – Descrição dos volumes de gordura pericárdica segundo presença de placa e resultado dos testes comparativos

	<b>Presença de Placa</b>		<b>p</b>
	Não (N = 51)	Sim (N = 46)	
<b>Gordura epicárdica</b>			<b>0,019</b>
Média (DP)	84,2 (30,8)	105 (47,3)	
Mediana (P25; P75)	82,7 (58,4; 95,8)	98,3 (67,4; 122,2)	
<b>Gordura mediastinal</b>			0,153
Média (DP)	68,3 (52,9)	85,3 (58,9)	
Mediana (P25; P75)	58 (36,5; 85,5)	68,1 (42; 132,5)	

Teste Mann-Whitney

**Anexo D - Descrição da associação das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com a presença de obstrução > 50% pela angiotomografia**

**Tabela D1 – Descrição das características clínicas segundo presença de obstrução > 50% e resultado dos testes estatísticos**

	<b>Presença de obstrução &gt; 50%</b>		<b>p</b>
	<b>Não (N = 78)</b>	<b>Sim (N = 19)</b>	
<b>Idade (anos)</b>			0,276
Média (DP)	45 (13,6)	48,7 (11,1)	
Mediana (P25; P75)	48 (32; 54)	48 (42; 57)	
<b>Sexo, N (%)</b>			0,472 <sup>&amp;</sup>
Masculino	26 (33,3)	8 (42,1)	
Feminino	52 (66,7)	11 (57,9)	
<b>Tabagismo, N (%)</b>			>0,999 <sup>*</sup>
Não	67 (85,9)	17 (89,5)	
Sim	11 (14,1)	2 (10,5)	
<b>História de DAC precoce, N (%)</b>			0,319 <sup>&amp;</sup>
Não	34 (44,2)	6 (31,6)	
Sim	43 (55,8)	13 (68,4)	
<b>HAS, N (%)</b>			0,945 <sup>&amp;</sup>
Não	54 (69,2)	13 (68,4)	
Sim	24 (30,8)	6 (31,6)	
<b>SM, N (%)</b>			0,396 <sup>&amp;</sup>
Não	48 (61,5)	13 (72,2)	
Sim	30 (38,5)	5 (27,8)	
<b>Uso prévio de estatina, N (%)</b>			0,346 <sup>&amp;</sup>
Não	24 (30,8)	8 (42,1)	
Sim	54 (69,2)	11 (57,9)	
<b>Fatores de risco Civeira, N</b>			0,309 <sup>**</sup>
Média (DP)	2,58 (1,39)	2,89 (1,32)	
Mediana (P25; P75)	3 (1,75; 3)	3 (2; 4)	

Teste t-Student; \* Teste exato de Fisher; \*\* Teste Mann-Whitney; & Teste qui-quadrado

**Tabela D2** – Descrição do exame físico segundo presença de obstrução > 50% e resultado dos testes estatísticos

	<b>Presença de obstrução &gt; 50%</b>		<b>p</b>
	<b>Não (N = 78)</b>	<b>Sim (N = 19)</b>	
<b>Xantoma tendão Aquiles, N(%)</b>			0,056*
Não	63 (82,9)	11 (61,1)	
Sim	13 (17,1)	7 (38,9)	
<b>PAS (mmHg)</b>			0,408
Média (DP)	121,3 (14,9)	124,4 (14,6)	
Mediana (P25; P75)	120 (110; 130)	120 (110; 138)	
<b>PAD (mmHg)</b>			0,886
Média (DP)	77,8 (10,4)	78,2 (10,7)	
Mediana (P25; P75)	80 (70; 84)	75 (70; 80)	
<b>Frequência cardíaca (bpm)</b>			0,290
Média (DP)	70,7 (9,5)	68,1 (8,9)	
Mediana (P25; P75)	72 (64; 76)	68 (60; 75)	
<b>Peso (Kg)</b>			0,865
Média (DP)	70 (13,3)	70,6 (16,3)	
Mediana (P25; P75)	68 (61; 76,5)	67,8 (58; 80,6)	
<b>Altura (m)</b>			0,699
Média (DP)	1,62 (0,1)	1,63 (0,09)	
Mediana (P25; P75)	1,62 (1,53; 1,68)	1,6 (1,58; 1,72)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>			0,898
Média (DP)	26,6 (4,2)	26,5 (4,5)	
Mediana (P25; P75)	26 (23,6; 28,7)	26,4 (23; 28)	
<b>Circunferência abdominal (cm)</b>			0,998
Média (DP)	88,1 (11,7)	88,1 (14,2)	
Mediana (P25; P75)	86 (80,5; 96)	90 (76,3; 96)	

Teste t-Student; \* Teste exato de Fisher

**Tabela D3 – Descrição das características laboratoriais segundo presença de obstrução > 50% e resultado dos testes estatísticos**

