

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO**

**ALTERAÇÕES CARDÍACAS ASSOCIADAS À OBESIDADE E À SÍNDROME
METABÓLICA**

LUCIANA COSTA MELO

**MACEIÓ
2013**

LUCIANA COSTA MELO

**ALTERAÇÕES CARDÍACAS ASSOCIADAS À OBESIDADE E À SÍNDROME
METABÓLICA**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Nutrição da
Universidade Federal de Alagoas
como requisito à obtenção do título
de Mestre em Nutrição.

Orientadora: **Prof^a. Dr^a. Maria Alayde Mendonça da Silva**
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ
2013

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária Responsável: Fabiana Camargo dos Santos

C824c Melo, Luciana Costa.
 Alterações cardíacas associadas à obesidade e à síndrome metabólica /
 Luciana Costa Melo. – 2013.
 80 f.

 Orientadora: Maria Alayde Mendonça da Silva.
 Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas.
 Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2013.

 Bibliografia: f. 65-76.
 Anexos: f. 77-80.

 1. Obesidade. 2. Cirurgia bariátrica. 3. Síndrome metabólica.
 4. Eletrocardiograma. 5. Ecocardiograma. I. Título.

CDU: 612.39:616.39



**MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**



Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

**PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO**

**ALTERAÇÕES CARDÍACAS ASSOCIADAS À OBESIDADE E À
SÍNDROME METABÓLICA**

por

Luciana Costa Melo

A Banca Examinadora, reunida aos 20 dias do mês de março do ano de 2013, considera a candidata **APROVADA**.

Prof.ª. Dr.ª. Maria Alayde Mendonça da Silva
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Alagoas
(Orientadora)

Prof.ª. Dr.ª. Sandra Mary Lima de Vasconcelos
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinadora)

Prof. Dr. Flávio Teles de Farias Filho
Faculdade de Medicina
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas
(Examinador)

DEDICATÓRIA

Eu dedico esta dissertação aos usuários do Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS) que foram sujeitos dessa pesquisa e incentivadores dessa produção acadêmica, no intuito de que os resultados desse trabalho sejam convertidos em melhorias na qualidade da assistência a saúde de tais cidadãos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter guiado os meus passos ao longo dessa trajetória.

Aos meus pais Maria de Lourdes Melo e Fernando Jorge Costa Melo e a minha irmã Juliana Costa Melo por me apoiarem incondicionalmente em minhas escolhas. E por serem os primeiros professores a me ensinar valores que guiam minhas condutas.

Aos meus familiares por apoiarem, direta ou indiretamente, minha formação profissional.

A Faculdade de Nutrição da Ufal pela oportunidade de desenvolver esta pesquisa e formar-me mestre.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Nutrição por terem contribuído para o meu crescimento profissional.

A professora Dra. Maria Alayde Mendonça da Silva por ter conduzido a orientação deste trabalho e por mostrar-me um campo de estudo antes desconhecido.

A todos os professores que fizeram parte da minha vida escolar e acadêmica por terem acreditado e por me fazer acreditar em minha capacidade. Em especial aos professores Steve Wanderson de Araújo e Euclides Maurício Trindade Filho por serem para mim exemplos de profissionalismo e amor à docência.

A Amanda Carlos de Menezes por sua competência na função de secretária, mas também por sua disponibilidade em ajudar sempre que preciso e pela amizade.

Aos meus colegas e amigos de turma do mestrado que contribuíram para meu crescimento profissional, além de terem compartilhado dúvidas, angústias e conquistas. Em especial a Ana Carolina Calles e a Patrícia Couto.

A Ewerton Amorim pela ajuda com os dados estatísticos.

Ao Professor MSc. Marcos Eleutério pela contribuição no artigo de revisão.

A Capes pela concessão de bolsa que permitiu a dedicação exclusiva ao mestrado.

Aos amigos que conquistei durante a vida pelo apoio e compreensão nos momentos difíceis e por compartilharem a minha felicidade.

RESUMO

A mudança nos hábitos de vida ocorrida nas últimas décadas levou ao crescimento do número de obesos em todo o mundo. Atualmente, a obesidade é vista como um problema de saúde pública mundial, pois estudos sobre tal população mostraram que o excesso de gordura corporal está associado ao desenvolvimento de diversas doenças, dentre elas distúrbios do metabolismo e doenças cardiovasculares. Diante disso, aumentou o interesse por tratamentos que vissem a redução de peso e nos dias atuais a cirurgia bariátrica está entre os métodos mais eficazes para tratar a obesidade. Os indivíduos candidatos a tal cirurgia são caracterizados por apresentar obesidade grave, além de comorbidades a ela associadas. No entanto, apesar da associação entre obesidade e doenças cardiovasculares ser bastante divulgada, a descrição de um tipo de obesidade metabolicamente benigna, onde há menor risco de desenvolvimento de aterosclerose levou ao questionamento sobre a saúde cardíaca de indivíduos obesos graves não portadores de síndrome metabólica.

Visando contribuir com a resolução desta questão, esta dissertação apresenta dois artigos. O primeiro artigo trata-se de uma revisão narrativa onde foi apresentado o estado da arte sobre os mecanismos fisiopatológicos que ligam os componentes da síndrome metabólica (SM) ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O segundo artigo é fruto de um estudo descritivo, de casos e de controles, que avaliou a ocorrência de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas em indivíduos obesos, com (casos) e sem (controles) SM, encaminhados para avaliação cardiológica pré-operatória de cirurgia bariátrica. Foram avaliados 153 indivíduos, desses 20,9% não apresentavam SM. Os resultados mostraram que nesta amostra a frequência de exames de ecocardiograma (ECO) e eletrocardiograma (ECG) alterados foi semelhante nos dois grupos (com e sem SM), com valores estatisticamente iguais. Ao avaliar os componentes da SM individualmente, a hipertensão arterial sistêmica associou-se a alterações em ambos exames complementares, observando-se em indivíduos com hipertensão risco 4,27 vezes maior de apresentar alteração no ECG e 3,32 vezes maior de apresentar alteração no ECO. Inesperadamente, para a presente amostra, o baixo HDL demonstrou ser um fator protetor para a presença de alteração ecocardiográfica, de forma que os indivíduos com baixo HDL apresentaram 0,34 vezes o risco de desenvolver alterações do ECO. Tais resultados mostram que a ausência de SM não reduziu o risco de alterações nos exames de ECG e ECO em pacientes obesos candidatos à cirurgia bariátrica, sendo necessária atenção adequada à saúde cardiovascular de tais indivíduos.

Palavras-chave: Obesidade. Cirurgia bariátrica. Síndrome metabólica. Eletrocardiograma. Ecocardiograma.

ABSTRACT

The change in lifestyle in recent decades has led to the increased number of obese worldwide. Currently, obesity is seen as a public health problem worldwide, because such studies have shown that excess body fat is associated with the development of several diseases, including metabolic disorders and cardiovascular disease. In this sense, the interest for treatments to reduce body weight increased and nowadays bariatric surgery is among the most effective methods to treat obesity. Candidates for such surgery are characterized by having severe obesity, and its associated comorbidities. However, despite the association between obesity and cardiovascular diseases is quite disclosed, a description of the metabolically benign obesity, where there is less risk of developing atherosclerosis led to questions about the cardiac health of obese individuals not suffering from metabolic syndrome. To contribute to the resolution of this issue, this thesis presents two papers. The first paper it's a narrative review which presented state of the art on the pathophysiological mechanisms that link the metabolic syndrome (MS) components to the development of cardiovascular disease. The second paper is the result of a descriptive study of cases and controls, which evaluated the occurrence of electrocardiographic and echocardiographic changes in obese subjects with (cases) and without (controls) MS, referred for cardiac evaluation preoperative bariatric surgery. A total of 153 subjects were evaluated. 20.9% of those not present MS. The results showed that in this sample the frequency of echocardiography (ECHO) and electrocardiography (ECG) changes was similar in both groups (with and without MS), with values statistically equal. Evaluating the metabolic syndrome components individually, hypertension was associated with changes in both examinations, observing in individuals with hypertension 4.27 times risk of presenting ECG changes and 3.32 times risk to present ECHO changes. Moreover, for the present sample, low HDL shown to be a protective factor for the presence of echocardiographic change, so that subjects with low HDL showed 0.34 risk to develop changes of ECHO. This findings showed that the absence of MS in obese people did not reduce the risk of changes in ECG and ECHO tests in obese bariatric surgery candidates and that it's necessary to have adequate attention to cardiovascular health of such individuals.

Key words: Obesity. Bariatric surgery. Metabolic syndrome. Electrocardiography. Echocardiography.

LISTA DE TABELAS

Artigo de resultados

Tabela 1	Características clínicas dos indivíduos de acordo com a presença ou ausência de síndrome metabólica.....	59
Tabela 2	Frequência de alterações eletrocardiográficas na presença e ausência dos componentes da SM.....	60
Tabela 3	Frequência de alterações ecocardiográficas na presença e ausência dos componentes da SM.....	61

LISTA DE FIGURAS

Artigo de resultados

Figura 1	Distúrbios apresentados pelos indivíduos obesos sem SM.....	62
Figura 2	Frequência de ecocardiogramas e eletrocardiogramas alterados nos grupos sem e com síndrome metabólica.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS

AGE – Produto final da glicação avançada

AGL – Ácidos graxos livres

Ang-II – Angiotensina II

Apo-E – Apolipoproteína-E

ATP – Adenosina trifosfato

AVE – Acidente vascular encefálico

CC – Circunferência de cintura

CRP – Proteína C-reativa

DCV – Doença cardiovascular

DA – Dislipidemia aterogênica

DAC – Doença arterial coronariana

DAG – Diacilglicerol

ECG – eletrocardiograma

ECO – ecocardiograma

eNOS – Enzima óxido nítrico sintase

FC – Frequência cardíaca

FT – Fator tecidual pró-coagulante

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HVE – Hipertrofia do ventrículo esquerdo

HDL – Lipoproteína de alta densidade

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IDF – International Diabetes Federation

IDL – Lipoproteína de densidade intermediária

IL – interleucina

IMC – Índice de massa corporal

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

MCP-1 – Proteína quimiotática de monócitos-1

MMP – Metaloproteinases de matriz

Na⁺ - Sódio

NCEP – ATP III – National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III

NFκB - fator nuclear de transcrição kappa-B

OID – Obesos por indução dietética

OMB – Obesidade metabolicamente benigna

OMS – Organização mundial de saúde

ON – Óxido nítrico

OV – Obesidade visceral

PAI-1 – Inibidor do ativador de plasminogênio

PAM – Pressão arterial média

PKC – proteína quinase C

PLA – Perfil lipoproteico aterogênico

PLR – Partículas lipoproteicas remanescentes

REH – Ratos espontaneamente hipertensos

ROS – Espécies reativas de oxigênio

RVP – Resistência vascular periférica

RI – Resistência à insulina

SNA – Sistema nervoso autônomo

SM – Síndrome metabólica

TAS – Tecido adiposo subcutâneo

TAV – Tecido adiposo visceral

TG – Triglicerídeos

TNF α – Fator de necrose tumoral α

tPA – Ativador do plasminogênio

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

WHO – World Health Organization

uPA – Plasminogênio uroquinase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL.....	13
2 COLETÂNEA DE ARTIGOS.....	16
2.1 Artigo de revisão Mecanismos fisiopatológicos que ligam a síndrome metabólica à doença cardiovascular.....	17
2.2 Artigo de resultados Obesidade e síndrome metabólica: repercussões eletrocardiográficas e ecocardiográficas em indivíduos candidatos à cirurgia bariátrica.....	45
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
REFERÊNCIAS.....	65
ANEXOS.....	77

A síndrome metabólica é um conceito que surgiu a partir da observação de que indivíduos que apresentam doenças cardiovasculares (DCV) frequentemente são portadores de distúrbios metabólicos. Partindo dessa premissa, Reaven¹ propôs a definição da Síndrome X, a qual representava uma condição patológica em que havia a coexistência de anormalidades metabólicas e hemodinâmicas, tais como dislipidemia e hipertensão arterial, associadas à resistência à insulina que tinham grande importância na gênese de doença arterial coronariana.

Estudos subsequentes sobre tal condição aprimoraram o conceito proposto por Reaven dando origem à definição da síndrome metabólica (SM). Esta é caracterizada atualmente como um conjunto de anormalidades metabólicas que são fatores de risco para o desenvolvimento de DCV.² Para a aplicação clínica desse conceito e identificação dos pacientes portadores de tal síndrome alguns comitês propuseram critérios diagnósticos, dentre eles estão os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO)³, do National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP – ATP III)² e da International Diabetes Federation (IDF)⁴.

O critério WHO, estabelecido em 1999, manteve o foco da SM na resistência à insulina (RI), sendo sua presença um pré-requisito para o diagnóstico. De acordo com a WHO, a SM está presente quando o indivíduo apresentar dois fatores de risco além da RI.³ Em 2004, foi publicado o critério do NCEP – ATP III que simplificou a identificação da SM e considera os fatores de risco de forma equivalente em relação à contribuição para o desenvolvimento de DCV. Por esse critério, é portador de SM a pessoa que apresentar três dos cinco parâmetros considerados: circunferência de cintura (CC) elevada, hipertensão arterial, baixo HDL, triglicérides elevados e glicemia de jejum elevada.² No ano seguinte um novo critério foi proposto pelo IDF, o qual considera os mesmos parâmetros adotados pelo NCEP – ATP III, no entanto com pontos de corte diferentes para CC e glicemia de jejum.⁴ Na tentativa de unificar o diagnóstico da SM, Albert et al.⁵, publicaram uma versão harmonizada dos critérios previamente citados, no entanto ainda não há consenso quanto ao melhor critério a ser utilizado e, dessa forma, a escolha fica a cargo do profissional de saúde e da melhor adequação à população de estudo.

Independente do critério diagnóstico adotado, são reconhecidos como componentes da SM: obesidade abdominal, hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina, estado pró-inflamatório e estado pró-trombótico.² Com o crescimento do número de pessoas obesas e com sobrepeso nas últimas décadas,

aumentou o interesse por essa população e diversos estudos demonstraram que o excesso de peso está associado a diversas doenças, dentre elas: DCV (doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica e trombose venosa), afecções pulmonares e apnéia obstrutiva do sono, doenças renais, biliares e ortopédicas, certos tipos de neoplasias; além da elevada prevalência dos distúrbios metabólicos que compõem a SM^{6,7}.

A população candidata à cirurgia bariátrica caracteriza-se exatamente pela presença de obesidade grave. São eleitos para o tratamento cirúrgico da obesidade indivíduos que apresentem índice de massa corporal (IMC) > 40 Kg/m² ou IMC entre 35 e 40 Kg/m² na presença de comorbidade.⁷ Diante dessa definição percebe-se que se trata de uma população vulnerável aos efeitos danosos do excesso de gordura ao organismo.

Ainda assim, em 2008, Stefan et al.⁸ descreveram uma condição clínica denominada obesidade metabolicamente benigna (OMB), a qual caracteriza-se pela presença de indivíduos obesos que não apresentam resistência à insulina ou aterosclerose. Esse novo conceito induziu a especulações sobre a repercussão da OMB sobre o sistema cardiovascular,^{9,10,11} tendo em vista que os distúrbios metabólicos e, em especial a SM, estão diretamente associados ao desenvolvimento de DCV⁶. No entanto, há controvérsias e críticas ao fenótipo benigno da obesidade para o sistema cardiovascular.

Dessa forma, tornou-se necessário investigar os mecanismos fisiopatológicos que ligam os componentes da SM ao desenvolvimento de DCV no intuito de esclarecer o impacto da presença de anormalidades metabólicas individualmente, bem como de suas combinações sob a forma de SM, para o sistema cardiovascular. Além disso, a presente dissertação propôs-se a investigar se a presença de SM tem repercussão sobre a prevalência de alterações da função e estrutura cardíaca de pessoas obesas candidatas à cirurgia bariátrica.

Artigo de revisão

MELO, LC; SILVA, MAM. Mecanismos fisiopatológicos que ligam a síndrome metabólica à doença cardiovascular.

Revista que será submetido: Arquivos brasileiros de cardiologia.

RESUMO

Ao longo dos anos, têm-se demonstrado que distúrbios metabólicos atuam como fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV). A partir de tal constatação formulou-se o conceito de síndrome metabólica (SM), a qual corresponde à coexistência de alterações metabólicas que funcionam como fatores de risco cardiovascular: obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, hipertensão arterial, resistência à insulina, estado pró-inflamatório e estado pró-trombótico. A aterosclerose é a alteração vascular primária condicionada por mediadores inflamatórios resultantes dos componentes da SM, e sua progressão culmina no desenvolvimento de DCV. Além disso, o aumento da rigidez vascular provocada tanto pela aterosclerose quanto pela hipertensão gera uma sobrecarga hemodinâmica que dificulta o trabalho cardíaco. Tem-se estudado a atuação da insulina, em especial em condição de hiperinsulinemia, na estimulação do sistema nervoso autônomo (SNA), o que seria mediado pela deficiência de óxido nítrico (ON), sendo tal condição facilitadora de um estado aterogênico. A atuação dos produtos da SM diretamente sobre o músculo cardíaco ainda é controversa, mas acredita-se que a angiotensina II é capaz de promover hipertrofia dos cardiomiócitos e que o inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) atue na modulação da fibrose miocárdica. Embora a presente revisão tenha realizado a investigação dos mecanismos pelos quais cada um dos componentes da SM contribui para as DCV, é nítido que tais mecanismos estão inter-relacionados, o que dificulta a realização de estudos controlados e o estabelecimento de relações de causa e consequência.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome metabólica. Doenças cardiovasculares. Fisiologia. Obesidade. Resistência à insulina.

