

TESE DE DOUTORADO

**CALCIFICAÇÃO CORONÁRIA E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES  
DE RISCO CARDIOVASCULAR E HÁBITOS DIETÉTICOS EM  
HOMENS ASSINTOMÁTICOS  
VIVENDO EM COMUNIDADE**

Neide Maria Bruscato

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRAND DO SUL

Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**CALCIFICAÇÃO CORONÁRIA E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES  
DE RISCO CARDIOVASCULAR E HÁBITOS DIETÉTICOS EM  
HOMENS ASSINTOMÁTICOS  
VIVENDO EM COMUNIDADE**

Aluna: Neide Maria Bruscato

Orientador: Prof. Emilio Hideyuki Moriguchi, MD, PhD

Coorientador: Prof. Protásio Lemos da Luz, MD, PhD

*Tese submetida como requisito para obtenção do  
grau de doutora ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde,  
Área de concentração: Cardiologia  
e Ciências Cardiovasculares, da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre  
2016

## CIP - Catalogação na Publicação

Bruscato, Neide Maria  
CALCIFICAÇÃO CORONÁRIA E SUA ASSOCIAÇÃO COM  
FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E HÁBITOS DIETÉTICOS  
EM HOMENS ASSINTOMÁTICOS / Neide Maria Bruscato. --  
2016.  
68 f.

Orientador: Emilio Hideyuki Moriguchi.  
Coorientador: Protásio Lemos da Luz.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Calcificação arterial coronária. 2. Fatores de  
risco. 3. Ingestão dietética. 4. Homens  
assintomáticos. I. Moriguchi, Emilio Hideyuki ,  
orient. II. Lemos da Luz, Protásio, coorient. III.  
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*Dedico este trabalho a Deus  
e a todos os participantes do Projeto Veranópolis.*

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus por mais esta oportunidade. Muito obrigada!

Aos meus pais, Valério Bruscato (*in memoriam*) e Maria Ambrosini Bruscato pela vida, pelo carinho e apoio, que apesar das dificuldades, apoiaram-me, ensinaram-me a respeitar e a lutar sempre. Muito Obrigada!

Aos meus irmãos e sobrinhos, pelo carinho, compreensão, apoio e incentivo. Muito Obrigada!

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Emilio Hideyuki Moriguchi, por ser meu maior exemplo acadêmico, e mostrar-me, nas suas atitudes cotidianas, que a humildade é o maior sinal de sabedoria. Pela confiança depositada nas inúmeras oportunidades de crescimento no meio científico, pelo exemplo de pesquisador, por sua energia e entusiasmo contagiantes, pelo conhecimento transmitido e finalmente pela amizade e confiança depositada em todos esses anos de convívio. Muito obrigada!

Agradeço ao professor coorientador Dr. Protásio Lemos da Luz, que por haver despertado em mim o entusiasmo e a curiosidade científica pelo tema, (assim como por oferecer uma base sólida para a construção do conhecimento necessário ao desenvolvimento do projeto. Agradeço pela amizade, apoio e carinho. Muito obrigada!

Agradeço ao Dr. Paulo R. Schvatzman, médico cardiologista do Serviço de Imagem do Hospital Moinhos de Vento, pela atenção e realização dos exames. E a toda equipe.

Ao grupo de pesquisa do Projeto Veranópolis, especialmente, àqueles que se dedicaram a este projeto Dr. Waldemar de Carli, Dra. Berenice Werle, Nut. Josiele Kesties e Dra. Lilian Vivian Netson.

À minha amiga Lilian Vivian Netson, pelo apoio e pelos ensinamentos nesse percurso. Muito Obrigada!

À Dra. Berenice Maria Werle, pelo apoio, amizade e pelos ensinamentos nesse momento. Muito Obrigada!

À direção do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências Cardiovasculares, representada pela sua direção à Profa. Dr<sup>a</sup>. Andréia Biolo, agradeço sua consideração e compreensão para a obtenção deste grau. Muito obrigada!

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências Cardiovasculares, pelos seus ensinamentos. Obrigada!

À Secretária do Programa, Ana Lúcia Dias Graeff do PPG em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina - FAMED/UFRGS. Obrigada pela compreensão, paciência e carinho!

À Sirlei F. Reis, ex-secretária do PPG em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Faculdade de Medicina - FAMED/UFRGS. Obrigada, pelo apoio, amizade e carinho!

À professora Ceres de Oliveira, pela análise estatística do trabalho, pelos seus ensinamentos e competência profissional. Obrigada pela paciência e compreensão!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo incentivo à pesquisa na forma de provimento da bolsa de doutorado.