	<b>Presença de obstrução &gt; 50%</b>		<b>p</b>
	<b>Não (N = 78)</b>	<b>Sim (N = 19)</b>	
<b>Glicemia jejum (mg/dL)</b>			0,664
Média (DP)	95,9 (31,3)	92,6 (8,2)	
Mediana (P25; P75)	91 (86,5; 97,5)	92 (87,5; 100,3)	
<b>CT (mg/dL)</b>			0,312
Média (DP)	357 (60,6)	372,1 (45)	
Mediana (P25; P75)	354,5 (309,8; 392,3)	365 (325; 402)	
<b>HDL-C (mg/dL)</b>			0,329
Média (DP)	47,1 (12,5)	50,2 (10,4)	
Mediana (P25; P75)	45 (38,8; 54,3)	50 (43; 57)	
<b>LDL-C(mg/dL)</b>			0,574
Média (DP)	279,9 (58,8)	287,9 (40,3)	
Mediana (P25; P75)	278,5 (232; 316)	288 (251; 311)	
<b>TG (mg/dL)</b>			0,351*
Média (DP)	153,2 (73,9)	168,2 (75,9)	
Mediana (P25; P75)	134 (98,8; 196)	134 (125; 215)	
<b>Colesterol não HDL-C (mg/dL)</b>			0,413
Média (DP)	309,9 (59,2)	321,9 (47,9)	
Mediana (P25; P75)	307,5 (261; 346)	316 (277; 347)	
<b>Lp(a) (mg/dL)</b>			0,629
Média (DP)	69,7 (69)	78,8 (81,5)	
Mediana (P25; P75)	42 (22; 95)	37 (17,6; 156,8)	
<b>ApoA1 (g/L)</b>			0,667
Média (DP)	1,32 (0,32)	1,36 (0,29)	
Mediana (P25; P75)	1,26 (1,1; 1,5)	1,31 (1,09; 1,63)	
<b>ApoB (g/L)</b>			0,266
Média (DP)	1,73 (0,43)	1,85 (0,39)	
Mediana (P25; P75)	1,74 (1,46; 1,99)	1,95 (1,68; 2,09)	
<b>PCR-AS (mg/dL)</b>			0,524*
Média (DP)	4,4 (7,4)	3,8 (7)	
Mediana (P25; P75)	2,2 (0,8; 5)	1,7 (0,7; 4,3)	
<b>Leucócitos totais</b>			0,480
Média (DP)	6965,8 (1978,4)	7338,9 (2122,2)	
Mediana (P25; P75)	6800 (5600; 7775)	7250 (6225; 7700)	
<b>Ácido Úrico (mg/dL)</b>			0,191
Média (DP)	4,5 (1,2)	5 (1,4)	
Mediana (P25; P75)	4,5 (3,8; 5,2)	4,5 (4,1; 5,2)	
<b>CLCR (mL/min)</b>			0,361
Média (DP)	102,4 (32,1)	94,9 (26,4)	
Mediana (P25; P75)	92,1 (77,5; 127,3)	90,5 (76,6; 103,3)	

Teste t-Student; \* Teste Mann-Whitney

**Tabela D4** – Descrição das medidas de gordura pericárdica segundo presença de obstrução > 50% e resultado dos testes estatísticos.

	<b>Presença de obstrução &gt; 50%</b>		<b>p</b>
	<b>Não (N = 78)</b>	<b>Sim (N = 19)</b>	
<b>Gordura epicárdica</b>			0,383
Média (DP)	92,7 (40)	99,7 (43,8)	
Mediana (P25; P75)	87,2 (65,4; 102,2)	107,4 (61,7; 123,6)	
<b>Gordura mediastinal</b>			0,716
Média (DP)	74,8 (54,7)	82,9 (63,3)	
Mediana (P25; P75)	60,3 (38,9; 87,2)	60,4 (37,1; 122,1)	

Teste Mann-Whitney

**Anexo E - Descrição da associação das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com a presença de CAC > 0**

**Tabela E1 – Descrição das características clínicas segundo presença de CAC > 0 e resultado dos testes estatísticos**

	<b>CAC &gt; 0</b>		<b>p</b>
	<b>Não (N = 53)</b>	<b>Sim (N = 44)</b>	
<b>Idade (anos)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Média (DP)	40,5 (12,6)	52 (11,1)	
Mediana (P25; P75)	41 (29,5; 51,5)	52 (46; 60)	
<b>Sexo, N (%)</b>			0,143*
Masculino	22 (41,5)	12 (27,3)	
Feminino	31 (58,5)	32 (72,7)	
<b>Tabagismo, N (%)</b>			0,083*
Não	43 (81,1)	41 (93,2)	
Sim	10 (18,9)	3 (6,8)	
<b>História de DAC precoce, N (%)</b>			0,782*
Não	21 (40,4)	19 (43,2)	
Sim	31 (59,6)	25 (56,8)	
<b>HAS, N (%)</b>			0,539*
Não	38 (71,7)	29 (65,9)	
Sim	15 (28,3)	15 (34,1)	
<b>SM, N (%)</b>			0,573*
Não	35 (66)	26 (60,5)	
Sim	18 (34)	17 (39,5)	
<b>Uso prévio de estatina, N (%)</b>			0,127*
Não	21 (39,6)	11 (25)	
Sim	32 (60,4)	33 (75)	
<b>Fatores de risco Civeira, N</b>			0,416**
Média (DP)	2,55 (1,52)	2,74 (1,2)	
Mediana (P25; P75)	3 (1; 3,5)	3 (2; 3)	