ABSTRACT

Over the years, it has been shown that metabolic disorders act as risk factors for cardiovascular disease (CVD). From this observation was formulated the concept of metabolic syndrome (MS), which corresponds to a group of metabolic disorders that act as cardiovascular risk factors: abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, proinflammatory state and prothrombotic state. Atherosclerosis is the primary vascular abnormality conditioned by inflammatory mediators resulting from the components of MS and its progression culminates in the

development of CVD. Furthermore, the increased stiffness caused by both the vascular atherosclerosis and hypertension may generate a hemodynamic overload impairing the cardiac work. It has been studied the role of insulin, particularly in condition of hyperinsulinemia, in stimulating the autonomic nervous system (ANS), which may be mediated by the deficiency of nitric oxide (NO). This facilitates atherosclerosis. The performance of the products of MS directly on the heart muscle is still controversial, but it is believed that angiotensin II is able to promote cardiomyocyte hypertrophy and the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) acts in the modulation of myocardial fibrosis. Although this review shows the mechanisms by which each component of MS contributes to CVD, it is clear that all these mechanisms are interrelated, which complicates the implementation of controlled studies and the establishment of relations of cause and consequence.

KEYWORDS: Metabolic syndrome. Cardiovascular diseases. Physiology. Obesity. Insulin resistance.

INTRODUÇÃO

Doença cardiovascular é um termo genérico que se refere a doenças que acometem o coração e os vasos sanguíneos.¹ Ao longo dos anos tais doenças têm sido foco de muitos estudos, dadas suas graves consequências no que se refere aos índices de morbimortalidade.² De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por mais de 17,3 milhões de óbitos por ano, sendo a principal causa de morte em todo o mundo.¹

A patofisiologia dessas doenças ainda não está completamente esclarecida, no entanto sabe-se que tanto fatores ambientais^{3,4,5} quanto genéticos^{6,7} contribuem para seu desenvolvimento. Observando que grande parcela dos indivíduos que sofrem de DCV apresentam alterações metabólicas, estas foram descritas como fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas e vasculares.^{8,9,10,}

A associação entre distúrbios metabólicos e DCV foi descrita por Reaven em 1988, quando foi descrita a Síndrome X.⁸ Estudos subsequentes deram origem a conceitos formais da condição conhecida hoje como síndrome metabólica (SM).^{9,10,11} Esta corresponde à combinação de fatores de risco cardiovascular: obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, hipertensão arterial, resistência à insulina, estado pró-inflamatório e estado pró-trombótico.¹⁰ A partir daí diversos comitês

propuseram conceitos e protocolos para a identificação da SM. Embora haja divergências quanto aos pontos de corte e aos testes necessários para o diagnóstico, há consenso quanto à participação das alterações supracitadas na composição da síndrome.^{9,10,11}

Apesar de a SM ser um tema bastante estudado na atualidade, há pontos de vista controversos quanto ao real impacto dos distúrbios do metabolismo na causa de DCV.¹² Diante disso, o presente trabalho propõe-se a investigar o estado da arte sobre os mecanismos fisiopatológicos que ligam os componentes da SM ao desenvolvimento de DCV.

Obesidade Visceral

Obesidade é uma condição patológica caracterizada pelo excesso de gordura corporal que causa danos à saúde.¹³ Com base em análises da distribuição de tal gordura, convencionou-se classificar a obesidade em dois tipos: visceral e subcutânea.¹⁴ A primeira corresponde ao excesso de tecido adiposo na região do omento e mesentério, enquanto a segunda refere-se à gordura acumulada em toda superfície corporal, na camada hipodérmica da pele.¹⁵

A diferenciação destes dois tipos de tecido adiposo dá-se não somente pela localização, mas, também, por suas características anatômicas, celulares, moleculares e fisiológicas. Do ponto de vista anatômico, o sangue do tecido adiposo visceral (TAV) é drenado diretamente para a circulação porta, aumentando a captação hepática de glicose. Em comparação com o tecido adiposo subcutâneo (TAS), o TAV é mais vascularizado e innervado, possui maior número de células inflamatórias e imunes, possui adipócitos maiores, e pré-adipócitos com baixa capacidade de diferenciação. Receptores de glicocorticóides e catecolaminas são mais encontrados no TAV, cujos adipócitos são metabolicamente mais ativos, mais sensíveis à lipólise e mais resistentes à insulina do que os adipócitos do TAS. Fisiologicamente, o TAV tem maior capacidade de gerar ácidos graxos livres (AGL) e captar glicose, além de ser mais sensível à estimulação adrenérgica. Por outro lado, o TAS é mais ávido em absorver AGL e triglicerídeos (TG) da circulação.¹⁶

Diante de tantas diferenças entre o TAV e o TAS, foi investigada a contribuição dos diferentes tipos de tecido adiposo para o desenvolvimento de DCV, apontando a obesidade visceral (OV) como fator de risco para distúrbios metabólicos e DCV, independente do peso corporal total.¹⁷ Em um estudo transversal realizado em 63

países, a avaliação de 17.980 pacientes demonstrou que a associação de OV com DCV e diabetes mellitus é mais forte quando comparada à associação de tais distúrbios com o índice de massa corporal (representativo de gordura corporal total). Além disso, a OV associou-se com a presença de hipertensão e dislipidemia¹⁷. Por outro lado, Wildman et al.¹⁸ encontraram que embora a OV seja um fator importante para a identificação de indivíduos com risco metabólico, a presença de anormalidades metabólicas, síndrome metabólica e diabetes mellitus são mais eficientes na identificação de risco cardiovascular. Apesar destas controvérsias, a contribuição do excesso de gordura visceral, independente ou associada a outros fatores de risco, para o desenvolvimento de DCV é fato reconhecido.

As características específicas do TAV sugerem diversos mecanismos envolvidos na associação entre OV e DCV, os quais têm sido esclarecidos por diversos estudos.

Tem-se demonstrado que a obesidade é acompanhada pelo desenvolvimento de um estado pró-inflamatório que se caracteriza pela infiltração do tecido adiposo por macrófagos. Ao investigar tal situação nos tecidos adiposo visceral e subcutâneo de indivíduos obesos e eutróficos, Harman-Boehm et al.¹⁹ encontraram que os macrófagos infiltram preferencialmente a gordura do omento, o que é potencializado mediante a presença de obesidade visceral, sugerindo, assim, que a gordura visceral tem maior contribuição para a inflamação.

A partir da descoberta de que os adipócitos secretam leptina, uma adipocina, o tecido adiposo tem sido reconhecido como um órgão endócrino capaz de produzir e secretar citocinas,²⁰ dentre elas fator de necrose tumoral α (TNF α), várias interleucinas (IL) – IL-1 β , IL-6, IL-8, adiponectina, resistina, visfatina, hepaticina, apelina, vaspina, omentina e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1).²¹ Os adipócitos brancos, mais encontrados no tecido adiposo visceral, são reconhecidos como os principais responsáveis pela secreção de tais citocinas que por meio de suas funções endócrinas e parácrinas conferem ao tecido adiposo influência sobre processos biológicos, tais como angiogênese, controle da pressão arterial, coagulação e imunidade.²⁰ Além de colaborar para a geração do estado pró-inflamatório no organismo e promover lesão endotelial, as citocinas afetam a sensibilidade à insulina como demonstrado em estudos em que concentrações elevadas de resistina, leptina, TNF- α , IL-6 e níveis baixos de adiponectina foram observados em indivíduos resistentes à insulina.^{22, 23}

Em 1996, Shimorura et al.²⁴ observaram que a obesidade visceral está fortemente associada ao aumento da expressão do gene que codifica o inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), sugerindo elevação de seus níveis plasmáticos em indivíduos obesos, o que desempenharia papel fundamental no desenvolvimento da doença vascular. Estudos recentes têm confirmado a associação entre obesidade abdominal, PAI-1 e DCV.^{25,26} O acompanhamento de indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica demonstrou que OV é o maior determinante para a concentração de PAI-1, e redução da gordura visceral pode diminuir a morbidade e mortalidade cardiovascular por meio da redução dos níveis séricos de PAI-1.²⁵

Outro distúrbio relacionado à obesidade refere-se ao metabolismo lipídico. Na obesidade os níveis plasmáticos de AGL estão elevados e isso se deve à maior secreção dessa forma lipídica juntamente a diminuição do *clearance* dos AGL.²⁷ A mobilização de lipídios dos adipócitos ocorre em função da regulação da lipase, que é sensível à ação das catecolaminas. Em indivíduos obesos o maior número de adrenorreceptores – β 3 e a redução da atividade de adrenorreceptores – α 2 no TAV aumentam a liberação de AGL na circulação porta.²⁸ Além disso, níveis plasmático elevados de AGL diminuem a ação antilipolítica da insulina,²⁷ consequentemente, aumento na lipólise gera mais AGL que entrará na corrente sanguínea. Isso ocorre pois os AGL são capazes de inativar os receptores de insulina pela ativação da cascata serina-quinase, sendo a fosforilação da serina responsável por bloquear a ligação insulina-receptor e degradar os receptores de insulina.²⁸

Os AGL são associados a diversos fatores de risco cardiovascular, mais do que isso, avaliando prospectivamente uma coorte de caucasianos, Pilz et al.²⁹ encontraram que níveis elevados de AGL são preditores independentes de mortalidade cardiovascular em sujeitos com doença arterial coronariana. A elevação dos níveis plasmáticos de AGL desencadeia mecanismos que levam à hipertensão, aterosclerose e diabetes. Níveis séricos elevados de AGL resultam no aumento de Acil-CoA e diacilglicerol (DAG), este último sinaliza a ativação da proteína quinase C (PKC) que ativa a NAD(P)H oxidase levando à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), as quais inativam o óxido nítrico (ON). O ON é um vasodilatador e sua degradação torna deficiente o mecanismo de vasodilatação favorecendo o desenvolvimento da hipertensão. Além disso, o excesso de AGL leva à produção de proteínas pró-inflamatórias e aterogênicas por meio da ativação do fator nuclear de transcrição kappa-B (NFkB).²⁷

Evidências sugerem que os AGL levam à resistência insulínica (RI) por mecanismo que envolve a ação das citocinas inflamatórias, além da RI causada pelos próprios AGL. Ao avaliarem o perfil inflamatório de ratos geneticamente obesos e ratos obesos por indução dietética (OID), Xu et al.³⁰ demonstraram que no tecido adiposo branco houve alta expressão de genes relacionados aos macrófagos e à inflamação. Nos animais OID foi avaliada a relação entre a expressão de tais genes e o desenvolvimento de resistência à insulina, sendo observado que a alta expressão dos genes investigados no tecido adiposo branco precedeu a hiperinsulinemia. Tais achados sugerem que a atividade inflamatória mediada por macrófagos pode contribuir para o desenvolvimento de resistência insulínica induzida pela obesidade. A revisão conduzida por Kovacs³¹ confirma a associação entre AGL e resistência à insulina e alerta para a importância da distribuição de gordura para o desenvolvimento de tal distúrbio metabólico, visto que o tecido adiposo visceral libera, proporcionalmente, mais AGL do que o tecido adiposo subcutâneo. O mecanismo que leva à resistência à insulina refere-se, provavelmente, à capacidade dos AGL de ativar a PKC, a qual desencadeia uma cascata sinalizadora que diminui a sensibilidade dos receptores de insulina.

Tem-se observado, também, que as citocinas pró-inflamatórias estimulam a produção de metaloproteinases de matriz (MMP).³² Estas são enzimas proteolíticas capazes de promover o remodelamento tecidual por meio de sua ação sobre proteínas como colágeno, proteoglicanos e elastina.²⁷ E devido a sua capacidade de promoção de remodelamento tecidual, tem sido demonstrada sua participação na formação e rompimento da placa aterosclerótica,³³ desenvolvimento e progressão de infarto do miocárdio³³, insuficiência cardíaca, aneurisma de aorta.³⁴

A ativação de MMP leva à degradação do colágeno e da elastina que compõem a capa fibrosa da placa aterosclerótica. Aumento da atividade das MMP, como ocorre no estado inflamatório e no estresse oxidativo, levam a um desequilíbrio entre a formação e degradação de colágeno e elastina, o que provoca a ruptura da placa.³³ O deslocamento do trombo resultante do rompimento poderá provocar obstrução arterial, resultando em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico. Em regiões de infarto observou-se em poucas horas aumento significativo de MMP, ativação de citocinas e infiltração por células inflamatórias.³⁵ Posteriormente, as MMP associaram-se a dilatação ventricular e progressiva insuficiência cardíaca.³⁶ Estudos in vitro, sugerem que IL-1 β , IL-6 e TNF- α diminuem

diretamente a síntese de colágeno e a expressão de mRNA do pró-colágeno nos fibroblastos do tecido cardíaco, além de aumentar a degradação de colágeno por meio do estímulo da atividade das MMP. In vivo, demonstrou-se que níveis elevados de TNF- α associado a aumento das MMP levou ao desenvolvimento de hipertrofia e dilatação ventricular esquerda.³⁵ Os estudos tem demonstrado forte participação das citocinas e MMP, produzidas no tecido cardíaco, no desenvolvimento de DCV, no entanto não está claro se o as MMP produzidas no tecido adiposo são capazes de elevar os níveis plasmáticos de MMP e interferir diretamente no desenvolvimento de DCV.

Em suma, o tecido adiposo visceral produz e/ou secreta compostos capazes de promover lesão das estruturas do aparelho cardiovascular e, indiretamente, ativa mecanismos que estão envolvidos com o acometimento cardiovascular.

Dislipidemia aterogênica

Dislipidemia aterogênica (DA) se caracteriza por elevação dos níveis plasmáticos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicérides (TG), e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL).³⁷ Estudos epidemiológicos têm demonstrado forte associação entre DA e o desenvolvimento de aterosclerose, bem como sua progressão para DCV, no entanto é importante esclarecer que as alterações no perfil lipoproteico ocorrem tanto em caráter quantitativo quanto qualitativo.^{37,38,39}

Subclasses de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), de lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e de LDL já foram identificadas. A diferenciação de tais grupos dá-se por características como densidade, tamanho, carga e conteúdo de lipídios e apolipoproteínas.³⁸ Tem-se demonstrado que as LDL pequenas e densas têm maior associação com o fenótipo aterogênico, em comparação com as demais lipoproteínas. Sugere-se que o potencial aterogênico de LDLs menores e mais densas deve-se à sua maior facilidade em penetrar no tecido arterial em comparação com partículas maiores, pois elas ligam-se hermeticamente aos proteoglicanos arteriais, o que torna mais fácil seu transporte transendotelial. Além disso, as LDL pequenas e densas são mais suscetíveis à oxidação, o que modifica as características da molécula fazendo com que sejam menos captadas pelas células, tornando-as mais disponíveis para induzir o processo inflamatório no endotélio vascular. Essas partículas, diferente das LDL de tamanho intermediário,

têm menor afinidade pelo receptor de LDL, resultando em menor captação pelos tecidos e, conseqüentemente, tais partículas passam mais tempo na corrente sanguínea disponíveis para favorecer o processo aterosclerótico.^{37,38}

A relação entre LDL e DCV foi investigada em um estudo prospectivo no qual pacientes com doença arterial periférica ou aneurisma de aorta abdominal foram acompanhados por dois anos, tendo-se observado que o tamanho das LDL era menor nos pacientes em comparação com os controles. Isso foi atribuído à redução dos níveis plasmáticos de partículas de LDL-I e ao concomitante aumento de partículas menores e mais densas, as LDL-III e LDL-IV. Encontrou-se, também, que indivíduos que apresentaram evento cardiovascular durante o período do estudo tiveram maior prevalência de LDL pequena e densa e perfil lipoproteico aterogênico (PLA), sugerindo que estes são fortes preditores de DCV.⁴⁰ Em outro estudo caso-controle o perfil lipoproteico, caracterizado por predominância de partículas de LDL pequenas e densas (LDL-III > 100mg/ml), foi associado a risco 4 vezes maior de desenvolver doença arterial coronariana e 6 vezes maior de ocorrência de infarto agudo do miocárdio.⁴¹ Percebe-se, então, a importância do controle do nível plasmático de LDL, em especial das partículas pequenas e densas, para o controle das DCV.

