

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Gordura Epicárdica Mensurada por Ecocardiografia: Distribuição e Associação com Síndrome Metabólica, *Diabetes Mellitus* e Hipertensão

DANIELA BERTOL

Orientador: Prof. Dr. BRUCE BARTHOLOW DUNCAN

Co-orientador: Prof. Dr. Murilo Foppa

Porto Alegre, maio de 2012

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Gordura Epicárdica Mensurada por Ecocardiografia: Distribuição e Associação com Síndrome Metabólica, *Diabetes Mellitus* e Hipertensão

DANIELA BERTOL

Orientador: Prof.Dr. Bruce Bartholow Duncan

Co-Orientador: Prof. Dr. Murilo Foppa

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

Porto Alegre, Brasil
2012

CIP - Catalogação na Publicação

Bertol, Daniela

Gordura Epicárdica Mensurada por Ecocardiografia:
Distribuição e Associação com Síndrome Metabólica,
Diabetes Mellitus e Hipertensão / Daniela Bertol. --
2012.

98 f.

Orientador: Bruce Bartholow Duncan.

Coorientador: Murilo Foppa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-
RS, 2012.

1. Gordura epicárdica. 2. Ecocardiografia. 3.
Síndrome Metabólica. 4. Associação. 5. Distribuição. I.
Bartholow Duncan, Bruce , orient. II. Foppa, Murilo,
coorient. III. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luís Eduardo Paim Rohde, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Álvaro Vigo, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Patrícia Barrios, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – RS

DEDICATÓRIA ou MENSAGEM

*“A vida é curta,
A arte é longa,
A oportunidade fugaz,
A experiência falaciosa,
O julgamento difícil.”
(Hipócrates)*

AGRADECIMENTOS

Agradecer a todos que ajudaram a construir esta dissertação não é tarefa fácil, pois foi um trabalho de muitos, difícil não é decidir quem incluir, mas decidir quem não mencionar.

Começo agradecendo meu orientador, Dr. Bruce Bartholow Duncan, grande mestre, pesquisador e uma pessoa que admiro muito. Obrigada pelo apoio em todas as etapas desta caminhada, pelo aprendizado que me proporcionou, pela oportunidade de participar do estudo ELSA. São ensinamentos e recordações que levarei para minha vida profissional e pessoal.

Dr. Murilo Foppa, co-orientador, cuja ajuda e colaboração foram fundamentais, sempre abrindo um horário em sua agenda “super lotada” para me orientar em todos os aspectos deste trabalho que realizamos. Obrigada!

Particular agradecimento aos estatísticos do Estudo ELSA, incluindo o professor Álvaro Vigo, o grande colega e amigo Isaías V. Prestes (que me ajudava inclusive nos finais de semana!) e às gurias, sempre parceiras, Maria Cláudia S.C. Souza e Marina Bessel.

Colegas dos diversos setores do Estudo ELSA, sempre dispostos a me ajudar e ensinar.

Guilherme, que me apoiou e estimulou antes mesmo de começar esta empreitada, teve muita paciência, de uma forma que eu sequer poderia imaginar. Só cheguei aqui com a tua ajuda.

Minha família, que sempre esteve ao meu lado, referência e base das minhas conquistas.

Amigos, antigos em Passo Fundo e novos em Porto Alegre, grata pelo companheirismo.

E, aos participantes do estudo ELSA, sem vossa contribuição, nada disto seria possível.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	8
RESUMO	10
ABSTRACT	12
2 INTODUÇÃO	15
3 REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1 DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS (DCNTs)	17
3.1.1 Obesidade.....	18
3.1.2 <i>Diabetes Mellitus</i> (DM)	19
3.1.3 Inflamação branda e crônica na etiologia das doenças cardiovasculares e do <i>diabetes</i>	19
3.2 GORDURA CORPORAL	21
3.2.3 Depósitos de gordura corporal.....	21
3.2.2 Funções do tecido adiposo	21
3.2.3 Diferenças entre gordura central e periférica.....	23
4 OBJETIVOS.....	25
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
6 ARTIGOS	29
ARTIGO DE REVISÃO	29
ARTIGO ORIGINAL.....	73
ABSTRACT	76
7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	96
8 ANEXOS.....	97
ANEXO A - Projeto de Pesquisa	97
ANEXO B - Detalhes metodológicos adicionais	98

ABREVIATURAS E SIGLAS

AGLs	Ácidos graxos livres
ANG-II	Angiotensina-II
AVC	Acidente vascular cerebral
DAC	Doença arterial coronariana
DCNTs	Doenças crônicas não transmissíveis
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DP	Desvio padrão
CAC	Calcificação arterial coronariana
CC	Circunferência da cintura
ECAM	Evento cardíaco adverso maior
ECOC	Ecocardiografia
FA	Fibrilação atrial
GE	Gordura epicárdica
HAS	Hipertensão
HDL	Lipoproteína de alta densidade (do inglês: <i>High density lipoprotein</i>)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês: <i>Human immunodeficiency virus</i>)
IFNg	Interferon-g
IIQ	Intervalo interquartil
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade (do inglês: <i>Low density lipoprotein</i>)
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
NEFA	Ácidos graxos não esterificados
PAI-1	Inibidor-1 de ativador de plasminogênio

RM	Ressonância magnética
SCT	Superfície corporal total
SM	Síndrome metabólica
TAV	Tecido adiposo visceral
TAP	Tecido adiposo perivascular
TC	Tomografia computadorizada
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
VD	Ventrículo direito

RESUMO

Introdução: Gordura epicárdica (GE) é um depósito de gordura visceral, cuja medida obtida por ecocardiografia vem sendo proposta como um exame para identificar indivíduos de alto risco de desenvolver doença cardiometabólica. Vários estudos, em geral em amostras com critérios de seleção e tamanho restritos, relataram associações, frequentemente grandes, de GE com diversos fatores de risco cardiovasculares.

Objetivo: Descrever a distribuição de GE determinada por ecocardiografia e caracterizar sua associação com desfechos cardiometabólicos.

Método: Estudo transversal em 991 participantes selecionados aleatoriamente do estudo ELSA-Brasil, uma coorte brasileira de servidores públicos, com idade entre 35 e 74 anos. Medimos espessura da GE (expressa como média das mensurações nas janelas paraesternal longitudinal e transversal), no final da sístole e da diástole; e determinamos síndrome metabólica (SM), hipertensão e *diabetes mellitus* a partir de dados e exames clínicos e laboratoriais.

Resultados: A mediana (intervalo interquartil) da espessura da GE foi 1,35(0-2,33)mm e 0(0-0)mm respectivamente, na sístole e na diástole. GE foi mais frequentemente presente em mulheres, menos comum para cor de pele preta e aumentou com a idade e a obesidade ($p < 0,01$). Idade apresentou a maior correlação com GE sistólica ($r = 0,38$; $p < 0,001$) e diastólica ($r = 0,33$; $p < 0,001$). Gordura epicárdica no quartil superior (2,63mm na sístole e > 0 mm na GE diástole) demonstrou associações com SM (RP=1,28; IC95%: 1,01-1,63 para a medida diastólica) e com hipertensão (RP=1,28; IC95%: 1,08-1,51; e RP=1,34; IC95%: 1,14-1,57, para medidas sistólica e diastólica, respectivamente) ajustando para idade, sexo e cor de pele. Não houve associação com *diabetes*.

Conclusão: A presença de GE foi menor e menos frequente nesta amostra de uma coorte ocupacional do que geralmente relatado na literatura. Suas associações com hipertensão e síndrome metabólica, também foram menores do que as descritas em estudos com amostras restritas a indivíduos com maior risco cardiometabólico. Nossos dados sugerem que a medida da GE por ecocardiografia é de utilidade incerta para estratificação de risco cardiovascular em pacientes em geral.

ABSTRACT

Background: Epicardial fat (EF) is a visceral fat depot for which measurements obtained by echocardiography have been proposed to identify individuals at high risk to develop cardiometabolic disease. Several studies, in general in samples with restricted selection criteria and size, report associations, often large, between EF and diverse cardiovascular risk factors.

Objective: To describe the distribution of echocardiographically determined EF and its association with cardiometabolic outcomes.

Methods: Cross-sectional study in 991 randomly selected participants of the ELSA-Brasil study, a cohort of public sector employees aged between 35 and 74 years. We measured epicardial fat thickness (expressed as the average of parasternal long- and short-axis view determinations) during end systole and end diastole, and ascertained the presence of the metabolic syndrome (MS), hypertension and *diabetes mellitus* based on clinical and laboratory examinations.

Results: Median (interquartile range) GE thickness was 1.35(0-2.33)mm and 0(0-0)mm for systolic and diastolic measures, respectively. Detectable EF thickness in was more prevalent in women, less common in black skin color and increased with age and obesity (all with $P<0.01$). Age had the highest correlation with systolic ($\rho=0.38$; $p<0.001$) and diastolic ($\rho=0.33$; $p<0.001$) EF. Upper quartile (2,63mm in systole and >0 mm in diastole) epicardial fat showed small associations with the metabolic syndrome (PR=1.28; 95%CI 1.01-1.63 for the diastolic measure) and with hypertension (PR=1.28; 95%CI: 1.08-1.51; and PR=1.34; 95%CI: 1.14-1.57, for systolic and diastolic measures, respectively) adjusting for age, sex and skin color. There was no association with *diabetes*.

Conclusion: EF was much less frequent and, when present, in much smaller quantity than reported in previous accounts based on selected samples. Its associations with hypertension and the metabolic syndrome, were also smaller than those described in samples restricted to those with greater cardiometabolic risk. Our data suggest that GE measured by echocardiography is unclear utility in the stratification of cardiovascular risk of general patient.

1 APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Gordura Epicárdica Mensurada por Ecocardiografia: Distribuição e Associação com Síndrome Metabólica, *Diabetes Mellitus* e Hipertensão”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 19 de março de 2012. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos;
2. Dois artigos: original e de revisão;
3. Conclusões e Considerações finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

2 INTRODUÇÃO

Dados clínicos e epidemiológicos têm demonstrado associação de gordura epicárdica (GE) com diversos fatores de risco cardiovasculares, dentre eles, *diabetes mellitus* (DM) (Iacobellis *et al.*, 2008), hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Teixeira-Fernandez *et al.*, 2008) e síndrome metabólica (SM) (Iacobellis *et al.*, 2003; Dei *et al.*, 2010). Porém, a maior parte desses estudos utilizou a ecocardiografia para medir a gordura epicárdica em amostras não representativas da população, tais como, obesos, idosos, pacientes em ambiente hospitalar, com cardiopatias, dentre outros. Outros métodos de imagem têm sido empregados na mensuração da gordura epicárdica, como ressonância magnética e tomografia computadorizada - este último em algumas amostras representativas, mostrando associações variáveis com marcadores de risco cardiometabólicos (Rosito *et al.*, 2008; Cheng *et al.*, 2010; Doesch *et al.*, 2010).

Utilizamos como base para nossas investigações o estudo ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto), uma coorte brasileira de base ocupacional. Estudos de base populacional têm sido cada vez mais empregados, pois permitem melhor avaliar a simultaneidade dos diversos processos envolvidos e a magnitude deles fora do ambiente experimental acelerando a consolidação do conhecimento científico.

Esta dissertação de mestrado constitui-se de uma colaboração original, abordando a distribuição de gordura epicárdica (descrita mais recentemente como importante local de acúmulo de gordura visceral) numa amostra não restrita a fatores de risco cardiometabólico ou busca por atendimento médico e sua associação com os componentes da síndrome metabólica. Revisamos também o conhecimento atual sobre gordura epicárdica, incluindo seus determinantes, aspectos anatômicos e fisiopatológicos, métodos de mensuração e algumas correlações clínicas. Desta forma,

além dos tópicos abordados nos artigos, são descritos outros aspectos relevantes ao estudo, tais como, doenças crônicas não transmissíveis, tecido adiposo e métodos estatísticos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS (DCNTs)

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), que incluem doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas, *diabetes*, câncer e outras, incluindo as doenças renais, são atualmente os maiores geradores de carga de doença no mundo. A carga dessas doenças recai especialmente sobre países de baixa e média renda (WHO, 2011), o que inclui o Brasil, um grande país de renda média (Schmidt *et al.*, 2011). As DCNTs foram estimadas como causa de mais do que 60% (35 milhões) de todas as mortes no mundo em 2005, sendo que cerca de 80% dessas mortes ocorreram em países de média e baixa renda. As principais causas são as doenças cardiovasculares e o *diabetes mellitus* (32%). Em termos de carga da doença, medidas em DALYs (*disability adjusted life years*), que são anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, as DCNTs foram responsáveis por 49% da carga mundial total de doenças em 2005 e 46% da carga da doença em países de média e baixa renda. Doenças cardiovasculares (incluindo DAC e AVC) e *diabetes mellitus* foram responsáveis por 12% da carga total de doença (Abegunde *et al.*, 2007).

Apesar da atual prática mundial de políticas de prevenção em um contexto de desenvolvimento ecocômico e social marcado por avanços sociais e resolução de problemas de saúde, a prevalência de *diabetes* e de hipertensão está aumentando mundialmente, paralelamente à prevalência de excesso de peso; esses aumentos estão associados a mudanças desfavoráveis na dieta e na atividade física (WHO, 2011).

3.1.1 Obesidade

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) revelam que o sobrepeso e a obesidade são considerados a quinta causa de morte global, causando no mínimo 2,8 milhões de mortes em adultos a cada ano; como consequência, 44% da carga de *diabetes* e 23% da carga de doença cardíaca isquêmica. A principal causa de obesidade e sobrepeso é um desequilíbrio de energia entre calorias consumidas e gastas, geralmente por dois principais fatores: (1) consumo elevado de alimentos altamente calóricos, com altos níveis de gordura, sal e açúcar e com baixas quantidades de vitaminas, minerais e outros micronutrientes; e (2) diminuição da atividade física devido ao surgimento de cada vez mais formas de trabalho de natureza sedentária, alterações dos meios de transporte e aumento da urbanização (WHO, 2011).

Dados do Brasil mostram que a taxa de brasileiros obesos cresceu 370% e de brasileiras 450%, desde 1974. Apenas em 4 anos, de 2006 a 2009, as taxas de obesidade relatadas nos capitais brasileiras aumentaram 21% em homens e 26% em mulheres (Ministério da Saúde, 2009). Em decorrência dessa epidemia, estimativa mais recente nacional indica que metade dos adultos, mais especificamente 48% das mulheres e 50% dos homens, estão atualmente com peso considerado excessivo (IBGE, 2010). Além disso, foi observado que juntamente com este aumento do peso corporal houve uma modificação na distribuição socioeconômica de obesidade ao longo do tempo, com cada vez mais o excesso de peso sendo um problema dos menos favorecidos da sociedade (Schmidt *et al.*, 2011).

3.1.2 *Diabetes Mellitus* (DM)

Estimativas da OMS de 2011 referem que 346 milhões de pessoas no mundo tem *diabetes*. Em 2004, cerca de 3,4 milhões de pessoas morreram de consequências de altos níveis de açúcar no sangue, e mais do que 80% dessas mortes ocorrem em países de média e baixa renda. Estes altos números são resultado de hábitos alimentares não saudáveis, inatividade física, peso corporal elevado e tabagismo (WHO, 2011). No Brasil, por exemplo, dados nacionais representativos de brasileiros com 20 anos de idade ou mais mostraram um aumento do *diabetes mellitus* de 3,3% (IC95%: 3,1–3,5) em 1998 para 5,3% (IC95%: 5,2–5,4) em 2008. A atual epidemia de obesidade e o maior acesso a testes diagnósticos explicam grande parte deste aumento (Schmidt *et al.*, 2011).

3.1.3 Inflamação branda e crônica na etiologia das doenças cardiovasculares e do *diabetes*

O papel da inflamação como causa das doenças crônicas vem mudando substancialmente o entendimento dessas doenças, especialmente das doenças cardiovasculares e do *diabetes* (Ziegler *et al.*, 2005). Nesse processo, o sistema imune vem ganhando importância, particularmente, o sistema imune inato (Schmidt e Duncan, 2003).

Ao longo da história evolutiva, o sistema imune inato foi fundamental na sobrevivência. Ao contrário do sistema imune adquirido, que é filogeneticamente mais recente e age de forma específica, como por meio de anticorpos, o sistema imune inato é primitivo e inespecífico. Ativado por microorganismos, pela ingestão de certos alimentos e por muitos outros fatores relacionados à interação organismo-ambiente, o sistema imune inato promove mudanças comportamentais, fisiológicas, bioquímicas e

nutricionais, fornecendo uma resposta imediata de defesa. Dessa forma, além de ações imunológicas, apresenta ações metabólicas, cuja função é adequar o metabolismo às ameaças do organismo a cada momento (Pickup, 2004).

Alguns causadores de doença aterosclerótica e de *diabetes* são ativadores do sistema imune inato (idade, tabagismo, determinados componentes alimentares, estresse psicológico, baixo peso ao nascer, estresse oxidativo e ácidos graxos trans). Outros são mediadores moleculares (proteína C reativa, interleucina-6, proteína sérica amilóide A) ou ainda, são o resultado final de sua ativação (moléculas de adesão como ICAM, além de metaloproteinases e vasoconstrição) (Schmidt e Duncan, 2003; Pickup, 2004).

É importante destacar que as ações das citocinas podem resultar diretamente na atenuação da ação insulínica, na mobilização de gorduras e na ativação endotelial com vasoconstrição. E que essas ações, úteis na inflamação aguda, podem cronicamente se traduzir em resistência à insulina, dislipidemia e disfunção endotelial (Yudkin *et al.*, 2005). A oposição entre as ações dos elementos pró-inflamatórios da imunidade inata, por um lado, e as ações da insulina, por outro, é fundamental na fisiopatologia do solo comum de causalidade (Pickup, 2004). A insulina é um dos reguladores mestres do metabolismo na ausência de ameaças à integridade do organismo. É responsável pelo crescimento, desenvolvimento e preparação do organismo para períodos futuros de dificuldades. Distúrbios crônicos na regulação homeostática do organismo à defesa, com hiperativação do sistema pró-inflamatório e impedimento do sistema anti-inflamatório, são chave nos processos causais de muitas doenças crônicas (Schmidt e Duncam, 2003) e intimamente associados à obesidade e aos tecidos adiposos.

3.2 GORDURA CORPORAL

3.2.3 Depósitos de gordura corporal

O principal depósito de gordura corporal é o tecido adiposo subcutâneo, a gordura periférica, considerada a gordura “boa” em relação ao risco de doenças crônicas (Gastaldelli e Basta, 2010). A gordura visceral é aquela presente ao redor de órgãos e vísceras, que pode estar depositada em excesso e possui grande capacidade para liberar ácidos graxos livres (AGLs) na circulação sanguínea, que quando em excesso são removidos e convertidos em triglicerídeos por células que normalmente possuem pequenas quantidades de gordura, tais como: cardiomiócitos, hepatócitos, miócitos esqueléticos e células β -pancreáticas (Sacks e Fain, 2007; Gastaldelli e Basta, 2010). Este acúmulo de triglicerídeos pode levar ao depósito ectópico de gordura dentro de células de tecido não adiposo levando à lipotoxicidade (toxicidade causada pelo aumento nos níveis de lipídios), geralmente não limitado a um único órgão. Estes depósitos ectópicos de gordura prejudicam o processo metabólico insulino dependente levando à hipersinsulinemia, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, baixos níveis plasmáticos de HDL (Iacobellis *et al.*, 2005; Mookadam *et al.*, 2010), distúrbios na homeostase vascular (Cheng *et al.*, 2008).