Às minhas amigas de longa data Ana Carla Moller, Vera Elena Moller, Taismin Ohnmacht e Paulina Arqueiros que me apoiaram nesta caminhada.

A toda equipe do Hospital Comunitário São Peregrino, em nome do diretor Rogério Franklin da Silva. A associação Veranense de Assistência em Saúde (AVAES), tornando possível a concretização dessa pesquisa.

À Prefeitura Municipal de Veranópolis que apoiou este projeto.

Muito Obrigada a todos!!!

Neide Maria Bruscato

*“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa,  
nunca tem medo e nunca se arrepende.”  
Leonardo da Vinci*

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....   | 12 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA .....                                     | 15 |
| 2.1. ATEROCLEROSE SUBCLÍNICA .....                                 | 15 |
| 2.2. CALCIFICAÇÃO VASCULAR .....                                   | 16 |
| 2.3. TIPOS DE CALCIFICAÇÃO VASCULAR.....                           | 16 |
| 2.4. DIAGNÓSTICO DA CALCIFICAÇÃO CORONÁRIA (ESCORE DE CÁLCIO) .... | 18 |
| 2.5 CAPACIDADE PREDITIVA DA CAC .....                              | 22 |
| 2.6. FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E CAC.....                    | 23 |
| 2.6.1. História Familiar e CAC.....                                | 25 |
| 2.6.2. Atividade Física, DCV e CAC .....                           | 27 |
| 2.6.3. Nutrição e CAC .....  | 29 |
| 3. JUSTIFICATIVA .....   | 36 |
| 4. OBJETIVOS .....   | 37 |
| 4.1. OBJETIVO GERAL.....   | 37 |
| 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                                   | 37 |
| 5. REFERÊNCIAS .....   | 38 |
| 6. ARTIGOS 1 E 2.....  | 45 |
| 7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                         | 67 |



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCF – American College of Cardiology Foundation  
ACSM – American College of Sports Medicine  
AF – atividade física  
AGS – ácido graxo saturado  
AHA – American Heart Association  
AVC – acidente vascular cerebral  
CAC – calcificação das artérias coronárias  
CV – calcificação vascular  
DAC – doença arterial coronária  
DALY – disability-adjusted life year  
DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension  
DCV – doença cardiovascular  
DHA – ácido docosahexaenoico  
EAS – European Atherosclerosis Society  
EBCT – eletron beam computed tomography  
ECC – escore de cálcio coronário  
ELSA – Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto  
EPA – ácido eicosapentaenoico  
ESC – European Society of Cardiology  
HDL – high density lipoprotein  
HF – história familiar  
HR – hazard ratio  
IAM – infarto agudo do miocárdio  
IMC – índice de massa corporal  
IMT – intima-media thickness  
INTERHEART – Global Case Control Study to identify the risk factors for acute myocardial infarction  
LDL – low density lipoprotein  
MESA – Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis  
MUFA – monounsaturated fatty acid  
NCEP – National Cholesterol Education Program  
NHLBI – National, Heart, Lung and Blood Institute  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
OR – odds ratio  
PREDIMED – Prevención com Dieta Mediterránea  
PUFA – polyunsaturated fatty acids  
RP – razão de prevalências  
RR – risco relativo  
TC – tomografia computadorizada  
TCMD – tomografia computadorizada de múltiplos detectores

## RESUMO

**Introdução:** As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo, sendo a doença arterial coronária (DAC) a mais comum das DCV, juntamente com acidente vascular cerebral. O cálcio das artérias coronárias é um marcador da DAC subclínica (assintomática) e é preditivo de eventos coronários futuros. Vários fatores de risco cardiovascular contribuem para o desenvolvimento da calcificação da artéria coronária (CAC). Adicionalmente, os fatores dietéticos podem influenciar no processo de aterosclerose e CAC.

**Objetivo:** Avaliar a CAC e sua associação com fatores de risco cardiovascular e ingestão dietética em homens assintomáticos vivendo em comunidade.

**Métodos:** Estudo transversal. A amostra consistiu de 150 homens assintomáticos com idades entre 50 e 70 anos (idade média  $58,2 \pm 5,3$  anos), que foram submetidos à tomografia computadorizada multidetectores (TCMD). A aterosclerose subclínica foi avaliada pela CAC de acordo com o método de Agatston, sendo os escores de cálcio classificados como  $\leq 10$  (sem evidência e CAC mínima) e  $>10$  (CAC moderada e aumentada). A ingestão dietética foi avaliada através do Registro de Consumo Alimentar (RCA). O modelo multivariado de Regressão de Modified Poisson foi utilizado para avaliar os fatores de risco cardiovascular independentemente associados com a CAC moderada/aumentada, sendo estimados os efeitos do consumo de diversos nutrientes na prevalência de CAC moderada/aumentada ajustado para ingestão calórica e fatores de risco para CAC, através da razão de prevalências e intervalo de 95% de confiança.