No entanto, há grande proporção de DCV que ocorre em indivíduos com quantidade normal de LDL.⁴² Para testar a hipótese de que outros fatores de risco têm diferentes efeitos sobre a incidência de doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico em pessoas com baixo e alto níveis de LDL, Liu et.al⁴³ acompanharam uma coorte de 30378 participantes chineses por 15 anos. Os autores encontraram que níveis elevados de TG e baixos de HDL elevaram significativamente o risco de DAC e AVE isquêmico em indivíduos com baixo LDL, o mesmo não ocorreu naqueles que apresentavam LDL elevado. Por ter avaliado apenas a população chinesa, os achados de tal estudo não podem ser considerados para as demais populações, porém outros estudos epidemiológicos têm confirmado a contribuição dos TG para o desenvolvimento de DCV em diversas populações como mostrou a revisão executada por Boullart et.al⁴⁴, em que foram identificados 13 trabalhos que comprovam relação positiva entre concentração plasmática de TG e DCV. Assim como as LDL, os TG têm na aterosclerose o ponto central para complicações que geram as demais DCV. O estudo de artérias de coelhos geneticamente hiperlipidêmicos demonstrou que as lipoproteínas ricas em TG (VLDL

e IDL), assim como as LDL, penetram facilmente na parede arterial quando comparados às HDL e à albumina ficando aprisionadas na camada íntima, onde são ingeridas por macrófagos.⁴⁵ A aterogênese dá-se, exatamente, a partir da modificação das ApoB-lipoproteínas retidas na parede vascular. Estas são ingeridas por macrófagos que juntamente com células T, mastócito e outras células inflamatórias contribuem para o estabelecimento da lesão inflamatória. Em resposta a tal quadro, células musculares lisas migram para a túnica íntima e promovem a formação de uma capa fibro-colagenosa. À medida que a lesão progride há o aumento de áreas de necrose preenchidas com debris extracelulares, cristais de colesterol, proteases, material pró-trombótico e pró-inflamatório; constituindo a placa aterosclerótica. Esta se torna mais espessa e uma possível ruptura leva a eventos trombóticos agudos como infarto agudo do miocárdio e AVE.⁴⁶

Ao contrário das LDL e dos TG, as HDL funcionam como moléculas protetoras contra a aterosclerose. A relação positiva entre HDL e efluxo de colesterol das células vasculares sugere que estas lipoproteínas podem remover o colesterol transportado pelas LDL para a camada íntima das artérias, além disso, sua propriedade antioxidante pode inibir a modificação oxidativa das LDL. As HDL são capazes, ainda, de inibir a expressão de moléculas de adesão induzidas por citocinas em cultura de células endoteliais, e de modular a função endotelial, provavelmente, pela estimulação da produção endotelial de óxido nítrico.⁴⁷

Outro aspecto da dislipidemia aterogênica, a interferência das partículas lipoproteicas remanescentes (PLR) na função endotelial, tem sido amplamente estudada^{48,49}. PLR são derivadas das VLDL e dos quilomícrons que por ação da lipase lipoproteica e da proteína transferidora de ésteres de colesterol transformam-se em partículas pobres em triglicerídeos e ricas em ésteres de colesterol e apoB-lipoproteína. Os estudos sugerem que as PLR são capazes de inibir a vasodilatação por meio da diminuição da produção de óxido nítrico pelo endotélio, o que por sua vez favorece a aterosclerose.⁴⁹ Além disso, há evidências de que as PLR aceleram o envelhecimento das células endoteliais progenitoras por meio do aumento do estresse oxidativo, o que prejudica sua capacidade de adesão, migração e proliferação.⁴⁸ Dessa forma, há diminuição da produção de células endoteliais maduras, prejudicando a homeostase endotelial e o reparo vascular.

Diante do exposto, percebe-se que o potencial aterogênico das lipoproteínas está ligado à sua capacidade de penetrar e permanecer na parede vascular para,

então, desencadear um processo inflamatório. No entanto, os mecanismos pelos quais tais lipoproteínas interagem e desencadeiam a condição patológica cardiovascular não estão completamente esclarecidos.

Hipertensão arterial

Para ejetar sangue do ventrículo esquerdo para as extremidades do corpo, o coração precisa vencer a resistência vascular periférica, a qual determina a pós-carga cardíaca. Em presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) a pós-carga pode estar elevada, ou seja, o coração precisa desenvolver maior força contrátil para manter o débito cardíaco, para tanto o miocárdio sofre uma série de adaptações que culminam na hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE).⁵⁰ Em condições fisiológicas em que há aumento da pressão e volume sanguíneos periféricos, como no exercício, gestação e crescimento pós-natal, também há hipertrofia ventricular;⁵⁰ no entanto a HVE patológica caracteriza-se por proliferação capilar insuficiente em comparação com o crescimento dos miócitos e tecido conectivo extracelular.⁵¹

Está claro que a HVE depende da sobrecarga hemodinâmica, no entanto evidências sugerem que substâncias secretadas por componentes cardiovasculares em resposta à sobrecarga de volume e pressão também são capazes de induzir a hipertrofia.⁵¹ Rueda et al.⁵² observaram, ao estudar dois modelos de hipertrofia em ratos, que o aumento endógeno da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona induziu apoptose dos cardiomiócitos por meio de ROS e proteína quinase dependente de Ca^{2+} - calmodulina. Em estudo experimental com ratos diabéticos foi observado que os animais apresentaram níveis elevados de angiotensina II (Ang-II) no ventrículo esquerdo, mas não na circulação em 16 semanas, mesmo na ausência de hipertensão. Em 8 semanas os ratos desenvolveram HVE e disfunção diastólica, apresentando hipertrofia dos cardiomiócitos, aumento da expressão de fator-1 de indução de hipóxia, e da angiogênese coronária. Na 16ª semana os animais desenvolveram disfunção sistólica, fibrose intersticial e, ao contrário da 8ª semana, foi observado aumento da apoptose capilar e diminuição da proliferação de tais vasos. Esses resultados sugerem que a Ang-II no ventrículo esquerdo de ratos diabéticos induz hipertrofia do cardiomiócito, além de promover e, posteriormente, suprimir a angiogênese coronária,⁵³ o que corrobora com a hipótese de vascularização insuficiente do músculo cardíaco na HVE patológica. Além da Ang-II, secreção de endotelina-1

pelos fibroblastos cardíacos, proteínas de choque térmico, ativação da proteína G e concentração intracelular elevada de cálcio são associados ao desenvolvimento de HVE na HAS.⁵¹

Além de sua ação diretamente nos cardiomiócitos, a Ang-II é um dos principais fatores que se associam com ao remodelamento vascular característico da hipertensão arterial crônica. A ligação da Ang-II ao seu receptor de membrana (AT₁R) na célula muscular lisa desencadeia cascatas de sinalização que culminam na geração elevada de ROS, estes por sua vez atuam como segundo mensageiro para ativação do processo inflamatório, crescimento celular e aumento da expressão de moléculas de adesão celular. A ligação angiotensina II-AT₁R induz, também, a ativação da proteína quinase e eleva a concentração de cálcio intracelular, processo que influencia a contração, crescimento celular, inflamação e fibrose. Todas essas alterações celulares e moleculares facilitam o aumento da permeabilidade vascular, recrutamento de leucócitos, calcificação e fibrose que levam à lesão vascular e remodelamento estrutural.⁵⁴

Também está bem documentada a ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) no desenvolvimento da própria hipertensão arterial. A enzima conversora de angiotensina (ECA) catalisa duas reações que contribuem para a vasoconstrição: promove a produção de Ang-II, um potente vasconstrictor, e degrada a bradicinina (vasodilatador). Além disso, a Ang-II possui ações que indiretamente levam à HAS tais como o estímulo à secreção de aldosterona nos rins, com conseqüente aumento da reabsorção de sódio (Na⁺) e da volemia; efeitos pró-inflamatório, pró-fibrótico e hipertrófico, e aumento da atividade simpática local.⁵⁵

A disfunção endotelial resultante da hipertensão afeta tanto os vasos periféricos quanto a circulação coronariana, favorecendo o desenvolvimento de aterosclerose e a instabilidade da placa aterosclerótica.⁵⁶ Levando-se em consideração que o músculo cardíaco hipertrofiado é hipovascularizado, a disfunção endotelial compromete ainda mais o suprimento sanguíneo do miocárdio, o que em longo prazo pode resultar em áreas de hipóxia, culminando em infarto agudo do miocárdio (IAM). Tal condição é agravada pela redução da disponibilidade de óxido nítrico, alteração frequentemente presente na HAS, que prejudica a vasodilatação coronária.⁵⁷ Diante disso, percebe-se que o músculo cardíaco está exposto a diversos fatores de risco para isquemia. Além disso, as modificações estruturais da parede cardíaca comprometem a capacidade de distensão do miocárdio, levando à

disfunção diastólica, o que pode evoluir para a insuficiência cardíaca congestiva.^{56,58} A revisão sistemática conduzida por Tocci et al.⁵⁹ apontou a insuficiência cardíaca como o maior problema associado à HAS.

Outra doença cardiovascular que se associa fortemente à HAS é o AVE. De acordo com Dubow e Fink⁶⁰, a hipertensão é o fator de risco mais importante para todos os tipos de AVE: isquêmico, hemorrágico intracerebral e hemorrágico subaracnóide. A HAS predispõe à isquemia cerebral por mecanismo semelhante ao da isquemia do miocárdio, obstrução por trombo proveniente da placa aterosclerótica, impedimento da vasodilatação, diminuição do lúmen vascular por hipertrofia vascular e remodelamento, e diminuição do fluxo sanguíneo por circulação colateral são os processos que ligam a HAS à isquemia cerebral.⁶⁰ No caso do AVE hemorrágico, em resposta à HAS crônica, os vasos cerebrais podem desenvolver hiperplasia e/ou hialinização da camada íntima, e degeneração medial, o que predispõe à necrose e ruptura.⁶¹

Resistência à insulina

Atualmente é aceito que a inflamação gerada pela obesidade visceral induz a resistência à insulina (RI). O papel principal deste hormônio, e o mais estudado até hoje, refere-se à manutenção da homeostasia glicêmica. Sua ação proporciona a captação celular de glicose e, no fígado, a supressão da gliconeogênese; dessa forma o impedimento da atuação da insulina, como ocorre em indivíduos resistentes à insulina, culmina em hiperglicemia.⁶² A glicose é uma molécula indispensável para o suprimento energético, no entanto seu excesso na corrente sanguínea é responsável por diversos efeitos deletérios, os quais se tem atribuído à toxicidade glicêmica.⁶³ No sistema cardiovascular, a hiperglicemia é apontada como causadora de alterações microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia; e macrovasculares tais como AVE, IAM, angina, doença vascular periférica obstrutiva, dentre outras.⁶⁴ Estas últimas, embora não sejam causadas especificamente pela hiperglicemia, têm seu desenvolvimento e progressão influenciados por esta.

O estado hiperglicêmico pode induzir complicações vasculares por meio da formação de metabólitos tóxicos tais como ROS, produtos finais de glicação avançada (AGE) e ativação persistente da PKC.⁶⁵ Como já abordado em sessões anteriores, as ROS são fortemente associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares,⁶⁶ por serem capazes de gerar lesão de componentes celulares

como lipídeos, proteínas e DNA.^{64,67} As ROS podem ser geradas por várias vias, a primeira delas dá-se a partir do Composto de Amadori,⁶⁸ intermediário da reação de glicação que resulta na formação de AGE. Para a produção de ATP no sistema transportador de elétrons mitocondrial, moléculas de água são geradas a partir da desoxidação de quatro elétrons da molécula de oxigênio e, como produtos intermediários desse processo têm-se as ROS. Além dessas, a via da hexosamina, que está aumentada no diabetes, também contribui para o estresse oxidativo.⁶⁴ Além de inativar o ON, a produção de ROS induzida pela hiperglicemia pode promover diretamente apoptose vascular e remodelamento. Os AGEs ainda induzem a expressão de um inibidor da proteína antioxidante tioredoxina e de genes inflamatórios. Já a ativação da PKC está aumentada pelo aumento da produção de diacilglicerol por meio da glicólise e associa-se com anormalidades na permeabilidade vascular, contratilidade, síntese da matriz extracelular, crescimento celular, apoptose, angiogênese, adesão de leucócitos e ativação e inibição de citocinas.⁶⁵

Quanto à ação direta da insulina para o desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares, os dados disponíveis ainda são controversos. Estudos *in vitro* usando cultura de células endoteliais sugerem que a insulina pode induzir a secreção simultânea de endotelina-1 e ON, o que regularia a função endotelial por meio do equilíbrio entre a produção de mecanismos vasodilatadores e vasoconstritores.⁶⁵ Em ratos knockout para o receptor de insulina em células endoteliais foi observada lesão aterosclerótica duas vezes maior em comparação com os controles, além de aumento da expressão de fator de adesão celular VCAM-1 e comprometimento da vasodilatação endotélio-dependente.⁶⁹ Por outro lado, em ratos knockout para receptores de insulina no tecido vascular a fosforilação de óxido nítrico sintase (eNOS), função endotelial e pressão arterial esteve normal independente da inativação dos receptores de insulina.⁷⁰ Dessa forma, faz-se necessária maior investigação sobre o papel da insulina na disfunção endotelial.

Outra função da insulina refere-se à sua atuação no sistema nervoso autônomo (SNA) simpático. Revisando sobre o tema, Sartori e Scherrer⁷¹ encontraram que em indivíduos eutróficos, infusão de insulina de forma aguda estimula o SNA simpático. Do mesmo modo, indivíduos obesos resistentes à insulina caracterizam-se por ativação simpática excessiva, no entanto a habilidade da infusão de insulina em estimular o SNA simpático está comprometida;

provavelmente pela saturação de receptores. Os autores propuseram, ainda, que a relação insulina/estímulo autonômico pode ser mediada pela deficiência na síntese de ON, a qual facilita a estimulação excessiva do SNA simpático gerando um estado pró-aterogênico. Em um estudo com ratos espontaneamente hipertensos (REH) tratados com insulina foi observado aumento significativo da pressão arterial média (PAM) em comparação com os controles, no entanto, quando submetidos a bloqueio ganglionar por hexametônio, a diferença de PAM entre os grupos foi eliminada. Nos mesmos grupos a infusão de clonidina (agonista alfa-2 adrenérgico que inibe mais seletivamente o sistema nervoso simpático em comparação com o parassimpático) reduziu significativamente a PAM dos animais tratados com insulina, enquanto no grupo controle os valores de PAM mantiveram-se. Tais resultados confirmam a importante contribuição do sistema nervoso simpático para o efeito da insulina sobre a pressão arterial em REH.⁷² Buscando avaliar a diferença entre a frequência cardíaca (FC) de indivíduos resistentes à insulina e indivíduos sensíveis a tal hormônio, Facchini et al.⁷³ encontraram que indivíduos resistentes à insulina apresentam FC elevada, um achado consistente com a possibilidade de ativação do SNA simpático mediado pela insulina.

Também associada à resistência à insulina está a hipertensão arterial sistêmica. A RI leva a duas condições que aumentam a reabsorção renal de Na⁺: hiperinsulinemia e hiperglicemia. A insulina estimula proteínas reguladoras do transporte de Na⁺ no túbulo proximal, alça de Henle e túbulo distal e assim incrementam a reabsorção do Na⁺.⁷⁴ Quanto à hiperglicemia, foi demonstrado que tal condição aumenta a expressão de Ang-II nas células do túbulo proximal.⁷⁵ A Ang-II, por sua vez, estimula a reabsorção de Na⁺ nesta porção inicial do néfron.⁷⁴ A pressão osmótica induzida pelo transporte de Na⁺ para a corrente sanguínea resulta na reabsorção de maior fração da água filtrada pelo glomérulo o que culmina em elevação da pressão arterial sistêmica por aumento da volemia.⁷⁶ Diante disso, está claro que a resistência à insulina contribui para o desenvolvimento de HAS, bem como, de forma indireta, para as complicações da HAS, previamente discutidas.

Estado pró-inflamatório

O estado pró-inflamatório é reconhecido clinicamente pela elevação de proteína C-reativa (CRP), o que é comum em indivíduos com síndrome metabólica.¹⁰ Produzida no fígado e no tecido arterial em resposta à IL-6 e ICAM-1, a CRP tem

sido apontada como o mais poderoso marcador inflamatório para risco cardiovascular.⁷⁷ No entanto, a CRP é um marcador inespecífico que eleva-se em estados inflamatórios de diversas causas e por isso a interpretação clínica dos valores de CRP para predição de risco cardiovascular deve ser cautelosa, sendo necessário excluir a possibilidade de inflamação de outra origem.⁷⁸ A associação de CRP à DCV refere-se primeiramente à sua capacidade de prever o desenvolvimento de fatores de risco para DCV tais como hipertensão,⁷⁹ obesidade⁸⁰ e diabetes.^{80,81} Além disso, estudos têm sugerido que a CRP pode contribuir diretamente para o estado pró-inflamatório, desempenhando papel direto no processo de lesão vascular.⁷⁷ A infiltração por monócitos é um evento precoce no processo aterogênico. Torzewski et al.⁸² demonstraram que a deposição de CRP na túnica íntima arterial precede o aparecimento de monócitos na lesão aterosclerótica por atuar como uma proteína quimiotática. Um receptor específico de CRP foi identificado nos monócitos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, e o bloqueio de tal receptor aboliu completamente a quimiotaxia induzida por CRP. Guo et al.⁸³ investigaram os efeitos da CRP em células endoteliais humanas *in vitro* e observaram que a CRP inibiu a proliferação celular, promoveu apoptose e aumentou a produção de MCP-1 no endotélio. Tais achados sugerem a ação aterogênica de CRP mediada por monócitos, no entanto para que tal proposição seja confirmada são necessários estudos que avaliem outros tipos de célula endotelial e por tempo prolongado.