3.2.2 Funções do tecido adiposo

O papel fisiológico do tecido adiposo é tradicionalmente reconhecido como depósito armazenador de gordura como energia (Sacks e Fain, 2007). Além disso, possui outras funções, tais como isolamento térmico e barreira física ao trauma. Atualmente tem sido reconhecido também como um órgão endócrino, pela descoberta da secreção de uma ampla variedade de hormônios e proteínas (tais como, adiponectina,

visfatina, omentina e cartonectina); e imunologicamente ativo para combater microorganismos invasores, particularmente por meio do sistema imune inato, devido à síntese e secreção do fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a ativação de proteínas anti-inflamatórias (Schäffler e Schölmerich, 2010).

Os lipídios, por serem hidrofóbicos, podem ser armazenados em grandes quantidades dispensando a participação da água como solvente, e contêm, por unidade de massa, mais do que o dobro de energia armazenada em comparação com os carboidratos, fornecendo mais energia metabólica quando oxidados (Fonseca-Alaniz *et al.*, 2006).

Assim, a capacidade de armazenamento energético do tecido adiposo é grande e resulta do aumento das reservas de cada adipócito (favorecimento da lipogênese em relação à lipólise) e da replicação e diferenciação de pré-adipócitos, representando uma vantagem adaptativa a curto prazo, mas uma desvantagem a longo prazo, traduzida em acúmulo excessivo de gordura, especialmente quando acontece em depósitos viscerais com consequente disfunção endócrina/metabólica (Costa e Duarte, 2006).

O tecido adiposo apresenta várias particularidades como órgão secretor, sendo uma fonte importante de adipocinas e outras moléculas pró-inflamatórias. Encontra-se disperso pelo organismo, em vários depósitos sem ligação física entre si, cuja atividade secretora é regulada por mecanismos humorais e hormonais. Nesses depósitos individuais, encontram-se vários tipos celulares (p.ex. macrófagos, fibroblastos, pré-adipócitos e adipócitos) com atividade secretora variável. As adipocinas são um grande e diverso grupo de substâncias (hormônios, citocinas, quimiocinas e ácidos graxos) com funções endócrinas ou parácrinas, secretadas pelos adipócitos, mas que também podem ser secretadas pelos macrófagos, células-tronco e outras células dentro do tecido

adiposo, além de poder ser produzidas por outros tecidos (Costa e Duarte, 2006; Meijer *et al.*, 2011).

3.2.3 Diferenças entre gordura central e periférica

Na gordura central, também chamada de distribuição andróide ou em forma de “maçã”, há o predomínio de acúmulo de gordura na região abdominal. E na gordura periférica, denominada de distribuição ginecóide ou em forma de “pera” o predomínio de gordura é nos membros, principalmente nos quadris e nas coxas (Geer e Shen, 2009).

Na região abdominal existe a gordura visceral e a gordura subcutânea, que diferem anatomicamente, histologicamente e metabolicamente, o que é importante em relação ao risco metabólico e cardiovascular. A gordura visceral abdominal, localizada mais profundamente, possui maior liberação de glicose e de ácidos graxos livres, além de maior atividade lipolítica do que a gordura subcutânea (Wajchenberg, 2000). Assim, aumento no tecido adiposo visceral contribui para dislipidemia e resistência à insulina (Geer e Shen, 2009).

O aumento da massa adiposa em tecidos não adiposos, pode levar à resistência insulínica em obesos (Schmidt e Duncan, 2003). Yudkin *et al.* (2005) referem que o acúmulo de gordura hepatocelular está associado com resistência à insulina hepática e que no músculo esquelético a resistência à insulina surge com o acúmulo de triglicerídeos intramiocelular, através da produção local de ácidos graxos não esterificados, ou por meio do aumento da expressão de citocinas, sem o sinal circulatório permanente derivado do tecido adiposo.

Os mesmos autores propõem que o aumento da massa adiposa também gera sinais da citocina para os vasos sanguíneos por meio da gordura perivascular (tecido adiposo visceral entorno das veias), que também acumula de forma exagerada na

obesidade. Os adipócitos perivasculares do organismo agem como um órgão integrado responsável pela sinalização vasócrina e parácrina, que por sua vez contribui para resistência à insulina.

4 OBJETIVOS

Justificativa

Diversos estudos têm encontrado forte associação de gordura epicárdica medida por ecocardiografia com fatores de risco e desfechos cardiovasculares, porém a maioria destes estudos é composta por amostras selecionadas por buscar atendimento clínico especializado, e não por amostras da comunidade.

Frente à alta prevalência de doenças cardiovasculares buscam-se métodos mais práticos e válidos para estratificação de risco cardiovascular. O presente estudo tem como objetivo verificar a distribuição da gordura epicárdica medida por ecocardiografia em uma amostra ocupacional representativa da população brasileira e suas associações com desfechos cardiometabólicos, verificando se as associações são de tamanho suficiente para investigar seu uso como teste em estratificação de risco.

Objetivo

Caracterizar a distribuição de gordura epicárdica, determinada por ecocardiografia, e sua associação com a síndrome metabólica, o *diabetes mellitus* e a hipertensão em amostra de base ocupacional.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegón M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2007 dez 8;370(9603):1929–38.

Cheng K-H, Chu C-S, Lee K-T, Lin T-H, Hsieh C-C, Chiu C-C, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)*. 2008 fev;32(2):268–74.

Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Miranda-Peats R, et al. Pericardial Fat Burden on ECG-Gated Noncontrast CT in Asymptomatic Patients Who Subsequently Experience Adverse Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol Img*. 2010 abr 1;3(4):352–60.

Costa JV, Duarte JS. Tecido adiposo e adipocinas. *Acta Med Port*. 2006;19(3):251–6.

Dey D, Wong ND, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Cheng VY, et al. Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010 mar;209(1):136–41.

Doesch C, Haghi D, Flüchter S, Suselbeck T, Schoenberg SO, Michaely H, et al. Epicardial adipose tissue in patients with heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:40.

Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006 abr;50(2):216–29.

Gastaldelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: What is the link? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. [Internet] 2010;In Press, Corrected Proof:1–10.

Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gender Medicine*. 2009;6, Part 1(0):60–75.

Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 nov;88(11):5163–8.

Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005 mar 21;29(6):251–5.

Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *Int. J. Cardiol*. 2008 ago 29;128(3):424–6.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares. IBGE. 2010 [acessado 30 jan 2012]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1).

Meijer RI, Serne EH, Smulders YM, Hinsbergh VWM, Yudkin JS, Eringa EC. Perivascular Adipose Tissue and Its Role in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Curr Diab Rep*. 2011 abr;11(3):211–7.

Ministério da Saúde. Vigitel Brasil. 2006–2009 [acessado 30 jan 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/excesso_peso_obesidade_16_8_10.pdf

Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views*. 2010 out;11(3):103–8.

Pickup JC. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 mar 1;27(3):813 –823.

Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Vascular Calcification in a Community-Based Sample. *Circulation*. 2008;117(5):605–13.

Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *American heart journal*. 2007;153(6):907–17.

Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009 set;94(9):3611–5.

Schäffler A, Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol*. 2010 jun;31(6):228–35.

Schmidt MI, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2003 set;41(9):1120–30.

Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 jun 4;377(9781):1949–61.

Teixeira-Fernandez E, Eiras S, Grigorian-Shamagian L, Fernandez A, Adrio B, Gonzalez-Juanatey JR. Epicardial adipose tissue expression of adiponectin is lower in patients with hypertension. *Journal of human hypertension*. 2008;22(12):856–63.

Ziegler D. Type 2 diabetes as an inflammatory cardiovascular disorder. *Curr. Mol. Med*. 2005 maio;5(3):309–22.

Wajchenberg BL. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2000 dez 1;21(6):697–738.

WHO | Obesity and overweight [Internet]. WHO. 2011 [acessado 30 jan 2012]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CDA. “Vasocrine” signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet*. 2005 maio 21;365(9473):1817–20.

6 ARTIGOS

ARTIGO DE REVISÃO

Gordura Epicárdica: O que é, como se mede e para que serve

Epicardial Fat: What it is, how it is measured and what is its practical use

Daniela Bertol, Mestranda em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado para revista: a definir

RESUMO

Gordura epicárdica (GE), localizada ao redor do coração dentro do pericárdio, é um depósito de gordura visceral que compartilha muitas das propriedades fisiopatológicas dos demais depósitos de gordura. Seus efeitos locais diretos influenciam potencialmente os processos inflamatório e aterosclerótico coronariano. Em uma revisão sistemática da literatura encontramos associações da gordura epicárdica com síndrome metabólica e com doença arterial coronariana, apesar da grande heterogeneidade existente tanto nos métodos como nas características das populações estudadas, na maior parte de sujeitos com alto risco para doença cardiovascular. Entretanto, como a GE está associada com outros fatores de risco, tais como, obesidade, *diabetes mellitus*, idade e hipertensão, sua capacidade independente para prever desfechos clinicamente importantes não está clara. Ecocardiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética têm sido utilizadas para mensurar a gordura epicárdica, mas ainda não há consenso na padronização destas técnicas. Resolução das imagens e reprodutibilidade são fatores limitantes adicionais para determinações ecocardiográficas. Ressonância magnética permite uma melhor definição anatômica, mas não é amplamente disponível. A medida da GE pela tomografia computadorizada em pacientes submetidos à angiografia ou avaliação do cálcio coronariano também pode ser útil ao adicionar uma variável de risco metabólico. Apesar da descrição de valores de referência para estes métodos existir, ainda não é possível propor seu uso rotineiro para avaliação do risco metabólico. Mais estudos são necessários, particularmente em populações não selecionadas por suas condições médicas, para definir valores normais e níveis de risco, bem como esclarecer a utilidade da medida dentro do contexto de outros critérios atualmente em uso para avaliação de risco cardiovascular e metabólico.

ABSTRACT

Epicardial fat (EF), located around the heart within the pericardium, is a visceral fat depot that shares many of the pathophysiological properties of other such depots. Its direct local effects potentially influence coronary inflammatory and atherosclerotic processes. In a systematic review of the literature, we found epicardial fat was associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease, although large heterogeneity existed both with respect to methods and to characteristics of sampled groups, most of these being composed of individuals at high risk for cardiovascular disease. As epicardial fat is associated with other risk factors such as obesity, diabetes mellitus, older age and hypertension, its independent capacity to predict clinically important outcomes is not clear. Echocardiography, computerized tomography and magnetic resonance imaging have been used to measure epicardial fat, but consensus in terms of the standardization of methods for these techniques has not yet been reached. Image resolution and reproducibility are additional limiting factors for echocardiographic determinations. Magnetic resonance allows better anatomic definition, but is not widely available. The measurement of EF by computerized tomography in patients undergoing angiography or evaluation of coronary calcium appears to be a useful method, associating metabolic risk information to tests which combine high spatial resolution and information on the degree of coronary artery disease. Although the description of reference values exists for these methods, we still cannot suggest their routine use to evaluate metabolic risk. Further study is needed, particularly in free living populations not selected as a result of their medical condition, in order to define normal values and levels of risk, as well as to clarify the utility of the measurement within the context of other criteria currently in use in cardiovascular and metabolic risk assessment.

INTRODUÇÃO

Novos métodos diagnósticos e medidas têm sido propostos na predição de risco cardiovascular, como a mensuração da gordura epicárdica, identificada por diferentes métodos de imagem. Nesta revisão apresentamos as características anatômicas e fisiopatológicas da gordura epicárdica, os métodos de mensuração e seus principais fatores determinantes. Foi também realizada uma revisão sistemática da literatura em busca de artigos descrevendo as associações entre gordura epicárdica os dois principais desfechos relacionados: síndrome metabólica e doença arterial coronariana.

ANATOMIA E NOMENCLATURA

A gordura epicárdica (GE) é o tecido adiposo localizado no entorno do coração entre o miocárdio o pericárdio (Verhagen e Visseren, 2010). O pericárdio consiste de uma camada externa fibrosa e uma interna serosa, formando um espaço preenchido por uma pequena quantidade de líquido pericárdico. O pericárdio seroso apresenta uma camada parietal externa, em contato com o pericárdio fibroso e uma camada visceral interna intimamente relacionada ao coração, vasos epicárdicos e gordura epicárdica. Não há estrutura ou fáscia que separe a gordura epicárdica do miocárdio. A GE é encontrada principalmente nos sulcos atrioventricular, interventricular e em menor quantidade na parede livre dos átrios e ao redor dos apêndices atriais e dos ventrículos; é mais proeminente no lado direito do coração, principalmente sobre a parede lateral do ventrículo direito (Rabkin, 2007). Também pode ocorrer infiltração de adipócitos no miocárdio que, em casos extremos, é chamado *adipositas cordis* (Rowin *et al.*, 2010) e acúmulo de triglicerídeos no próprio miócito, fenômeno identificado como esteatose cardíaca (Iozzo, 2011).

Também existem depósitos de gordura na parte externa do pericárdio fibroso (Quadro 1). Esta gordura é chamada de intratorácica (Sacks e Fain, 2007), paracárdica (Nelson *et al.*, 2011), mediastinal (Verhagen e Visseren, 2010) e, por alguns, de gordura pericárdica (Iacobellis e Willens, 2009). As duas camadas de gordura, epicárdica e paracárdica, são delimitadas pelo pericárdio parietal, normalmente visto nos exames de imagem como uma fina densidade linear em volta do coração (Wang *et al.*, 2003), cuja visualização é às vezes limitada, principalmente sobre o ventrículo esquerdo, onde a espessura usualmente é menor do que 2mm (Oyama *et al.*, 2004). Devido a esta limitação, alguns autores não delimitam os depósitos de gordura utilizando o pericárdio parietal, estes autores chamam de gordura pericárdica a soma dos depósitos de gordura epicárdica com a paracárdica (Ding *et al.*, 2008, 2009; Mahabadi *et al.*, 2009; McAuley *et al.*, 2011). Os depósitos de tecido adiposo epicárdico e paracárdico são supridos por sistemas vasculares diferentes, o epicárdico pelas artérias coronárias e o paracárdico pela artéria pericárdica frênica, um ramo da artéria torácica interna (Iacobellis e Willens, 2009; Verhagen e Visseren, 2010). Tecido adiposo perivascular (TAP) é o termo usado para o tecido adiposo circundando as artérias e arteríolas, independente da localização, e apresenta funções parácrinas específicas (Meijer *et al.*, 2011). No coração, a gordura epicárdica pode ser considerada o TAP que circunda as artérias coronárias (Yudkin *et al.*, 2005; Iozzo *et al.*, 2011; Verhagen e Visseren, 2011).

Com o objetivo de minimizar as ambiguidades na nomenclatura desses depósitos de gordura utilizadas pelos diversos autores, padronizamos uma denominação comum de acordo com o Quadro 1 e a empregamos de forma sistemática nos artigos revisados.

FISIOLOGIA

O papel fisiológico do tecido adiposo é tradicionalmente reconhecido como depósito armazenador de gordura como energia (Sacks e Fain, 2007). Além disso, possui outras funções, tais como isolamento térmico e barreira física ao trauma (Sacks *et al.*, 2009). Atualmente tem sido reconhecido também como um órgão endócrino, pela descoberta da secreção de uma ampla variedade de hormônios e proteínas (tais como, adiponectina, PAI-1, MCP-1 e ANG-II); e imunologicamente ativo para combater microorganismos invasores, particularmente por meio do sistema imune inato, devido à síntese e secreção do fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a ativação de proteínas anti-inflamatórias (Schäffler e Schölmerich, 2010).

Pequenos depósitos de gordura são naturalmente encontrados fora do tecido adiposo subcutâneo, entre eles a gordura epicárdica (Sacks e Fain, 2007). A GE tem a mesma origem embriológica dos tecidos adiposos omental e mesentérico e é capaz de produzir um padrão comparável de citocinas como a do tecido adiposo abdominal visceral (Baker, 2006; Verhagen e Visseren, 2010).

O depósito de gordura epicárdica tem um papel fisiológico na regulação e distribuição do fluxo sanguíneo através da sinalização vascular regional de fora para dentro – mecanismos vasócrinos (Yudkin *et al.*, 2005). Além disso, pode atuar como um tecido imunológico, protegendo o miocárdio e as artérias coronárias de substâncias inflamatórias e patogênicas (Sacks *et al.*, 2011). Outras funções atribuídas a este depósito incluem mecanismos de proteção mecânica das artérias coronárias contra torções e tensões provocadas pela contração cardíaca (Keegan *et al.*, 2004; Sacks *et al.*, 2009), prover espaço para a expansão da parede arterial nas fases iniciais das placas ateroscleróticas (Sacks *et al.*, 2011) e ser fonte local de ácidos graxos para o músculo

cardíaco em momentos de alta demanda, por meio da microcirculação coronariana (Marchington e Pond, 1990).

Entre outros efeitos estudados, cuja relevância não está definida, q está a suposta função termogênica da GE de humanos a partir da oxidação aumentada dos ácidos graxos (Yao *et al.*, 2011), compreendendo características do tecido adiposo marrom (Sacks *et al.*, 2009) cujos efeitos potencialmente benéficos ainda são controversos (Enerbäck, 2010).

PROPRIEDADES FISIOPATOLÓGICAS

O depósito de gordura epicárdica pode aumentar consideravelmente nos estados de balanço energético positivo (Britton e Fox, 2011). Uma das explicações é que a sobrecarga energética e a atividade hiperlipolítica induzem a liberação de ácidos graxos livres (AGLs) no sangue que são convertidos em triglicerídeos e acumulados, não somente em adipócitos, como também no tecido não adiposo, tais como, cardiomiócitos, hepatócitos, miócitos esqueléticos e célula β -pancreáticas, quando extrapola a capacidade de estocagem pelo tecido adiposo e a capacidade de metabolização das células (não adiposas) (Sacks e Fain, 2007; Gastaldelli e Basta, 2010). Já foi demonstrado por ressonância magnética e espectroscopia a forte correlação ($r=0,79$; $p<0,01$) entre o volume de gordura epicárdica e a concentração de triglicerídeos no miocárdio (Malavazos *et al.*, 2010). Este acúmulo acaba prejudicando o processo metabólico insulino-dependente, levando à hiperinsulinemia, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, baixos níveis plasmáticos de HDL (Iacobellis *et al.*, 2005; Mookadam *et al.*, 2010) e distúrbios na homeostase vascular (Cheng *et al.*, 2008).

Neste contexto, cada vez mais tem sido destacado o papel da gordura em excesso no metabolismo lipídico e na inflamação relacionada ao risco cardiovascular (Schmidt e

Duncan, 2003; Britton e Fox, 2011), cuja produção de citocinas apresenta propriedades tanto pró quanto anti-inflamatórias (Baker *et al.*, 2006).

Uma função primária das citocinas pró-inflamatórias é o recrutamento de células inflamatórias e a modulação da liberação das demais citocinas, além de atuar juntamente com as adipocinas na regulação das funções dos depósitos adiposos. A leptina regula o consumo de comida e o gasto de energia agindo no hipotálamo, permitindo, frente a estoques adequados de energia, o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-6 e interleucina-12, aumento na fagocitose dos macrófagos e ativação, proliferação e migração de monócitos (Rajshaker *et al.*, 2010). Sua elevação está associada com eventos cardiovasculares (Wallace *et al.*, 2001; Baker *et al.*, 2006), acidente vascular cerebral (Kim *et al.*, 2011) e esteatose hepática (Lemoine *et al.*, 2009). Em particular, o TNF- α , uma citocina pluripotente, é um mediador chave da resposta na fase aguda da inflamação e também afeta o metabolismo do ácido graxo não-esterificado (NEFA) e a contratilidade miocárdica (Baker *et al.*, 2006).