Teste t-Student; \* Teste qui-quadrado; \*\* Teste Mann-Whitney

**Tabela E2** – Descrição do exame físico segundo presença de CAC > 0 e resultado dos testes estatísticos

	<b>CAC &gt; 0</b>		<b>p</b>
	Não (N = 53)	Sim (N = 44)	
<b>Xantoma tendão Aquiles, n (%)</b>			<b>0,010*</b>
Não	46 (88,5)	28 (66,7)	
Sim	6 (11,5)	14 (33,3)	
<b>PAS (mmHg)</b>			0,320
Média (DP)	120,5 (15,1)	123,5 (14,4)	
Mediana (P25; P75)	120 (110; 128,5)	120 (110; 137,3)	
<b>PAD (mmHg)</b>			0,256
Média (DP)	76,8 (9,8)	79,2 (11)	
Mediana (P25; P75)	77 (70; 80)	80 (70,5; 86)	
<b>Frequência cardíaca (bpm)</b>			0,472
Média (DP)	69,5 (9,6)	70,9 (9,2)	
Mediana (P25; P75)	71,5 (63,8; 74)	72 (64; 76)	
<b>Peso (Kg)</b>			0,671
Média (DP)	70,7 (13,4)	69,5 (14,4)	
Mediana (P25; P75)	68 (60,6; 78,8)	66,9 (60,6; 75,2)	
<b>Altura (m)</b>			0,113
Média (DP)	1,63 (0,1)	1,6 (0,09)	
Mediana (P25; P75)	1,63 (1,56; 1,69)	1,59 (1,52; 1,67)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>			0,432
Média (DP)	26,3 (4,3)	27 (4,3)	
Mediana (P25; P75)	25,9 (23,4; 28,3)	26,3 (23,4; 29,8)	
<b>Circunferência abdominal (cm)</b>			0,541
Média (DP)	87,4 (12)	88,9 (12,5)	
Mediana (P25; P75)	85 (80,3; 92,8)	89 (77; 97)	

Teste t-Student; \* Teste qui-quadrado

**Tabela E3 – Descrição do características laboratoriais segundo presença de CAC > 0 e resultado dos testes estatísticos**

Variável	CAC > 0		p
	Não (N = 53)	Sim (N = 44)	
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>			0,463
Média (DP)	97,2 (37,8)	92,9 (7,8)	
Mediana (P25; P75)	90,5 (85,3; 101,8)	93 (88; 96)	
<b>CT (mg/dL)</b>			<b>0,001</b>
Média (DP)	342,6 (53,5)	380,7 (56,9)	
Mediana (P25; P75)	344 (300,5; 375,5)	377,5 (342; 407,3)	
<b>HDL-C (mg/dL)</b>			<b>0,004</b>
Média (DP)	44,6 (9,3)	51,5 (14)	
Mediana (P25; P75)	42 (38; 51,5)	49 (43; 58,5)	
<b>LDL-C(mg/dL)</b>			<b>0,012</b>
Média (DP)	268,6 (54,1)	296,9 (54)	
Mediana (P25; P75)	261 (224; 308,5)	292,5 (255,3; 319,8)	
<b>TG (mg/dL)</b>			0,240*
Média (DP)	151,7 (79,4)	161,5 (67,8)	
Mediana (P25; P75)	130 (96; 203)	143 (116,8; 199,8)	
<b>Colesterol não HDL-C (mg/dL)</b>			<b>0,007</b>
Média (DP)	298,1 (52,3)	329,2 (58,7)	
Mediana (P25; P75)	292 (253,5; 336,5)	326,5 (283; 361,5)	
<b>Lp(a) (mg/dL)</b>			0,911
Média (DP)	70,6 (68,6)	72,3 (74,9)	
Mediana (P25; P75)	45 (21,8; 94)	39 (19; 102)	
<b>ApoAI (g/L)</b>			<b>0,013</b>
Média (DP)	1,25 (0,29)	1,41 (0,31)	
Mediana (P25; P75)	1,24 (1,08; 1,46)	1,36 (1,17; 1,65)	
<b>ApoB (g/L)</b>			<b>0,008</b>
Média (DP)	1,64 (0,37)	1,87 (0,45)	
Mediana (P25; P75)	1,69 (1,4; 1,92)	1,93 (1,67; 2,09)	
<b>PCR-AS (mg/dL)</b>			0,778*
Média (DP)	4,1 (6,6)	4,5 (8)	
Mediana (P25; P75)	1,8 (0,8; 4,3)	1,9 (1; 5)	
<b>Leucócitos totais</b>			0,143
Média (DP)	7315,7 (2145,4)	6707 (1781,8)	
Mediana (P25; P75)	7000 (5600; 8300)	6700 (5700; 7500)	
<b>Ácido Úrico (mg/dL)</b>			0,617
Média (DP)	4,7 (1,2)	4,6 (1,3)	
Mediana (P25; P75)	4,7 (4; 5,5)	4,3 (3,9; 5,1)	
<b>CLCR (mL/min)</b>			<b>0,023</b>
Média (DP)	107,4 (33,6)	93,2 (26,1)	
Mediana (P25; P75)	99,6 (83,5; 130,5)	86,7 (74,8; 109,9)	

Teste t-Student; \* Teste Mann-Whitney

**Tabela E4** – Descrição das medidas de gordura pericárdica segundo presença de CAC > 0 e resultado dos testes estatísticos

	<b>CAC &gt; 0</b>		<b>p</b>
	Não (N = 53)	Sim (N = 44)	
<b>Gordura epicárdica</b>			<b>0,050</b>
Média (DP)	85,2 (30,6)	104,7 (48,4)	
Mediana (P25; P75)	85 (60,8; 96,4)	97,8 (66; 123,1)	
<b>Gordura mediastinal</b>			0,213
Média (DP)	68,5 (51,9)	85,8 (60,2)	
Mediana (P25; P75)	58,7 (36,8; 85)	64,8 (41,9; 133,6)	