**Resultados:** A presença de CAC (escore de cálcio  $>0$ ) foi identificada em 59,3% dos participantes. Na análise multivariada, os fatores independentemente associados com a CAC moderada/aumentada foram a história familiar (HF) de DAC prematura (RP=1,39; IC95% 1,03-1,88,  $p=0,029$ ) e a atividade física (AF)  $<150$  minutos/semana (RP=1,40; IC95% 1,01-1,93;  $p=0,045$ ). O consumo de alguns nutrientes, também, mostrou-se associado à CAC moderada/aumentada, como o menor consumo de carboidratos ( $p=0,021$ ) e o maior consumo de lipídeos ( $p=0,006$ ), após o ajuste do modelo para a quantidade de calorias. Com a inclusão no modelo dos fatores de risco cardiovascular e escolaridade, os nutrientes associados à prevalência da CAC moderada/aumentada foram: carboidratos percentual (RP=0,98; IC95% 0,96-0,99;  $p=0,040$ ), lipídeos percentual (RP=1,04; IC95% 1,01-1,07;  $p=0,005$ ) e ácidos graxos saturados (AGS) percentual (RP=1,08; IC95% 1,02-1,14;  $p=0,013$ ).

**Conclusões:** Nesta amostra de adultos e idosos assintomáticos vivendo em comunidade, fatores de risco cardiovascular como HF de DAC prematura e baixa intensidade de AF estiveram associados, de forma independente, com a calcificação coronária moderada a aumentada. Analisando os fatores dietéticos, uma maior ingestão de lipídeos totais e de gorduras saturadas mostraram-se associadas com escores mais elevados de CAC, enquanto que a ingestão maior de carboidratos, em detrimento aos lipídeos, associou-se com escores mais baixos de CAC. Nossos resultados sugerem que esses fatores de risco devem ser mais considerados na avaliação clínica do risco cardiovascular global do paciente.

**Palavras-chave:** Calcificação arterial coronária, Fatores de risco, Ingestão dietética, Homens.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of death in the world, being the coronary artery disease (CAD) the most common CVD. The calcium of the coronary arteries is a marker for subclinical (asymptomatic) CAD, and is predictive of future coronary events. A number of cardiovascular risk factors account for coronary artery calcification (CAC). In addition, dietary factors may influence the process of atherosclerosis and CAC.

**Goal:** To assess CAC and its association with cardiovascular risk factors and dietary intake in community-dwelling asymptomatic men.

**Method:** Cross-sectional study. The sample included 150 asymptomatic men with age ranging between 50 and 70 years (mean age  $58.2 \pm 5.3$  years) submitted to multidetector computed tomography (MDCT). Subclinical atherosclerosis was measured by CAC in accordance with the Agatston method, with the scores classified as  $\leq 10$  (no evidence of, or mild CAC) and  $>10$  (moderate and severe CAC). Dietary intake was assessed according to the Food consumption Register (RCA) method. The multivariate Modified Poisson regression model was used to assess cardiovascular risk associated with moderate/severe CAC and the effects of the intake of different nutrients were estimated for the prevalence of moderate/severe CAC, adjusted for calorie intake and CAC risk factors by means of prevalence ratios and 95% confidence intervals.

**Results:** CAC (calcium score  $>0$ ) was present in 59.3% of the subjects. In the multivariate analysis, factors independently associated with moderate/severe CAC included family history (FH) of early CAD (PR=1.39; 95%CI 1.03-1.88,  $p=0.029$ ) and physical activity (PA)  $<150$  minutes/week (PR=1.40; 95%CI 1.01-1.93;  $p=0.045$ ). The intake of some nutrients was also associated with moderate/severe CAC, such as lower carbohydrate intake ( $p=0.021$ ) and higher lipid intake ( $p=0.006$ ), after model adjustment for the amount of calories. Once the cardiovascular risk factors and schooling were included in the model, the nutrients associated with the prevalence of moderate/severe CAC were: percentage of carbohydrates (PR=0.98; 95%CI 0.96-0.99;  $p=0.040$ ), percentage of lipids (PR=1.04; 95%CI 1.01-1.07;  $p=0.005$ ), and percentage of saturated fatty acids (SFA) (PR=1.08; 95%CI 1.02-1.14;  $p=0.013$ ).