A resistina, outra adipocina pró-inflamatória, é secretada por adipócitos e macrófagos, com papel na promoção da resistência à insulina e da aterosclerose (Jung *et al.*, 2006) e também está relacionada com gordura epicárdica (Wang *et al.*, 2009). O tecido adiposo também produz o inibidor 1 de ativador de plasminogênio (PAI-1) e a angiotensina II, importante em ambas vias fibrinolítica e trombolítica, com potencial implicação na doença arterial coronariana (Baker *et al.*, 2006) e na hipertensão (Sironi *et al.*, 2008).

A proteína adiponectina é a citocina com propriedades anti-inflamatórias. Aumenta a sensibilidade à insulina resultando em redução dos níveis de ácidos graxos livres (AGLs) circulantes e do conteúdo de triglicerídeo intracelular no fígado e no

músculo. Além disso, suprime a síntese de TNF- α e de interferon-g (IFNg), induzindo a produção de citocinas anti-inflamatórias, tais como interleucina-10 e receptor do antagonista de interleucina-1 (Sacks e Fain, 2007; Rajsheker *et al.*, 2010). Níveis de adiponectina circulantes são menores em indivíduos obesos (Baker *et al.*, 2006; Montonen *et al.*, 2011), com hipertensão arterial (Teijeira-Fernandez *et al.*, 2008), diabetes *mellitus* tipo 2 (Duncan *et al.*, 2004), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (Bianchi *et al.*, 2011) e doença arterial coronariana (Iacobellis *et al.*, 2005) e estão inversamente relacionados com depósitos de gordura visceral abdominal, epicárdica e intratorácica (Jain *et al.*, 2009).

O equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias controla a extensão total da inflamação tanto nos depósitos adiposos (Rajsheker *et al.*, 2010) como no sistema imune (Pickup, 2004). Neste contexto, a gordura epicárdica teria a capacidade de modular os efeitos inflamatórios de forma semelhante aos demais depósitos de gordura visceral.

Além desses efeitos sistêmicos comuns aos demais depósitos de gordura visceral, é possível que a gordura epicárdica tenha efeitos parácrinos importantes, através dos efeitos locais da liberação de citocinas e de ácidos graxos no coração e nas coronárias (Verhagen e Visseren, 2010; Meijer *et al.*, 2011). A curta distância e a ausência de uma barreira anatômica entre a GE e a parede arterial e a possibilidade de difusão das citocinas no espaço pericárdico, visto que o depósito de gordura epicárdica possui maior concentração de citocinas inflamatórias do que a gordura subcutânea (Hirata *et al.*, 2011), podem ser suficientes para sinalização e difusão direta de citocinas. Além disso, a microcirculação através da *vasa vasorum*, que se prolifera durante a lesão e a inflamação vascular, pode levar mediadores liberados pelo tecido adiposo perivascular para a parede dos vasos (Virmani *et al.*, 2005; Yudkin *et al.*, 2005). A

presença desses mediadores inflamatórios nas artérias coronarianas epicárdicas pode promover alterações nos tecidos perivasculares, causando disfunção endotelial, proliferação local das células musculares lisas (Rajsheker *et al.*, 2010), calcificação e aumento do estresse oxidativo (leptina), instabilidade da placa via apoptose (TNF- α) e neovascularização (MCP-1) (Mazurek *et al.*, 2003), o que pode acelerar localmente o processo aterosclerótico (Meijer *et al.*, 2011). Estudo recente investigando as coronárias com tomografia de coerência ótica encontrou associação entre a quantidade de gordura pericoronariana e instabilidade das placas (Ito *et al.*, 2012).

Desta forma, o excesso de mediadores pró-inflamatórios circulantes oriundos de gordura epicárdica poderia levar a efeitos sistêmicos como hipertensão e aterosclerose, e através da constrição dos vasos que nutrem os músculos no período pós-prandial, levar a resistência à ação da insulina, hiperglicemia e *diabetes*. Já os efeitos parácrinos poderiam atuar localmente nas coronárias levando a aterosclerose e remodelamento cardíaco.

MENSURAÇÃO E MÉTODOS DE IMAGEM

A ecocardiografia permite a adequada avaliação do espaço pericárdico na maior parte das situações de tomada de decisões clínicas, sendo conseqüentemente o exame mais utilizado para a avaliação da gordura epicárdica. Em 2003, Iacobellis *et al.* (2003a) iniciaram as publicações sobre a medida da GE por ecocardiografia como um novo método para prever o tecido adiposo visceral, validando estes achados com ressonância magnética. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) têm sido tradicionalmente usadas como adjuvantes da ecocardiografia. Entretanto, a resolução espacial e a possibilidade de avaliação volumétrica da TC e RM são particularmente úteis na avaliação do pericárdio, pois permitem além das medidas de

espessura tradicionalmente avaliadas na ecocardiografia, medir o volume e a área total da gordura epicárdica.

Ecocardiografia bidimensional

Mesmo que não exista até o momento um consenso para sua utilização na prática clínica, algumas recomendações são sugeridas para a medida da gordura epicárdica por ecocardiografia (Iacobellis e Willens, 2009). A avaliação da GE é realizada através da medida de sua espessura na parede livre do ventrículo direito (VD), em pelo menos dois pontos, sendo recomendado a medida na janela paraesternal longitudinal e na janela transversal basal (Iacobellis *et al.*, 2003a) (Figura 1). Estas medidas demonstram boa correlação com os valores encontrados na RM ($r=0,91$; $p=0,001$) (Iacobellis *et al.*, 2003b). A gordura epicárdica é visualizada como um espaço hipoeecóico imediatamente anterior à parede do ventrículo direito, sendo sua espessura medida entre os folhetos visceral e parietal do pericárdio (Henein *et al.*, 2012), identificado pelo deslizamento entre camadas. A gordura paracárdica está em uma posição próxima ao pericárdio parietal, sendo de difícil delimitação pela ecocardiografia. Ocasionalmente a GE pode ser confundida com derrame pericárdico, tanto quando a gordura é extrema (Kanna *et al.*, 2006), ou quando existe uma quantidade mínima de líquido pericárdico na ausência de gordura.

Alguns pontos são críticos na medida da gordura epicárdica. Na janela paraesternal a variação da posição anatômica cardíaca pode limitar a reprodutibilidade das medidas, particularmente junto aos vasos da base, onde pode surgir um espaço de aspecto triangular entre o ventrículo direito e a inflexão do pericárdio e em outro local, na porção mais apical, quando ocorre a exposição oblíqua do sulco interventricular anterior. Na medida do eixo transversal, a definição do local do corte e o correto

alinhamento do eixo transversal são fundamentais para garantir a confiabilidade das medidas. Natale *et al.* (2009), objetivando melhor reprodutibilidade da técnica, implementaram a medida perpendicular ao anulo aórtico como referência anatômica na medida da gordura epicárdica.

Há controvérsias quanto ao melhor momento do ciclo cardíaco para medir a espessura da gordura epicárdica na ecocardiografia. Os autores que optaram pela medida sistólica, defendem seu uso para evitar uma possível deformação por compressão da GE durante a diástole (Iacobellis *et al.*, 2008a, 2008b, 2008c) e aqueles que escolheram a diastólica, referem coerência com outros exames de imagem (TC e RM) (Mookadam *et al.*, 2010; Nelson *et al.*, 2011) e que a deformidade da GE também pode existir na sístole (Sicari *et al.*, 2011). Outra recomendação é a mensuração de 2 ou mais ciclos cardíacos consecutivos, utilizando a média como valor final (Iacobellis *et al.*, 2003a; Jeong *et al.*, 2007).

Entre os estudos avaliando a espessura da gordura epicárdica durante a sístole, Iacobellis *et al.* (2008a) encontraram valor médio de 6,8mm (1,1-22,6mm) na parede livre do ventrículo direito ao buscar valores limites associados a fatores de risco cardiovasculares; em pacientes que realizaram ecocardiografia transtorácica para indicações clínicas padrões Iacobellis *et al.* (2004) encontraram espessura média de 7,0mm em homens e 6,5mm em mulheres; já em um estudo com pacientes com sobrepeso e obesos, Iacobellis *et al.* (2008b) encontraram valores de 9,5mm para homens e de 7,5mm para mulheres. Em outro estudo onde foi considerada a glicose de jejum, os valores encontrados em sujeitos com glicose de jejum normal foram $7,1 \pm 4$ mm em homens e $5,8 \pm 3$ mm em mulheres (Iacobellis *et al.*, 2008c). Quando medida na diástole, Jeong *et al.* (2007) encontraram um valor médio de 6,3mm em mais de 200 indivíduos que se submeteram à angiografia coronariana; Natale *et al.* (2009) definiram

o limite superior normal em 7,0mm embasados no valor médio de distribuição em 50 voluntários normais; Nelson *et al.* (2011) em 356 pacientes assintomáticos em cuidados cardiovasculares preventivos encontraram espessura média de $4,7\pm 1,5$ mm e espera-se valores ainda menores em populações de baixo risco. Considerando-se estes dados e as variações individuais, parece que medidas acima de um algum valor entre 5,0 e 8,0mm representam um ponto de corte relevante para definição de gordura epicárdica aumentada, devendo este ponto ser melhor definido em amostras representativas da população geral.

Ressonância Magnética

Ressonância magnética é considerada o padrão-ouro para avaliação de gordura corporal total e é referência estabelecida para análise de volumes ventriculares e massa ventricular (Ross *et al.*, 1993; Machann *et al.*, 2005), tornando-se uma escolha natural para detecção e quantificação da gordura epicárdica (Iacobellis *et al.*, 2003a, 2003b).

A sequência de avaliação da gordura epicárdica por ressonância magnética deve incluir avaliação estrutural e funcional ventricular, através de imagens de eixo longo e curto (sequências de *steady-state free precession cine images*), além de sequências ponderadas em T1 ou T2 (*fast* ou *turbo spin echo*) para caracterização da gordura epicárdica e mensuração da sua espessura (Kramer *et al.*, 2008, Doesch *et al.*, 2010) (Figura 2).

A espessura máxima da gordura epicárdica na parede livre do ventrículo direito pode ser medida no eixo longo quatro câmaras e em diversos eixos curtos. A média dos valores encontrados pode ser utilizada como resultado final. Flutcher *et al.* (2007) avaliaram a espessura da gordura epicárdica por ressonância magnética em diferentes pontos na parede livre do ventrículo direito e encontram valores médios comparáveis

aos encontrados por Schejbal *et al.* (1989) em estudo histológico que incluiu autópsias de amostra não selecionada (espessura média $4,12 \pm 1,4$ mm).

A avaliação do volume total pode ser realizada utilizando o método dos discos modificado de Simpson, onde o tecido epicárdico é contornado em cada eixo curto ao final da diástole. Em termos de variabilidade, a reprodutibilidade interobservador da medida do volume de GE parece ser superior à mensuração da espessura de GE (coeficiente de variabilidade 5,9% para o método volumétrico e 13,6% para a espessura da GE no eixo-longo) (Flütcher *et al.*, 2007).

Os estudos de ressonância magnética e gordura epicárdica publicados até o momento avaliam pequenas amostras de pacientes com características distintas, como pacientes com insuficiência cardíaca. Em recente estudo de Malavazos *et al.* (2010), analisando volume de GE por ressonância magnética e espessura da GE por ecocardiografia, o volume de gordura epicárdica por ressonância variou de 4,5 a 43ml em pacientes com síndrome metabólica. Não estão descritos valores de referência para GE por RM em amostras representativas da população.

Tomografia Computadorizada

A medida de gordura epicárdica por tomografia computadorizada pode ser realizada de forma acurada com tomógrafos de 16 ou mais detectores, tanto em exames para avaliação de escore de cálcio coronariano como em exames de angiotomografia coronariana (Abbara *et al.*, 2006).

Em exames de escore de cálcio coronariano, as imagens são coletadas prospectivamente utilizando o traçado eletrocardiográfico. A exposição à radiação ocorre em fase predeterminada do ciclo cardíaco (65 a 85% do intervalo R-R). Não há

necessidade do uso de contraste. As imagens adquiridas são reconstruídas em cortes de espessura de 2 a 3mm (de Vos *et al.*, 2008; Dey *et al.*, 2010) (Figura 3).

Nos exames de angiotomografia a frequência cardíaca e sua variabilidade durante o período de apnéia inspiratória são essenciais para a qualidade das imagens obtidas no exame e minimização do uso de radiação. As imagens adquiridas também são reconstruídas na estação de trabalho e geram cortes de espessura menor que 1mm geralmente (Budoff e Shinbane, 2010).

A tomografia computadorizada tem sido utilizada de forma mais intensiva do que a ressonância magnética para a mensuração da gordura epicárdica por produzir imagens tridimensionais de alta resolução e ao mesmo tempo avaliar a presença de placas ateroscleróticas em apenas um exame. A TC permite diferenciar a gordura epicárdica da pericárdica, além de fornecer medidas acuradas de espessura, volume e área total. Nos estudos envolvendo tomografia, existe grande discrepância da nomenclatura do tecido adiposo ao redor do coração. Alguns estudos definiriam gordura pericárdica como o depósito conjunto de gordura situado dentro do saco pericárdico (GE) e fora do pericárdio (gordura pericárdica) (Ding *et al.*, 2009), ou como apenas a gordura dentro do saco pericárdico (GE) (Rosito *et al.*, 2008; Fox *et al.*, 2009, Mahabadi *et al.*, 2009).

Importantes estudos demonstraram a associação independente entre gordura pericárdica e fatores de risco cardiovasculares, calcificação coronariana e presença de doença arterial coronariana (Taguchi *et al.*, 2001; Wheeler *et al.*, 2005; Ding *et al.*, 2009). Como estes estudos não diferenciam a gordura epicárdica da pericárdica, ainda existem dúvidas sobre o verdadeiro papel da gordura paracárdica ou intratorácica, principalmente porque as propriedades bioquímicas e moleculares da gordura epicárdica já foram descritas na literatura, fato ainda não ocorrido para a gordura paracárdica. Mesmo com propriedades diferentes, tem-se proposto a medida da gordura pericárdica

com marcador substituto da GE, usando-se como justificativa a forte correlação entre as duas medidas, como descrita por Ding *et al.* (2009) em estudo com tomografia computadorizada (coeficiente correlação de Spearman 0,92, $p < 0.0001$). A decisão para uso da gordura pericárdica ao invés da epicárdica estaria na dificuldade de identificação do pericárdio em pacientes magros, podendo superestimar ou subestimar o volume de GE. Já Sicari *et al.* (2011), em estudo utilizando ressonância magnética, não conseguiram reproduzir o mesmo achado de Ding *et al.* (2009). Porém os achados de Sicari *et al.* (2011) poderiam ser atribuídos a pequena amostra estudada e ao método que utilizaram para aferição por RM.

Espessura de gordura epicárdica por tomografia computadorizada

A espessura da GE pode ser aferida na parede livre do ventrículo direito e ao redor das principais artérias coronárias (de Vos *et al.*, 2008; Gorter *et al.*, 2008a; Wang *et al.*, 2009), a última limitada pela espessura dos cortes, usualmente maiores nos exames de avaliação de escore de cálcio coronariano. A medida da gordura pericoronariana é realizada em cortes axiais perpendiculares a superfície do coração, ao nível das três principais artérias coronarianas (direita, descendente anterior e circunflexa). A espessura média de gordura pericoronariana encontrada em amostra de pacientes encaminhados a angiografia coronariana por suspeita de angina foi de $10,9 \pm 1,9$ mm (Gorter *et al.*, 2008a). A espessura da gordura também pode ser aferida em diferentes regiões da superfície cardíaca, como a parede livre do ventrículo direito e sulcos inter e átrio-ventriculares. Abbara *et al.* (2006) em série de 59 pacientes adultos para mapeamento de gordura epicárdica, encontrou uma média de espessura de GE de $5,3 \pm 1,6$ mm. Wang *et al.* (2009) estudaram diversas medidas de gordura por tomografia computadorizada em 148 chineses com angina estável. Neste estudo, as espessuras

médias da GE foram de $4,3 \pm 1,8$ mm na parede livre do ventrículo direito, $6,9 \pm 2,5$ mm no sulco interventricular e $10,1 \pm 2$ mm a média de todos os pontos medidos nos sulcos cardíacos, sendo o sulco atrioventricular direito o local com gordura mais espessa, de $13,9 \pm 4,0$ mm.

Volume de gordura epicárdica por tomografia computadorizada

Assim como a ecocardiografia, a avaliação da espessura por tomografia computadorizada parece estar mais susceptível a variabilidade interobservador, fato que parece ser minimizado ao realizar-se a medida do volume total de GE (coeficiente de correlação interclasse = 0,95) (Gorter *et al.*, 2008a; Fox *et al.*, 2009). Diversos estudos foram publicados utilizando a técnica de mensuração semi-automática do volume de GE (Abbara *et al.*, 2006; Djaberi *et al.*, 2008; Gorter *et al.*, 2008^a, 2008b; Alexopoulos *et al.*, 2010). Esta técnica necessita de ferramenta própria na estação de trabalho para determinação do volume de gordura. A região do tórax onde é visualizada a GE deve ser delimitada pelo operador, incluindo cortes 1cm acima da emergência do tronco da coronária esquerda até o ápice cardíaco. O pericárdio deve ser contornado manualmente pelo operador em cada corte transversal, determinando-se assim a área de interesse. Em indivíduos magros, pode existir dificuldade na visualização do pericárdio (Ding *et al.*, 2009). Os estudos que avaliam a gordura pericárdica (epicárdica e paracárdica) consideram como limite anterior a parede torácica e como limite posterior a aorta e os brônquios, sem delimitação do pericárdio. Ao final, o software reconhece na área delimitada o conteúdo com densidade entre -30 a -200 HU, característico do tecido gorduroso. A soma do volume de todos os cortes fornece o volume de GE total. Mais recentemente o software *Qfat* vem sendo utilizado na análise da gordura epicárdica, tornando a mensuração ainda mais automatizada. (Dey *et al.*, 2008)

O volume médio de GE encontrado em estudos de base populacional varia entre 68 ± 34 ml e 124 ± 50 ml (Ding *et al.*, 2008, Mahabadi *et al.*, 2009). Em estudo incluindo pacientes da coorte de Framingham, o volume médio de GE foi de 110 ± 41 ml em mulheres e 137 ± 53 ml em homens (Rosito *et al.*, 2008). Em 2011, Shmilovich *et al.* (2011) publicaram estudo que objetivava determinar o limite superior da normalidade de volume de gordura epicárdica por tomografia em uma população de baixo risco cardiovascular. Nesta coorte de 226 pacientes, o percentil 95 de volume de GE indexada para superfície corporal foi $68,1$ ml/m².

DETERMINANTES DA GORDURA EPICÁRDICA

Além de fatores metodológicos, ocorre uma grande variação individual na quantidade e distribuição da GE, atribuíveis as suas características clínicas e demográficas.