Teste Mann-Whitney

**Anexo F - Descrição da associação das variáveis clínicas, laboratoriais e de gordura pericárdica com CAC >P75**

**Tabela F1 – Descrição das características clínicas segundo presença de CAC >P75 e resultado dos testes estatísticos**

	Percentil de escore de cálcio		p
	≤ 75 (N = 70)	> 75 (N = 27)	
<b>Idade (anos)</b>			0,074
Média (DP)	44,5 (14,4)	48,9 (8,9)	
Mediana (P25; P75)	47,5 (31,8; 54)	48 (43; 56)	
<b>Sexo, N (%)</b>			0,100 <sup>&amp;</sup>
Masculino	28 (40)	6 (22,2)	
Feminino	42 (60)	21 (77,8)	
<b>Tabagismo, N (%)</b>			0,104 <sup>*</sup>
Não	58 (82,9)	26 (96,3)	
Sim	12 (17,1)	1 (3,7)	
<b>História de DAC precoce, N (%)</b>			0,420 <sup>&amp;</sup>
Não	27 (39,1)	13 (48,1)	
Sim	42 (60,9)	14 (51,9)	
<b>Hipertensão arterial, N (%)</b>			0,508 <sup>&amp;</sup>
Não	47 (67,1)	20 (74,1)	
Sim	23 (32,9)	7 (25,9)	
<b>SM, N (%)</b>			0,468 <sup>&amp;</sup>
Não	46 (65,7)	15 (57,7)	
Sim	24 (34,3)	11 (42,3)	
<b>Uso prévio de estatina, n (%)</b>			0,662 <sup>&amp;</sup>
Não	24 (34,3)	8 (29,6)	
Sim	46 (65,7)	19 (70,4)	
<b>Fatores de risco Civeira, N</b>			0,881 <sup>¥</sup>
Média (DP)	2,7 (1,5)	2,6 (1)	
Mediana (P25; P75)	3 (1,5; 4)	3 (2; 3)	

Teste t-Student; & Teste qui-quadrado; \* Teste exato de Fisher; ¥ Teste Mann-Whitney

**Tabela F2 – Descrição do exame físico segundo presença de CAC >P75 e resultado dos testes estatísticos**

	<b>Percentil de escore de cálcio</b>		<b>p</b>
	<b>≤ 75 (N = 70)</b>	<b>&gt; 75 (N = 27)</b>	
<b>Xantoma tendão Aquiles, n (%)</b>			0,126*
Não	57 (82,6)	17 (68)	
Sim	12 (17,4)	8 (32)	
<b>Pressão arterial sistólica (mmHg)</b>			0,278
Média (DP)	120,8 (15,5)	124,5 (12,9)	
Mediana (P25; P75)	120 (110; 130)	120 (110; 135)	
<b>Pressão arterial diastólica (mmHg)</b>			0,352
Média (DP)	77,3 (10,4)	79,5 (10,3)	
Mediana (P25; P75)	80 (70; 80)	80 (70; 86)	
<b>Frequência cardíaca (BPM)</b>			0,619
Média (DP)	69,9 (9,4)	70,9 (9,5)	
Mediana (P25; P75)	70 (64; 74)	72 (60; 78)	
<b>Peso (Kg)</b>			0,801
Média (DP)	70,4 (15,1)	69,6 (10,2)	
Mediana (P25; P75)	66 (60; 77,8)	69 (63,4; 76)	
<b>Altura (m)</b>			0,412
Média (DP)	1,62 (0,11)	1,61 (0,08)	
Mediana (P25; P75)	1,62 (1,52; 1,69)	1,58 (1,55; 1,66)	
<b>Índice de massa corporal (Kg/m<sup>2</sup>)</b>			0,590
Média (DP)	26,5 (4,5)	27 (3,6)	
Mediana (P25; P75)	25,9 (23,3; 28,4)	26,4 (23,6; 29,2)	
<b>Circunferência abdominal (cm)</b>			0,530
Média (DP)	87,6 (13,1)	89,3 (9,1)	
Mediana (P25; P75)	85 (78; 94)	91,5 (82,5; 97)	

Teste t-Student; \* Teste qui-quadrado

**Tabela F3 – Descrição do características laboratoriais segundo presença de CAC > P75 e resultado dos testes estatísticos**

	Percentil de escore de cálcio		p
	≤ 75 (N = 70)	> 75 (N = 27)	
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>			0,679
Média (DP)	96 (33,1)	93,3 (7)	
Mediana (P25; P75)	90 (86; 99)	94 (88; 97,8)	
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>			0,173
Média (DP)	354,9 (59)	372,9 (54,3)	
Mediana (P25; P75)	354 (308,8; 390,3)	365 (322; 414)	
<b>HDL (mg/dL)</b>			0,018
Média (DP)	45,4 (9,2)	53,7 (16,3)	
Mediana (P25; P75)	44,5 (39; 50)	52 (41; 62)	
<b>LDL (mg/dL)</b>			0,643
Média (DP)	279,8 (57,8)	285,7 (50,2)	
Mediana (P25; P75)	278,5 (232; 316)	288 (241; 311)	
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>			0,205*
Média (DP)	151,7 (76)	167,8 (68,9)	
Mediana (P25; P75)	134 (98; 202,5)	143 (119; 205)	
<b>Colesterol não HDL-C (mg/dL)</b>			0,456
Média (DP)	309,5 (57,9)	319,2 (55,7)	
Mediana (P25; P75)	307,5 (262,5; 346)	316 (269; 376)	
<b>Lp(a) (mg/dL)</b>			0,584
Média (DP)	68,8 (65,7)	77,8 (84,2)	
Mediana (P25; P75)	43,5 (21,8; 94,3)	39 (18,4; 113)	
<b>ApoA (g/L)</b>			0,007
Média (DP)	1,26 (0,27)	1,48 (0,35)	
Mediana (P25; P75)	1,24 (1,08; 1,45)	1,5 (1,17; 1,71)	
<b>ApoB (g/L)</b>			0,758
Média (DP)	1,74 (0,41)	1,77 (0,45)	
Mediana (P25; P75)	1,75 (1,51; 2)	1,82 (1,4; 2,07)	
<b>PCR-AS (mg/dL)</b>			0,728*
Média (DP)	4 (6,1)	4,9 (9,6)	
Mediana (P25; P75)	1,8 (0,8; 5,1)	1,9 (0,7; 4,1)	
<b>Leucócitos totais</b>			0,224
Média (DP)	7160,3 (2218,3)	6715,4 (1244,4)	
Mediana (P25; P75)	6900 (5600; 7975)	6800 (5975; 7500)	
<b>Ácido Úrico (mg/dL)</b>			0,667
Média (DP)	4,7 (1,2)	4,5 (1,3)	
Mediana (P25; P75)	4,5 (3,9; 5,4)	4,4 (3,8; 5,1)	
<b>CLCR (mL/min)</b>			0,391
Média (DP)	102,5 (33,2)	97 (24,8)	
Mediana (P25; P75)	92,1 (77,3; 127,3)	91,6 (77,3; 112,5)	