Associada à CRP tem-se, também, a ativação do sistema complemento. Este consiste em diversos zimógenos que, após ativação, formam proteases ou compostos efetores que atuam no sistema imune promovendo uma série de respostas inflamatórias. Devido à sua capacidade em gerar inflamação, têm-se estudado a participação do sistema complemento na formação da placa aterosclerótica. Hage et al.⁸⁴, em estudo *in vivo*, constataram que a formação exagerada da camada íntima mediada pela CRP na lesão de artéria carótida de ratos associou-se com a diminuição de C3 circulante e aumento de C3 tecidual. No entanto, o sistema complemento funciona tanto como protetor quanto facilitador da lesão aterosclerótica, a depender da via de ativação. As vias clássica e da lectina podem ser protetoras contra aterosclerose pela remoção de células apoptóticas e debris celulares, ao contrário, a ativação da cascata complemento pela via alternativa pode ser responsável pela aceleração da aterogênese como resultado de efeitos pró-inflamatórios.⁸⁵

Além dos processos já citados, a CRP induz o estresse oxidativo e o fator tecidual pró-coagulante (FT).⁸⁶ Os mecanismos de lesão cardiovascular induzidas por ROS foram comentados em sessões anteriores. No que se refere ao FT, são proteínas transmembrana que ao formarem um complexo com o fator de coagulação VIIa iniciam processos que levam à produção de trombina e formação de coágulo.⁸⁷ O nível de expressão tecidual do FT está condicionado ao grau de vascularização do tecido; órgãos como cérebro e placenta têm alta expressão, enquanto fígado e timo possuem pouco FT. E o FT circulante corresponde à expressão de FT nas células sanguíneas (monócitos, macrófagos, granulócitos e plaquetas).⁸⁸ Percebendo que a lesão vascular e o estado inflamatório são condições que podem preceder a trombose, diversos estudos propuseram-se a investigar a relação entre CRP e FT, encontrando que a CRP promove a proliferação e expressão de FT em células endoteliais⁸⁹ e células da musculatura lisa dos vasos;^{89,90} e aumento da atividade de FT em macrófagos peritoneais.⁸⁶ Tais achados sugerem que a CRP, além da formação da placa aterosclerótica, contribui para a evolução da lesão vascular que culmina na geração de trombose, a qual pode levar à obstrução de vasos e isquemia miocárdica. Diversos outros fatores, tais como citocinas pró-inflamatórias, ICAM-1, angiotensina II, complemento C5a, dentre outros, são apontados como estimuladores do FT.⁸⁸ Em contrapartida, tem-se revelado a geração de inflamação estimulada por fatores de coagulação e fibrina, sendo assim, tem-se um ciclo: inflamação – coagulação – inflamação.

Além da CRP, o estado pró-inflamatório é caracterizado por nível elevado de citocinas, as quais desempenham funções chave no desenvolvimento da lesão aterosclerótica. A formação da placa de aterosclerose se dá pelo acúmulo de lipídeos na parede arterial juntamente com a infiltração de imunócitos, sendo os macrófagos as primeiras células inflamatórias a invadir a lesão.⁹¹ As citocinas são produzidas tanto pelas células inflamatórias (principalmente macrófagos) quanto por células vasculares e estimulam a geração de moléculas de adesão endotelial, proteases e outros mediadores que causam a aterosclerose. Inicialmente, as citocinas alteram a função endotelial. Em estágio mais avançado desestabilizam a placa aterosclerótica pela promoção de apoptose celular e degradação da matriz; e finalmente alteram as propriedades antitrombóticas das células endoteliais.⁹² As citocinas são produzidas em outros sítios, como no tecido adiposo visceral, no

entanto não está claro se as citocinas produzidas fora da parede arterial são capazes de contribuir para a lesão endotelial.

Estado pró-trombótico

O processo de geração de trombose ocorre em resposta à lesão da parede vascular, o que pode ocorrer devido ao rompimento da placa aterosclerótica. Após a lesão do vaso, as plaquetas aderem-se ao local da injúria e, ao mesmo tempo o FT fica exposto para ligar-se e ativar o fator de coagulação VII (FVII), a partir daí uma série de outros fatores são ativados, numa sequência de reações que se denomina cascata de coagulação, culminando na geração de trombina. Esta, por sua vez, é mediadora na conversão de fibrinogênio em fibrina e ativa o FXIII. O FXIII confere estabilidade ao coágulo ao tempo em que promove ligações cruzadas entre as moléculas de fibrina. Em oposição, como mecanismo endógeno de defesa, a plasmina tem ação fibrinolítica para prevenir a trombose vascular. Para atuar na quebra da fibrina é preciso que o ativador de plasminogênio (tPA) converta o plasminogênio, uma enzima inativa circulante, em plasmina.^{93,94} No entanto, existem fatores que inibem a ativação da plasmina, dentre os quais está o inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) que inibe o tPA.⁹⁵

O estado pró-trombótico caracteriza-se pelo aumento plasmático de PAI-1 e de fibrinogênio,¹⁰ ambos marcadores da trombose. O PAI-1 é produzido pelas células endoteliais, tecido adiposo, fígado e plaquetas,⁹⁵ no entanto não está claro o mecanismo que desencadeia tal produção. Sabe-se que fatores de crescimento como insulina, angiotensina II e TNF- α estimulam a transcrição gênica do PAI-1, assim como produtos metabólicos como triglicerídeos, ácidos graxos livres e glicose.⁹⁶ O fibrinogênio é uma glicoproteína solúvel produzida pelo fígado que regula a viscosidade plasmática e induz a agregação reversível de células vermelhas.⁹⁷ Ambos, PAI-1 e fibrinogênio, têm sido associados ao desenvolvimento de DCV.^{97,98,99} O mecanismo que liga tais marcadores à DCV pode ser explicado por suas funções na geração da trombose, como descrito no parágrafo anterior. O crescimento de um trombo no interior do vaso pode produzir uma obstrução mecânica ao fluxo sanguíneo, o que pode culminar em áreas de isquemia. A depender da região em que o trombo está localizado, pode-se ter como consequência infarto do miocárdio, AVE isquêmico ou doença vascular periférica.

Além disso, o PAI-1 é expresso em locais de lesão vascular e tem sido destacado seu papel na patogênese da aterosclerose. Pelo fato de bloquear a fibrinólise, acredita-se que deficiência de PAI-1 possa aumentar a atividade fibrinolítica e atenuar o crescimento da placa aterosclerótica. Em estudo com ratos geneticamente modificados para PAI-1 e apolipoproteína – E (apo-E), os animais com deficiência de apo-E e PAI-1 tiveram extensão da lesão aterosclerótica marcadamente menor na bifurcação da artéria carótida em comparação com os ratos com deficiência apenas de apo-E. No entanto, não houve diferença entre os animais quanto à lesão no arco aórtico, sugerindo que a proteção contra aterosclerose conferida pela deficiência de PAI-1 ocorre em locais de fluxo turbulento, provavelmente devido ao fato de o PAI-1 inibir a remoção de fibrina.¹⁰⁰ Resultados semelhantes foram encontrados por Zhu et al.¹⁰¹ que demonstraram que a formação de neointima após lesão vascular oxidativa foi significativamente menor em ratos com deficiência de PAI-1, confirmando o papel do PAI-1 para o desenvolvimento da aterosclerose.

Quanto à ação do PAI-1 no músculo cardíaco na modulação de fibrose após infarto do miocárdio, os dados são contraditórios. Utilizando o modelo de infarto do miocárdio por ligação de coronárias em ratos, Takeshita et al.¹⁰² encontraram indução de mRNA PAI-1 e antígeno de PAI-1 no plasma dos ratos após o IAM. Além disso, menor fibrose cardíaca pós-infarto foi encontrada em ratos com deficiência de PAI-1. Ao contrário, Moriwaki et al.¹⁰³ encontraram que a expressão exagerada de ativador de plasminogênio uroquinase (uPA) pelos macrófagos ou deficiência de PAI-1 são suficientes para causar acúmulo de macrófagos e fibrose cardíaca. Os autores sugerem dois possíveis mecanismos para explicar essa relação: uPA poderia ativar diretamente fibroblastos cardíacos ou causar toxicidade cardíaca com fibrose reativa secundária. Ao investigar as bases celulares e moleculares da fibrose cardíaca, Ghosh et al.¹⁰⁴ confirmaram que a deficiência de PAI-1 promove fibrose cardíaca. Sendo assim, são necessários mais estudos que esclareçam os mecanismos que associam tanto o excesso quanto a deficiência de PAI-1 à fibrose cardíaca.

No que se refere à ação do fibrinogênio, devido à sua capacidade de aumentar a agregação de células vermelhas e assim a viscosidade sanguínea, essa glicoproteína causa aumento da resistência vascular periférica (RVP), que depende do calibre do vaso e da viscosidade do sangue. Sendo assim, o fibrinogênio contribui

para o desenvolvimento de HAS por elevar a RVP. Além disso, o sangue mais viscoso causa maior atrito na parede vascular o que leva à ativação de células endoteliais e plaquetas.¹⁰⁵ As células endoteliais, por sua vez, contribuem para a expressão e/ou ativação de moléculas de adesão, como ICAM-1, reconhecida por estimular a produção de CRP e FT.^{77,88} Percebe-se aqui a ligação entre os estados pró-inflamatório e pró-trombótico.

CONCLUSÃO

Tanto estudos epidemiológicos quanto estudos experimentais comprovam a associação entre os componentes da SM e o desenvolvimento de DCV. Os distúrbios metabólicos produzem substâncias tais como citocinas, proteases, fatores de crescimento e hormônios que causam disfunção endotelial, sendo a aterosclerose a alteração primária que contribui para o desenvolvimento de doença vascular e progressão para complicações cardíacas. Além de favorecer a aterosclerose, os produtos da SM atuam em outros sistemas. A ação diretamente sobre o músculo cardíaco ainda é controversa, mas os achados sugerem que a angiotensina II é capaz de promover hipertrofia dos cardiomiócitos e que o PAI-1 atua na modulação da fibrose miocárdica. A insulina, em condição resistência à insulina, é capaz de elevar a pressão arterial por aumento da reabsorção renal de Na⁺ e por uma possível estimulação do sistema nervoso autônomo, o que seria mediado pela deficiência de óxido nítrico.

Na presente revisão foi realizada uma divisão meramente didática dos componentes da SM. No entanto, é possível observar que os mecanismos ativados pelos distúrbios metabólicos são interrelacionados, o que dificulta a realização de estudos controlados e o estabelecimento de relação de causa e consequência. Dessa forma, mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos fisiológicos e moleculares que levam o indivíduo portador de SM a desenvolver DCV.

REFERÊNCIAS

1. WHO - World Health Organization. What are cardiovascular diseases (CVDs)? Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control [internet]. Geneva: WHO, 2011, p. 2. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2012.

2. Yazdanyar A, Newman, AB. The Burden of Cardiovascular Disease in the Elderly: Morbidity, Mortality, and Costs. *Clin Geriatr Med* 2009; 25(4): 563–vii.
3. Tada N, Maruyama C, Koba S, Tanaka H, Birou S, Teramoto T, et al. Japanese dietary lifestyle and cardiovascular disease. *J atheroscle Thromb* 2011; 18: 723-34.
4. Dunn AL. The effectiveness of lifestyle physical activity interventions to reduce cardiovascular disease. *Am J Lifestyle Med* 2009; 3(1): 11S–18S.
5. Chow CK, Lock K, Teo K, Subramanian SV, McKee M, Yusuf S. Environmental and societal influences acting on cardiovascular risk factors and disease at a population level: a review. *Int J Epidemiol* 2009;38:1580–94.
6. Elder SJ, Lichtenstein AH, Pittas AG, Roberts SB, Fuss PJ, Greenberg AS, et al. Genetic and environmental influences on factors associated with cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *J Lipid Res* 2009; 50(9): 1917–26.
7. Yucel O, Karahan O, Zorlu A, Manduz S. Familial genetic risk factors in premature cardiovascular disease: a family study. *Mol Biol Rep* 2012; 39:6141– 47.
8. Reaven GM. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*1988;37:1595-1607.
9. WHO - World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. The metabolic syndrome. Geneva: 1999, p. 31-33.
10. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, Smith, Jr SC, Lenfant, C. Definition of Metabolic Syndrome Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109:433-438.
11. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. 2005, 366:159-62. Disponível em: <http://www.idocc.ca/documents/13_Definition_of_Metabolic_Syndrome.pdf>. Acesso em 28 mar. 2012.
12. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2005; 28:2289–2304.
13. SBCBM - Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica E Metabólica. Consenso bariátrico. São Paulo: SBCBM, 2006. 16 p.
14. Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Tokunaga K. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; Suppl 24: S101-16.
15. Jensen MD. Role of Body Fat Distribution and the Metabolic Complications of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Nov; 93(11):S57–S63.

16. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010; 11:11-18.
17. Casanueva FF, Moreno B, Rodríguez-Azaredo R, Massien C, Conthe P, Formiguera X, et al. Relationship of abdominal obesity with cardiovascular disease, diabetes and hyperlipidaemia in Spain. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 35-40.
18. Wildman RP, McGinn AP, Lin J, Wang D, Muntner P, Cohen HW. Cardiovascular Disease Risk of Abdominal Obesity versus Metabolic Abnormalities. *Obesity (Silver Spring)* 2011 April; 19(4): 853-60.
19. Harman-Boehm I, Bluher M, Redel H, Sion-Vardy N, Ovadia S, Avinoach E. Macrophage Infiltration into Omental *Versus* Subcutaneous Fat across Different Populations: Effect of Regional Adiposity and the Comorbidities of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jun; 92(6):2240-47.
20. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various White adipose tissue depots. *Acta Physiol* 2012; 1-15.
21. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Dig Dis Sci* 2009; 54:1847-56.
22. Rubin DA, McMurray R G, Harrell JS, Hackney AC, Thorpe DE, Haqq AM. The association between insulin resistance and cytokines in adolescents: the role of weight status and exercise. *Metabolism*. 2008 May; 57(5): 683-90.
23. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BLG, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 331-35.
24. Shimorura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996 Jul; 2(7): 800-3.
25. Tschoner A, Sturm W, Engl J, Kaser S, Laimer M, Laimer E, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 and visceral obesity during pronounced weight loss after bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 340-46.
26. Mantovani RF, Rios RA, Moura LCR, Oliveira JM, Carvalho FF, Cunha SB, et al. Childhood obesity: evidence of an association between plasminogen activator inhibitor-1 levels and visceral adiposity. *J Pediatr Endocr Met* 2011;24(5-6):361-67.
27. Boden G. Obesity and Free Fatty Acids. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 635-46.
28. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: The role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol* 2012; 1-7.
29. Pilz S, Scharnagl H, Tiran B, Seelhorst U, Wellnitz B, Boehm BO. Free Fatty Acids Are Independently Associated with all-Cause and Cardiovascular Mortality in

- Subjects with coronary Artery Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jul; 91(7): 2542-47.
30. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003 dec; 112(12): 1821-30.
 31. Kovacs P, Stumvoll M. Fatty acids and insulin resistance in muscle and liver. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(4):625-35.
 32. Berg G, Miksztowicz V, Schreier L. Metalloproteinases in metabolic syndrome. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 1731-39.
 33. Liu P, Sun M, Sader S. Matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006 feb; 22 Suppl B: 25-30.
 34. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Baxter BT. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest* 2002; 110:625–632.
 35. Siwik DA, Colucci WS. Regulation of Matrix Metalloproteinases by Cytokines and Reactive Oxygen/Nitrogen Species in the Myocardium. *Heart Fail Rev* 2004; 9:43-51.
 36. Sun M, Dawood F, Wen W, Chen M, Dixon I, Kirshenbaum LA, Liu PP. Excessive Tumor Necrosis Factor Activation After Infarction Contributes to Susceptibility of Myocardial Rupture and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2004 nov; 3221-28.
 37. Musunuru K. Atherogenic Dyslipidemia: Cardiovascular Risk and Dietary Intervention. *Lipids* 2010; 45:907-14.
 38. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43:1363-79.
 39. Rizzo M, Kotur-Stevuljevic J, Berneis K, Spinass G, Rini GB, Jelic-Ivanovic Z, et al. Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. *Transl Res* 2009; 153:217-23.
 40. Berneis K, Rizzo M, Spinass GA, Lorenzo G, Fede G, Pepe I, et al. The predictive role of atherogenic dyslipidemia in subjects with non-coronary atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2009; 406:36–40.
 41. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994; 106: 241-53.
 42. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002 nov; 347(20): 1557-65.

43. Liu J, Wang W, Wang M, Sun J, Liu J, Li Y, et al. Impact of diabetes, high triglycerides and low HDL cholesterol on risk for ischemic cardiovascular disease varies by LDL cholesterol level: A 15-year follow-up of the Chinese Multi-provincial Cohort Study. *Diab Res Clin Pract* 2012: 1-7.
44. Boullart ACI, Graaf J, Stalenhoef AF. Serum triglycerides and risk of cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta* 2012: 867–875.
45. Nordestgaard BG; Wootton R; Lewis B. Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:534-542.
46. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;116:1832-44.
47. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R, Forum F. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis* 2003; 168:195-211.
48. Liu L, Wen T, Zheng X, Yang D, Zhao S, Xu D. Remnant-like particles accelerate endothelial progenitor cells senescence and induce cellular dysfunction via an oxidative mechanism. *Atherosclerosis* 2009; 202:405-14.
49. Zheng X, Liu L. Remnant-like lipoprotein particles impair endothelial function: direct and indirect effects on nitric oxide synthase. *J Lipid Res* 2007; 48:1673-80.
50. Frohlich ED, Gonzalez A, Diez J. Hypertensive left ventricular hypertrophy risk: beyond adaptive cardiomyocytic hypertrophy. *J Hypertens* 2011; 29(1):17-26.
51. Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)—possible therapeutic perspectives. *J Am Soc Hypertens* 2011; 5(6):449-55.
52. Rueda JOV, Palomeque J, Mattiazzi A. Early apoptosis in different models of cardiac hypertrophy induced by high renin-angiotensin system activity involves CaMKII. *J Appl Physiol* 2012 apr.
53. Masuda T, Muto S, Fujisawa G, Iwazu Y, Kimura M, Kobayashi T. Heart angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy suppresses coronary angiogenesis and progresses diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012 mar; 302: H1871–H1883.
54. Savoia C, Burger D, Nishigaki N, Montezano A, Touyz RM. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. *Expert Rev Mol Med* 2011 mar; 13(11):1-25.
55. Cat AND, Touyz RM. A new look at the rennin-angiotensin system—Focusing on the vascular system. *Peptides* 2011; 32:2141–50.
56. Murphy BP, Stanton T, Dunn FG. Hyper tension and Myocardial Ischemia. *Med Clin N Am* 2009; 93:681-95.