Obesidade

A GE parece estar diretamente associada com a obesidade. Gorter *et al.* (2008b), em uma amostra de 60 pacientes, encontraram relação entre gordura epicárdica e pericoronariana medidas por TC com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) ($\beta=1,24$; IC95% 0,66-1,81). Iacobellis *et al.* (2008a), medindo a espessura da GE por ecocardiografia, em 246 indivíduos, identificaram um aumento nos obesos em relação aos indivíduos com peso normal ($6,6$ mm [5-10,5mm] vs. $4,0$ mm [1,1-5mm]; $p<0,01$), porém sem diferenças entre pessoas com sobrepeso e obesos. Willens *et al.* (2007) mediram a gordura epicárdica por ecocardiografia em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. A redução média de 40 ± 14 kg do peso corporal foi acompanhada pela diminuição da espessura da GE de $5,3\pm 2,4$ mm para $4,0\pm 1,6$ mm ($p<0,001$). Por outro lado, Duflou *et al.* (1995)

medindo exclusivamente a espessura da gordura epicárdica em uma série de 39 autópsias em adultos, não encontraram diferenças entre os grupos compostos por 22 obesos ($IMC=57\pm 12,8 \text{ Kg/m}^2$) com morte súbita, 6 obesos ($IMC=45\pm 3,4 \text{ Kg/m}^2$) que morreram de causas não naturais e 11 não obesos ($IMC=27\pm 3,9 \text{ Kg/m}^2$). Wang *et al.* (2009) investigaram as associações entre o volume de gordura epicárdica por tomografia computadorizada e diversos indicadores de obesidade encontrando correlações moderadas com IMC ($r=0,40$), circunferência da cintura ($r=0,53$) e relação cintura-altura ($r=0,40$), mas não com a relação cintura-IMC ($r=0,08$).

Idade

A gordura epicárdica parece aumentar com a idade. Abbara *et al.* (2005) utilizando tomografia computadorizada encontraram que a gordura epicárdica foi 22% maior em pacientes com mais de 65 anos de idade. Tansey *et al.* (2005) em um estudo de autópsia também encontraram um aumento da GE com o avanço da idade, com diferenças significativas entre sujeitos com intervalos de idade de 0-19 anos, 20-39 anos e 40 anos ou mais. Outros estudos também demonstraram esta relação positiva (Silaghi *et al.*, 2008; Fox *et al.*, 2009; Alexopoulos *et al.*, 2010; Karadag *et al.*, 2011). Contrariamente, alguns estudos nas quais a entrada no estudo foi determinada por condição clínica, não encontraram relação entre idade e quantidade de gordura epicárdica (Iacobellis *et al.*, 2003b, 2004). No processo de envelhecimento ocorrem modificações da estrutura corporal, incluindo diminuição da massa magra e aumento da massa gorda com redistribuição do tecido adiposo para o tronco e para as vísceras (Dey *et al.*, 1999). Estas alterações parecem ocorrer em ritmo e intensidade diferentes entre homens e mulheres. Perissinotto *et al.* (2002) em um estudo em idosos derivado do *Italian Longitudinal Study on Ageing (ILSA)*, encontraram em idosos uma maior

redistribuição de gordura em tecidos não adiposos nas mulheres, fenômeno reproduzido em modelo animal experimental (Fei *et al.*, 2010).

Gênero

Na literatura não há uniformidade de opiniões sobre o impacto do gênero na quantidade de gordura epicárdica. Estudos utilizando a mesma população, como a coorte de Framingham, encontraram diferenças em relação ao gênero. Em dois estudos os valores de gordura epicárdica não foram afetados pelo gênero (Mahabadi *et al.*, 2009; Shmilovich *et al.*, 2011), mas um estudo encontrou interação do sexo com a quantidade de gordura epicárdica, sugerindo que a GE está associada de forma mais desfavorável com fatores de risco em mulheres do que em homens (Rosito *et al.*, 2008). Tendo estes aspectos em consideração, não é possível afirmar se as diferenças descritas entre homens e mulheres estão relacionadas propriamente ao gênero ou a outras características simultaneamente presentes.

Etnia (genética)

A etnia também pode ter uma contribuição na quantidade de GE. De forma geral, diversos estudos encontraram diferenças étnicas na distribuição corporal da gordura. Pessoas negras possuem menor distribuição de gordura central do que as brancas, apesar de ser mais insulino resistentes (Duncan *et al.*, 1995). Ou seja, parece que os negros possuem uma adiposidade com natureza mais diabetogênica do que aterogênica, mecanismos ainda não bem compreendidos (Ferris e Crowther, 2011).

Existem poucos dados sobre etnia e gordura epicárdica, mas estes são consistentes com os encontrados para a gordura visceral. Alexopoulos *et al.* (2010), por exemplo, encontraram maiores volumes de gordura epicárdica em caucasianos

(96±44ml), seguido pelos asiáticos (71±32ml), negros (56±28ml) e hispânicos (54±17ml). Willens *et al.* (2008) em um estudo piloto utilizando ecocardiografia, encontraram maiores quantidades de GE em brancos não-hispânicos do que em Afro-americanos na parede ventricular direita medial (2,2±1,6mm vs 1,3±1,2mm; p<0,001).

ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS

Revisão sistemática de Síndrome Metabólica e Doença Arterial Coronariana

Já foram investigadas as associações de gordura epicárdica com diversos desfechos clínicos e intermediários de relevância cardiovascular, descritos posteriormente. Destes, enfatizamos as associações mais investigadas que foram com síndrome metabólica e doença arterial coronariana. Para isto, realizamos uma revisão sistemática da literatura detalhada no Apêndice 1, cuja heterogeneidade dos métodos e populações empregados impediu a sumarização dos resultados. Os achados principais estão descritos na tabela 1 (SM) e na tabela 2 (DAC).

Descrição narrativa das associações

Síndrome metabólica

Síndrome metabólica (SM) é um conjunto de anormalidades inter-relacionadas incluindo: obesidade visceral, intolerância à glicose, hipertensão, triglicérides elevados e HDL baixo (SBC, 2005). Vários estudos (Iacobellis *et al.*, 2003b, 2008a; Rosito *et al.*, 2008; Ahn *et al.*, 2008; Okyay *et al.*, 2008; Eroglu *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2009; Yorgun *et al.*, 2011) encontraram maior quantidade de gordura epicárdica em pessoas com SM, aumentando progressivamente com o aumento do número de componentes da

SM (Ahn *et al.*, 2008; Yorgun *et al.*, 2011), apesar das diversas características clínicas dos pacientes e prevalência de síndrome metabólica nos estudos (Tabela 1).

Alterações inflamatórias (Mazurek *et al.*, 2003; Iacobellis *et al.*, 2005; Tejeira-Fernandez *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2009; Sacks e Fain, 2009) e da sensibilidade insulínica (Iacobellis *et al.*, 2003b; Sironi *et al.*, 2008) associadas à síndrome metabólica descritas na gordura visceral abdominal já foram reproduzidas na gordura epicárdica. A GE também está associada com hipertensão arterial (Eroglu *et al.*, 2009; Alexopoulos *et al.*, 2010; Nakazato *et al.*, 2011), outro fator presente na SM. De uma forma geral observa-se uma associação moderada entre gordura epicárdica e síndrome metabólica, mas grande parte desses efeitos pode ser explicada pela obesidade.

Outros estudos não encontraram associações entre gordura epicárdica e síndrome metabólica. Bettencourt *et al.* (2011), investigando 215 pacientes sem doença arterial coronariana conhecida, não encontraram aumento estatisticamente significativo na prevalência de síndrome metabólica entre os quartis de volume de GE ($p=0,077$). No estudo de Wang *et al.* (2009), a única medida da GE significativamente correlacionada com três componentes da SM (pressão sanguínea, lipídios e componentes da glicose) foi no sulco átrio-ventricular esquerdo, porém com correlações fracas (r entre 0,19 e 0,29). E não houve associação entre a espessura da GE na parede livre do ventrículo direito e SM, achado que também foi observado no estudo de Gorter *et al.* (2008b) (β 0,30; IC95% -0,24 a 0,85).

Diabetes Mellitus

Tem sido encontrada maior quantidade de gordura epicárdica em diabéticos do que em não diabéticos, concomitantemente com outros fatores de risco, como obesidade. Iacobellis *et al.* (2008c) encontraram uma correlação moderada dos níveis de

glicose em jejum com a espessura da GE ($r=0,60$), sendo maior naqueles com glicose de jejum alterada ($100-126\text{mg/dL}$; $N=65$) tanto em homens quanto em mulheres, respectivamente (8 ± 3 vs $6\pm 2\text{mm}$; $7,1\pm 4$ vs $5,8\pm 3\text{mm}$; $p<0,001$). Bettencourt *et al.* (2011) estratificaram a amostra por quartis de GE e encontraram um aumento progressivo na proporção de DM (11%, 20%, 22% e 30%, respectivamente do 1º ao 4º quartil de GE; $p=0,018$). Alexopoulos *et al.* (2010) não encontraram diferenças estatisticamente significativas da GE entre diabéticos e não diabéticos ($86\pm 43\text{mL}$ vs. $77\pm 41\text{mL}$).

Doença arterial coronariana

Considerando-se o racional descrito e a forte relação anatômica entre as artérias coronárias e a gordura epicárdica (Iacobellis *et al.*, 2005; Gastaldelli e Basta, 2010; Verhagen e Visseren, 2010), diversos estudos observacionais investigaram as associações entre gordura epicárdica e aterosclerose em amostras de pacientes submetidos à cineangiocoronariografia. Na maior parte destes estudos identificaram-se quantidades mais elevadas de GE nos pacientes com doença aterosclerótica e/ou naqueles com maior acometimento das artérias epicárdicas. O tamanho da associação é bastante variável entre os estudos, fenômeno relacionado às diferentes características das amostras de cada estudo, incluindo gravidade da DAC, presença de comorbidades e métodos utilizados. Já Chaowalit *et al.* (2006) não encontraram associação entre gordura epicárdica e o número de lesões coronarianas. Neste estudo, tanto a gravidade das estenoses consideradas (maiores que 20% de estenose) como a espessura da GE (mediana menor que 1,5mm) sugerem que os pacientes eram de relativamente menor risco. Nelson *et al.* (2011) em pacientes encaminhados para avaliação de risco cardiovascular também não encontraram correlação entre GE e escore de cálcio coronariano ($r=0,01$; $p=0,873$) (Tabela 2).

Dois estudos investigaram a associação de gordura epicárdica com desfechos clínicos e encontraram associações moderadas. Cheng *et al.* (2010), em um estudo de caso-controle de casos incidentes utilizando o registro EISNER (*Early Identification of Subclinical Atherosclerosis Using Noninvasive Imaging Research*), compararam 58 pacientes com evento cardíaco adverso maior (ECAM: morte cardíaca, infarto miocárdico, acidente vascular cerebral, revascularização tardia) que ocorreram no período de 4 anos com 174 controles livres de eventos pareados por sexo e por um escore de propensão de risco que inclui idade, fatores de risco para doença cardiovascular e escore de cálcio coronariano. Os pesquisadores encontraram maior risco de eventos (OR:1,74; IC95%: 1,03-2,95) com duplicação do volume de GE (Tabela 2). Ding *et al.* (2009) conduziram na coorte do MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) um estudo de caso-coorte investigando uma amostra aleatória de 998 participantes e os 147 indivíduos que desenvolveram eventos coronarianos. A gordura epicárdica foi um fator independentemente associado com doença arterial coronariana (RR para aumento de 1 desvio padrão em GE=1,26; IC 95%: 1,01-1,59) mesmo após ajuste para fatores de risco cardiovasculares (Tabela 2). A utilização crescente da calcificação arterial coronariana (CAC) em amostras representativas da população permite melhor identificação das associações com aterosclerose subclínica. Tanto o estudo de Framingham (Rosito *et al.*, 2008) como o MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) (Ding *et al.*, 2008), que utilizaram o escore de cálcio coronariano, encontraram associações moderadas com gordura epicárdica (Tabela 2).

Outras associações

Especula-se que o aumento da gordura epicárdica pode acarretar outros efeitos deletérios, tais como, interferir no relaxamento ventricular e no enchimento diastólico

ou aumentar o risco de ruptura durante um infarto agudo do miocárdico. A infiltração intramiocárdica de gordura junto ao septo interarrial e interventricular poderia afetar o sistema de condução cardíaco, e predispor ao desenvolvimento de arritmias ou bloqueios de condução (Tansey *et al.*, 2005). Wong *et al.* (2011) encontrou associações de GE com fibrilação atrial mesmo após ajustes para fatores de risco e obesidade (OR= 13,28; IC95%: 2,23-79,98). Devido à proximidade anatômica, efeitos deletérios locais das citocinas como ativadoras de fibroblastos com deposição de matriz extracelular e fibrose, podem causar remodelamento eletroanatômico e contribuir para a ocorrência de fibrilação atrial (Nguyen *et al.*, 2009).

Mookadam *et al.* (2010) relataram que gordura epicárdica maior do que 5mm foi associada com menor fração de ejeção (56,7 vs. 61,8%; p=0,024) e com massa ventricular esquerda aumentada (110 vs. 92g/m²; p=0,01). Associações semelhantes foram encontradas por Liu *et al.* (2011) no *Jackson Heart Study*, em 1414 Afro-americanos, tanto para GE como para gordura visceral abdominal. Além disso, a gordura epicárdica pode ser uma manifestação de lipodistrofia, como nos pacientes com HIV, principalmente após a introdução da terapia anti-retroviral (TARV) de alta atividade (Barbaro, 2010). Iacobellis *et al.* (2007) encontraram nos pacientes infectados por HIV com síndrome metabólica e uso de TARV de alta atividade maiores espessuras de GE naqueles com lipodistrofia do que naqueles sem lipodistrofia (8 vs. 6,5mm; p<0,01). Guaraldi *et al.* (2011) analisando as associações de gordura epicárdica com escore de cálcio coronariano, HIV, TARV e lipodistrofia encontraram como fatores independentes associados com volume de GE: CD4⁺ atual (β =0,6; IC 0,1-1,2 por 50 células) e exposição acumulada a TARV (meses) (β =0,05; CI 0,0-0,11). Também relataram que GE (>10cm³) foi associada com score de cálcio coronariano maior do que 100 (OR=1,1; IC95%: 1,02-1,19) após ajustes para idade, sexo e *diabetes*.

CONCLUSÕES

A gordura epicárdica é um depósito de gordura visceral sistêmica que compartilha seus efeitos metabólicos e inflamatórios sistêmicos. Além disso, há justificativa teórica para um papel da gordura epicárdica no processo aterosclerótico através de um efeito local na parede das artérias coronarianas. A GE está associada de forma consistente com SM e DAC, apesar da magnitude das associações ser provavelmente menor do que a previamente esperada. Ainda há inconsistências na nomenclatura e nos métodos de mensuração dificultando a compreensão do seu papel assim como o seu emprego rotineiro. Entretanto espessura maior que 5mm ou volume maior que 125ml ou 68ml/m² parece representar valores anormais de gordura epicárdica. Apesar da disponibilidade de diferentes métodos para avaliar sua espessura ou volume, a indicação primária de exames para a sua mensuração não parece ser útil ou relevante. Um potencial cenário de emprego pragmático a curto prazo seria a sinalização dos pacientes com quantidade abundante de GE identificadas durante a realização de exames de imagem por outras indicações clínicas, utilizando esta informação como um critério auxiliar no julgamento clínico.

APÊNDICE 1

Revisão Sistemática

Estratégia de Busca: Realizada por 2 revisores na base de dados *PubMed*, além da busca manual das referências citadas nos artigos selecionados não identificados pela estratégia de busca. Foram utilizados os unitermos (*epicardial or pericardial or subepicardial*) AND (*fat or adipose*) para título e resumo do artigo, delimitados aos artigos em língua portuguesa e inglesa publicados entre janeiro de 1990 e abril de 2012.

Seleção de artigos: Inicialmente foram encontrados 771 artigos. Foram excluídas revisões (51), editoriais e correspondências (31), meta-análises (1) e consensos de sociedades (1), além de artigos em modelos experimentais ou que avaliavam exclusivamente variáveis laboratoriais. Nova delimitação foi realizada incluindo os unitermos *metabolic syndrome*, *coronary artery disease*, *coronary calcium score*. Ao final, foram encontrados 37 artigos originais descrevendo a relação da medida gordura epicárdica/pericárdica e SM ou DAC.

Extração dos dados: Os dois revisores extraíram os seguintes dados dos artigos: tamanho da amostra, características demográficas da população (sexo, idade, índice de massa corporal, risco cardiovascular) critério de inclusão no estudo (amostra de conveniência ou estudo populacional), fator em exposição com método empregado (TC ecocardiografia), medida avaliada (espessura ou volume), desfecho de interesse (síndrome metabólica, doença arterial coronariana, escore de cálcio) e valores médios e medidas de associação entre os grupos.

Quadro 1 – Nomenclatura dos depósitos de gordura corporal

Gordura epicárdica	Gordura visceral intrapericárdica, em contiguidade com a superfície do miocárdio
Gordura paracárdica	Depósitos de gordura no mediastino externamente ao pericárdio parietal, também chamada de gordura intratorácica
Gordura pericárdica	A soma dos depósitos de gordura epicárdica e paracárdica
Gordura perivascular	Tecido adiposo com características diferenciadas ao redor dos vasos, com potencial atividade parácrina vascular, sem delimitação anatômica
Gordura ectópica	Depósito de triglicerídeos em células de tecido não adiposo, tais como: hepatócitos e miócitos
Gordura visceral	Tecido adiposo das vísceras e dos órgãos

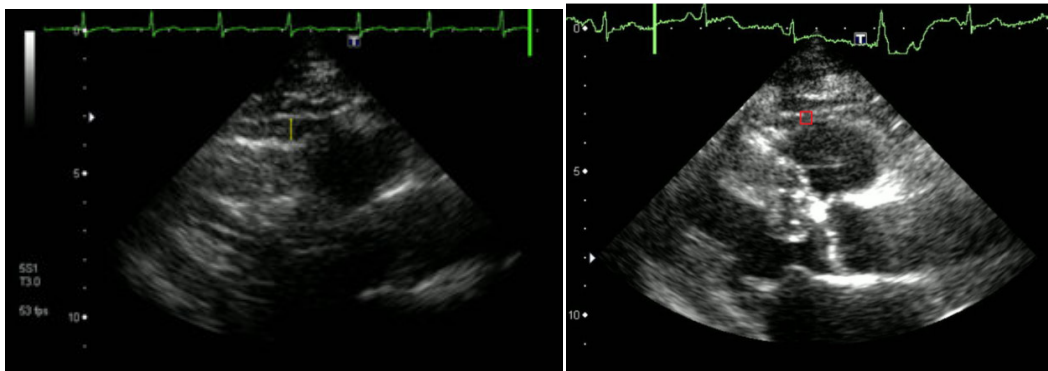


Figura 1 – Medida da espessura da gordura epicárdica por ecocardiografia. Imagem da esquerda com gordura epicárdica espessa (linha amarela) e imagem da direita sem gordura epicárdica (retângulo vermelho).