Teste t-Student; \* Teste Mann-Whitney

**Tabela F4 – Descrição das medidas de gordura pericárdica segundo presença de CAC > P75 e resultado dos testes estatísticos**

	Percentil de escore de cálcio		p
	≤ 75 (N = 70)	> 75 (N = 27)	
<b>Gordura epicárdica</b>			<b>0,050</b>
Média (DP)	89 (36,8)	107,3 (47,3)	
Mediana (P25; P75)	83,8 (63,8; 100,3)	98,1 (70,3; 123,6)	
<b>Gordura mediastinal</b>			0,494
Média (DP)	75,6 (59,7)	78,3 (46,7)	
Mediana (P25; P75)	58,4 (38; 87,2)	68,1 (41,9; 122,1)	

Teste Mann-Whitney

**Anexo G - Descrição da correlação das variáveis clínicas quantitativas, laboratoriais e de gordura pericárdica com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica**

**Tabela G1 – Correlação das características clínicas quantitativas com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica**

		Número de segmentos com placas >50%	Escore de cálcio	SIS	SSS
Idade (anos)	r	0,345	0,441	0,435	0,353
	p	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Peso (Kg)	r	0,000	0,018	0,015	-0,042
	p	0,997	0,863	0,883	0,685
Altura (m)	r	-0,142	-0,187	-0,156	-0,145
	p	0,170	0,070	0,130	0,162
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	r	0,094	0,140	0,123	0,053
	p	0,366	0,176	0,235	0,607
Circunferência abdominal (cm)	r	0,135	0,160	0,135	0,073
	p	0,193	0,121	0,191	0,480
Frequência cardíaca (bpm)	r	-0,021	0,050	0,067	-0,043
	p	0,837	0,631	0,522	0,683
PAS (mmHg)	r	0,087	0,126	0,155	0,097
	p	0,403	0,228	0,136	0,350
PAD (mmHg)	r	0,153	0,180	0,198	0,136
	p	0,140	0,083	0,055	0,191
Fatores de risco Civeira (N)	r	0,168	0,152	0,206	0,177
	p	0,108	0,148	<b>0,049</b>	0,091

Correlação de Spearman

**Tabela G2** – Correlação das variáveis laboratoriais com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica

		Número de segmentos com placas >50%	Escore de cálcio	SIS	SSS
Glicemia de jejum (mg/dL)	r	0,069	0,094	0,079	0,057
	p	0,506	0,364	0,446	0,582
CT (mg/dL)	r	0,261	0,338	0,372	0,264
	p	<b>0,010</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,009</b>
HDL-C (mg/dL)	r	0,228	0,274	0,204	0,224
	p	<b>0,025</b>	<b>0,007</b>	<b>0,045</b>	<b>0,027</b>
LDL-C(mg/dL)	r	0,186	0,241	0,294	0,195
	p	0,069	<b>0,017</b>	<b>0,003</b>	0,055
Triglicérides (mg/dL)	r	0,129	0,146	0,161	0,101
	p	0,209	0,153	0,114	0,326
Colesterol não HDL-C	r	0,209	0,265	0,322	0,211
	p	<b>0,040</b>	<b>0,009</b>	<b>0,001</b>	<b>0,038</b>
Lp(a) (mg/dL)	r	0,011	0,034	-0,008	0,033
	p	0,915	0,743	0,942	0,754
ApoAI (g/L)	r	0,184	0,238	0,169	0,149
	p	0,082	<b>0,023</b>	0,110	0,158
ApoB (g/L)	r	0,170	0,246	0,332	0,186
	p	0,106	<b>0,019</b>	<b>0,001</b>	0,077
PCR-AS (mg/dL)	r	-0,014	0,052	0,050	-0,012
	p	0,897	0,625	0,639	0,910
Leucócitos totais	r	-0,034	-0,091	-0,084	-0,040
	p	0,748	0,382	0,423	0,704
Monócitos	r	-0,039	-0,045	-0,038	-0,029
	p	0,708	0,669	0,717	0,780
Ácido Úrico (mg/dL)	r	-0,046	-0,084	-0,071	-0,049
	p	0,666	0,427	0,506	0,646
CLCR (mL/min)	r	-0,129	-0,196	-0,177	-0,172
	p	0,211	0,057	0,086	0,096

Correlação de Spearman

**Tabela G3 – Correlação das medidas de gordura pericárdica com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica**