57. Lapu-Bula R, Ofili E. From hypertension to heart failure: role of nitric oxide-mediated endothelial dysfunction and emerging insights from myocardial contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 2007 mar;99(6B):D7-D14.
58. Papademetriou V. From Hypertension to Heart Failure. *J Clin Hypertens* 2004 oct; 6(10)Suppl.2:14-17.
59. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens* 2008; 26(7):1477-85.
60. Dubow J, Fink ME. Impact of Hypertension on Stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13:298–305.
61. Smith SD, Eskey CJ. Hemorrhagic Stroke. *Radiol Clin N Am* 2011;49:27-45.
62. Meshkani R, Adeli K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2009; 42:1331-46.
63. Einarson TR, Machado M, Hemels MEH. Blood glucose and subsequent cardiovascular disease: update of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2011 Nov;27(11):2155-63.
64. Kawahito S, Kitahata H, Oshita H. Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2009 Sep; 15(33): 4137-42.
65. Zhang H, Dellsperger KC, Zhang C. The link between metabolic abnormalities and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: an update. *Basic Res Cardiol* 2012; 107:237-48.
66. Dikalov SI, Nazarewicz RR. Angiotensin II-induced production of mitochondrial ROS: Potential mechanisms and relevance for cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal* 2012 May. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/ars.2012.4604>>. Acesso em: 03 jun.2012.
67. Naudi A, Jove M, Ayala V, Cassanye A, Serrano J, Gonzalo H, et al. Cellular dysfunction in diabetes as maladaptive response to mitochondrial oxidative stress. *Exp Diabetes Res* 2011; 2012: 1-14.
68. Reis JS, Veloso CA, Mattos RT, Purish S, Nogueira-Machado JA. Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52(7): 1096-105.
69. Rask-Madsen C, Li Q, Freund B, Feather D, Abramov R, Wu I, et al. Loss of insulin signaling in vascular endothelial cells accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E null mice. *Cell Metabolism* 2010 may; 11:379–389.
70. Symons JD, McMillin SL, Riehle C, Tanner J, Palionyte M, Hillas E, et al. Contribution of insulin and Akt1 signaling to endothelial nitric oxide synthase in the regulation of endothelial function and blood pressure. *Circ Res* 2009; 104:1085-94.

71. Sartori C, Scherrer U. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation. *J Hypertens* 1999;17:1517-25.
72. Mozaffari MS, Roysommuti S, Wyss JM. Contribution of the Sympathetic Nervous System to Hypertensive Response to Insulin Excess in Spontaneously Hypertensive Rats *J Cardiovasc Pharmacol* 1996 apr;27(4):539-44.
73. Facchini FS, Stoohs RA, Reaven GM. Enhanced sympathetic nervous system activity: The linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia and heart failure. *Am J Hypertens* 1996; 9:1013-17.
74. Horita S, Seki G, Yamada H, Suzuki M, Koike K, Fujita T. Insulin resistance, obesity, hypertension, and renal sodium transport. *Int J Hypertens* 2011; 2011:1-8.
75. Zhang SL, Chen X, Hsieh TJ, Leclerc M, Henley N, Allidina A, et al. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells. *J Endocrinol* 2002, 172: 333-44.
76. Alexander RT, Grinstein S. Na⁺/H⁺ exchangers and the regulation of volume. *Acta Physiol* 2006; 187:159-67.
77. Li J, Fang C. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses* 2004; 62:499-506.
78. Dhingra R, Gona P, Nam B, D'Agostino RB, Wilson PWF, Benjamin EJ, et al. C-Reactive protein, inflammatory conditions, and cardiovascular disease risk. *Am J Med* 2007;120:1054-62.
79. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003 dec; 290(22):2945-51.
80. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22:1971-77.
81. Mitrović M, Ilić T, Stokić E, Paro JN, Naglić DT, Bajkin I, Ičin T. Influence of glucoregulation quality on C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α level in patients with diabetes type 1. *Vojnosanit Pregl* 2011;68(9):756-61.
82. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J. C-reactive protein in the arterial intima : role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-99.
83. Guo S, Meng S, Chen B, Liu J, Gao L, Wu Y. C-reactive protein can influence the proliferation, apoptosis, and monocyte chemoattractant protein-1 production of human umbilical vein endothelial cells. *Dna cell biol* 2011; 30(3):157-61.
84. Hage FG, Oparil S, Xing D, Chen Y, McCrory MA, Szalai AJ. C-reactive protein mediated vascular injury requires complement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 Jun;30(6):1189-95.

85. Speidl WS, Kastl SP, Huber K, Wojta J. Complement in atherosclerosis: friend or foe? *J Thromb Haemost* 2010;9: 428-40.
86. Devaraj S, Dasua MR, Singha U, Raob LVM, Jialala J. C-reactive protein stimulates superoxide anion release and tissue factor activity in vivo. *Atherosclerosis* 2009 Mar; 203(1): 67–74.
87. Butenas S, Krudysz-Amblo J. Decryption of tissue factor. *Thromb Res Supp* 2012;129:S18-S20.
88. Chu AJ. Tissue Factor, Blood Coagulation, and Beyond: An Overview. *Int J Inflamm* 2011; 2011:1-30.
89. Cirillo P, Golino P, Calabrò P, Cali G, Ragni M, De Rosa S, et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc Res* 2005;68:47-55.
90. Wu J, Stevenson MJ, Brown JM, Grunz EA, Strawn TL, Fay WP. C-reactive protein enhances tissue factor expression by vascular smooth muscle cells: mechanisms and In vivo significance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 feb;28:698-704.
91. Gui T, Shimokado A, Sun Y, Akasaka T, Muragaki Y. Diverse roles of macrophages in atherosclerosis: from inflammatory biology to biomarker discovery. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 1-14.
92. Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A. Recent Advances on the Role of Cytokines in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011 may; 31:969-79.
93. Ajjan RA, Ariëns RAS. Cardiovascular disease and heritability of the prothrombotic state. *Blood Rev* 2009;23:67-78.
94. Ajjan R, Grant PJ. Coagulation and atherothrombotic disease. *Atherosclerosis* 2006;186:240-59.
95. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:1879-83.
96. Lyon CJ, Hsueh WA. Effect of plasminogen activator inhibitor–1 in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2003;115(8A):62S–68S.
97. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Briasoulis A, Antoniadis C, Stefanadis C. Fibrinogen and cardiovascular disease: Genetics and biomarkers. *Blood Rev* 2011; 25:239-45.
98. Eby CS. Prothrombotic states in ischemic stroke. *Seminars in cerebrovascular diseases and stroke* 2002;2(2):91-101.
99. Asselbergs FW, Williams SM, Hebert PR, Coffey CS, Hillege HL, Navis G, et al. Gender-specific correlations of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator levels with cardiovascular disease-related traits. *J Thromb Haemost* 2007; 5:313–20.

100. Eitzman DT, Westrick RJ, Xu Z, Tyson J, Ginsburg D. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency protects against atherosclerosis progression in the mouse carotid artery. *Blood* 2000;96:4212-15.
101. Zhu Y, Farrehi PM, Fay WP. Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Enhances Neointima Formation After Oxidative Vascular Injury in Atherosclerosis-Prone Mice. *Circulation* 2001;103:3105-10.
102. Takeshita K, Hayashi M, Iino S, Kondo T, Inden Y, Iwase M. Increased expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiomyocytes contributes to cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Am J Pathol* 2004; 164:449-56.
103. Moriwaki H, Stempien-Otero A, Kremen M, Cozen AE, Dichek DA. Overexpression of Urokinase by Macrophages or Deficiency of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Causes Cardiac Fibrosis in Mice. *Circ Res* 2004;95:637-44.
104. Ghosh AK, Bradham WS, Gleaves LA, Taeye B, Murphy SB, Covington JW. Genetic deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 promotes cardiac fibrosis in aged mice : involvement of constitutive transforming growth factor- b signaling and endothelial-to-mesenchymal transition. *Circulation* 2010;122:1200-1209.
105. Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiol (Oxf)* 2010 jan; 198(1):1-13.

Artigo de resultados

MELO, LC; SILVA, MAM. Obesidade e síndrome metabólica: repercussões eletrocardiográficas e ecocardiográficas em indivíduos candidatos à cirurgia bariátrica.

Revista que será submetido: Arquivos brasileiros de cardiologia.

RESUMO

Fundamento: A obesidade tem sido associada ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos e doenças cardiovasculares, no entanto a descrição de um tipo de obesidade metabolicamente benigna colocou em questão se indivíduos obesos sem síndrome metabólica (SM) têm menor risco cardiovascular. **Objetivo:** Averiguar se há diferença na ocorrência de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas em indivíduos com e sem SM candidatos à cirurgia bariátrica. **Métodos:** Foi conduzido um estudo descritivo, de casos e de controles, que avaliou a ocorrência de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas em indivíduos obesos, com (casos) e sem (controles) SM, encaminhados para avaliação cardiológica pré-operatória de cirurgia bariátrica. **Resultados:** Foram avaliados 153 indivíduos, desses 20,9% não apresentavam SM. Nesta amostra a frequência de exames de ecocardiograma (ECO) e eletrocardiograma (ECG) alterados foi semelhante nos dois grupos (com e sem SM), com valores que não diferiram estatisticamente. Ao avaliar os componentes da SM individualmente, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) associou-se a alterações eletro e ecocardiográficas, observando-se em indivíduos com HAS risco 4,27 vezes maior de apresentar alterações no ECG e 3,32 vezes maior de apresentar alterações no ECO. **Conclusão:** A ausência de SM não reduziu o risco de alterações nos exames de ECG e ECO em pacientes obesos candidatos à cirurgia bariátrica, sendo necessária atenção adequada à saúde cardíaca de tais indivíduos.

Palavras-chave: Obesidade. Cirurgia bariátrica. Síndrome metabólica. Eletrocardiograma. Ecocardiograma.

ABSTRACT

Study basis: Obesity has been associated with the development of metabolic disorders and cardiovascular diseases, however the description of the metabolically benign obesity brought forward the question if obese individuals without metabolic syndrome (MS) could have lower cardiovascular risk. **Objectives:** Elucidate whether there are differences in the occurrence of electrocardiographic and echocardiographic changes in individuals with and without MS candidates for bariatric surgery. **Methods:** A descriptive study of cases and controls was conducted to evaluate the occurrence of electrocardiographic and echocardiographic changes in obese subjects with (cases) and without (controls) MS, referred for cardiac evaluation

preoperative bariatric surgery. **Results:** A total of 153 subjects were evaluated. 20.9% of those not present MS. In this sample the frequency of echocardiography (ECHO) and electrocardiography (ECG) changes was similar in both groups (with and without MS), with values statistically equal. Evaluating the metabolic syndrome components individually, hypertension was associated with changes in both examinations, observing in individuals with hypertension 4.27 times risk of presenting ECG changes and 3.32 times risk to present ECHO changes. **Conclusions:** The absence of MS in obese people did not reduce the risk of changes in ECG and ECHO tests in obese bariatric surgery candidates. This show us that it's necessary to have adequate attention to heart health of such individuals.

Keywords: Obesity. Bariatric surgery. Metabolic syndrome. Electrocardiography. Echocardiography.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas o número de pessoas obesas aumentou em todo o mundo, tomando proporções epidêmicas. De acordo com a Organização Mundial de Saúde,¹ a quantidade de obesos duplicou desde 1980 e, em 2008, mais de 1,4 bilhões de adultos eram obesos. Com o crescimento da obesidade houve aumento dos procedimentos cirúrgicos para redução de peso, as cirurgias bariátricas. Apenas no Brasil, em 2010 foram realizadas 60.000 cirurgias.²

A população candidata à cirurgia bariátrica é caracterizada pela presença de Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 40\text{kg/m}^2$ ou $\geq 35\text{kg/m}^2$ com comorbidades associadas.³ Esses indivíduos expostos à obesidade grave por tempo prolongado têm comprometimento de funções físicas básicas como a respiração e caminhada, além de alterações metabólicas que os tornam mais suscetíveis a doenças cardiovasculares, câncer, insuficiência renal, dentre outras doenças.⁴

Em 1988, com a descrição da Síndrome X, atualmente denominada Síndrome Metabólica (SM), a obesidade passou a associar-se a um conjunto de distúrbios metabólicos que são fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV).⁵ Hoje, seis distúrbios são reconhecidos como componentes da SM: obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, hipertensão arterial, resistência à insulina, estado pró-inflamatório e estado pró-trombótico.⁶

Embora os estudos demonstrem que os componentes da SM, individualmente, aumentam o risco de desenvolvimento de DCV, em 2008 Stefan et al.⁷ descreveram

a condição por eles denominada obesidade metabolicamente benigna (OMB), a qual corresponde a indivíduos obesos que não são resistentes à insulina e não desenvolveram aterosclerose.

Diante desse novo conceito e da identificação de obesos sem SM, estudos foram desenvolvidos com o intuito de investigar as repercussões cardiovasculares do excesso de gordura na ausência de SM. No entanto, os resultados são controversos quanto ao caráter benigno da obesidade para a função e estrutura cardíaca.^{8,9,10} Partindo desse contexto, o presente estudo teve como objetivo elucidar se há diferença na ocorrência de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas em indivíduos obesos com e sem SM candidatos à cirurgia bariátrica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, de casos e de controles, que avaliou a ocorrência de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas em indivíduos obesos, com (casos) e sem (controles) SM, encaminhados para avaliação cardiológica pré-operatória de cirurgia bariátrica. O estudo foi realizado no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, da Universidade Federal de Alagoas.

População do estudo

Naquele hospital os indivíduos obesos com indicação de tratamento cirúrgico da obesidade, ou seja, aqueles que possuem $IMC \geq 40\text{kg/m}^2$ ou $\geq 35\text{kg/m}^2$ com comorbidades associadas e que já passaram por tratamento clínico sem sucesso³ são encaminhados para avaliação cardiológica pré-operatória. A partir de novembro de 2004 foi instituída uma avaliação cardiológica sistematizada de tais pacientes, a qual contempla parâmetros clínicos, antropométricos, exames laboratoriais e cardiológicos (Anexo – A). Os resultados dessa avaliação vêm sendo utilizados para a construção de um banco de dados, que serviu como fonte de consulta para o presente estudo. Foram inclusos no estudo todos os pacientes que buscaram o serviço para avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica, os quais foram atendidos de forma consecutiva e o banco de dados alimentado prospectivamente. Nenhum paciente foi excluído.

Desenho do estudo

A partir da análise dos dados, cada paciente foi identificado como portador ou não de SM. Em seguida, os mesmos foram separados em dois grupos: obesos com SM e obesos sem SM. E em uma próxima análise, os pacientes de ambos os grupos foram avaliados quanto à presença ou ausência de alterações no ECG e/ou no ECO. Foi, então, feita a comparação entre os grupos quanto a ocorrência de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas. Finalmente, foi avaliada a frequência de tais alterações em relação a cada variável que compõe o critério diagnóstico de SM.

Diagnóstico de SM

Para o diagnóstico de SM foi adotado o critério do National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP – ATP III), conforme o anexo – B, por adequar-se melhor à rotina clínica das instituições de saúde brasileiras.⁶ Tal critério considera cinco variáveis a serem identificadas: obesidade abdominal por meio de circunferência da cintura (CC), triglicerídeos, HDL colesterol, pressão arterial sistêmica e glicemia de jejum. Como todos os indivíduos da amostra eram portadores de circunferência da cintura com valores acima do normal, considerou-se portador da SM aqueles que além da obesidade central possuíam dois ou mais fatores de risco para DCV. Aqueles que além da obesidade central apresentavam até um fator de risco para DCV compuseram o grupo sem SM.

Identificação das alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas

Os exames de ECG e ECO foram realizados na instituição onde o estudo foi desenvolvido como parte do protocolo de avaliação cardiológica pré-operatória. Os achados eletrocardiográficos e ecocardiográficos, associados aos dados clínicos são utilizados para liberação do paciente para a cirurgia ou para a contra-indicação da mesma e posterior complementação da investigação cardiovascular.¹¹

Nos exames de ECG foram avaliados: ritmo, frequência, eixo elétrico, duração e amplitude da onda P e do complexo QRS, duração do intervalo PR e análise da repolarização ventricular. Enquanto nos ECOs foram avaliados: dimensões das câmaras cardíacas, espessura das paredes, valvas cardíacas, fluxos valvares, função sistólica, função diastólica e pericárdio.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas como média \pm desvio padrão. A comparação dessas variáveis entre os grupos foi realizada por meio do teste t de Student para amostras independentes. A comparação da frequência de alterações no ECG e no ECO entre os grupos com e sem SM, e para cada variável do critério do NCEP-ATP III foi realizada pelo teste do Qui-quadrado. Para as variáveis que apresentaram diferença significativa ($p \leq 0,05$) foi calculado o Odds ratio com intervalo de confiança de 95%. O nível de significância considerado para os testes foi de 5%.

Aspectos éticos

O projeto inicial de avaliação cardiológica pré-operatória de obesos do Serviço de Cardiologia do HU/UFAL foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (CEP/UFAL) através do processo 009334/2005-11. A continuação do trabalho, sob a forma do presente estudo, foi aprovada pelo CEP/UFAL pelo processo 009147/2011-77, liberado em 26 de abril de 2012 (Anexo – C).