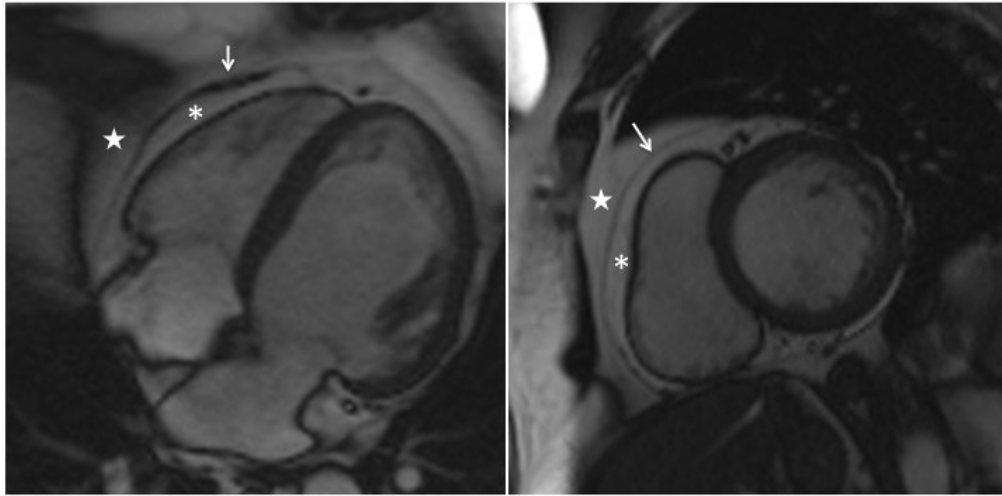


Figura 2 – Caracterização do pericárdio (seta branca), gordura epicárdica (asterisco) e gordura paracárdica (estrela) em exame de Ressonância Magnética Cardíaca (sequência SSFP cine images), no eixo-longo 4 câmaras e eixo-curto basal ao final da diástole.

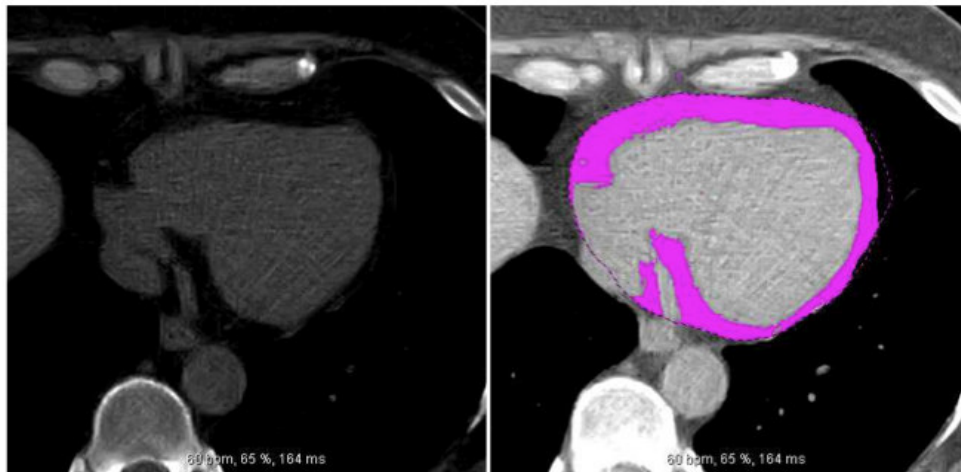


Figura 3 – Medida do volume de gordura epicárdica por Tomografia Computadorizada. Na figura são utilizados cortes adquiridos para avaliação de escore de cálcio coronariano (espessura 3 mm). A área de interesse é definida através da delimitação manual do pericárdio e o volume calculado de forma semi-automática por software específico.

Tabela 1 – Investigações das Associações de Gordura Epicárdica (GE) e Síndrome Metabólica (SM)

	Autor	Origem dos Pacientes	Características	n	Prevalência SM	Medida GE	Valores Médios de GE	Associação ou Média
ESPESSURA DE GE POR ECOCARDIOGRAFIA	Iacobellis <i>et al.</i> , 2003b	Referidos para ecocardiografia transtorácica por indicação clínica	IMC entre 22 e 47kg/m ²	72	Não informado	GE na sístole	H: 7,6±3,6mm M: 6,9±3,7mm	Homens com SM 9,9±2,6mm Homens sem SM 4,1±1,7mm Mulheres com SM 7,6±3,0mm Mulheres sem SM 3,1±1,9mm (p<0,01)
	Ahn <i>et al.</i> , 2008	Referidos para CAT (Coreia)	Suspeita de angina	527	23%	Mediana GE na diástole (ponto de corte = 3,0mm)	3,2±2,5mm	r=0,32 (p<0,001); Com SM 3,5 mm Sem SM 1,6 mm (p<0,001)
	Okyay <i>et al.</i> , 2008	Referidos para ecocardiografia	Portadores de SM e controles	246	Caso-controle 1:1	GE na diástole	Não informado	Com SM 5,1 ±1,7mm Sem SM 3,4 ±1,6mm (p<0,001) t= 3,019 (p = 0,001)
	Iacobellis <i>et al.</i> , 2008a	Referidos para ecocardiografia	IMC médio de 32 kg/m ²	246	58%	Mediana GE sístole	H: 7,0mm M: 6,5mm	Com SM H: 9,5mm M: 7,5mm Área ROC=0,79
	Lai <i>et al.</i> , 2011	Referidos para uma avaliação de saúde cardiovascular	Assintomáticos	359	23%	Espessura da GE (ponto de corte = 8,0 mm)	7,6±1,4mm	OR=3,65 (IC95% 2,62-5,09)* Area ROC=0,80
	Momesso <i>et al.</i> , 2011	Pacientes ambulatoriais com DM Tipo1	Mulheres com DM Tipo1 (Idade média 37 anos)	45	45%	GE na diástole	Não informado	Com SM 6,1±0,4mm Sem SM 4,9±0,3mm (p=0,006)
	Pierdomenico <i>et al.</i> , 2011	Referidos para ecocardiografia	Caucasianos hipertensos	174	12%	GE na diástole	Não informado	Com SM 4,0±0,8mm Sem SM 2,5±0,9mm (p<0,01)*
ESPESSURA DE GE POR TC	Wang <i>et al.</i> , 2009	Referidos para TC e CAT	Angina estável	148	Não informado	Espessura GE no sulco AV esquerdo =12,7±3,2mm VD=4,3±1,8mm	Sulco AV esquerdo =12,7±3,2mm VD=4,3±1,8mm	Área ROC=0,80 (p=0,004)*
	Yorgun <i>et al.</i> , 2011	Referidos para TC	Suspeita de DAC	83	48%	Espessura GE	Não informado	Com SM 8,5±1,4mm Sem SM 7,4±2,1mm (p<0,001)*
VOLUME DE GE POR TC	Rosito <i>et al.</i> , 2008	Amostra populacional	Participantes do Framingham Offspring Study livres de DCV	1155	~30%	Aumento de 1 DP no volume de GE	H: 137±53ml M: 110±41ml	H: OR=1,85 (1,49-2,29)* M: OR=2,13 (1,74-2,61)*
	Gorter <i>et al.</i> , 2008b	Referidos para angiografia coronariana	Angina instável ou angina estável	60	37%	Volume GE	Não informado	0,70 DP (IC95%: 0,18-1,23)
	Dey <i>et al.</i> , 2010	Referidos para TC	Fatores de risco coronariano, mas sem DAC conhecida	201	30%	Volume de GE	87,3±43,7ml	Com SM 111ml Sem SM 77ml (p<0,001) OR=6,1; p<0,01

AV: átrio-ventricular; CAT: cateterismo; DAC: doença arterial coronariana; DCV: doença cardiovascular; DP: desvio padrão; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; IMC: índice de massa corporal; ROC: *Receiver Operating Characteristic*; TC: tomografia computadorizada; VD: ventrículo direito; H: homens; M: mulheres.

* Medidas de estimativa de risco estão ajustadas para idade, sexo e peso corporal (índice de massa corporal, circunferência da cintura) e outras variáveis de confusão.

Grifo cinza: Estudo em amostra não restrita (não escolhida em função de busca por assistência médica).

Tabela 2 – Investigações das Associações Gordura Epicárdica (GE) e Doença Arterial Coronariana (DAC)

	Autor	Origem dos Participantes	Características	n	Exposição (ponto de corte quando presente)	Desfecho (ponto de corte quando presente)	Associação ou Média ou Mediana
ESPESSURA DE GE POR ECOCARDIOGRAFIA	Chaowalit <i>et al.</i> , 2006	Referidos para ecocardiografia e angiografia coronariana	Não informado	139	Pontos de corte espessura GE: 0-1mm e >1mm	DAC (estenose $\geq 20\%$ e $\geq 50\%$)	Medianas GE: $\geq 20\%$ (p=0,84) 0-1mm:5 >1mm:5 $\geq 50\%$ (p=0,86) 0-1mm:1,5 >1mm:1
	Jeong <i>et al.</i> , 2007	Referidos para CAT	Pacientes admitidos com diagnóstico de IAM, angina instável ou estável	203	Espessura GE $\geq 7,6$ mm na diástole	DAC (estenose $\geq 50\%$)	OR: 10,53 (IC95%: 2,2–51,2)*
	Ahn <i>et al.</i> , 2008	Referidos para CAT	Suspeita de angina	527	Espessura GE ≥ 3 mm na diástole	DAC (estenose $\geq 50\%$)	OR: 3,36 (IC95%: 2,2–5,2)
	Eroglu <i>et al.</i> , 2009	Referidos para CAT	Suspeita de angina	150	Espessura GE $\geq 5,3$ mm na diástole	DAC (estenose $\geq 20\%$)	OR: 4,57 (IC95%: 2,7–7,8)*
	Yun <i>et al.</i> , 2009	Referidos para CAT	Avaliação dor torácica	153	Espessura GE $\geq 2,6$ mm na diástole	DAC (estenose $\geq 50\%$)	OR: 11,53 (IC95%: 3.61-36.84)* (p <0,001)
	Nelson <i>et al.</i> , 2011	Referidos para avaliação de risco cardiovascular	Baixa probabilidade pré-teste para DAC	356	Espessura GE ≥ 5 mm na diástole	Escore de cálcio coronariano	r: 0,01 (p =0,873)
	Mustelier <i>et al.</i> , 2011	Referidos para CAT	Suspeita de angina	250	Espessura GE $\geq 5,2$ mm na sístole	DAC (estenose $\geq 50\%$)	OR: 1,27 (IC95%: 1,1-1,5)* (p = 0,009)
	Shemirani <i>et al.</i> , 2012	Referidos para CAT e posteriormente ecocardiografia	Angina instável ou angina estável	315	Espessura GE	Presença de DAC vs. Ausência de DAC	5,4 \pm 1,9 mm vs. 4,4 \pm 1,8 mm* (p = 0,001)
ESPESSURA DE GE POR TC	Gorter <i>et al.</i> , 2008a	Referidos para angiografia	Angina instável ou angina estável	128	Volume GE	Escore de cálcio coronariano (severo vs. zero ou mínimo)	108 \pm 7cm ³ vs. 69 \pm 10 cm ³ (p =0,01)
VOLUME DE GE POR TC	Djaberi <i>et al.</i> , 2008	Referidos para angiotomografia coronariana para diagnóstico de DAC	Suspeita de angina	190	Volume GE > 75ml	Presença de placa coronariana	OR: 1,03 (IC95%: 1,01–1,05)*
	Ueno <i>et al.</i> , 2009	Referidos para TC e CAT	Suspeita de angina	71	Volume GE indexado para SCT ≥ 50 cm ³ /m ²	Oclusão coronariana crônica	OR: 4,64 (IC95%: 1,21-17,72)*
	Alexopoulos <i>et al.</i> , 2010	Referidos para TC	Suspeita de angina	214	Volume GE > 71cm ³	Presença de placa coronariana	OR: 3,9 (IC95%: 1,1–13,8)*

Tabela 2 – Investigações das Associações Gordura Epicárdica (GE) e Doença Arterial Coronariana (DAC) [continuação]

VOLUME DE GE POR TC	Autor	Origem dos Participantes	Características	n	Exposição (ponto de corte quando presente)	Desfecho (ponto de corte quando presente)	Associação ou Média ou Mediana
	Sarin <i>et al.</i> , 2008	Referidos para TC	Baixa probabilidade pré-teste para DAC	151	Volume de GE ≥ 100 ml	Escore de cálcio coronariano	ECC: 216 ± 39 vs. 67 ± 155 (p=0,03)
	Rosito <i>et al.</i> , 2008	Amostra populacional	Participantes do Framingham Offspring Study livres de DCV	1155	Aumento de 1 DP de volume de GE	Escore de cálcio coronariano	OR: 1,21 (IC95%: 1,005-1,46)*
	Ding <i>et al.</i> , 2008	Amostra populacional	Participantes da coorte de base comunitária MESA	398	Aumento de 1 DP de volume de GE	Placa coronariana calcificada por TC	OR: 1,38 (IC95%: 1,04-1,84)*
	Ding <i>et al.</i> , 2009	Amostra populacional	Participantes da coorte de base comunitária MESA	998	Aumento de 1 DP de volume de GE	DAC incidente	HR: 1,26 (IC95%: 1,01-1,6)*
	Mahabadi <i>et al.</i> , 2009	Estudo populacional	Participantes do Framingham Offspring Study livres de DCV	1267	Aumento de 1 DP de volume de GE	Presença de DAC	OR: 1,92 (IC95%: 1,23-3,02)*
	Cheng <i>et al.</i> , 2010	Referidos para TC	Baixa probabilidade pré-teste para DAC	232	Volume de GE >125 cm ³	Evento cardíaco adverso maior em 4 anos	OR: 1,74 (IC95%: 1,03-2,95)*
	Iwasaki <i>et al.</i> , 2011	Referidos para TC	Suspeita de angina	197	Volume de GE ≥ 100 ml vs. < 100 ml	DAC (estenose $\geq 50\%$)	40,2% vs. 22,7%; (p = 0,008)
	Oka <i>et al.</i> , 2011	Referidos para TC	Suspeita de DAC	357	Volume de GE ≥ 100 ml	Presença de placas com baixa densidade e remodelamento positivo na TC (componentes de placas vulneráveis)	OR: 2,56 (IC95%: 1,38-4,85)* (p = 0,003)
	Bettencourt <i>et al.</i> , 2011	Referidos para TC	Sem diagnóstico prévio de DAC	215	Volume de GE	Escore de cálcio coronariano	Aumento de 3,7% de ECC por adição de 10ml de GE*
	Harada <i>et al.</i> , 2011	Hospitalizados por suspeita de síndrome coronariana aguda	IAM com ou sem supradesnívelamento do segmento ST	80 casos 90 controles	Volume de GE >100 ml	Presença de síndrome coronariana aguda	OR: 2,8 (IC95%: 1,2-6,9)*
Shmilovich <i>et al.</i> , 2011	Pacientes referidos ECC	Pacientes com (casos) e sem (controles) evento cardíaco adverso maior	232	Volume de GE indexado para superfície corporal total $>68,1$ cm ³ /m ²	Evento cardíaco adverso maior em 4 anos	OR: 2,8 (IC95%: 1,3-6,4)*	

Tabela 2 – Investigações das Associações Gordura Epicárdica (GE) e Doença Arterial Coronariana (DAC) [continuação]

VOLUME DE GE POR TC	Autor	Origem dos Participantes	Características	n	Exposição (ponto de corte quando presente)	Desfecho (ponto de corte quando presente)	Associação ou Média ou Mediana
	Yerramasu <i>et al.</i> , 2011	Estratificação de risco para DAC	Pacientes diabéticos tipo II	333	Volume de GE	Escore de cálcio coronariano (presença vs. ausência)	85,8 vs. 69,3 cm ³ (p < 0,001) OR: 1,13 (IC95%: 1,04-1,22)8 (p = 0,04)
	Schlett <i>et al.</i> , 2012	Referidos para TC	Pacientes atendidos em emergência com dor torácica	358	Volume de GE	Presença de placa coronariana de alto risco vs. Ausência de placa coronariana	151,9 (109-179,4) cm ³ vs. 74,8 (58,2-111,7) cm ³ * (p < 0,0001)

CAT: cateterismo; DAC: doença arterial coronariana; DCV: doença cardiovascular; IAM: infarto agudo do miocárdio; DP: desvio padrão; ECC: escore de cálcio coronariano; MESA: *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; r: correlação (Pearson ou Spearman); TC: tomografia computadorizada.

* Medidas de estimativa de risco estão ajustadas para idade, sexo, medidas de peso corporal (índice de massa corporal, circunferência da cintura) e outras variáveis de confusão.

Grifo cinza: Estudos em amostra não restrita (não escolhida em função de busca por assistência médica).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbara S, Desai JC, Cury RC, Butler J, Nieman K, Reddy V. Mapping epicardial fat with multi-detector computed tomography to facilitate percutaneous transepical arrhythmia ablation. *Eur J Radiol*. 2006 mar;57(3):417–22.

Ahn S-G, Lim H-S, Joe D-Y, Kang S-J, Choi B-J, Choi S-Y, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart*. 2008 mar;94(3):1–6.

Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):150–4.

Baker AR, Silva NF da, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:1.

Barbaro G. Heart and HAART: Two sides of the coin for HIV-associated cardiology issues. *World J Cardiol*. 2010 mar 26;2(3):53–7.

Bettencourt N, Toschke AM, Leite D, Rocha J, Carvalho M, Sampaio F, et al. Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *International Journal of Cardiology [Internet]*. 2011 jan.

Bianchi G, Bugianesi E, Frystyk J, Tarnow L, Flyvbjerg A, Marchesini G. Adiponectin isoforms, insulin resistance and liver histology in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2011 jan;43(1):73–7.

Britton KA, Fox CS. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2011 dez 13;124(24):e837 -e841.

Budoff MJ, Shinbane JS. *Cardiac CT Imaging Diagnosis of Cardiovascular Disease*. London: Springer-Verlag London Limited : Springer e-books; 2010.

Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, Lopez-Jimenez F. Subepical adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2006 jun;186(2):354–9.

Cheng K-H, Chu C-S, Lee K-T, Lin T-H, Hsieh C-C, Chiu C-C, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)*. 2008 fev;32(2):268–74.

Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Miranda-Peats R, et al. Pericardial Fat Burden on ECG-Gated Noncontrast CT in Asymptomatic Patients Who Subsequently Experience Adverse Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol Img*. 2010 abr 1;3(4):352–60.

de Vos AM, Prokop M, Roos CJ, Meijs MFL, van der Schouw YT, Rutten A, et al. Peri-

coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *European Heart Journal*. 2008 mar 1;29(6):777–783.

Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, Bosaeus I, Steen B. Height and body weight in the elderly. I. A 25-year longitudinal study of a population aged 70 to 95 years. *Eur J Clin Nutr*. 1999 dez;53(12):905–14.

Dey D, Suzuki Y, Suzuki S, Ohba M, Slomka PJ, Polk D, et al. Automated quantitation of pericardiac fat from noncontrast CT. *Invest Radiol*. 2008 fev;43(2):145–53.

Dey D, Wong ND, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Cheng VY, et al. Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010 mar;209(1):136–41.

Ding J, Kritchevsky SB, Hsu F-C, Harris TB, Burke GL, Detrano RC, et al. Association between non-subcutaneous adiposity and calcified coronary plaque: a substudy of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;88(3):645–650.

Ding J, Hsu F-C, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(3):499–504.

Djaberi R, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. Relation of Epicardial Adipose Tissue to Coronary Atherosclerosis. *The American Journal of Cardiology*. 2008 dez 15;102(12):1602–7.

Doesch C, Haghi D, Flüchter S, Suselbeck T, Schoenberg SO, Michaely H, et al. Epicardial adipose tissue in patients with heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:40.

Duflou J, Virmani R, Rabin I, Burke A, Farb A, Smialek J. Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. *Am. Heart J*. 1995 ago;130(2):306–13.

Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, et al. Adiponectin and the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2004;53(9):2473–2478.

Enerbäck S. Brown adipose tissue in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2010 out;34 Suppl 1:S43–46.

Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19(3):211–7.

Fei J, Cook C, Blough E, Santanam N. Age and sex mediated changes in epicardial fat adipokines. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):488–94.

Flüchter S, Haghi D, Dinter D, Heberlein W, Kühl HP, Neff W, et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 abr;15(4):870–8.