		Número de segmentos com placas >50%	Escore de cálcio	SIS	SSS
Gordura epicárdica	r	0,281	0,279	0,292	0,235
	p	<b>0,005</b>	0,006	<b>0,004</b>	<b>0,021</b>
Gordura mediastinal	r	0,209	0,206	0,194	0,162
	p	<b>0,040</b>	<b>0,043</b>	0,057	0,112
Correlação de Spearman					

**Anexo H - Descrição da correlação das variáveis clínicas quantitativas, laboratoriais e de gordura pericárdica com as medidas quantitativas de aterosclerose subclínica**

**Tabela H1 – Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo sexo e resultado dos testes comparativos**

	<b>Sexo</b>		<b>p</b>
	Masculino	Feminino	
<b>N segmentos com placas &gt;50%</b>			0,538
Média (DP)	1,1 (1,8)	1,3 (2)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 2)	0 (0; 2)	
<b>Escore de cálcio</b>			0,111
Média (DP)	24,2 (64,4)	68,4 (149,1)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 22,3)	1 (0; 93)	
<b>SIS</b>			0,302
Média (DP)	1,7 (2,7)	2,1 (2,9)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 3)	1 (0; 4)	
<b>SSS</b>			0,615
Média (DP)	2,35 (4,37)	1,87 (3,2)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 4)	0 (0; 2)	

Teste Mann-Whitney

**Tabela H2 – Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo história de DAC precoce e testes comparativos**

	<b>História de DAC precoce</b>		<b>p</b>
	não	sim	
<b>N segmentos com placas &gt;50%</b>			0,335
Média (DP)	0,9 (1,6)	1,5 (2,1)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 1,8)	0 (0; 3)	
<b>Escore de cálcio</b>			0,824
Média (DP)	66,3 (156)	44,3 (104,1)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 63,8)	0 (0; 42)	
<b>SIS</b>			0,763
Média (DP)	1,7 (2,5)	2,2 (3)	
Mediana (P25; P75)	0,5 (0; 2,8)	0 (0; 4)	
<b>SSS</b>			0,334
Média (DP)	2,47 (4,07)	1,49 (2,98)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 4)	0 (0; 2)	

Teste Mann-Whitney

**Tabela H3** – Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo tabagismo e resultado dos testes comparativos

	<b>Tabagismo</b>		<b>p</b>
	não	sim	
<b>N de segmentos com placas &gt;50%</b>			0,257
Média (DP)	1,3 (2)	0,7 (1,4)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 2)	0 (0; 1)	
<b>Escore de cálcio</b>			0,059
Média (DP)	60,4 (135,5)	4,6 (9,1)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 70)	0 (0; 7,5)	
<b>SIS</b>			0,213
Média (DP)	2,1 (2,9)	1,2 (2,4)	
Mediana (P25; P75)	0,5 (0; 4)	0 (0; 2)	
<b>SSS</b>			0,309
Média (DP)	2,1 (2,9)	1,2 (2,4)	
Mediana (P25; P75)	0,5 (0; 4)	0 (0; 2)	
Teste Mann-Whitney			

**Tabela H4** – Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo hipertensão arterial e resultado dos testes comparativos

	<b>HAS</b>		<b>p</b>
	não	sim	
<b>N segmentos com placas &gt;50%</b>			0,269
Média (DP)	1 (1,8)	1,6 (2,1)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 2)	0 (0; 3,3)	
<b>Escore de cálcio</b>			0,350
Média (DP)	57,3 (147,9)	43,1 (62,3)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 27)	5,5 (0; 100,5)	
<b>SIS</b>			0,238
Média (DP)	1,7 (2,7)	2,6 (3,1)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 3)	1 (0; 5,3)	
<b>SSS</b>			0,404
Média (DP)	2,83 (4,35)	1,69 (3,27)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 5)	0 (0; 2)	
Teste Mann-Whitney			

**Tabela H5** – Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo presença de SM e resultado dos testes comparativos

	<b>Presença de SM</b>		<b>p</b>
	não	sim	
<b>N segmentos com placas &gt;50%</b>			0,249
Média (DP)	0,9 (1,6)	1,6 (2,4)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 2)	0 (0; 3)	
<b>Escore de cálcio</b>			0,289
Média (DP)	44,1 (127)	66,7 (130,3)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 23,5)	0 (0; 96)	
<b>SIS</b>			0,187
Média (DP)	1,6 (2,4)	2,7 (3,3)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 2,5)	1 (0; 5)	
<b>SSS</b>			0,519
Média (DP)	2,12 (3,34)	2,0 (3,84)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 3)	0 (0; 2,5)	
Teste Mann-Whitney			

**Tabela H6** – Descrição das medidas quantitativas de aterosclerose subclínica segundo uso prévio de estatinas e resultado dos testes comparativos

	<b>Uso prévio de estatina</b>		<b>P</b>
	não	sim	
<b>N segmentos com placas &gt;50%</b>			0,429
Média (DP)	0,9 (1,5)	1,4 (2,1)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 2)	0 (0; 2,5)	
<b>Escore de cálcio</b>			0,114
Média (DP)	24,1 (58,7)	67,1 (148,6)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 18,3)	1 (0; 77,5)	
<b>SIS</b>			0,274
Média (DP)	1,7 (2,6)	2,2 (2,9)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 3,8)	1 (0; 4)	
<b>SSS</b>			0,571
Média (DP)	2,04 (3,47)	2,03 (4,07)	
Mediana (P25; P75)	0 (0; 3)	0 (0; 2)	
Teste Mann-Whitney			