RESULTADOS

Características clínicas da amostra

Foram avaliados no presente estudo 153 indivíduos. As características demográficas e clínicas dos sujeitos da pesquisa estão expostas na Tabela 1, onde se pode observar que neste estudo de indivíduos obesos candidatos à cirurgia bariátrica, de nacionalidade brasileira, a prevalência de obesos sem SM foi de 20,9%. O gênero feminino predominou na amostra, mas não houve diferença na proporção de indivíduos dos gêneros masculino e feminino em ambos os grupos (obesos com SM e obesos sem SM). Quanto ao grau de obesidade, o qual foi avaliado pelo IMC e pela medida da circunferência da cintura, os dois grupos eram estatisticamente semelhantes. Como esperado, com exceção da CC, os indivíduos com SM apresentaram valores desfavoráveis das variáveis que avaliaram a SM quando comparados com o grupo sem SM ($P < 0,05$).

A frequência de indivíduos com 1, 2, 3, 4 ou 5 componentes da SM também está demonstrada na Tabela 1. No grupo de obesos sem SM não houve indivíduos

com valores anormais de triglicérides ou glicemia de jejum (Figura 1). No grupo com SM foram encontrados valores anormais de todos os componentes da SM.

Prevalência de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas nos obesos com e sem SM

As análises demonstraram que a presença de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas em indivíduos obesos independe da presença de SM (figura 2). Em nossa amostra, a frequência de exames de ECO alterados foi semelhante nos grupos com SM (44, 36,4%) e sem SM (11, 34,4%), com valores sem diferença estatística ($p = 0,835$). Quanto ao ECG, embora numericamente o grupo com SM tenha apresentado mais alterações (44, 36,4%) em comparação com o grupo sem SM (5, 15,6%), essa diferença não apresentou significância estatística ($p = 0,059$).

O eletrocardiograma foi considerado normal em 104 (68%) pacientes.¹¹ Anormalidades inespecíficas foram identificadas em 45 (29%) pacientes, representadas por alteração discreta e difusa da repolarização ventricular em 18 (12%), distúrbios da condução intraventricular do estímulo em 10 (6,5%), amputação da onda R na parede ântero-septal em 9 (6%), desvio do eixo elétrico para a esquerda em 5 (3%), extrassistole ventricular isolada em 2 (1%) e extrassistole supraventricular isolada em 1 (0,5%). Fibrilação atrial em 2 pacientes (1,5%) e sobrecarga ventricular esquerda em 2 pacientes (1,5%) foram as anormalidades diagnósticas identificadas nessa amostra.¹¹

O Ecocardiograma foi considerado normal em 98 (64%) pacientes.¹¹ Disfunção diastólica grau I isolada foi identificada em 24 (16%) pacientes. Hipertrofia ventricular esquerda discreta (isolada ou associada à disfunção diastólica grau I e/ou ao aumento de câmaras esquerdas) foi identificada em 14 (9%) indivíduos, aumento do ventrículo esquerdo (isolado ou associado ao aumento do átrio esquerdo) em 12 (8%), disfunção sistólica em 3 (2%) e aumento isolado do átrio esquerdo em 2 (1%).¹¹

Associação dos componentes da SM à prevalência de alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas

Quando avaliadas individualmente, algumas variáveis que compõem a SM demonstraram associação com a presença de alterações no ECG (tabela 2) e/ou no

ECO (tabela 3). A hipertensão arterial sistêmica (HAS) associou-se a alterações em ambos os exames complementares, observando-se em indivíduos com HAS 4,27 vezes o risco apresentar alteração no ECG e 3,32 vezes de apresentar alteração no ECO. Por outro lado, para a presente amostra, o baixo HDL demonstrou ser um fator protetor para a presença de alteração ecocardiográfica, de forma que os indivíduos com baixo HDL apresentaram 0,34 vezes o risco de desenvolver alterações do ECO. As demais variáveis não se configuraram como fator de risco ou fator protetor para a função e estrutura cardíaca.

DISCUSSÃO

O presente estudo contou com uma amostra homogênea no que se refere ao grau de obesidade dos sujeitos. Isso afasta uma possível variável de confundimento, considerando que os grupos com e sem SM não diferiram estatisticamente quanto aos valores de IMC e CC. Quanto às demais variáveis da SM a média desfavorável apresentada pelo grupo com SM em comparação com o grupo sem SM comprova a diferença do perfil metabólico de ambos os grupos, algo que demonstra a adequação da amostra para responder ao questionamento proposto por este estudo.

Em nossa amostra, o grupo com SM teve média de idade maior do que o grupo sem SM. A idade é reconhecidamente um fator de risco para DCV, sendo associada a modificações da estrutura e função do coração, mesmo em pessoas saudáveis.¹² No entanto, no presente estudo a idade não apresentou associação com as alterações do ECG e ECO. Alguns fatores podem ter contribuído para esse resultado: (1) a amostra é jovem, com média de idade de ambos os grupos abaixo de 40 anos de idade e (2) a diferença entre as médias foi de 4 anos, o que representaria pouca diferença dentro dessa faixa etária, apesar da diferença estatística.

A constatação de que obesos sem SM apresentam risco de alterações cardíacas semelhante a obesos com SM corrobora com os achados de Park et al.,⁹ que contestaram o caráter benigno da OMB para o sistema cardiovascular. Em seu estudo foi demonstrado que indivíduos obesos ou com sobrepeso com perfil metabólico saudável apresentam modificações subclínicas da função e estrutura cardíaca, identificadas no ECO, que diferem significativamente de indivíduos eutróficos.

Estudos anteriores que destacaram um menor risco cardiovascular para indivíduos com OMB não avaliaram diretamente a estrutura e/ou função cardíaca. Marini et al.⁸ ao avaliar a espessura da artéria carótida constatou que mulheres obesas mas metabolicamente saudáveis têm risco cardiovascular intermediário entre aquelas eutróficas e obesas resistentes à insulina. Resultado semelhante foi apresentado por Stefan et al.⁷ que ao descreverem a OMB demonstraram que indivíduos obesos sensíveis à insulina possuem menor risco cardiovascular com base na avaliação da espessura da artéria carótida. É importante destacar, ainda, que tais estudos consideraram como saúde metabólica apenas sensibilidade à insulina. Ainda assim, Park et al.⁹ obtiveram resultados semelhantes ao categorizar sua amostra com base no critério NCEP ATP-III de SM, onde indivíduos obesos e com sobrepeso sem SM apresentaram estrutura vascular semelhante a pessoas saudáveis. Tais achados sugerem que a ausência de SM em indivíduos obesos seja um fator protetor para a estrutura vascular, mas não está associada a menor risco de alterações cardíacas.

Por abordar uma população obesa candidata à cirurgia bariátrica, infere-se que os sujeitos do presente estudo eram portadores de obesidade há muitos anos, portanto estiveram longamente exposto aos efeitos prejudiciais do excesso de gordura para a função cardíaca. A obesidade tem sido descrita como uma patologia inflamatória, sendo o tecido adiposo um órgão endócrino capaz de produzir citocinas,¹³ aumentar os níveis plasmáticos de metaloproteinases de matriz¹⁴ e ácidos graxos livres,¹⁵ além de induzir outros fatores de risco para doença cardiovascular como resistência à insulina,¹⁶ estado pró-trombótico¹⁷ e hipertensão.¹⁸ Desse modo, percebe-se que a obesidade apresentada por todos os indivíduos da amostra é um importante fator de risco para a ocorrência de alterações cardíacas, como demonstrado na avaliação de uma coorte de 10 anos em que o aumento do IMC e CC foram associados com a elevação linear do risco de desenvolvimento de hipertrofia do ventrículo esquerdo.¹⁸ Ainda mais, em revisão conduzida por Fraley et al.¹⁹ ficou claro que a obesidade, em especial a obesidade mórbida, associa-se a grande variedade de anormalidades eletrocardiográficas.

Por outro lado, embora todos os componentes da SM sejam fatores de risco para doenças cardiovasculares, no presente estudo a quantidade de fatores de risco apresentada pelos indivíduos não foi determinante para a presença de alterações eletro e/ou ecocardiográficas. Ao contrário, o estudo de St-Pierre et al.¹⁰ identificou

risco elevado de desenvolver doença cardíaca isquêmica em homens obesos que possuíam mais de 2 componentes da SM quando comparados àqueles que possuíam menos que três fatores de risco. No entanto, os autores não identificaram quais fatores de risco foram mais prevalentes ou quais deles condicionariam o desenvolvimento de doença cardíaca isquêmica. O fato de o critério diagnóstico da SM ser composto por 5 variáveis possibilita diversas combinações e, por conseguinte, diversos perfis metabólicos, o que dificulta a comparação dos achados de populações diferentes no que se refere ao risco condicionado pelo número de fatores de risco apresentados.

No presente estudo, quando avaliada a associação dos fatores que compõem a SM com a prevalência de alterações no ECG e/ou no ECO foi encontrado que a HAS aumenta o risco de obesos candidatos à cirurgia bariátrica apresentarem anormalidades em ambos os exames diagnósticos. Este resultado é compatível com estudos anteriores nos quais foi comprovado que a HAS é uma doença capaz de desencadear processos fisiopatológicos que culminam em disfunções cardíacas. A revisão de Cuspidi et al.²⁰ mostrou que hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), diagnosticada por ECG, é um achado frequente na população hipertensa. Também através de revisões, Tocci et al.²¹ e Murphy et al.²² demonstraram a associação da hipertensão à insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio.

O maior risco de ocorrência de alterações no ECG e ECO associado à HAS pode ser compreendido à luz das modificações fisiopatológicas resultantes de tal condição. A elevação crônica da pressão arterial configura o aumento da pós-carga cardíaca, dessa forma o coração precisa desenvolver maior força contrátil para manter o débito cardíaco e para tanto o miocárdio sofre uma série de adaptações que culminam na HVE.²³ Esta reduz a capacidade de distensão ventricular na diástole o que resulta em disfunção diastólica e, em casos mais graves, progride para insuficiência cardíaca.^{22,24} Tal hipertrofia patológica caracteriza-se por proliferação capilar insuficiente em comparação com o crescimento dos miócitos e tecido conectivo extracelular, algo que torna o músculo cardíaco mais suscetível a isquemia.²⁵ Além disso, evidências sugerem que substâncias secretadas por componentes cardiovasculares em resposta à sobrecarga de volume e pressão, direta ou indiretamente, contribuem para modificações da estrutura e função cardíaca.^{22,25,26,27}

Inesperadamente, em nosso estudo a presença de baixo nível plasmático de HDL esteve associada a menor risco de apresentar alterações no ECO. Embora ao longo dos últimos anos estudos epidemiológicos tenham demonstrado que níveis elevados de HDL atuam como um fator protetor para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares,²⁸ estudos mais recentes têm contestado esse conceito. Parish et al.²⁹ não conseguiram estabelecer relação causal, positiva ou negativa, entre número de partículas de HDL e eventos cardiovasculares. Por meio do método de randomização mendeliana, método desenvolvido para inferir a causalidade de doenças por variações genéticas, Voight et al.³⁰ concluíram que os mecanismos genéticos que elevam o HDL plasmático não necessariamente diminuem o risco de infarto do miocárdio. Diante dessas novas perspectivas sobre a relação entre HDL e risco cardiovascular, são necessários mais estudos que venham esclarecer essa possível associação. Além disso, mais uma vez é preciso atentar para o fato de que ao avaliar indivíduos com SM, a estimativa de risco de uma das variáveis individualmente pode estar mascarada por uma variável de confundimento devido às diversas combinações possíveis dos fatores de risco do critério diagnóstico de SM.

É interessante observar que os fatores de risco que tiveram associação com as alterações cardíacas foram exatamente os mesmos que estiveram presentes no grupo sem SM (figura 1) e que tiveram maior prevalência no grupo com SM. Isso pode explicar a igualdade na frequência de alterações no ECO e no ECG quando os dois grupos foram comparados.

Este trabalho apresentou limitações metodológicas que podem ser consideradas no desenvolvimento de estudos posteriores. A ausência de um grupo controle composto por indivíduos eutróficos impossibilitou o estabelecimento de relação causal entre a SM e as alterações cardíacas. Além disso, foi avaliada uma amostra jovem e tendo em vista que as doenças cardíacas desenvolvem-se progressivamente, é possível que em indivíduos mais velhos os efeitos deletérios da obesidade e da SM sejam mais prevalentes.

CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo sugerem que a SM diagnosticada pelo critério do NCEP ATP-III não possui associação com a ocorrência de alterações cardíacas, avaliadas por exames de ECG e ECO, em indivíduos obesos candidatos à cirurgia bariátrica. Desse modo, a ausência de SM nessa população não deve ser

interpretada como menor risco para doença cardíaca. Sendo assim, pessoas acometidas por obesidade mórbida independente da presença de SM devem receber adequada atenção quanto à saúde cardiovascular. Além disso, dentre as variáveis que compõem o critério NCEP ATP-III, foi observado que a presença de HAS aumenta o risco de ocorrência de distúrbios da função e da estrutura cardíaca.

Esses achados são compatíveis com estudos atuais sobre o tema em que o conceito de OMB tem sido contestado. No entanto, mais estudos são necessário para investigar as repercussões cardíacas dos distúrbios metabólicos de forma individual, bem como, de sua interação na presença de SM.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [homepage na internet]. Obesity and Overweight [citado 2012 novembro 12]. Factsheet nº311, 2012 may. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>
2. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica [homepage na internet]. Número de cirurgias bariátricas realizadas no Brasil [citado 2012 novembro 12]. Disponível em: <<http://www.sbc.org.br/imprensa.asp?menu=3>>
3. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica [homepage na internet]. Consenso bariátrico [citado 2012 novembro 12]. 2006; 16 p. Disponível em: <http://www.sbc.org.br/arquivos/download/consenso_bariatrico.pdf>
4. Poirier P, Cornier M, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1683-1701.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*1988;37:1595-1607.
6. Grundy S, Brewer B, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-438.
7. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig, K et al. Identification and Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1609-16.
8. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, et al. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy non obese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes care*. 2007;30(8):2145-7.

9. Park J, Kimb SH, Choc G, Baikd I, Kime NH, Limf HE, et al. Obesity phenotype and cardiovascular changes. *J Hypertens*. 2011; 29(9):1765-72.
10. St-Pierre AC, Cantin B, Mauriège P, Bergeron J, Dagenais GR, Després J, et al. Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ* 2005;172(10):1301-5.
11. Gualandro DM, Yu PC, Calderaro D, Marques AC, Pinho C, Caramelli B, et al. II Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(3 supl.1): 1-68.
12. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: The aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003;107:346-54.
13. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various White adipose tissue depots. *Acta Physiol* 2012; 1-15.
14. Berg G, Miksztowicz V, Schreier L. Metalloproteinases in metabolic syndrome. *Clin Chim Acta* 2011;412:1731-39.
15. Boden G. Obesity and Free Fatty Acids. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:635-46.
16. Rubin DA, McMurray R G, Harrell JS, Hackney AC, Thorpe DE, Haqq AM. The association between insulin resistance and cytokines in adolescents: the role of weight status and exercise. *Metabolism*. 2008 May;57(5):683-90.
17. Mantovani RF, Rios RA, Moura LCR, Oliveira JM, Carvalho FF, Cunha SB, et al. Childhood obesity: evidence of an association between plasminogen activator inhibitor-1 levels and visceral adiposity. *J Pediatr Endocr Met* 2011;24(5-6):361-67.
18. Bombelli M, Facchetti R, Sega R, Carugo S, Fodri D, Brambilla G, et al. Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage. *Hypertension* 2011;58:1029-35.
19. Fraley MA, Birchem JA, Senkottaiyan N, Alpert MA. Obesity and the electrocardiogram. *Obes Rev* 2005;6:275–81.
20. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Negria F, Grassia G, Mancia G. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review. *J Hypertens* 2012;30:2066–73.
21. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens* 2008; 26(7):1477-85.
22. Murphy BP, Stanton T, Dunn FG. Hyper tension and Myocardial Ischemia. *Med Clin N Am* 2009; 93:681-95.

23. Frohlich ED, Gonzalez A, Diez J. Hypertensive left ventricular hypertrophy risk: beyond adaptive cardiomyocytic hypertrophy. *J Hypertens* 2011; 29(1):17-26.
24. Papademetriou V. From Hypertension to Heart Failure. *J Clin Hypertens* 2004 oct; 6(10)Suppl.2:14-17.
25. Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)—possible therapeutic perspectives. *J Am Soc Hypertens* 2011; 5(6):449-55.
26. Savoia C, Burger D, Nishigaki N, Montezano A, Touyz RM. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. *Expert Rev Mol Med* 2011 mar; 13(11):1-25.
27. Lapu-Bula R, Ofili E. From hypertension to heart failure: role of nitric oxide-mediated endothelial dysfunction and emerging insights from myocardial contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 2007 mar;99(6B):D7-D14.
28. Cooney MT, Dudina A, Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–16.
29. Parish S, Offer A, Clarke R, Hopewell JC, Hill MR, Otvos JD, et al. Lipids and lipoproteins and risk of different vascular events in the MRC/BHF heart protection study. *Circulation* 2012;125:2469-78.
30. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M,R, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380(9841):572–80.

TABELAS

Tabela 1. Características clínicas dos indivíduos de acordo com a presença ou ausência de síndrome metabólica.