**Conclusions:** In the sample of community-dwelling asymptomatic adults and older persons, cardiovascular risk factors such as FH of early CAD, and low-intensity PA were independently associated with moderate to severe coronary calcification. Analysis of dietary factors showed that higher intake of total lipids and saturated fats were associated with higher CAC scores, whereas higher intake of carbohydrates over lipids was associated with lower CAC scores. Our results indicate that these risk factors should be considered in the cardiovascular assessment of the patient.

**Key-words:** Coronary arterial calcification, Risk factors, Dietary intake, Men.

## 1. INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte no mundo. Em 2013, a DCV foi responsável por mais de 17,3 milhões de mortes/ano, representando 31% das mortes globais. As projeções são para que este número aumente para mais de 23,6 milhões em 2030.<sup>1</sup>

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2012, estima-se que 7,4 milhões de pessoas morreram de doença arterial coronária (DAC) e 6,7 milhões de acidente vascular cerebral (AVC) ou de outra forma de doença cerebrovascular.<sup>2</sup>

As DCV foram e continuam a ser, apesar de sua diminuição, a principal causa de morte no Brasil.<sup>3</sup> Em 2013 ocorreram 1.138.670 óbitos, 339.672 dos quais (29,8%) decorrentes de DCV.<sup>4</sup> A redução das doenças cardiovasculares é maior para doenças cerebrovasculares (34%) e para a categoria de outras formas de doença cardíaca (44%).<sup>3</sup> A mortalidade por doença cardíaca isquêmica diminuiu 26%. A mortalidade por doença cardíaca hipertensiva, por sua vez, cresceu 11%, fazendo aumentar para 13% o total de mortes atribuíveis a doenças cardiovasculares em 2007, em comparação a 30% para doença cardíaca isquêmica e 32% para doença cerebrovascular. A febre reumática e suas complicações representaram menos de 1% das mortes em 2007.<sup>3</sup>

A DAC é a mais comum das DCV. Sendo a principal causa de morte nos Estados Unidos (EUA), acometendo uma em cada 7 mortes.<sup>1</sup>

A principal causa da DAC é a aterosclerose. A aterosclerose é uma doença inflamatória em que mecanismos imunes interagem com fatores de risco metabólicos e genéticos para iniciar, propagar e ativar as lesões na árvore arterial de médio e grande calibre.<sup>5,6</sup> Este é o resultado de uma interação complexa entre fatores de risco, exposições ambientais e suscetibilidade genética.<sup>7</sup>

A aterosclerose coronária inicia em uma fase subclínica e avança lentamente ao longo de anos antes do desenvolvimento de eventos clínicos cardiovasculares.<sup>8</sup>

A calcificação arterial coronária (CAC) é considerada indicador da existência de aterosclerose, ocorrendo exclusivamente em artérias ateroscleróticas e, em pequenas quantidades, nas primeiras lesões de aterosclerose que já podem surgir na segunda e terceira década de vida, sendo mais frequentemente encontrada em lesões e idades mais avançadas.<sup>9</sup>

As calcificações coronárias constituem um marcador de aterosclerose, estão bem correlacionadas com placas ateroscleróticas e são preditivas de eventos coronários futuros.<sup>10</sup> Cálcio nas artérias coronárias, quantificado pela tomografia computadorizada (TC), é um

marcador de DAC subclínica, que prediz o risco de DAC com alto significado prognóstico entre os indivíduos assintomáticos.<sup>8</sup>

Existem fatores de risco cardiovascular que predizem a probabilidade de o indivíduo apresentar a CAC. Vários estudos em pacientes assintomáticos têm mostrado associação entre fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, índice de massa corporal (IMC), idade e história familiar (HF) de DAC prematura com CAC.<sup>11-15</sup> Outros fatores de risco como os fatores dietéticos podem contribuir para o desenvolvimento da CAC.<sup>16,17</sup>

A prevalência de CAC varia de acordo com a classificação dos escores de CAC, dependendo da população e região estudada. Vários estudos mostram que a CAC é mais prevalente na população branca e do sexo masculino.<sup>10,18,19</sup>

As diferenças étnicas brasileiras também foram analisadas no estudo realizado por Pereira *et al.*<sup>20</sup> em 2016 com uma subamostra dos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), uma investigação multicêntrica delineada para investigar a incidência e os fatores de risco para doenças crônicas, em particular, as cardiovasculares e o diabetes. No estudo paralelo, uma subamostra de 4.546 indivíduos do ELSA do Estado de São Paulo foi submetida à determinação da CAC. A análise final incluiu 3616 participantes assintomáticos (sem DCV prévia ou diabetes) com idade média de 50±8 anos, dos quais 45,7% eram homens. Os resultados mostraram que os indivíduos de raça branca apresentaram maior prevalência de CAC avançada que negros e pardos. Ainda, como descrito para outras populações, a quantidade de CAC e a prevalência aumenta com a idade, bem como, os homens apresentaram maior chance de apresentar um escore de CAC >0 ao longo de toda a sua vida, em comparação com as mulheres. No entanto, após ajustes para idade e sexo, os autores mostraram que os indivíduos de baixo risco da população brasileira apresentam prevalência e carga de CAC significativamente menores em comparação com outros indivíduos de baixo risco de outras populações de todo o mundo.