## **9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. Santos RD, Maranhao RC. What is new in familial hypercholesterolemia? *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(3):183-8.
2. Varret M, Abifadel M, Rabes JP, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet.* 2008;73(1):1-13.
3. Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science.* 2001;292(5520):1394-8.
4. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl):S9-17.
5. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956-64.
6. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35(32):2146-57.
7. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet.* 1969;2(7635):1380-2.
8. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation.* 1974;49(3):476-88.
9. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis.* 1999;142(1):105-12.
10. Minhas R, Humphries SE, Qureshi N, Neil HA, Group NGD. Controversies in familial hypercholesterolaemia: recommendations of the NICE Guideline Development Group for the identification and management of familial hypercholesterolaemia. *Heart.* 2009;95(7):584-7; discussion 7-91.
11. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araujo DB, Cesena FY, et al. [First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia]. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2 Suppl 2):1-28.
12. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2001;357(9256):577-81.

13. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 2008;29(21):2625-33.
14. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.
15. Mundal L, Sarancic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, Veierod MB, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001236.
16. Neil HA, Hammond T, Huxley R, Matthews DR, Humphries SE. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ*. 2000;321(7254):148.
17. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):189-94.
18. Dorsch MF, Lawrance RA, Durham NP, Hall AS. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed after AMI. *BMJ*. 2001;322(7278):111.
19. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016.
20. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muniz O, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):315-21.
21. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med*. 2004;256(6):482-90.
22. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116(16):1832-44.
23. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2011;12(3):204-12.
24. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract*. 2008;62(8):1246-54.

25. Ohayon J, Finet G, Gharib AM, Herzka DA, Tracqui P, Heroux J, et al. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(2):H717-27.
26. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):126-33.
27. Santos RD, Nasir K. Insights into atherosclerosis from invasive and non-invasive imaging studies: Should we treat subclinical atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2009;205(2):349-56.
28. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(17):1397-406.
29. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303(16):1610-6.
30. Sociedade Brasileira de C, Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
31. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122(25):2748-64.
32. Schmermund A, Mohlenkamp S, Erbel R. Coronary artery calcium and its relationship to coronary artery disease. *Cardiol Clin*. 2003;21(4):521-34.
33. Eggen DA, Strong JP, McGill HC, Jr. Coronary calcification. Relationship to clinically significant coronary lesions and race, sex, and topographic distribution. *Circulation*. 1965;32(6):948-55.
34. Frink RJ, Achor RW, Brown AL, Jr., Kincaid OW, Brandenburg RO. Significance of calcification of the coronary arteries. *Am J Cardiol*. 1970;26(3):241-7.
35. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.

36. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(16):1761-91.
37. Elkeles R. Computed tomography imaging, coronary calcium and atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(8):1083-93.
38. Raggi P, Cooil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J*. 2001;141(3):375-82.
39. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2000;101(8):850-5.
40. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation*. 2003;107(20):2571-6.
41. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):158-65.
42. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291(2):210-5.
43. Cho I, Chang HJ, Sung JM, Pencina MJ, Lin FY, Dunning AM, et al. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry). *Circulation*. 2012;126(3):304-13.
44. Santos RD, Meneghelo RS, Chacra AP, Martinez TL, Ramires JA, Carvalho JA. Detection of subclinical atherosclerosis by electron beam tomography in females with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2004;90(1):92-4.
45. Martinez LR, Miname MH, Bortolotto LA, Chacra AP, Rochitte CE, Sposito AC, et al. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008;200(1):83-8.

46. Miname MH, Ribeiro MS, 2nd, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LR, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):486-91.
47. Hurlock GS, Higashino H, Mochizuki T. History of cardiac computed tomography: single to 320-detector row multislice computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25 Suppl 1:31-42.
48. Maurovich-Horvat PI, Ghoshhajra B, Ferencik M. Coronary CT Angiography for the Detection of Obstructive Coronary Artery Disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2010;3(6):355-65.
49. Vanhoenacker PK, Heijenbroek-Kal MH, Van Heste R, Decramer I, Van Hoe LR, Wijns W, et al. Diagnostic performance of multidetector CT angiography for assessment of coronary artery disease: meta-analysis. *Radiology*. 2007;244(2):419-28.
50. Abdulla J, Abildstrom SZ, Gotzsche O, Christensen E, Kober L, Torp-Pedersen C. 64-multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(24):3042-50.
51. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
52. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, Achenbach S, Nikolaou K, Conen D, et al. Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2426-36.
53. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Boxt LM, Budoff MJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009;3(2):122-36.
54. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1161-70.
55. Hadamitzky M, Distler R, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in comparison with calcium scoring and clinical risk scores. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):16-23.
56. Al-Mallah MH, Qureshi W, Lin FY, Achenbach S, Berman DS, Budoff MJ, et al. Does coronary CT angiography improve risk stratification over coronary calcium scoring in symptomatic patients with suspected coronary artery disease? Results from the prospective multicenter international CONFIRM registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):267-74.