Variáveis	Obesos com SM (n=121)	Obesos sem SM (n=32)	P
Gênero feminino [n(%)]	101(83,5%)	29(90,6%)	0,42 [‡]
Gênero masculino[n(%)]	20 (16,5%)	3 (9,4%)	
Idade (anos)	39,23±9,2	35,03±7,7*	<0,05
IMC (Kg/m ²)	48,2±8,1	46,7±4,7	0,79
Circunferência de cintura (cm)	131,7±15,8	130,2±14,4	0,95
HDL colesterol (mg/dl)	41,1±9,6	44,6±8,8*	<0,05
Triglicerídeos (mg/dl)	186,6±110,9	106,2±28,8 [†]	<0,001
Glicemia de jejum (mg/dl)	103,5±30,2	85,59±9,2 [†]	<0,001
PA sistólica (mmHg)	136,6±16,6	124,2±19,9 [†]	<0,001
PA diastólica (mmHg)	88,61±11,9	80,2±12,5 [†]	<0,001
Nº de componentes da SM	3 = 56(36,6%)	1 = 3(2,0%)	
[n(%)]	4 = 41(26,8%)	2 = 29(19,0%)	
	5 = 24(15,7%)		

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou número(%). SM, síndrome metabólica; IMC, índice de massa corpórea; HDL, proteína de alta densidade; PA, pressão arterial. *p<0,05 em relação ao grupo com SM. [†]p<0,001 em relação ao grupo com SM. [‡]p referente à proporção de indivíduos do gênero masculino e feminino nos dois grupos.

Tabela 2. Frequência de alterações eletrocardiográficas na presença e ausência dos componentes da SM.

Variáveis		Alteração eletrocardiográfica		OR (IC 95%)	P*
		Sim (n=49)	Não (n=104)		
HAS	Sim	44	70	4,27 (1,55 – 11,7)	<0,01
	Não	5	34		
TG elevado	Sim	25	53		0,99
	Não	24	51		
Baixo HDL	Sim	39	86		0,64
	Não	10	18		
Hiperglicemia	Sim	15	29		0,72
	Não	34	75		

Dados apresentados como número de indivíduos. HAS, hipertensão arterial sistêmica; TG, triglicerídeos; HDL, lipoproteína de alta densidade; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança. *p-valor referente ao teste de qui-quadrado.

Tabela 3. Frequência de alterações ecocardiográficas na presença e ausência dos componentes da SM.

Variáveis		Alteração ecocardiográfica		OR (IC 95%)	P*
		Sim (n=55)	Não (n=98)		
HAS	Sim	48	66	3,32 (1,35 – 8,16)	<0,01
	Não	7	32		
TG elevado	Sim	28	50		0,98
	Não	27	48		
Baixo HDL	Sim	39	86	0,34 (0,14 – 0,78)	<0,05
	Não	16	12		
Hiperglicemia	Sim	15	29		0,76
	Não	40	69		

Dados apresentados como número de indivíduos. HAS, hipertensão arterial sistêmica; TG, triglicerídeos; HDL, lipoproteína de alta densidade; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança. *p-valor referente ao teste de qui-quadrado.

FIGURAS

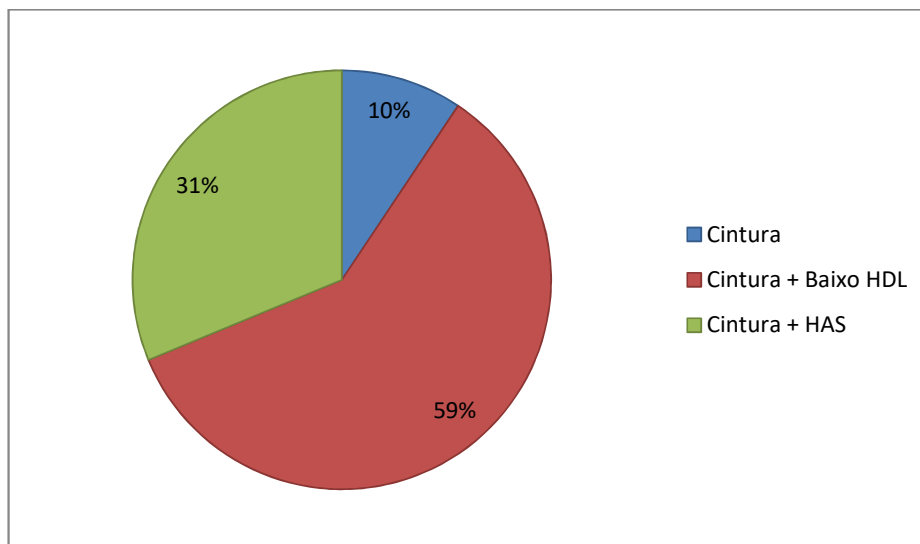


Figura 1. Distúrbios apresentados pelos indivíduos obesos sem SM. HDL: lipoproteína de alta densidade; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

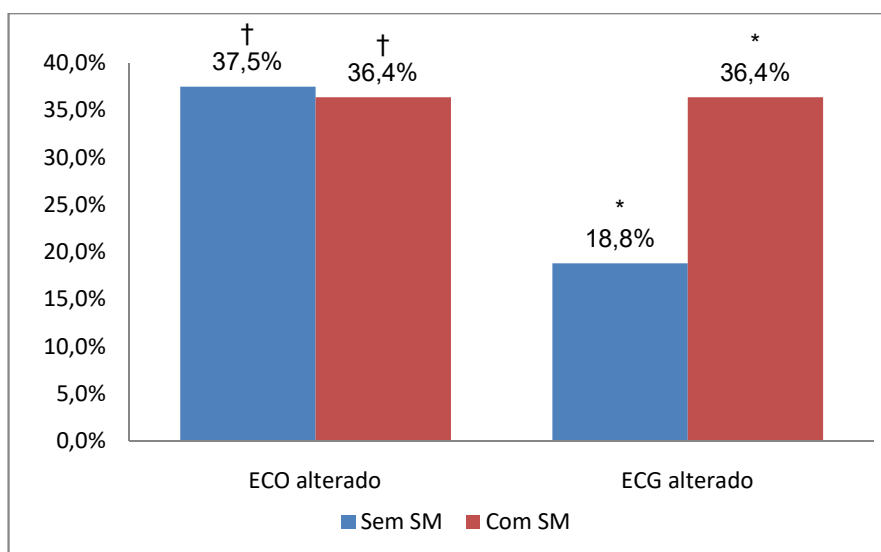


Figura 2. Frequência de ecocardiogramas e eletrocardiogramas alterados nos grupos sem e com síndrome metabólica. ECO: ecocardiograma; ECG: eletrocardiograma; SM: síndrome metabólica. † referente à comparação da prevalência de exames de ECO alterados entre os grupos com e sem SM ($p = 0,835$). * referente à comparação da prevalência de exames de ECG alterados entre os grupos com e sem SM ($p = 0,059$).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da busca de mecanismos fisiopatológicos que ligam a SM ao desenvolvimento de DCV, a presente dissertação comprovou que cada um dos componentes da SM representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de DCV. Os resultados do artigo de revisão demonstraram que a aterosclerose é a principal alteração que intermedeia a ocorrência das DCV a partir de alterações metabólicas. Mas, também revelou que a ação de substâncias tais como angiotensina-II, PAI-1 e insulina, em condição de resistência à insulina, podem provocar disfunções diretamente no músculo cardíaco, embora esses achados sejam mais restritos.

Os resultados do artigo original sugerem que a presença de SM em obesos eleitos para a cirurgia bariátrica não altera a prevalência de alterações cardíacas diagnosticadas pelo ECG e ECO. Isso contrapõe o conceito de OMB, pois os indivíduos obesos sem SM, identificados pelo critério do NCEP ATP-III, tiveram a mesma prevalência de alterações cardíacas que os portadores da síndrome.

Tais achados corroboram com os resultados do artigo de revisão, pois os indivíduos obesos mesmo sem SM apresentam até dois componentes da síndrome, sendo assim expostos aos efeitos deletérios de tais distúrbios metabólicos para o sistema cardiovascular. Dessa forma, os resultados dessa dissertação em conjunto mostraram a necessidade de atenção especial à saúde cardíaca dos indivíduos obesos candidatos à cirurgia bariátrica independente da presença de SM.

O fato de os mecanismos que ligam a obesidade, bem como os demais componentes da SM, à DCV não estarem completamente esclarecidos mostra a necessidade de mais estudos controlados que possam estabelecer relação causa/efeito e as vias fisiopatológicas que ligam a SM às DCV. Assim, será possível uma assistência terapêutica mais eficaz para os pacientes obesos e/ou portadores de SM.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO GERAL E DAS CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. REAVEN, G.M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v.37, p. 1595-1607, dez.1988.
2. GRUNDY, S.M.; BREWER, H.B.; CLEEMAN J.I.; SMITH, S.C.; LENFANT, C. Definition of Metabolic Syndrome Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. **Circulation**, v.109, p.433-438, 2004.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication**. Geneva: WHO,1999, 59 p.
4. ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. **The Lancet**, v.366, p. 159-162, set.2005. Disponível em: <http://www.idocc.ca/documents/13_Definition_of_Metabolic_Syndrome.pdf>. Acesso em 28 mar. 2012.
5. ALBERTI, K.G.M.M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome : A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v.120, p. 1640-1645, 2009.
6. GUH,D.P.; ZHANG,W.; BANSBACK,N.; AMARSI,Z.; BIRMINGHAM, C.L.;ANIS, A.H. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v.88, n. 9, 2009. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/88>>. Acesso em: 06 ago. 2011.
7. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA. **Consenso bariátrico**. São Paulo: SBCBM, 2006. 16 p.
8. STEFAN, N. et al. Identification and Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n.15, p. 1609-1616, 2008.
9. MARINI, M.A. et al. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy non obese women and obese insulin-resistant women. **Diabetes care**, v. 30, n. 8, p. 2145 – 2147, 2007.
10. PARK, J. et al. Obesity phenotype and cardiovascular changes. **Journal of Hypertension**. 29, n.9, p.1765 – 1772, 2011.
11. ST-PIERRE, A.C. et al. Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. **Canadian Medical Association Journal**, v.172, n. 10, p. 1301 – 1305, 2005.

REFERÊNCIAS DO ARTIGO DE REVISÃO

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **What are cardiovascular diseases (CVDs)? Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control.** Geneva, 2011. 164p.
2. YAZDANYAR, A.; NEWMAN, A.B. The Burden of Cardiovascular Disease in the Elderly: Morbidity, Mortality, and Costs. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 25, n. 4, p. 563–567, nov. 2009.
3. TADA, N. et al. Japanese dietary lifestyle and cardiovascular disease. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, v. 18, n. 9, p. 723-734, 2011.
4. DUNN, A.L. The effectiveness of lifestyle physical activity interventions to reduce cardiovascular disease. **American Journal of Lifestyle Medicine**, v. 3, n. 1, p. 11S–18S, 2009.
5. CHOW, C.K. et al. Environmental and societal influences acting on cardiovascular risk factors and disease at a population level: a review. **International Journal of Epidemiology**, v. 38, p. 1580-1594, 2009.
6. Elder, S.J. et al. Genetic and environmental influences on factors associated with cardiovascular disease and the metabolic syndrome. **Journal of Lipid Research**, v. 50, n. 9, p. 1917–1926, 2009.
7. Yucel, O. et al. Familial genetic risk factors in premature cardiovascular disease: a family study. **Molecular Biology Reports**, v. 39, p. 6141– 6147, 2012.
8. Reaven GM. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*1988;37:1595-1607.
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. The metabolic syndrome.** Geneva, 1999, 66p.
10. GRUNDY, S.M. et al. Definition of Metabolic Syndrome Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. **Circulation**, v.109, p. 433-438, 2004.
11. ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. **The Lancet**, v. 366, p. 159-162, 2005. Disponível em: <http://www.idocc.ca/documents/13_Definition_of_Metabolic_Syndrome.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2012.
12. KAHN, R. et al. The Metabolic Syndrome: Time for a critical appraisal. **Diabetes Care**, v. 28, p. 2289–2304, 2005.
13. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA. **Consenso bariátrico.** São Paulo, 2006, 16 p.
14. MATSUZAWA, Y. et al. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Suppl 24, p. S101-116, 1994.

15. JENSEN, M.D. Role of Body Fat Distribution and the Metabolic Complications of Obesity. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 93, n. 11, p. S57–S63, nov. 2008.
16. IBRAHIM, M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. **Obesity Reviews**, v.11, p. 11-18.
17. CASANUEVA, F.F. et al. Relationship of abdominal obesity with cardiovascular disease, diabetes and hyperlipidaemia in Spain. **Clinical Endocrinology**, v.73, p.35-40, 2010.
18. WILDMAN, R.P. et al. Cardiovascular Disease Risk of Abdominal Obesity versus Metabolic Abnormalities. **Obesity (Silver Spring)**, v.19, n. 4, p. 853-860, abr. 2011.
19. HARMAN-BOEHM, I. et al. Macrophage Infiltration into Omental *Versus* Subcutaneous Fat across Different Populations: Effect of Regional Adiposity and the Comorbidities of Obesity. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 92, n. 6, p. 2240-2247, jun. 2007.
20. WRONSKA, A.; KMIEC, Z. Structural and biochemical characteristics of various White adipose tissue depots. **Acta Physiologica**, p. 1-15, 2012.
21. WOZNIAK, S.E. et al. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. **Digestive Diseases and Sciences**, v.54, p. 1847-1856, 2009.
22. RUBIN, D.A. et al. The association between insulin resistance and cytokines in adolescents: the role of weight status and exercise. **Metabolism**, v. 57, n.5, p. 683-690, mai. 2008.
23. SILHA, J.V. et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. **European Journal of Endocrinology**, v.149, p.331-335, 2003.
24. SHIMORURA, I. et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease en obesity. **Nature Medicine**, v.2, n. 7, p. 800-803, jul. 1996.
25. TSCHONER, A. et al. Plasminogen activator inhibitor 1 and visceral obesity during pronounced weight loss after bariatric surgery. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease**, v.22, p. 340-346, 2012.
26. MANTOVANI, R.F. et al. Childhood obesity: evidence of an association between plasminogen activator inhibitor-1 levels and visceral adiposity. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.24, n. 5-6, p. 361-367, 2011.
27. BODEN, G. Obesity and Free Fatty Acids. **Endocrinology Metabolism Clinics of North America**, v.37, p.635-646, 2008.

28. CAPURSO, C.; CAPURSO, A. From excess adiposity to insulin resistance: The role of free fatty acids. **Vascular Pharmacology**, p.1-7, 2012.
29. PILZ, S. et al. Free Fatty Acids Are Independently Associated with all-Cause and Cardiovascular Mortality in Subjects with coronary Artery Disease. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.91, n. 7, p. 2542-2547, jul. 2006.
30. XU, H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, v.112, n.12, p. 1821-1830, dez. 2003.
31. KOVACS, P.; STUMVOLL, M. Fatty acids and insulin resistance in muscle and liver. **Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism**, v.19, n. 4, p. 625-635, 2005.
32. BERG, G.; MIKSZTOWICZ, V.; SCHREIER, L. Metalloproteinases in metabolic syndrome. **Clinica Chimica Acta**, v. 412, p. 1731-1739, 2011.
33. LIU, P.; SUN, M.; SADER, S. Matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 22 Suppl B, p.25-30, 2006.
34. LONGO, G.M. et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. **The Journal of Clinical Investigation**, v.110, p. 625-632, 2002.
35. SIWIK, D.A.; COLUCCI, W.S. Regulation of Matrix Metalloproteinases by Cytokines and Reactive Oxygen/Nitrogen Species in the Myocardium. **Heart Failure Review**, v.9, p. 43-51, 2004.
36. SUN, M. et al. Excessive Tumor Necrosis Factor Activation After Infarction Contributes to Susceptibility of Myocardial Rupture and Left Ventricular Dysfunction. **Circulation**, v.110, p. 3221-3228, nov. 2004.
37. MUSUNURU, K. Atherogenic Dyslipidemia: Cardiovascular Risk and Dietary Intervention. **Lipids**, v. 45, p. 907-914, 2010.
38. BERNEIS, K.K.; KRAUSS, R.M. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. **Journal of Lipid Research**, v. 43, p. 1363-1379, 2002.
39. RIZZO, M. et al. Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. **Translational Research**, v.153, p. 217-223, 2009.
40. BERNEIS, K. et al. The predictive role of atherogenic dyslipidemia in subjects with non-coronary atherosclerosis. **Clinica Chimica Acta**, v.406, p. 36-40, 2009.
41. GRIFFIN, B.A. et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. **Atherosclerosis**, v.106, p. 241-253, 1994.
42. RIDKER, P.M. et al. Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. **The New England Journal of Medicine**, v.347, n. 20, p. 1557-1565, nov.2002.