Fox CS, Gona P, Hoffmann U, Porter SA, Salton CJ, Massaro JM, et al. Pericardial Fat, Intrathoracic Fat, and Measures of Left Ventricular Structure and Function: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009 mar 31;119(12):1586–91.

Gastaldelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: What is the link? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. [Internet] 2010;In Press, Corrected Proof:1–10.

Guaraldi G, Scaglioni R, Zona S, Orlando G, Carli F, Ligabue G, et al. Epicardial adipose tissue is an independent marker of cardiovascular risk in HIV-infected patients. *AIDS*. 2011 jun 1;25(9):1199–205.

Goedecke JH, Levitt NS, Lambert EV, Utzschneider KM, Faulenbach MV, Dave JA, et al. Differential effects of abdominal adipose tissue distribution on insulin sensitivity in black and white South African women. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 ago;17(8):1506–12.

Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, Stella PR, Doevendans PA, Meijs MFL, et al. Relation of Epicardial and Pericoronary Fat to Coronary Atherosclerosis and Coronary Artery Calcium in Patients Undergoing Coronary Angiography. *The American Journal of Cardiology*. 2008a ago 15;102(4):380–5.

Gorter PM, van Lindert AS., de Vos AM, Meijs MF., van der Graaf Y, Doevendans PA, et al. Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008b;197(2):896–903.

Harada K, Amano T, Uetani T, Tokuda Y, Kitagawa K, Shimbo Y, et al. Cardiac 64-Multislice Computed Tomography Reveals Increased Epicardial Fat Volume in Patients With Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2011 out 15;108(8):1119–23.

Henein MY, Sheppard M, Pepper JR, Rigby M. *Clinical Echocardiography*. Springer; 2012.

Hirata Y, Kurobe H, Akaike M, Chikugo F, Hori T, Bando Y, et al. Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 2011;52(3):139–42.

Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes. Res*. 2003a fev;11(2):304–10.

Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003b nov;88(11):5163–8.

Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *The American Journal of Cardiology.* 2004 out 15;94(8):1084–7.

Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine.* 2005 mar 21;29(6):251–5.

Iacobellis G, Pellicelli AM, Sharma AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Relation of subepicardial adipose tissue to carotid intima-media thickness in patients with human immunodeficiency virus. *Am. J. Cardiol.* 2007 maio 15;99(10):1470–2.

Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold Values of High-risk Echocardiographic Epicardial Fat Thickness. *Obesity.* 2008a fev;16(4):887–92.

Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM. Substantial Changes in Epicardial Fat Thickness After Weight Loss in Severely Obese Subjects. *Obesity.* 2008b maio;16(7):1693–7.

Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *Int. J. Cardiol.* 2008c ago 29;128(3):424–6.

Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2009 dez;22(12):1311–9.

Iozzo P. Myocardial, Perivascular, and Epicardial Fat. *Diabetes Care.* 2011 abr;34(Supplement 2):S371–S379.

Ito T, Nasu K, Terashima M, Ehara M, Kinoshita Y, Ito T, et al. The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012 maio;13(5):408-15.

Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H, Samukawa M. Relationship Between Epicardial Fat Measured by 64-Multidetector Computed Tomography and Coronary Artery Disease. *Clinical Cardiology.* 2011 fev 1;34(3):166-71.

Jain SH, Massaro JM, Hoffmann U, Rosito GA, Vasan RS, Raji A, et al. Cross-Sectional Associations Between Abdominal and Thoracic Adipose Tissue Compartments and Adiponectin and Resistin in the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2009 maio;32(5):903–8.

Jeong J-W, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic

epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ. J.* 2007 abr;71(4):536–9.

Jung HS, Park K-H, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2006 jan;69(1):76–85.

Kanna B, Osorio F, Dharmarajan L. Pericardial fat mimicking pericardial effusion on two-dimensional echocardiography. *Echocardiography.* 2006 maio;23(5):400–2.

Karadag B, Ozulu B, Ozturk FY, Oztekin E, Sener N, Altuntas Y. Comparison of epicardial adipose tissue (EAT) thickness and anthropometric measurements in metabolic syndrome (MS) cases above and under the age of 65. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011 abr;52(2):e79–84.

Keegan J, Gatehouse PD, Yang G, Firmin DN. Spiral phase velocity mapping of left and right coronary artery blood flow: Correction for through-plane motion using selective fat-only excitation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2004 dez 1;20(6):953–60.

Kim BJ, Lee S-H, Ryu W-S, Kim CK, Yoon B-W. Adipocytokines and ischemic stroke: Differential associations between stroke subtypes. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2011.

Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:35.

Lai Y-H, Yun C-H, Yang F-S, Liu C-C, Wu Y-J, Kuo J-Y, et al. Epicardial Adipose Tissue Relating to Anthropometrics, Metabolic Derangements and Fatty Liver Disease Independently Contributes to Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Beyond Body Fat Composition: A Study Validated with Computed Tomography. *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2011.

Lemoine M, Ratziu V, Kim M, Maachi M, Wendum D, Paye F, et al. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non - alcoholic fatty liver disease. *Liver International.* 2009 out 1;29(9):1431–8.

Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WL, Ding J, Carr JJ, et al. Pericardial fat and echocardiographic measures of cardiac abnormalities: the Jackson Heart Study. *Diabetes Care.* 2011 fev;34(2):341–6.

Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Haap M, Haring H-U, Claussen CD, et al. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2005 abr;21(4):455–62.

Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J.* 2009 abr

1;30(7):850–6.

Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, Lupo EN, Dogliotti G, Coman C, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am. J. Cardiol.* 2010 jun 15;105(12):1831–5.

Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes.* 1990 dez;14(12):1013–22.

Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation.* 2003 nov 18;108(20):2460–2466.

McAuley PA, Hsu F-C, Loman KK, Carr JJ, Budoff MJ, Szklo M, et al. Liver attenuation, pericardial adipose tissue, obesity, and insulin resistance: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Obesity (Silver Spring).* 2011 set;19(9):1855–60.

Meijer RI, Serne EH, Smulders YM, Hinsbergh VWM, Yudkin JS, Eringa EC. Perivascular Adipose Tissue and Its Role in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Curr Diab Rep.* 2011 abr;11(3):211–7.

Montonen J, Boeing H, Schleicher E, Fritsche A, Pischon T. Association of changes in body mass index during earlier adulthood and later adulthood with circulating obesity biomarker concentrations in middle-aged men and women. *Diabetologia.* 2011 abr 6;54(7):1676–83.

Momesso DP, Bussade I, Epifanio MA, Schettino CDS, Russo LAT, Kupfer R. Increased epicardial adipose tissue in type 1 diabetes is associated with central obesity and metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2011 jan;91(1):47–53.

Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views.* 2010 out;11(3):103–8.

Musteliev JV, Rego JOC, González AG, Sarmiento JCG, Riverón BV. Echocardiographic parameters of epicardial fat deposition and its relation to coronary artery disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2011 ago;97(2):122-9.

Nakazato R, Rajani R, Cheng VY, Shmilovich H, Nakanishi R, Otaki Y, et al. Weight change modulates epicardial fat burden: A 4-year serial study with non-contrast computed tomography. *Atherosclerosis [Internet].* 2011 out.

Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr.* 2009 jun 1;10(4):549–55.

Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emami U, Al Harthi M, Lester SJ, et al. Epicardial Fat: An Additional Measurement for Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Stratification? *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011; 24:339-45.

Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen P-S, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*. 2009 abr;6(4):454-60.

Oka T, Yamamoto H, Ohashi N, Kitagawa T, Kunita E, Utsunomiya H, et al. Association between epicardial adipose tissue volume and characteristics of non-calcified plaques assessed by coronary computed tomographic angiography. *Int. J. Cardiol.* [Internet]. 2011 maio 11 [citado 2012 maio 11]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570136>

Okyay K, Balcioglu A, Tavit Y, Tacoy G, Turkoglu S, Abacı A. A relationship between echocardiographic subepicardial adipose tissue and metabolic syndrome. *The International Journal of Cardiovascular Imaging (formerly Cardiac Imaging)*. 2008;24(6):577-83.

Oyama N, Oyama N, Komuro K, Nambu T, Manning WJ, Miyasaka K. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the pericardium: anatomy and pathology. *Magn Reson Med Sci*. 2004 dez 15;3(3):145-52.

Perissinotto E, Pisent C, Sergi G, Grigoletto F. Anthropometric measurements in the elderly: age and gender differences. *Br. J. Nutr.* 2002 fev;87(2):177-86.

Pickup JC. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 mar 1;27(3):813 -823.

Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Neri M, Cuccurullo F. Epicardial adipose tissue and metabolic syndrome in hypertensive patients with normal body weight and waist circumference. *Am. J. Hypertens*. 2011 nov;24(11):1245-9.

Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obesity reviews*. 2007;8(3):253-61.

Rajsheker S, Manka D, Blomkalns AL, Chatterjee TK, Stoll LL, Weintraub NL. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. *Current Opinion in Pharmacology*. 2010 abr;10(2):191-6.

Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Vascular Calcification in a Community-Based Sample. *Circulation*. 2008;117(5):605-13.

Ross R, Shaw KD, Martel Y, de Guise J, Avruch L. Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993 abr;57(4):470-5.

Rowin EJ, Yucel KE, Salomon R, Maron MS. Adipositas Cordis: An Uncommon Cardiomyopathy Identified by Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2010 nov;122(21):2212–4.

Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *American heart journal*. 2007;153(6):907–17.

Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 set;94(9):3611–5.

Sacks HS, Fain JN, Cheema P, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, et al. Inflammatory Genes in Epicardial Fat Contiguous With Coronary Atherosclerosis in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011 mar 1;34(3):730–733.

Sarin S, Wenger C, Marwaha A, Qureshi A, Go BD., Woomert CA, et al. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *The American journal of cardiology*. 2008;102(6):767–71.

Schäffler A, Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol.* 2010 jun;31(6):228–35.

Schejbal V. [Epicardial fatty tissue of the right ventricle--morphology, morphometry and functional significance]. *Pneumologie*. 1989 set;43(9):490–9.

Schlett CL, Ferencik M, Kriegel MF, Bamberg F, Ghoshhajra BB, Joshi SB, et al. Association of pericardial fat and coronary high-risk lesions as determined by cardiac CT. *Atherosclerosis*. 2012 maio;222(1):129–34.

Schmidt MI, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003 set;41(9):1120–30.

Shemirani H, Khoshavi M. Correlation of echocardiographic epicardial fat thickness with severity of coronary artery disease-an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012;12(3):200–5.

Shmilovich H, Dey D, Cheng VY, Rajani R, Nakazato R, Otaki Y, et al. Threshold for the Upper Normal Limit of Indexed Epicardial Fat Volume: Derivation in a Healthy Population and Validation in an Outcome-Based Study. *The American Journal of Cardiology*. 2011 dez 1;108(11):1680–5.

Sicari R, Sironi AM, Petz R, Frassi F, Chubuchny V, De Marchi D, et al. Pericardial Rather Than Epicardial Fat is a Cardiometabolic Risk Marker: An MRI vs Echo Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011 out;24(10):1156–62.

Silaghi A, Piercecchi-Marti M-D, Grino M, Leonetti G, Alessi MC, Clement K, et al. Epicardial Adipose Tissue Extent: Relationship With Age, Body Fat Distribution, and Coronaropathy. *Obesity*. 2008 online;16(11):2424–30.

Sironi AM, Pingitore A, Ghione S, De Marchi D, Scattini B, Positano V, et al. Early Hypertension Is Associated With Reduced Regional Cardiac Function, Insulin Resistance, Epicardial, and Visceral Fat. *Hypertension*. 2008 jan;51(2):282–8.

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. 2005.

Taguchi R, Takasu J, Itani Y, Yamamoto R, Yokoyama K, Watanabe S, et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2001 jul;157(1):203–9.

Tansey DK, Aly Z, Sheppard MN. Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology*. 2005 jan;46(1):98–104.

Teixeira-Fernandez E, Eiras S, Grigorian-Shamagian L, Fernandez A, Adrio B, Gonzalez-Juanatey JR. Epicardial adipose tissue expression of adiponectin is lower in patients with hypertension. *Journal of human hypertension*. 2008;22(12):856–63.

Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, Yamada M, Jo Y, Maekawa Y, et al. Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions. *Circ. J*. 2009 out;73(10):1927–33.

Verhagen SN, Visseren FL. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 214:3-10.

Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic Plaque Progression and Vulnerability to Rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 out 1;25(10):2054–61.

Wallace AM, McMahan AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma Leptin and the Risk of Cardiovascular Disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001 dez 18;104(25):3052–3056.

Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Yeh BM, Hetts SW, Higgins CB. CT and MR imaging of pericardial disease. *Radiographics*. 2003 out;23 Spec No:S167–180.

Wang C-P, Hsu H-L, Hung W-C, Yu T-H, Chen Y-H, Chiu C-A, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2009 jun;70(6):876–82.

Wheeler GL, Shi R, Beck SR, Langefeld CD, Lenchik L, Wagenknecht LE, et al. Pericardial and visceral adipose tissues measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families. *Invest Radiol*. 2005 fev;40(2):97–101

Willens HJ, Byers P, Chirinos JA, Labrador E, Hare JM, de Marchena E. Effects of weight loss after bariatric surgery on epicardial fat measured using echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2007;99(9):1242–5.

Willens HJ, Gómez-Marín O, Chirinos JA, Goldberg R, Lowery MH, Iacobellis G. Comparison of epicardial and pericardial fat thickness assessed by echocardiography in African American and non-Hispanic White men: a pilot study. *Ethn Dis.* 2008;18(3):311–6.

Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, et al. Pericardial Fat Is Associated With Atrial Fibrillation Severity and Ablation Outcome. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011 abr 26;57(17):1745–51.

Yao X, Shan S, Zhang Y, Ying H. Recent progress in the study of brown adipose tissue. *Cell Biosci.* 2011 out 28;1:35.

Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, Anand DV, Atwal S, Corder R, et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012 jan;220(1):223-30.

Yorgun H, Canpolat U, Hazırolan T, Ateş AH, Sunman H, Dural M, et al. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. *International Journal of Cardiology [Internet].* 2011.

Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CDA. “Vasocrine” signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet.* 2005 maio 21;365(9473):1817–20.

Yun KH, Rhee SJ, Yoo NJ, Oh SK, Kim N-H, Jeong J-W, et al. Relationship between the Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Thickness and Serum Adiponectin in Patients with Angina. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2009 dez;17(4):121-6.

ARTIGO ORIGINAL

Gordura Epicárdica Mensurada por Ecocardiografia: Distribuição e Associação com Síndrome Metabólica, *Diabetes Mellitus* e Hipertensão

Epicardial Fat determined by Echocardiography: Distribution and Association with Metabolic Syndrome, *Diabetes Mellitus* and Hypertension

Daniela Bertol, Mestranda em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado para revista: a definir

RESUMO

Introdução: Gordura epicárdica (GE) é um depósito de gordura visceral, cuja medida obtida por ecocardiografia vem sendo proposta como um exame para identificar indivíduos de alto risco de desenvolver doença cardiometabólica. Vários estudos, em geral em amostras com critérios de seleção e tamanho restritos, relataram associações, frequentemente grandes, de GE com diversos fatores de risco cardiovasculares.

Objetivo: Descrever a distribuição de GE determinada por ecocardiografia e caracterizar sua associação com desfechos cardiometabólicos.

Método: Estudo transversal em 991 participantes selecionados aleatoriamente do estudo ELSA-Brasil, uma coorte brasileira de servidores públicos, com idade entre 35 e 74 anos. Medimos espessura da GE (expressa como média das mensurações nas janelas paraesternal longitudinal e transversal), no final da sístole e da diástole; e determinamos síndrome metabólica (SM), hipertensão e *diabetes mellitus* a partir de dados e exames clínicos e laboratoriais.

Resultados: A mediana (intervalo interquartil) da espessura da GE foi 1,35 (0-2,33)mm e 0 (0-0)mm respectivamente, na sístole e na diástole. GE foi mais frequentemente presente em mulheres, menos comum para cor de pele preta e aumentou com a idade e a obesidade ($p < 0,01$). Idade apresentou a maior correlação com GE sistólica ($r = 0,38$; $p < 0,001$) e diastólica ($r = 0,33$; $p < 0,001$). Gordura epicárdica no quartil superior (2,63mm na sístole e > 0 mm na GE diástole) demonstrou associações com SM (RP=1,28; IC95%: 1,01-1,63 para a medida diastólica) e com hipertensão (RP=1,28; IC95%: 1,08-1,51; e RP=1,34; IC95%: 1,14-1,57, para medidas sistólica e diastólica, respectivamente) ajustando para idade, sexo e cor de pele. Não houve associação com *diabetes*.

Conclusão: A presença de GE foi menor e menos frequente nesta amostra de uma coorte ocupacional do que geralmente relatado na literatura. Suas associações com hipertensão e síndrome metabólica, também foram menores do que as descritas em estudos com amostras restritas a indivíduos com maior risco cardiometabólico. Nossos dados sugerem que a medida da GE por ecocardiografia é de utilidade incerta para estratificação de risco cardiovascular em pacientes em geral.

ABSTRACT

Background: Epicardial fat (EF) is a visceral fat depot for which measurements obtained by echocardiography have been proposed to identify individuals at high risk to develop cardiometabolic disease. Several studies, in general in samples with restricted selection criteria and size, report associations, often large, between EF and diverse cardiovascular risk factors.

Objective: To describe the distribution of echocardiographically determined EF and its association with cardiometabolic outcomes.

Methods: Cross-sectional study in 991 randomly selected participants of the Brazilian ELSA-Brasil study, a cohort of public sector employees aged between 35 and 74 years. We measured epicardial fat thickness (expressed as the average of parasternal long- and short-axis view determinations) during end systole and end diastole, and ascertained the presence of the metabolic syndrome (MS), hypertension and *diabetes mellitus* based on clinical and laboratory examinations.

Results: Median (interquartile range) GE thickness was 1.35 (0-2.33)mm and 0 (0-0)mm for systolic and diastolic measures, respectively. Detectable EF thickness in was more prevalent in women, less common in black skin color and increased with age and obesity (all with $P < 0.01$). Age had the highest correlation with systolic ($\rho = 0.38$; $p < 0.001$) and diastolic ($\rho = 0.33$; $p < 0.001$) EF. Upper quartile (2,63mm in systole and > 0 mm in diastole) epicardial fat showed small associations with the metabolic syndrome (PR=1.28; 95%CI 1.01-1.63 for the diastolic measure) and with hypertension (PR=1.28; 95%CI: 1.08-1.51; and PR=1.34; 95%CI: 1.14-1.57, for systolic and diastolic measures, respectively) adjusting for age, sex and skin color. There was no association with *diabetes*.

Conclusion: EF was much less frequent and, when present, in much smaller quantity than reported in previous accounts based on selected samples. Its associations with hypertension and the metabolic syndrome, were also smaller than those described in samples restricted to those with greater cardiometabolic risk. Our data suggest that GE measured by echocardiography is unclear utility in the stratification of cardiovascular risk of general patient.

INTRODUÇÃO

Diversos estudos têm encontrado associação de gordura epicárdica com fatores de risco cardiovasculares, porém a maioria destes estudos não possui amostra de base populacional. A gordura epicárdica é um depósito de gordura visceral (Iacobellis e Willens, 2009) e como tal está relacionado com a liberação de citocinas e hormônios pró-inflamatórios criando um estado inflamatório crônico com disfunção endotelial e progressão da aterosclerose (Sack e Fain, 2007; Ahn, *et al.*, 2008; Verhagen e Visseren, 2010). Além dos efeitos sistêmicos, é possível que a gordura epicárdica exerça também funções parácrinas no coração e nas coronárias devido a sua proximidade anatômica (Yudkin *et al.*, 2005; Meijer *et al.*, 2011).