Diante dessa realidade da diferença na prevalência de DAC subclínica no Brasil em comparação com outros países ocidentais, é importante investigarmos quais fatores de risco cardiovascular que mais contribuem na prevalência de CAC em homens assintomáticos no nosso país.

Dentro deste contexto, este estudo tem como objetivo analisar associações entre fatores de risco cardiovascular e nutricionais com CAC em homens brancos assintomáticos residentes em comunidade. Os dados deste estudo poderão contribuir para um melhor

entendimento da prevalência da CAC no nosso meio e sua relação com os fatores de risco cardiovascular.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. ATEROCLEROSE SUBCLÍNICA

A doença aterosclerótica, apesar de ser considerada uma doença do mundo moderno, já existia nas artérias das múmias egípcias. A primeira descrição de aterosclerose das artérias coronárias em múmias antigas foi em 1931.<sup>21</sup>

A aterosclerose é uma doença crônico-inflamatória que acomete, principalmente, a camada íntima de artérias de grande e médio calibre, como a aorta, as carótidas, as artérias periféricas de membros e as artérias coronárias.<sup>5,6</sup>

A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular decorrente de diversos fatores de risco como dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, alterações genéticas e tabagismo.<sup>22</sup>

As lesões ateroscleróticas (ateroma) são espessamentos assimétricos focais da camada mais íntima da artéria. Estas placas são constituídas por células, por elementos do tecido conjuntivo, lipídios e por detritos. Células inflamatórias sanguíneas e do sistema imune, também, formam parte do ateroma, sendo o restante constituído pelo endotélio e por células musculares lisas. O ateroma é acrescido por uma série de ácidos graxos, gerando um acúmulo de células carregadas de lipídeos localizadas abaixo do endotélio. A maioria destas células que formam a chamada estria gordurosa é representada por macrófagos e algumas células T. As estrias gordurosas são predominantes em indivíduos jovens e não causam sintomas, mas, podem progredir para ateroma ou eventualmente desaparecer.<sup>22</sup>

As definições atualmente empregadas para caracterizar as placas instáveis foram publicadas por Stary *et al.*<sup>23-25</sup> e descrevem uma classificação da história natural da formação da placa, classificando as lesões de tipo I (lesões iniciais) até o tipo VI (lesões complicadas). As lesões até o estágio III são potencialmente reversíveis, as lesões IV e V são denominadas ateroma e fibroateroma respectivamente, e estas podem progredir para lesões tipo VI, que são placas passíveis de ruptura, erosão, hemorragia e formação de trombo. As lesões IV e V são denominadas placas vulneráveis.

Um componente altamente prevalente da placa aterosclerótica são depósitos minerais de cálcio que, na atualidade, podem ser detectados pela TC, a qual identifica o grau de calcificação.

## 2.2. CALCIFICAÇÃO VASCULAR

Patologistas têm reconhecido a calcificação arterial há mais de um século. Nos últimos anos assistimos a um forte ressurgimento do interesse na calcificação da placa aterosclerótica, pois: 1) pode ser facilmente detectado de forma não invasiva; 2) está intimamente relacionada com a quantidade de placa aterosclerótica; 3) serve como uma medida substituta para a aterosclerose, permitindo a detecção pré-clínico da doença; e 4) está associada com risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos.<sup>26</sup>

A calcificação vascular é um processo fisiopatológico relevante e que se correlaciona com a aterosclerose coronária, sendo um marcador prognóstico de morbimortalidade.<sup>27</sup> A CAC resulta em redução da complacência vascular, respostas vasomotoras anormais e perfusão miocárdica prejudicada.<sup>28</sup>

Evidências indicam que a calcificação vascular é um processo regulado e semelhante à osteogênese endocondral embrionário, envolvendo diferenciação osteoblástica de células do músculo lisovascular.<sup>29</sup> Anteriormente considerada passiva e degenerativa, a calcificação vascular é, na atualidade, conhecida como um processo patobiológico que partilha muitas características com a formação óssea embrionária.<sup>30</sup>

A calcificação vascular é iniciada pela presença de estruturas vesiculares na matriz de tecidos ossificados e de placas ateroscleróticas. Essas vesículas de matriz são estruturas ligadas por membranas que se desprendem de condrócitos e osteoblastos, normalmente encontrados em cartilagens e ossos, cuja função é a de nucleação e crescimento de cristais de cálcio.<sup>27</sup>