57. Cavalcante R, Bittencourt MS, Pinheiro TL, Falcao BA, Morais GR, Soares P, et al. Validation of coronary computed tomography angiography scores for non-invasive assessment of atherosclerotic burden through a comparison with multivessel intravascular ultrasound. *Atherosclerosis*. 2016;247:21-7.
58. Neefjes LA, Ten Kate GJ, Rossi A, Galema-Boers AJ, Langendonk JG, Weustink AC, et al. CT coronary plaque burden in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2011;97(14):1151-7.
59. Tada H, Kawashiri MA, Okada H, Teramoto R, Konno T, Yoshimuta T, et al. Assessment of Coronary Atherosclerosis in Patients With Familial Hypercholesterolemia by Coronary Computed Tomography Angiography. *Am J Cardiol*. 2015.
60. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(1):e18-28.
61. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(4):625; author reply 6-7.
62. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J*. 2007;153(6):907-17.
63. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(11):450-7.
64. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6.
65. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005;29(6):251-5.
66. Tadros TM, Massaro JM, Rosito GA, Hoffmann U, Vasan RS, Larson MG, et al. Pericardial fat volume correlates with inflammatory markers: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(5):1039-45.
67. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischaemia. *J Pathol*. 1998;185(1):4-9.
68. Davidovich D, Gastaldelli A, Sicari R. Imaging cardiac fat. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):625-30.
69. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(6):416-29.

70. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1311-9; quiz 417-8.
71. Soliman EZ, Ding J, Hsu FC, Carr JJ, Polak JF, Goff DC, Jr. Association between carotid intima-media thickness and pericardial fat in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;19(1):58-65.
72. Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, et al. Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2010;209(2):573-8.
73. Iozzo P, Lautamaki R, Borra R, Lehto HR, Bucci M, Viljanen A, et al. Contribution of glucose tolerance and gender to cardiac adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4472-82.
74. Dey D, Wong ND, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Cheng VY, et al. Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and Metabolic Syndrome. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):136-41.
75. Yong HS, Kim EJ, Seo HS, Kang EY, Kim YK, Woo OH, et al. Pericardial fat is more abundant in patients with coronary atherosclerosis and even in the non-obese patients: evaluation with cardiac CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010;26 Suppl 1:53-62.
76. Sequeira DI, Ebert LC, Flach PM, Ruder TD, Thali MJ, Ampanozi G. The correlation of epicardial adipose tissue on postmortem CT with coronary artery stenosis as determined by autopsy. *Forensic Sci Med Pathol.* 2015;11(2):186-92.
77. Harada PH, Canziani ME, Lima LM, Kamimura M, Rochitte CE, Lemos MM, et al. Pericardial fat is associated with coronary artery calcification in non-dialysis dependent chronic kidney disease patients. *PLoS One.* 2014;9(12):e114358.
78. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
79. Robinson JG, Goldberg AC, National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl):S18-29.
80. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol.* 1993;72(2):171-6.

81. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: Cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101-7.
82. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
83. Civeira F, International Panel on Management of Familial H. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):55-68.
84. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113(1):30-7.
85. Miller JM, Dewey M, Vavere AL, Rochitte CE, Niinuma H, Arbab-Zadeh A, et al. Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol*. 2009;19(4):816-28.
86. Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, Nasir K, Chang SA, Chun EJ, et al. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):357-65.
87. Rivera JJ, Nasir K, Cox PR, Choi EK, Yoon Y, Cho I, et al. Association of traditional cardiovascular risk factors with coronary plaque sub-types assessed by 64-slice computed tomography angiography in a large cohort of asymptomatic subjects. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):451-7.
88. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging*. 2004;17(3):205-16.
89. Rosset A, Spadola L, Pysher L, Ratib O. Informatics in radiology (infoRAD): navigating the fifth dimension: innovative interface for multidimensional multimodality image navigation. *Radiographics*. 2006;26(1):299-308.
90. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
91. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 2nd ed. Boston, Mass.: Duxbury Press; 1986. xvii, 584 p. p.
92. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York: Wiley; 2000. xii, 373 p. p.
93. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models*. 2nd ed. London ; New York: Chapman and Hall; 1989. xix, 511 p. p.

94. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijs MF, van der Graaf Y, Doevendans PA, et al. Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):896-903.
95. Dey D, Suzuki Y, Suzuki S, Ohba M, Slomka PJ, Polk D, et al. Automated quantitation of pericardiac fat from noncontrast CT. *Invest Radiol*. 2008;43(2):145-53.
96. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(5):605-13.
97. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):150-4.
98. Liu J, Fox CS, Hickson D, Sarpong D, Ekunwe L, May WD, et al. Pericardial adipose tissue, atherosclerosis, and cardiovascular disease risk factors: the Jackson heart study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1635-9.
99. Sarin S, Wenger C, Marwaha A, Qureshi A, Go BD, Woomert CA, et al. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):767-71.
100. Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H, Samukawa M. Relationship between epicardial fat measured by 64-multidetector computed tomography and coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2011;34(3):166-71.
101. Bettencourt N, Toschke AM, Leite D, Rocha J, Carvalho M, Sampaio F, et al. Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *Int J Cardiol*. 2012;158(1):26-32.
102. Kim SH, Chung JH, Kwon BJ, Song SW, Choi WS. The associations of epicardial adipose tissue with coronary artery disease and coronary atherosclerosis. *Int Heart J*. 2014;55(3):197-203.
103. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ*. 2006;332(7549):1080.
104. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med*. 2006;25(1):127-41.
105. Bo X, Ma L, Fan J, Jiang Z, Zhou Y, Zhang L, et al. Epicardial fat volume is correlated with coronary lesion and its severity. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):4328-34.

106. Greif M, Becker A, von Ziegler F, Lebherz C, Lehrke M, Broedl UC, et al. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(5):781-6.
107. Gitsioudis G, Schmahl C, Missiou A, Voss A, Schussler A, Abdel-Aty H, et al. Epicardial Adipose Tissue Is Associated with Plaque Burden and Composition and Provides Incremental Value for the Prediction of Cardiac Outcome. A Clinical Cardiac Computed Tomography Angiography Study. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155120.