No cenário clínico, a gordura visceral é tipicamente mensurada por marcadores substitutos, tais como medidas antropométricas. Ressonância magnética e tomografia computadorizada obtêm medidas precisas deste depósito, mas são de maior custo, risco ou de acesso restrito, limitando sua proposição para fins de rastreamento. Por isso, a mensuração da gordura epicárdica por meio de ecocardiografia transtorácica tem sido proposta como uma forma prática de avaliar o risco metabólico durante a investigação cardiovascular (Iacobellis *et al.*, 2003, 2008c; Mookadam *et al.*, 2010).

Frente à alta prevalência de *diabetes* e de doenças cardiovasculares e o desejo de aprimorar a estratificação de risco de desenvolver essas doenças, o presente estudo tem como objetivo descrever a distribuição da gordura epicárdica medida por ecocardiografia em uma amostra ocupacional, não selecionada por ter buscado atendimento médico, verificando se suas associações são de tamanho suficiente para investigar seu uso como teste de rastreamento em estratificação de risco cardiometabólico.

MÉTODOS E PROCEDIMENTOS

Sujeitos

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) arrolou 15.105 voluntários, homens e mulheres, funcionários de instituições públicas de ensino superior e pesquisa no Brasil, com idade entre 35 e 74 anos, entre 2008 e 2010. Aspectos do delineamento, objetivos e medidas realizadas no ELSA foram publicados previamente (Aquino *et al.*, 2012). A leitura ecocardiográfica da gordura epicárdica foi feita em uma amostra aleatória da coorte pré-definida. O ELSA foi aprovado pelos comitês de ética das seis instituições envolvidas; todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Métodos

Dos 1.518 participantes da amostra aleatória da coorte, 1.096 fizeram o exame ecocardiográfico em função da disponibilidade de ecocardiografistas no dia do exame. Destes, 991 (90%) tinham imagens de qualidade suficiente para mensurar gordura epicárdica, compondo a amostra do presente estudo. Os exames ecocardiográficos seguiram o protocolo de aquisição do ELSA, baseado em recomendações das sociedades européia e norte-americana de ecocardiografia (Lang *et al.*, 2006; Douglas *et al.*, 2011). Além das aquisições convencionais, o protocolo indicou aquisições específicas para a mensuração da GE. Imagens digitais de três batimentos cardíacos foram gravados em DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) e transmitidos para posterior leitura central (ComPACS Review Station 10.5, Medimatic Solutions Srl, Italia). As imagens foram todas lidas por um mesmo leitor e, para fins de controle de qualidade, uma subamostra de 60 exames foi relida.

A gordura epicárdica foi identificada a partir das imagens bidimensionais como o espaço delimitado pelas interfaces entre o epicárdio e o pericárdio parietal. Sua espessura foi mensurada na parede livre do ventrículo direito no final da sístole e no final da diástole em três ciclos cardíacos, nas janelas paraesternal longitudinal e paraesternal transversal. A interface de medida da GE não incluía o pericárdio parietal (“*trailing to leading edge*”). O local para as medidas foi padronizado na janela longitudinal como o ponto de intersecção entre a linha imaginária perpendicular ao anel aórtico e a interface epicárdica e na janela transversal como o corte no plano basal no ponto mais próximo ao septo interventricular (Figura 1). A média das seis determinações (três ciclos em duas janelas) foi utilizada para análise.

A pressão arterial foi aferida utilizando um aparelho digital da marca Omron (modelo HEM 705CPINT), sendo utilizada a média de três determinações. Hipertensão foi considerada presente quando a pressão arterial sistólica fosse maior ou igual a 140mmHg, ou a pressão arterial diastólica maior ou igual a 90mmHg, ou auto-relato de uso de medicação anti-hipertensiva nas duas últimas semanas (Mancia *et al.*, 2007). Glicemia, triglicerídeos e HDL-C foram mensurados após jejum de 8 a 14 horas. A presença de *diabetes mellitus* foi considerada quando a glicemia de jejum fosse maior ou igual a 126 mg/dL e/ou auto-relato de DM. A definição de síndrome metabólica seguiu os critérios da *National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) (SBC, 2005), considerando síndrome na presença de três ou mais alterações: cintura abdominal, pressão arterial, glicemia de jejum, HDL-C e triglicerídeos. As demais variáveis de interesse do estudo foram coletadas e classificadas de acordo com os protocolos e manuais do ELSA (Aquino *et al.*, 2012).

Análises estatísticas

A presença de gordura epicárdica foi definida no ponto de corte do quartil superior ($\geq 2,63\text{mm}$ e $> 0\text{mm}$ para as medidas sistólica e diastólica, respectivamente).

Análise descritiva foi realizada utilizando média (desvio padrão [DP]) e mediana (intervalo interquartil [IIQ]) para as variáveis quantitativas e n (%) para as variáveis categóricas. Coeficientes de correlação de Spearman foram calculados para expressar a associação entre gordura epicárdica e outras variáveis quantitativas, e também entre as medidas sistólica e diastólica da GE. Razões de prevalência para associações entre gordura epicárdica e variáveis cardiometabólicas foram estimadas por meio da regressão de Poisson robusta, permitindo ajustes para idade, sexo e cor de pele.

A reprodutibilidade das medidas da gordura epicárdica foi estimada a partir da releitura de 60 exames e calculado o coeficiente de correlação intraclassa (CCI) para confiabilidade intra-observador utilizando um modelo misto com efeito aleatório para os indivíduos (Eliasziv *et al.*, 1994). Intervalos de confiança foram estimados pelos percentis 2,5% e 97,5% da distribuição empírica obtida de 1.000 amostras *bootstrap*. Os CCIs para estimar a reprodutibilidade das medidas da gordura epicárdica foram 0,92 (IC95%: 0,85-0,96) e 0,97 (IC95%: 0,93-0,99) para as médias das medidas diastólica e sistólica, respectivamente.

RESULTADOS

Nos 991 participantes incluídos neste estudo a espessura média (DP) da GE foi 1,82mm (1,79mm) e 0,46mm (0,97mm), para as medidas sistólica e diastólica. O valor mediano (IIQ) para a medida sistólica foi 1,50mm (0-2,63mm) e para a diastólica foi zero, devido a um grande número de participantes com valores zero, 28% na medida sistólica e 76% na medida diastólica. Quando verificado os participantes livres dos

desfechos cardiometabólicos analisados neste estudo (n=403), isto é, sem síndrome metabólica, sem *diabetes mellitus* e sem hipertensão, as medianas foram 1,34mm na sístole e 0mm na diástole.

Na Tabela 1 pode ser observado que os participantes excluídos por qualidade inadequada das imagens (10%) eram, quando comparados àqueles incluídos no estudo, mais jovens (49 vs. 53; $p<0,001$) e apresentavam um perfil de menor risco cardiometabólico (IMC: 24,8 vs. 26,9 Kg/m^2 , $p<0,001$; circunferência da cintura: 85 vs. 92 cm, $p<0,001$; pressão arterial sistólica 118 vs. 12 mmHg, $p=0,01$; e diastólica 76,5 vs. 74 mmHg, $p=0,028$), menor prevalência de hipertensão (26 vs. 36%, $p=0,047$) e de síndrome metabólica (13 vs. 28%, $p=0,005$) e igual de *diabetes* (12 vs. 12%, $p=1,00$). Apenas o tabagismo foi maior dentre as perdas (50% vs. 42%; $p=0,046$).

Dados demográficos, parâmetros clínicos e metabólicos, bem como a distribuição da gordura epicárdica dos participantes incluídos no presente estudo estão expostos na Tabela 2. A mediana de GE sistólica e a frequência de GE diastólica > 0 aumentaram com a idade, tendências semelhantes sendo vistas para obesidade. Além disso, medianas de GE sistólica e a frequência de GE diastólica >0 foram mais altos em participantes com *diabetes*, hipertensão e a síndrome metabólica.

A Tabela 3 mostra a distribuição da gordura epicárdica em participantes sem os desfechos cardiometabólicos analisados neste estudo. Semelhante aos dados da Tabela 2, a mediana de GE sistólica e a frequência de GE diastólica > 0 aumentaram com a idade e com a obesidade (IMC). Também foram observados valores mais altos na presença de obesidade central e dentre a cor de pele branca. Os valores na GE sistólica foram expressivamente maiores para as mulheres do que para os homens.

Houve correlações de 0,38 e 0,33 entre idade e GE sistólica e diastólica. As correlações com as variáveis numéricas cardiometabólicas avaliadas, tanto para gordura

epicárdica mensurada na sístole quanto na diástole foram fracas, variando de 0 para glicemia de jejum, triglicérides e HDL-colesterol a 0,13 para circunferência da cintura (Tabela 4). A correlação entre as medidas sistólica e diastólica (Figura 2) foi moderada (0,66; $p < 0,001$).

A Tabela 5 mostra as razões de prevalência da gordura epicárdica com síndrome metabólica, *diabetes mellitus* e hipertensão ajustadas pela idade, sexo e cor de pele. Houve associação com síndrome metabólica na GE diastólica (RP=1,28; IC95%: 1,01-1,63) e com hipertensão em ambas as medidas (na sístole RP=1,28; IC95%: 1,08-1,51; na diástole, RP=1,34; IC95%: 1,14-1,57). Não houve associação com *diabetes mellitus* para ambas as medidas de gordura epicárdica. Modelos de regressão logística identificaram associações significativas nas mesmas comparações da GE, mas como esperado, com razões de chance levemente maiores do que as razões de prevalência, sendo elas 1,46 (IC95%: 1,01-2,11) na GE diastólica para síndrome metabólica, 1,58 (IC95%: 1,14-2,19) para GE sistólica e 1,37 (IC95%: 0,99-1,92) para GE diastólica para hipertensão.

DISCUSSÃO

Em uma amostra de servidores públicos brasileiros, entre 35 e 74 anos de idade, foi possível medir com precisão a gordura epicárdica por ecocardiografia. Em grande parte dos indivíduos a quantidade de GE é pequena, não se identificando depósitos mensuráveis. A GE apresentou associação pequena (síndrome metabólica e hipertensão) ou ausente (*diabetes mellitus*) com desfechos cardiometabólicos (Tabela 4).

Estudos em amostras com populações restritas, tais como pacientes em ambiente hospitalar terciário ou com cardiopatias, muitos utilizando ecocardiografia, vem mostrando grandes associações com variáveis relacionadas às doenças

cardiometabólicas. Avaliando a associação de gordura epicárdica com a síndrome metabólica (SM), Lai *et al.* (2011), em pacientes referidos para avaliação cardiovascular, encontraram um *odds ratio* de 3,65 (IC95%: 2,62-5,09) para cada aumento de 1,4mm na espessura da GE medida por ecocardiografia; Dey *et al.* (2010), por meio de mensuração do volume de GE por tomografia em indivíduos com fatores de risco coronariano, referiram *odds ratio* de 6,1 ($p < 0,001$). Outros investigadores, ao invés de apresentar estimativas de risco, compararam as médias de espessura da gordura epicárdica, mensurada por ecocardiografia, encontrando valores significativamente maiores nos pacientes com síndrome metabólica comparado com aqueles sem a síndrome, como Pierdomenico *et al.* (2011) em uma amostra de hipertensos ($4,0 \pm 0,8\text{mm}$ vs. $2,5 \pm 0,9\text{mm}$; $p < 0,01$), Momesso *et al.* (2011) em mulheres com *diabetes mellitus* tipo 1 ($6,1 \pm 0,4\text{mm}$ vs. $4,9 \pm 0,3\text{mm}$; $p = 0,006$), Iacobellis *et al.* (2003) em pacientes com indicações clínicas para ecocardiografia ($9,9 \pm 2,6$ vs. $4,1 \pm 1,7\text{mm}$ e $7,6 \pm 3,0$ vs. $3,1 \pm 1,9\text{mm}$; $p < 0,01$, respectivamente para homens e mulheres) e Ahn *et al.* (2008) em pacientes referidos para angiografia ($3,5\text{mm}$ vs. $1,6\text{mm}$; $p < 0,001$). Utilizando espessura da GE mensurada por tomografia em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana, Yorgun *et al.* (2011) encontraram diferença significativa estatisticamente entre pacientes com e sem síndrome metabólica ($8,5 \pm 1,4\text{mm}$ vs. $7,4 \pm 2,1\text{mm}$; $p < 0,001$). E Gorter *et al.* (2008), medindo volume de GE por tomografia, em pacientes com angina estável ou instável, encontraram $90,5 \pm 13,1\text{cm}^3$ vs. $144,6 \pm 15,6\text{cm}^3$ ($p = 0,038$), entre aqueles com nenhum ou apenas um critério para SM comparado com pacientes com 4 ou 5 critérios para síndrome metabólica.

Em relação à hipertensão arterial sistêmica, Alexopoulos *et al.* (2010) em amostra de pacientes referidos para angiotomografia, encontraram maior volume de gordura epicárdica em hipertensos do que em não hipertensos ($84 \pm 43\text{ml}$ vs. $70 \pm 38\text{ml}$;

p<0,05). Eroglu *et al.* (2009) avaliando 150 pacientes referidos para angiotomografia coronariana por dor no peito e/ou teste de estresse anormal, relataram que 70% possuíam GE $\geq 5,2$ mm.

Entre os estudos em amostra de população restrita, também há referência de maior quantidade de gordura epicárdica em portadores de *diabetes* do que naqueles sem *diabetes*, porém sem ajustar para outros fatores de risco. Iacobellis *et al.* (2008), em 115 indivíduos sem *diabetes* conhecida referidos para ecocardiografia de rotina, encontraram uma correlação moderada dos níveis de glicose de jejum com a espessura da gordura epicárdica (r=0,60; p<0,001), sendo maior naqueles com glicose de jejum alterada (100-126 mg/dL) tanto em homens como mulheres (respectivamente, 8 ± 3 vs. 6 ± 2 mm; $7,1 \pm 4$ vs. $5,8 \pm 3$ mm; p<0,001). Bettencourt *et al.* (2011) estratificaram uma amostra de 215 pacientes sem DAC conhecida encaminhados para tomografia por quartis de gordura epicárdica e encontraram um aumento progressivo na proporção de *diabetes mellitus* (11%, 20%, 22% e 30%, respectivamente do 1º ao 4º quartil de GE; p=0,018).

Os achados destes estudos levaram a sugestão do uso da medida da gordura epicárdica como classificação de risco cardiometabólico ou para rastreamento de doença cardiovascular (Iacobellis *et al.*, 2003, 2008; Eroglu *et al.*, 2009; Dey *et al.*, 2010; Lai *et al.*, 2011; Momesso *et al.*, 2011; Yorgun *et al.*, 2011).

Investigação utilizando meio mais preciso de caracterizar GE em amostras de população menos restritas, achou associações de tamanho notavelmente menor, mais próximas aos do nosso estudo. Foi no *Framingham Offspring Study* (Rosito *et al.*, 2008), em 1.155 indivíduos com média de idade de 63 ± 9 anos, livres de doença cardiovascular, onde o *odds ratio* para desenvolver síndrome metabólica para quem teve 1 desvio padrão (DP) a mais do volume de GE determinado por tomografia

computadorizada foi 1,85 (IC95%: 1,49-2,29) e 2,13 (IC95%: 1,74-2,61) e para *diabetes mellitus* foi 1,40 (IC95%: 1,09-1,81) e 1,56 (IC95%: 1,20-2,03), respectivamente para homens e mulheres.

Além disso, a grande diferença na quantidade de gordura epicárdica presente em estudos em amostras compostas de indivíduos que buscaram atendimento clínico, comparada com amostras comunitárias, é outro dado que mostra a dificuldade de generalizar os achados nesses estudos para populações de risco mais baixo. Médias de GE nos estudos com amostras de base clínica apresentaram valores frequentemente acima de 6mm, enquanto as médias em nossa população foram de 0,46mm (com 76% dos participantes sem gordura epicárdica mensurável, ou seja, espessura = zero) na medida diastólica e 1,82mm na medida sistólica (28% com espessura = zero). Outro fator que pode ter colaborado para estas diferenças nas quantidades de GE é o fato de não termos incluído o pericárdio parietal na interface de medida (“*trailing to leading edge*”), sendo que na maior parte dos estudos não há referência sobre o padrão adotado para esta leitura. Em consonância com isso, encontramos valores baixos (medianas de 1,34mm na sístole e 0mm na diástole), em participantes sem condições cardiometabólicas.

Existem controvérsias na literatura sobre o momento do ciclo cardíaco que a gordura epicárdica deve ser medida no exame ecocardiográfico. Realizamos medidas da GE tanto no final da sístole quanto no final da diástole. Investigadores que optaram pela medida sistólica, defendem seu uso para evitar uma possível deformação por compressão da GE durante a diástole (Iacobellis *et al.*, 2008a, 2008b, 2008c). Aqueles que escolheram a diastólica referem coerência com outros exames de imagem (TC e RM) (Mookadam *et al.*, 2010; Nelson *et al.*, 2011) e que a deformidade da gordura epicárdica também pode existir na sístole (Sicari *et al.*, 2011). Apesar das diferentes

quantidades encontradas entre as duas medidas, associações presentes com desfechos cardiometabólicos foram semelhantes em ambas as medidas e a correlação entre as duas medidas foi moderada (0,66; $p < 0,001$) como pode ser observado na Figura 2.

A proporção de perdas do nosso estudo por imagens de qualidade inapropriada para as medidas (10%) foi menor do que em estudos anteriores com ecocardiografia. No estudo Framingham, os autores relataram que apenas 28% das 6.148 ecocardiografias realizadas durante os primeiros 5 meses de estudo foram consideradas aceitáveis, evoluindo para um percentual de aceitabilidade de 74 a 81% em 2 anos (Savage *et al.*, 1987). No *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC), coorte que incluiu, entre 1987 e 1989, 15.792 adultos de meia idade (45 a 64 anos), a ecocardiografia foi realizada em 2.445 indivíduos, sendo que somente 1.730 (70%) foram consideradas adequados para leitura (Skelton *et al.*, 2003). Contudo, os participantes excluídos das nossas análises apresentavam características clínicas que sugerem um perfil de menor risco cardiovascular, exceto para o tabagismo (Tabela 1). Desta forma, é factível ponderar que estas perdas não tenham levado a uma subestimativa da frequência de GE mensurável e como eram relativamente poucas, também é improvável que tenham alterado as associações de forma importante.

É importante salientar que o estudo ELSA recentemente completou sua linha de base, não permitindo ainda avaliar a associação entre gordura epicárdica determinada por ecocardiografia e desfechos clínicos (infarto, fibrilação atrial). Estudos empregando tomografia computadorizada (Ding *et al.*, 2009; Wong *et al.*, 2011), já mostraram associações com desfechos clínicos, onde os efeitos parácrinos da GE teriam possivelmente uma expressão maior, não evidenciadas nas nossas associações transversais. Se associações clinicamente significativas de gordura epicárdica medida

por ecocardiografia com esses desfechos fossem detectadas, poderiam justificar o uso da técnica em situações mais específicas de classificação de risco.

CONCLUSÃO

A presença de gordura epicárdica foi menor e menos frequente nesta amostra de uma coorte ocupacional do que geralmente é relatado na literatura. Suas associações com hipertensão e síndrome metabólica, apesar de estarem presentes, também foram menores do que as descritas em estudos com amostras restritas a indivíduos com maior risco cardiometabólico. Apesar do fato que GE, quando medida por ecocardiografia, trazer informação metabólica adicional, nossos dados sugerem uma utilidade incerta na estratificação de risco cardiovascular em pacientes em geral.