A calcificação arterial coronária é parte do desenvolvimento da aterosclerose, ocorre exclusivamente em artérias ateroscleróticas, e está ausente na parede do vaso normal. Ocorre em pequenas quantidades nas primeiras lesões de aterosclerose que aparecem na segunda e terceira década de vida; é encontrada mais frequentemente em lesões e idades avançadas.<sup>31</sup> Na sétima ou oitavo década de vida, a prevalência de calcificação arterial, como a aterosclerose, é praticamente universal, mas pode estar presente em quantidades que variam amplamente entre os indivíduos.<sup>25</sup>

## 2.3. TIPOS DE CALCIFICAÇÃO VASCULAR

Existem dois tipos principais de calcificação nas artérias, uma calcificação da camada média (às vezes chamada de esclerose de Mönckeberg) e outra calcificação dentro de subdomínios da placa aterosclerótica, no interior da camada íntima da artéria. Há diferenças



importantes entre estas duas formas principais de calcificação arterial, em termos de significado clínico, características morfológicas e fisiopatologia. De particular interesse são crescentes paralelos entre características celulares e moleculares da calcificação arterial e biologia óssea.<sup>32</sup>

As manifestações clínicas da calcificação vascular dependem da localização dentro da parede arterial e do tecido perfundido. A calcificação aterosclerótica, a forma mais comum de doença vascular calcificada, parece resultar de indução da diferenciação osteogênica em subpopulações de células vasculares de fatores inflamatórios, tais como lipoproteínas e citosinas modificadas, que são encontrados nos componentes da placa de ateroma. Calcificação aterosclerótica íntima pode levar a infarto do miocárdio com estenose e trombo agudo ou isquemia em ambas as artérias coronárias e periféricas. A calcificação medial pode levar à redução da complacência devido à rigidez arterial, resultando numa vasodilatação prejudicada durante a isquemia, que, em teoria, pode levar a arritmias e a morte súbita. Com a calcificação medial (arteriosclerose) da aorta, haverá uma maior velocidade da onda de pulso e hipertensão sistólica. A mais extensa calcificação vascular é encontrada em pacientes com calcificação arterial medial, uma característica do diabetes *mellitus* tipo 2 e doença renal crônica. A calcificação arterial medial era uma vez considerada benigna, pois não era nem estenótica nem trombogênica. Reconhece-se, hoje, que a calcificação arterial está associada a maior mortalidade cardiovascular e risco de amputação em diabetes *mellitus* tipo 2 e na doença renal em estágio final.<sup>32</sup>

Vários fatores de risco contribuem para o desenvolvimento da CAC, como idade avançada, diabetes *mellitus*, dislipidemias, hipertensão, sexo masculino, fumo e insuficiência renal.<sup>28</sup>

A progressão da CAC correlaciona-se com a piora da aterosclerose e pode facilitar a previsão de futuros eventos cardíacos. A *American Heart Association* (AHA) subscreve um padrão usual de progressão da aterosclerose na qual a calcificação coronária aparece em lesões do tipo V (fibroateroma) posteriores às lesões do tipo IV (ateroma formado). Essa progressão ocorre a partir da instabilidade e ruptura das lesões do tipo IV, com calcificação subsequente como parte do processo de cura. As placas podem ocorrer de três formas ou subgrupos: 1) CAC incipiente; 2) CAC não progressiva e 3) CAC progressiva. Uma vez que a calcificação predomina nas lesões do tipo VI, tornam-se conhecidas como lesões do tipo VII calcificadas.<sup>33</sup>

A detecção precoce da DAC na fase subclínica pode permitir a identificação de indivíduos sob maior risco para eventos cardíacos adversos, possibilitando a implementação

de condutas terapêuticas e medidas de mudança de estilo de vida capazes de reduzir o risco cardiovascular.

Ferramentas de avaliação de risco, tais como o Escore de Risco de Framingham, o qual estima o risco absoluto de infarto do miocárdio e morte coronária em 10 anos com base em fatores de risco para DAC tradicionais estabelecidos (idade, hipertensão, dislipidemia, diabetes e tabagismo) têm sido úteis na determinação do risco de DAC em adultos assintomáticos. No entanto, essas ferramentas explicam 60-65% de risco para DAC, assim, muitas vezes subestimam o risco em pacientes com doença subclínica. Essa condição deu origem à necessidade de outros métodos de rastreamento ou ferramentas para avaliar o risco para DAC, especialmente em indivíduos assintomáticos.<sup>8</sup>