43. LIU, J. et al. Impact of diabetes, high triglycerides and low HDL cholesterol on risk for ischemic cardiovascular disease varies by LDL cholesterol level: A 15-year follow-up of the Chinese Multi-provincial Cohort Study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 2012, 7 p.
44. BOULLART, A.C.I.; GRAAF, J.; STALENHOF, A.F. Serum triglycerides and risk of cardiovascular disease. **Biochimica et biophysica acta**, v.1821, p. 867-875, 2012.
45. NORDESTGAARD, B.G.; WOOTTON, R.; LEWIS, B. Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in vivo. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, v.15, p. 534-542, 1995.
46. TABAS, I.; WILLIAMS, K.J.; BORÉN, J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. **Circulation**, v.116, p. 1832-1844, 2007.
47. BARTER, P. et al. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. **Atherosclerosis**, v.168, p. 195-211, 2003.
48. LIU, L. et al. Remnant-like particles accelerate endothelial progenitor cells senescence and induce cellular dysfunction via an oxidative mechanism. **Atherosclerosis**, v. 202, p.405-414, 2009.
49. ZHENG, X.; LIU, L. Remnant-like lipoprotein particles impair endothelial function: direct and indirect effects on nitric oxide synthase. **Journal of Lipid Research**, v.48, p. 1673-1680, 2007.
50. FROHLICH, E.D.; GONZALEZ, A.; DIEZ, J. Hypertensive left ventricular hypertrophy risk: beyond adaptive cardiomyocytic hypertrophy. **Journal of Hypertension**, v. 29, n.1, p. 17-26, 2011.
51. CACCIAPUOTI, F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)—possible therapeutic perspectives. **Journal of American Society of Hypertension**, v.5, n. 6, p. 449-455, 2011.
52. RUEDA, J.O.V.; PALOMEQUE, J.; MATTIAZZI, A. Early apoptosis in different models of cardiac hypertrophy induced by high renin-angiotensin system activity involves CaMKII. **Journal of Applied Physiology**, abr. 2012.
53. MASUDA, T. et al. Heart angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy suppresses coronary angiogenesis and progresses diabetic cardiomyopathy. **American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology**, v. 302, p. H1871–H1883, mar. 2012.
54. SAVOIA C. et al. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 13, n. 11, 25p. mar. 2011.
55. CAT, A.N.D.; TOUYZ, R.M. A new look at the rennin-angiotensin system—Focusing on the vascular system. **Peptides**, v. 32, p.2141-2150, 2011.

56. MURPHY, B.P.; STANTON, T.; DUNN, F.G. Hyper tension and Myocardial Ischemia. **The Medical Clinics of North America**, v. 93, p. 681-695, 2009.
57. LAPU-BULA, R.; OFILI, E. From hypertension to heart failure: role of nitric oxide-mediated endothelial dysfunction and emerging insights from myocardial contrast echocardiography. **American Journal of Cardiology**, v.99, n. 6B, p. D7-D14, mar. 2007.
58. PAPADEMETRIOU, V. From Hypertension to Heart Failure. **Journal of Clinical Hypertension**, v.6, n. 10, Suppl.2, p.14-17, out. 2004.
59. TOCCI, G.; SCIARRETTA, S.; VOLPE M. Development of heart failure in recent hypertension trials. **Journal of Hypertension**, v. 26, n. 7, p. 1477-1485, 2008.
60. DUBOW, J.; FINK, M.E. Impact of Hypertension on Stroke. **Current Atherosclerosis Report**, v.13, p. 298-305, 2011.
61. SMITH, S.D.; ESKEY, C.J. Hemorrhagic Stroke. **Radiologic Clinics North America**, v.49, p.27-45, 2011.
62. MESHKANI, R.; ADELI, K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Clinical Biochemistry**, v.49, p. 1331-1346, 2009.
63. EINARSON, T.R.; MACHADO. M.; HEMELS, M.E.H. Blood glucose and subsequent cardiovascular disease: update of a meta-analysis. **Current Medical Research and Opinion**, v.27, n. 11, p. 2155-2163, nov. 2011.
64. KAWAHITO, S.; KITAHATA, H.; OSHITA, H. Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress. **World Journal of Gastroenterology**, v.15, n. 33, p.4137-4142, set. 2009.
65. ZHANG, H.; DELLSPERGER, K.C.; ZHANG, C. The link between metabolic abnormalities and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: an update. **Basic Research in Cardiology**, v.107, p.237-248, 2012.
66. DIKALOV, S.I.; NAZAREWICZ, R.R. Angiotensin II-induced production of mitochondrial ROS: Potential mechanisms and relevance for cardiovascular disease. **Antioxidants and Redox Signaling**, mai. 2012. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/ars.2012.4604>>. Acesso em: 03 jun.2012.
67. NAUDI, A. et al. Cellular dysfunction in diabetes as maladaptive response to mitochondrial oxidative stress. **Experiental Diabetes Research**, v.2012, 14p. 2011.
68. REIS, J.S. et al. Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.52, n. 7, p. 1096-1105, 2008.

69. RASK-MADSEN, C. et al. Loss of insulin signaling in vascular endothelial cells accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E null mice. **Cell Metabolism**, v.11, p.379-389, mai. 2010.
70. SYMONS, J.D. et al. Contribution of insulin and Akt1 signaling to endothelial nitric oxide synthase in the regulation of endothelial function and blood pressure. **Circulation Research**, v.104, p. 1085-1094, 2009.
71. SARTORI, C.; SCHERRER, U. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation. **Journal of Hypertension**, v.17, p. 1517-1525, 1999.
72. MOZAFFARI, M.S.; ROYSOMMUTI, S.; WYSS, J.M. Contribution of the Sympathetic Nervous System to Hypertensive Response to Insulin Excess in Spontaneously Hypertensive Rats. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v.27, n. 4, p. 539-544, abr. 1996.
73. FACCHINI, F.S.; STOOHS, R.A.; REAVEN, G.M. Enhanced sympathetic nervous system activity: The linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia and heart failure. *American Journal of Hypertension*, v.9, p. 1013-1017, 1996.
74. HORITA, S. et al. Insulin resistance, obesity, hypertension, and renal sodium transport. **International Journal of Hypertension**, v.2011, 8p. 2011.
75. ZHANG, S.L. et al. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells. **Journal of Endocrinology**, v. 172, p. 333-344, 2002.
76. ALEXANDER, R.T.; GRINSTEIN, S. Na⁺/H⁺ exchangers and the regulation of volume. **Acta Physiologica**, v. 187, p. 159-167, 2006.
77. LI, J.; FANG, C. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Medical Hypotheses*, v.62, p. 499-506, 2004.
78. DHINGRA, R. et al. C-Reactive protein, inflammatory conditions, and cardiovascular disease risk. **American Journal of Medicine**, v.120, p. 1054-1062, 2007.
79. SESSO, H.D. et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. **JAMA**, v.290, n. 22, p. 2945-295, dez. 2003.
80. FORD, E.S. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. **Diabetes Care**, v. 22, p. 1971-1977, 1999.
81. MITROVIĆ M. et al. Influence of glucoregulation quality on C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α level in patients with diabetes type 1. **Vojnosanitetski Pregled**, v.68, n. 9, p. 756-761, 2011.
82. TORZEWSKI, M. et al. C-reactive protein in the arterial intima : role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, v. 20, p. 2094-2099, 2000.

83. GUO, S. et al. C-reactive protein can influence the proliferation, apoptosis, and monocyte chemotactic protein-1 production of human umbilical vein endothelial cells. **Dna and cell biology**, v.30, n.3, p. 157-161, 2011.
84. HAGE, F.G. C-reactive protein mediated vascular injury requires complement. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, v.30, n. 6, p. 1189-1195, jun. 2010.
85. SPEIDL, W.S. et al. Complement in atherosclerosis: friend or foe? **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v.9, p. 428-440, 2010.
86. DEVARAJ, S. et al. C-reactive protein stimulates superoxide anion release and tissue factor activity in vivo. **Atherosclerosis**, v. 203, n. 1, p.67-74, mar. 2009.
87. BUTENAS, S.; KRUDYSZ-AMBLO, J. Decryption of tissue factor. **Thrombosis Research Supplement**, v.129, p.S18-S20, 2012.
88. CHU, A.J. Tissue Factor, Blood Coagulation, and Beyond: An Overview. **International Journal of Inflammation**, v. 2011, 30p. 2011.
89. CIRILLO, P. et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. **Cardiovascular Research**, v. 68, p. 47-55, 2005.
90. WU, J. et al. C-reactive protein enhances tissue factor expression by vascular smooth muscle cells: mechanisms and In vivo significance. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, v. 28, p. 698-704, fev. 2008.
91. GUI, T. et al. Diverse roles of macrophages in atherosclerosis: from inflammatory biology to biomarker discovery. **Mediators of Inflammation**, v. 2012, 14p. 2012.
92. AIT-OUFELLA, H. et al. Recent Advances on the Role of Cytokines in Atherosclerosis. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, v. 31, p. 969-979, mai.2011.
93. AJJAN, R.A.; ARIËNS, R.A.S. Cardiovascular disease and heritability of the prothrombotic state. **Blood Reviews**, v.23, p. 67-78, 2009.
94. AJJAN, R.; GRANT, P.J. Coagulation and atherothrombotic disease. **Atherosclerosis**, v.168, p. 240-259, 2006.
95. VAUGHAN, D.E. PAI-1 and atherothrombosis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 3, p. 1879-1883, 2005.
96. LYON, C.J.; HSUEH, W.A. Effect of plasminogen activator inhibitor–1 in diabetes mellitus and cardiovascular disease. **The American Journal of Medicine**, v. 115, n. 8A, p. 62S-68S, 2003.
97. TOUSOULIS, D. et al. Fibrinogen and cardiovascular disease: Genetics and biomarkers. **Blood Reviews**, v. 25, p. 239-245, 2011.

98. EBY, C.S. Prothrombotic states in ischemic stroke. **Seminars in cerebrovascular diseases and stroke**, v. 2, n. 2, p. 91-101, 2002.
99. ASSELBERGS, F. et al. Gender-specific correlations of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator levels with cardiovascular disease-related traits. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, p. 313-320, 2007.
100. EITZMAN, D.T. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency protects against atherosclerosis progression in the mouse carotid artery. **Blood**, v. 96, n. 13, p. 4212-4215, dez. 2000.
101. ZHU, Y.; FARREHI, P.M.; FAY, W.P. Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Enhances Neointima Formation After Oxidative Vascular Injury in Atherosclerosis-Prone Mice. **Circulation**, v. 103, p. 3105-3110, 2001.
102. TAKESHITA, K. et al. Increased expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiomyocytes contributes to cardiac fibrosis after myocardial infarction. **The American Journal of Pathology**, v. 164, p. 449-456, 2004.
103. MORIWAKI, H. et al. Overexpression of Urokinase by Macrophages or Deficiency of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Causes Cardiac Fibrosis in Mice. **Circulation Research**, v. 95, p. 637-644, 2004.
104. GHOSH, A.K. et al. Genetic deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 promotes cardiac fibrosis in aged mice : involvement of constitutive transforming growth factor- β signaling and endothelial-to-mesenchymal transition. **Circulation**, v. 122, p. 1200-1209, 2010.
105. LOMINADZE, D. et al. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. **Acta Physiologica**, v. 198, n. 1, 13p. jan. 2010.

REFERÊNCIAS DO ARTIGO ORIGINAL

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and Overweight**. Factsheet n. 311, mai. 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>. Acesso em: 25 nov. 2012.
2. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA. **Número de cirurgias bariátricas realizadas no Brasil**. Disponível em: <<http://www.sbc.org.br/imprensa.asp?menu=3>>. Acesso em: 25 nov. 2012.
3. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA. **Consenso bariátrico**, 2006; 16 p. Disponível em: <http://www.sbc.org.br/arquivos/download/consenso_bariatrico.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2012.

4. POIRIER, P. et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, p. 1683-1701, 2011.
5. REAVEN, G.M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, p. 1595-1607, 1988.
6. GRUNDY, S. et al. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. **Circulation**, v.109, p. 433-438, 2004.
7. STEFAN, N. et al. Identification and Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans. **Archives of Internal Medicine**, v.168, n. 15, p. 1609-1616, 2008.
8. MARINI, M.A. et al. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy non obese women and obese insulin-resistant women. **Diabetes care**, v. 30, n. 8, p. 2145-2147, 2007.
9. PARK, J. et al. Obesity phenotype and cardiovascular changes. **Journal of Hypertension**, v. 29, n. 9, p. 1765-1772, 2011.
10. ST-PIERRE, A.C. et al. Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. **Canadian Medical Association Journal**, v.172, n. 10, p. 1301-1305, 2005.
11. GUALANDRO, D.M. et al. II Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 3, supl. 1, 68 p. 2011.
12. LAKATTA, E.G.; LEVY, D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: The aging heart in health: links to heart disease. **Circulation**, v. 107, p. 346-354, 2003.
13. WRONSKA, A.; KMIĘC, Z. Structural and biochemical characteristics of various White adipose tissue depots. **Acta Physiologica**, 15p. 2012.
14. BERG, G.; MIKSZTOWICZ, V.; SCHREIER, L. Metalloproteinases in metabolic syndrome. **Clinica Chimica Acta**, v. 412, p. 1731-1739, 2011.
15. BODEN, G. Obesity and Free Fatty Acids. **Endocrinology Metabolism Clinics of North America**, v. 37, p. 635-646, 2008.
16. RUBIN, D.A. et al. The association between insulin resistance and cytokines in adolescents: the role of weight status and exercise. **Metabolism**, v. 57, n. 5, p. 683-690, mai. 2008.
17. MANTOVANI, R.F. et al. Childhood obesity: evidence of an association between plasminogen activator inhibitor-1 levels and visceral adiposity. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 24, n. 5-6, p. 361-367, 2011.

18. BOMBELLI, M. et al. Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage. **Hypertension**, v. 58, p. 1029-1035, 2011.
19. FRALEY, M.A. et al. Obesity and the electrocardiogram. **Obesity Reviews**, v. 6, p. 275-281, 2005.
20. CUSPIDI, C. et al. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review. **Journal of Hypertension**, v. 30, p. 2066–2073, 2012.
21. TOCCI, G.; SCIARRETTA, S.; VOLPE, M. Development of heart failure in recent hypertension trials. **Journal of Hypertension**, v. 26, n. 7, p. 1477-1485, 2008.
22. MURPHY, B.P.; STANTON, T.; DUNN, F.G.; Hypertension and Myocardial Ischemia. **The Medical Clinics of North America**, v. 93, p. 681-695, 2009.
23. FROHLICH, E.D.; GONZALEZ, A.; DIEZ, J. Hypertensive left ventricular hypertrophy risk: beyond adaptive cardiomyocytic hypertrophy. **Journal of Hypertension**, v. 29, n. 1, p. 17-26, 2011.
24. PAPADEMETRIOU, V. From Hypertension to Heart Failure. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 6, n. 10, suppl. 2, p. 14-17, out. 2004.
25. CACCIAPUOTI, F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)—possible therapeutic perspectives. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 5, n. 6, p. 449-455, 2011.
26. SAVOIA, C. et al. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 13, n. 11, 25p. mar. 2011.
27. LAPU-BULA, R.; OFILI, E. From hypertension to heart failure: role of nitric oxide-mediated endothelial dysfunction and emerging insights from myocardial contrast echocardiography. **American Journal of Cardiology**, v. 99, n. 6B, p. D7-D14, mar. 2007.
28. COONEY, M.T. et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. **Atherosclerosis**, v. 206, p. 611-616, 2009.
29. PARISH, S. et al. Lipids and lipoproteins and risk of different vascular events in the MRC/BHF heart protection study. **Circulation**, v. 125, p. 2469-2478, 2012.
30. VOIGHT, B.F. et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. **The Lancet**, v. 380, n. 9841, p. 572-580, 2012.

Anexo – A

Protocolo de avaliação cardiológica pré-operatória de indivíduos obesos com indicação de cirurgia bariátrica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, Ufal.

- 1) História clínica
- 2) Exame Físico (medida da pressão arterial, do peso, da altura, da circunferência da cintura, definição do Índice de Massa Corpórea);
- 3) Dosagem de glicemia de jejum, colesterol total, LDL, HDL, Triglicerídeos, T4 livre, TSH;
- 4) Ecocardiograma trans-torácico;
- 5) Eletrocardiograma de Doze derivações;
- 6) Outros exames : segundo a indicação clínica específica.

Anexo – B



Critério diagnóstico de síndrome metabólica estabelecido pelo National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III

Fator de risco	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
<i>Homens</i>	>102 cm
<i>Mulheres</i>	> 88 cm
Triglicérides	≥ 150 mg/dL
HDL colesterol	
<i>Homens</i>	< 40 mg/dL
<i>Mulheres</i>	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dL

São considerados portadores de síndrome metabólica os indivíduos que apresentarem três ou mais fatores de risco conforme pontos de corte acima estabelecidos.

Anexo – C

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas sobre o projeto que deu origem a esta dissertação.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Maceió – AL, 27/04/2012

Senhor (a) Pesquisador (a), **Maria Alayde Mendonça da Silva**
Luciana Costa Melo

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em 26/04/2012 e com base no parecer emitido pelo (a) relator (a) do processo nº **009147/2011-77** sob o título, **Síndrome Metabólica e Acometimento cardíaco em obesos com indicação de Cirurgia Bariátrica**, vem por meio deste instrumento comunicar a aprovação do processo supra citado, com base no item VIII.13, b, da Resolução nº 196/96.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 196/96, item V.4).

É papel do(a) pesquisador(a) assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

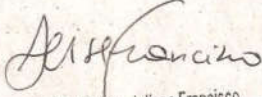
Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e sua justificativa. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o(a) pesquisador(a) ou patrocinador(a) deve enviá-los à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem incluídas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item IV. 2.e).

Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos no Cronograma do Protocolo e na Res. CNS, 196/96.

Na eventualidade de esclarecimentos adicionais, este Comitê coloca-se a disposição dos interessados para o acompanhamento da pesquisa em seus dilemas éticos e exigências contidas nas Resoluções supra - referidas.

Esta aprovação não é válida para subprojetos oriundos do protocolo de pesquisa acima referido.

(*) Áreas temáticas especiais
Válido até: abril de 2013



Prof. Dr.ª Deise Juliana Francisco
Coordenadora do CEP