Tabela 1 – Características da amostra incluída e das perdas do estudo devido à baixa qualidade da imagem, apresentadas como média (DP) ou n (%)

Variável	Incluídos (n=991)		Perdas (n=105)		p
Idade (anos)	53	(9)	49	(9)	<0,001‡
Sexo					
Masculino	467	(47%)	44	(42%)	
Feminino	524	(53%)	61	(58%)	0,36§
Circunferência da cintura (cm)	92	(13)	85	(11)	<0,001‡
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	26,9	(4,4)	24,8	(3,9)	<0,001‡
Pressão arterial sistólica (mmHg)	122	(16)	118	(16)	0,01‡
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,5	(10)	74	(9)	0,028‡
Síndrome metabólica	234	(28%)	12	(13%)	0,005§
<i>Diabetes mellitus</i> *	101	(12%)	11	(12%)	1,00§
Hipertensão**	359	(36%)	27	(26%)	0,047§
Tabagismo†	420	(42%)	52	(50%)	0,046§

*Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e/ou relato de *diabetes mellitus*

**Pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg, ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, ou uso de medicação anti-hipertensiva nas duas últimas semanas

†Fumante atual ou ex-fumante

§Comparado com teste t para amostras independentes com Correção de Yates

‡Comparado com teste de Mann-Whitney

Tabela 2 – Distribuição da gordura epicárdica em 991 homens e mulheres do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto conforme fatores demográficos e presença de fatores de risco ou doenças

Variáveis	n=991	GE Sistólica		GE Diastólica	
		Mediana (IIQ)	n (%) GE>zero	Mediana (IIQ)	n (%) GE>zero
Sexo					
Masculino	457 (47%)	1,26 (0-2,44)	305 (65%)	0 (0-0)	106 (23%)
Feminino	524 (53%)	1,69 (0,54-2,82)	403 (77%)	0 (0-0)	128 (24%)
Idade					
35 – 44 anos	181 (18%)	0,53 (0-1,59)	92 (51%)	0 (0-0)	14 (8%)
45 – 54 anos	419 (42%)	1,27 (0-2,18)	287 (69%)	0 (0-0)	65 (15,5%)
55 – 64 anos	271 (28%)	2,24 (1,19-3,62)	228 (84%)	0 (0-1,50)	102 (38%)
65 – 74 anos	120 (12%)	2,44 (1,28-4,33)	101 (84%)	0 (0-1,66)	53 (44%)
Cor de pele					
Preta	165 (17%)	1,11 (0-2,08)	98 (59%)	0 (0-0)	26 (16%)
Parda	279 (28%)	1,48 (0-2,78)	200 (72%)	0 (0-0)	65 (23%)
Branca	499 (51%)	1,64 (0-2,82)	373 (75%)	0 (0-0,36)	126 (25%)
Amarela+Indígena	40 (4%)	1,60 (0,38-3,37)	31 (77,5%)	0 (0-1,50)	14 (35%)
Índice de massa corporal					
< 25 Kg/m ²	343 (36%)	1,35 (0-2,25)	241 (71%)	0 (0-0)	53 (15,5%)
25 – 29,9 Kg/m ²	420 (43%)	1,56 (0-0,58)	299 (72%)	0 (0-0,58)	109 (26%)
≥ 30 Kg/m ²	201 (21%)	1,81 (0-1,37)	150 (75%)	0 (0-1,37)	64 (32%)
Obesidade central					
Sim	368 (37%)	1,88 (0,57-3,55)	285 (78%)	0 (0-1,37)	119 (32%)
Não	622 (63%)	1,35 (0-2,34)	422 (68%)	0 (0-0)	114 (18%)
Síndrome metabólica					
Sim	234 (28%)	1,82 (0-3,09)	171 (73%)	0 (0-1,19)	77 (33%)
Não	608 (72%)	1,45 (0-2,58)	434 (72%)	0 (0-0)	126 (21%)
<i>Diabetes mellitus</i>*					
Sim	101 (12%)	1,66 (0-2,88)	429 (71%)	0 (0-0,85)	149 (25%)
Não	744 (88%)	1,52 (0-2,69)	180 (75%)	0 (0-0)	53 (22%)
Hipertensão					
Sim	359 (36%)	1,81 (0,5-3,42)	273 (76%)	0 (0-1,18)	112 (31%)
Não	631 (64%)	1,41 (0-2,39)	434 (69%)	0 (0-0)	121 (19%)

GE: gordura epicárdica; IIQ: intervalo interquartil.

*Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e/ou relato de *diabetes mellitus*.

** Pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg, ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, ou uso de medicação anti-hipertensiva nas duas últimas semanas.

† Participantes sem síndrome metabólica, sem diabetes e sem hipertensão

Tabela 3 – Distribuição da gordura epicárdica (GE) em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto sem síndrome metabólica, sem *diabetes mellitus* ou sem hipertensão

Variáveis	n=403		GE Sistólica				GE Diastólica			
			Mediana (IIQ)	n (%)		Mediana (IIQ)	n (%)			
				GE>zero		GE>zero		GE>zero		
Sexo										
Masculino	187	(46%)	0,71	(0-1,97)	105	(56%)	0	(0-0)	26	(14%)
Feminino	216	(54%)	1,59	(0,63-2,49)	173	(80%)	0	(0-0)	39	(18%)
Idade										
35 – 44 anos	104	(26%)	0	(0-1,41)	49	(47%)	0	(0-0)	5	(5%)
45 – 54 anos	189	(47%)	1,23	(0-2,11)	132	(70%)	0	(0-0)	20	(11%)
55 – 64 anos	83	(21%)	2,30	(1,41-3,75)	73	(88%)	0	(0-1,34)	30	(36%)
65 – 74 anos	27	(6%)	2,23	(1,28-4,47)	24	(89%)	0	(0-1,36)	10	(37%)
Cor de pele										
Preta	60	(15%)	0	(0-1,55)	28	(47%)	0	(0-0)	5	(8%)
Parda	100	(25%)	1,19	(0-2,32)	67	(68%)	0	(0-0)	14	(14%)
Branca	222	(56%)	1,45	(0-2,38)	166	(75%)	0	(0-0)	40	(18%)
Amarela+Indígena	17	(4%)	1,40	(0-3,86)	13	(76%)	0	(0-1,61)	5	(29%)
IMC										
< 25 Kg/m ²	185	(48%)	1,18	(0-2,15)	124	(67%)	0	(0-0)	21	(11%)
25 – 29,9 Kg/m ²	159	(41%)	1,37	(0-2,41)	111	(70%)	0	(0-0)	31	(19%)
≥ 30 Kg/m ²	45	(11%)	1,43	(0-2,75)	32	(71%)	0	(0-0)	10	(22%)
Obesidade central*										
Sim	93	(23%)	1,86	(0,86-3,82)	76	(82%)	0	(0-0,81)	25	(27%)
Não	310	(77%)	1,16	(0-2,14)	202	(65%)	0	(0-0)	40	(13%)

* Definida por circunferência da cintura >88cm em mulheres e >102cm em homens

IMC = Índice de massa corporal

Tabela 4 – Correlações da gordura epicárdica (GE) com idade medidas de obesidade, pressão arterial, glicemia, HDL colesterol e triglicerídeos no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, 2008-2010

	GE Sistólica		GE Diastólica	
	r*	p	r*	P
Idade	0,38	<0,001	0,33	<0,001
Índice de massa corporal	0,11	<0,001	0,17	<0,001
Circunferência da cintura	0,13	<0,001	0,19	<0,001
Pressão arterial sistólica	0,12	<0,001	0,14	<0,001
Pressão arterial diastólica	0,06	0,07	0,09	0,004
Glicemia de jejum †	-0,002	0,5	0,04	0,26
HDL Colesterol ‡	-0,01	0,72	-0,05	0,17
Triglicerídeos ‡	-0,06	0,09	0,03	0,31

* r = coeficiente de correlação de Spearman

† Dados preliminares (n=843)

‡ Dados preliminares (n=867)

Tabela 5 – Associação* de gordura epicárdica com medidas cardiometabólicas
Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, 2008-2010

Gordura Epicárdica	Síndrome Metabólica RP (IC95%) (n=840)	Diabetes mellitus[§] RP (IC95%) (n=843)	Hipertensão** RP (IC95%) (n=986)
Sistólica[†]			
Modelo não ajustado	1,27 (1,01-1,6)	1,18 (0,79-1,76)	1,52 (1,29-1,79)
Modelo ajustado por idade	1,05 (0,82-1,34)	1,09 (0,72-1,66)	1,20 (1,01-1,42)
Modelo ajustado por idade, sexo e cor de pele	1,03 (0,81-1,31)	1,27 (0,71-2,28)	1,28 (1,08-1,51)
Diastólica[‡]			
Modelo não ajustado	1,55 (1,24-1,93)	1,34 (0,90-1,99)	1,48 (1,25-1,75)
Modelo ajustado por idade	1,3 (1,03-1,65)	1,27(0,83-1,95)	1,15 (0,97-1,37)
Modelo ajustado por idade, sexo e cor de pele	1,28 (1,01-1,63)	1,24 (0,69-2,22)	1,34 (1,14-1,57)

* Razão de prevalência (RP) estimada pelo modelo de regressão de Poisson robusto

† Gordura epicárdica sistólica: ponto de corte no percentil 75 (2,63mm)

‡ Gordura epicárdica diastólica: presença (>0mm)

§ Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e/ou auto-relato de *diabetes mellitus*

**Pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg, ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, ou uso de medicação anti-hipertensiva nas duas últimas semanas.

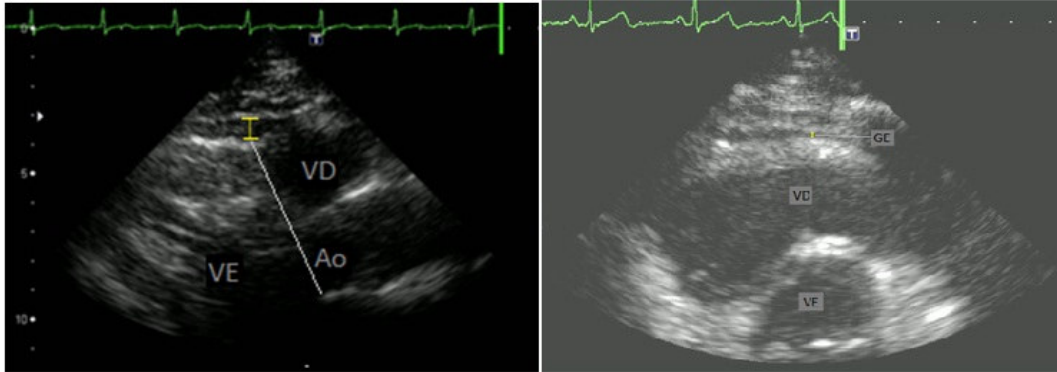


Figura 1 – Imagem da esquerda: Janela paraesternal longitudinal. Imagem da direita: Janela paraesternal transversal. Linha amarela: espessura da gordura epicárdica. Linha amarela: Espessura da gordura epicárdica; Linha cinza: Linha perpendicular ao anel aórtico e a interface epicárdica. GE=Gordura epicárdica; VD=Ventrículo direito; VE=Ventrículo esquerdo; Ao=Válvula aórtica.

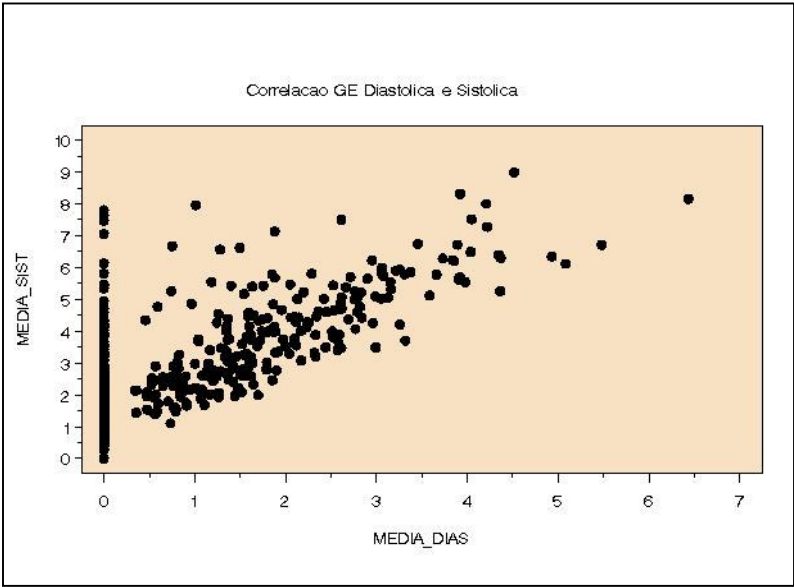


Figura 2 – Correlação de Spearman entre gordura epicárdica medida na sístole e na diástole.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahn S-G, Lim H-S, Joe D-Y, Kang S-J, Choi B-J, Choi S-Y, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart*. 2008 mar;94(3):1–6.

Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):150–4.

Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am. J. Epidemiol.* 2012 fev 15;175(4):315–24.

Bettencourt N, Toshcke AM, Leite D, Rocha J, Carvalho M, Sampaio F, et al. Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2011 jan.

Dey D, Wong ND, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Cheng VY, et al. Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010 mar;209(1):136–41.

Ding J, Hsu F-C, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(3):499 – 504.

Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 mar 1;57(9):1126–66.

Eliasziw M, Young SL, Woodbury MG, Fryday-Field K. Statistical methodology for the concurrent assessment of interrater and intrarater reliability: using goniometric measurements as an example. *Phys Ther*. 1994 ago;74(8):777–88.

Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19(3):211–7.

Gorter PM, van Lindert AS., de Vos AM, Meijs MF., van der Graaf Y, Doevendans PA, et al. Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):896–903.

Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 nov;88(11):5163–8.

Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *Int. J. Cardiol*. 2008 ago 29;128(3):424–6.

Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009 dez;22(12):1311–9.

Lai Y-H, Yun C-H, Yang F-S, Liu C-C, Wu Y-J, Kuo J-Y, et al. Epicardial Adipose Tissue Relating to Anthropometrics, Metabolic Derangements and Fatty Liver Disease Independently Contributes to Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Beyond Body Fat Composition: A Study Validated with Computed Tomography. *Journal of the American Society of Echocardiography [Internet]*. 2011.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006 jan 3;7(2):79–108

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2007 jun;28(12):1462–536.

Manual de operações clínicas do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA), 2010.

Meijer RI, Serne EH, Smulders YM, Hinsbergh VWM, Yudkin JS, Eringa EC. Perivascular Adipose Tissue and Its Role in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Curr Diab Rep*. 2011 abr;11(3):211–7.

Momesso DP, Bussade I, Epifanio MA, Schettino CDS, Russo LAT, Kupfer R. Increased epicardial adipose tissue in type 1 diabetes is associated with central obesity and metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011 jan;91(1):47–53.

Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart Views*. 2010 out;11(3):103–8.

Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ, et al. Epicardial Fat: An Additional Measurement for Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Stratification? *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011; 24:339-45.

Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Neri M, Cuccurullo F. Epicardial adipose tissue and metabolic syndrome in hypertensive patients with normal body weight and waist circumference. *Am. J. Hypertens*. 2011 nov;24(11):1245-9.

Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Vascular Calcification in a Community-Based Sample. *Circulation*. 2008;117(5):605-13.

Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *American heart journal*. 2007;153(6):907-17.

Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Anderson SJ, Feinleib M, Castelli WP. Considerations in the use of echocardiography in epidemiology. The Framingham Study. *Hypertension*. 1987 fev;9(2 Pt 2):II40-44.

Sicari R, Sironi AM, Petz R, Frassi F, Chubuchny V, De Marchi D, et al. Pericardial Rather Than Epicardial Fat is a Cardiometabolic Risk Marker: An MRI vs Echo Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011 out;24(10):1156-62.

Skelton TN, Andrew ME, Arnett DK, Burchfiel CM, Garrison RJ, Samdarshi TE, et al. Echocardiographic left ventricular mass in African-Americans: the Jackson cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Echocardiography*. 2003 fev;20(2):111-20.

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. 2005.

Verhagen SN, Visseren FL. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 214:3-10.

Wong CX, Abed HS, Molae P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, et al. Pericardial Fat Is Associated With Atrial Fibrillation Severity and Ablation Outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 abr 26;57(17):1745-51.

Yorgun H, Canpolat U, Hazirolan T, Ateş AH, Sunman H, Dural M, et al. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2011.

Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CDA. "Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet*. 2005 maio 21;365(9473):1817-20.

7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gordura epicárdica é uma forma de avaliação de gordura visceral com implicações específicas na doença cardiovascular e metabólica. Porém, seu emprego na predição de risco cardiometabólico hoje é restrito pela sua interdependência com outros fatores de risco cardiovasculares como, obesidade, obesidade central, *diabetes mellitus*, idade avançada e hipertensão, entre outros, exigindo mais estudos com controle adequado desses potenciais fatores de confusão.

Além disso, a padronização da nomenclatura e dos métodos de mensuração são ainda limitados, dificultando a compreensão do seu papel e emprego rotineiro. Dentre os métodos de imagens utilizados para medir a gordura epicárdica, a ecocardiografia é amplamente acessível e permite obter a informação com menor custo comparada com a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, porém sua aplicação clínica individual é limitada pela precisão da medida. Também existe a limitação da determinação de um ponto de corte clinicamente relevante para estimativa de risco, particularmente em populações não selecionadas, assim como sua real utilidade frente aos demais critérios de avaliação de risco cardiovascular e metabólico utilizados rotineiramente.

Os relatos recentes de associações independentes e clinicamente significativas entre desfechos cardiovasculares como fibrilação atrial e doença arterial coronariana são com medidas mais precisas, tais como, ressonância magnética e tomografia computadorizada, sugerindo importantes efeitos parácrinos das citocinas e de outros mediadores da GE. Maiores investimentos merecem ser feitos no desenvolvimento e avaliação de métodos automatizados ou semi-automatizados de mensuração de gordura epicárdica, como essas técnicas.

8 ANEXOS

ANEXO A - Projeto de Pesquisa

Devido à alteração dos objetivos do projeto inicial para os apresentados nesta dissertação, não foi anexado o projeto.

ANEXO B - Detalhes metodológicos adicionais

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA) é uma investigação prospectiva multicêntrica de 15.105 participantes voluntários, funcionários de instituições públicas de ensino superior e pesquisa no Brasil, com idades entre 35 e 74 anos, que tem por objetivo investigar aspectos epidemiológicos, clínicos e moleculares de doenças crônicas não-transmissíveis, principalmente as cardiovasculares e o *diabetes mellitus* tipo 2. Aspectos sobre o delineamento, objetivos e medidas realizados no ELSA podem ser vistos também em um artigo recentemente publicado por Aquino *et al.* (2012). O período da coleta de dados da linha de base ocorreu de agosto de 2008 a dezembro de 2010. Aproximadamente 10 mil participantes foram submetidos a um exame de ecocardiografia como parte da linha de base. A espessura da gordura epicárdica foi mensurada naqueles pertencentes à amostra aleatória da *coorte* (n=1.518) e que possuíam ecocardiografia (n=1.096) mensuráveis (991 participantes). O protocolo do ELSA foi aprovado pelo comitê de ética do HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS) sob o número 06/194, posteriormente pelo comitê da UFRGS (número 2007761) e também pelos comitês das outras cinco instituições envolvidas. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.