#### 2.4. DIAGNÓSTICO DA CALCIFICAÇÃO CORONÁRIA (ESCORE DE CÁLCIO)

O escore de cálcio coronário (ECC) constitui um marcador da presença e da extensão da doença aterosclerótica.<sup>34</sup>

Diversos esforços têm sido feitos para desenvolver ferramentas de diagnósticos não invasivos para determinar a extensão da aterosclerose em pacientes assintomáticos. Sabe-se que mais da metade das síndromes coronárias agudas e mortes súbitas ocorrem em indivíduos previamente assintomáticos. Portanto, a capacidade de identificar, dentre os indivíduos assintomáticos, o subgrupo que apresenta maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares no futuro representa uma etapa fundamental em qualquer estratégia voltada para a diminuição das taxas de eventos cardiovasculares.<sup>35</sup>

Métodos não invasivos como é o caso da TC, permitem a identificação de cálcio coronário, que é um marcador para a doença aterosclerótica coronária e, também, permitem a quantificação da função cardíaca, o que pode ser alterado a partir de aterosclerose coronária ou da ocorrência de um evento cardíaco.<sup>36</sup>

A tomografia computadorizada por feixe de elétrons (*electron beam computed tomographic* – EBCT) e a tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD) são os dois métodos mais utilizados para quantificar a CAC. E são considerados métodos padrão-ouro para a determinação do cálcio nas artérias coronárias.

Inicialmente, antes do advento dos aparelhos de TCMD, o método utilizado para avaliação do ECC era a EBCT. De fato, boa parte da literatura científica acumulada sobre ECC é baseada nessa técnica. Entretanto, atualmente, a EBCT representa uma modalidade diagnóstica ultrapassada e virtualmente indisponível em nosso meio. Com a introdução da TCMD no final da década de 90, este passou a ser o método utilizado para a avaliação do

ECC na prática clínica, revelando-se, pelo menos comparável e, em muitos aspectos, superior à EBCT para este fim.<sup>35</sup>

A TCMD é considerada um método com alta sensibilidade para detecção e elevada acurácia para a quantificação da calcificação coronária, realizada pelo escore de Agatston.<sup>37</sup>

Agatston *et al.* em 1990 desenvolveram um escore para quantificação do cálcio coronário nas placas calcificadas, baseando-se no número, na área das lesões e nas unidades Hounsfield (HU) que variam de 0 HU para água, -1000 HU para o ar e +1000 HU para o osso cortical.<sup>38</sup> Para a aquisição do ECC, são feitas imagens do coração em cortes transversais (em geral de 3 mm de espessura) de maneira sincronizada ao sinal do eletrocardiograma. O produto da área total de cálcio por um fator derivado da densidade máxima resulta no valor do ECC ou escore de Agatston. Escores baseados no volume e na massa de calcificação também foram propostos para quantificação da CAC, entretanto, a maior parte dos estudos epidemiológicos e de prognóstico foi baseada no escore de Agatston, avaliado inicialmente pela EBCT, com validação utilizando-se a TCMD. A dose de radiação efetiva para obtenção do ECC é de 0,7-1,1 unidades demiliSieverts (mSv.).<sup>37</sup>

As primeiras diretrizes (Tabela 1) para a interpretação do escore de Agatston em indivíduos assintomáticos medidos pela EBCT foram publicadas por Rumberger *et al.* em 1999.<sup>34</sup>

Tabela 1. Correlação entre os resultados do EBCT e o risco cardiovascular.

| Resultado EBCT   | Carga na placa            | Risco Cardiovascular |
|------------------|---------------------------|----------------------|
| Escore de cálcio |                           |                      |
| <10              | <b>Mínima</b>             | <b>Baixo</b>         |
| 11-100           | <b>Definida, leve</b>     | <b>Moderado</b>      |
| 101-400          | <b>Definida, moderada</b> | <b>Alto</b>          |
| > 400            | <b>Extensiva</b>          | <b>Muito alto</b>    |

Adaptado de Rumberger JA, *et al.* Mayo Clinic Proc 1999;74:243-52.

Em 2007<sup>9</sup> foi publicado pela *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA) um consenso sobre o uso do ECC na avaliação do risco cardiovascular global, os pacientes assintomáticos com risco intermediário pelo escore de Framingham foram considerados bons candidatos à avaliação pelo ECC com o objetivo de refinar a estratificação e, potencialmente, alterar a conduta clínica. Nesse documento, os autores não classificaram o grau de recomendação, mas, a diretriz publicada em 2010 pela

ACCF/AHA concedeu uma recomendação Classe IIa (pode ser eficaz/benéfico) para medir CAC em indivíduos assintomáticos em risco de DAC intermediária, com um escore de risco de Framingham (FRS) para o risco de DAC em 10 anos entre 10% a 20%. Há também uma recomendação IIa para testar doentes diabéticos assintomáticos com idade superior a 40 anos.<sup>39</sup>

Na estratificação de risco, diferentes pontos do escore da CAC foram examinados para distinguir a população de alto risco. O ponto de corte do ECC mais fidedigno e que se correlacione com a estratificação de risco ainda não está bem elucidado<sup>31</sup>, mas sabe-se que os valores mais utilizados são aqueles dos resultados do estudo MESA. Atualmente, as pontuações da CAC de 1 a 100, 101 a 300 e >300 são os mais comuns pontos de corte utilizados para o risco de DAC.<sup>10,40,41</sup>

Segundo as orientações da II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia, publicadas em 2014<sup>37</sup>, os valores do ECC podem ser descritos tanto em números absolutos quanto por valores ajustados para idade, sexo e etnia do paciente (percentis de distribuição na população geral calculados por vários bancos de dados populacionais como o do estudo MESA), dentre outros. Os valores limites mais aceitos nos dois tipos de classificação estão descritos na Tabela 2. E a interpretação clínica do grau de CAC na tabela 3.

Tabela 2. Riscos relativos (RR) para eventos cardiovasculares e grau de calcificação, de acordo com valores absolutos do escore de cálcio.

| <b>Valores absolutos do escore de cálcio</b> | <b>RR para eventos cardiovasculares</b> | <b>Grau de calcificação</b> |
|--|---|-----------------------------|
| <b>0</b>                                     |   | Ausência de calcificação    |
| <b>1-100</b>                                 | 1,9 (1,3-2,8)                           | Discreto                    |
| <b>101-400</b>                               | 4,3 (3,1-6,1)                           | Moderado                    |
| <b>401-1000</b>                              | 7,2 (5,2-9,9)                           | Alto                        |
| <b>&gt;1000</b>                              | 10,8 (4,2-27,7)                         | Muito alto                  |

Sara L *et al.* Arq Bras Cardiol 2014; 103(6 Supl 3):1-86. 37.

Tabela 3. Interpretação clínica do grau de calcificação coronária (em valores absolutos e percentis para sexo, idade e raça) para indivíduos assintomáticos.

| <b>Grau de calcificação</b>                                     | <b>Interpretação clínica</b>  |
|---|---|
| <b>Escore de cálcio zero</b>                                    | Risco de eventos coronários futuros muito baixo.  |
| <b>EC &lt; 100 e &lt; percentil 75 para sexo, idade e raça</b>  | Risco de eventos coronários futuros baixo. Baixa probabilidade de isquemia miocárdica.                                |
| <b>EC &gt; 100 ou &gt; percentil 75 para sexo, idade e raça</b> | Maior risco de eventos coronários futuros (fator agravante). Considerar reclassificação do indivíduo para alto risco. |
| <b>EC &gt; 400</b>  | Maior probabilidade de isquemia miocárdica.   |

Sara L *et al.* Arq Bras Cardiol 2014; 103(6 Supl 3):1-86.<sup>37</sup>

Para o uso clínico do ECC, são aceitas as seguintes afirmações, de acordo com a II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia publicada em 2014<sup>37</sup>.

- ECC negativo (CAC = 0) indica baixa probabilidade de DAC e de eventos cardiovasculares futuros;
- ECC positivo (CAC > 0) confirma a presença de DAC;
- Medida da CAC é preditora independente de eventos e acrescenta valor prognóstico em relação aos fatores de risco tradicionais de Framingham e à PCR (proteína C-reativa) e ao IMT (*intima-mediathickness* – espessura Médio-Intimal);
- Valor de ECC alto (> 100 ou > percentil 75 para a idade e sexo) significa fator agravante para DAC e risco alto de eventos clínicos em 2 a 5 anos;
- A quantificação da CAC pode alterar a conduta clínica, principalmente em pacientes assintomáticos de risco intermediário e naqueles de baixo risco com antecedente familiar de DAC precoce;
- A utilização do ECC não é recomendada em indivíduos sintomáticos ou para avaliação da progressão de aterosclerose.

Um dos mais importantes motivos para avaliar a presença de DAC é o uso dessa informação como dado prognóstico, podendo assim ter-se uma estimativa de riscos individuais de eventos cardiovasculares e ajustar as medidas terapêuticas e preventivas de forma adequada ao risco de determinado paciente.

## 2.5 CAPACIDADE PREDITIVA DA CAC

Estudos em pacientes assintomáticos mostram que uma maior carga de CAC está associada com um risco significativamente elevado de futuros eventos cardíacos, e a ausência de CAC está associada a um risco muito baixo para futuros eventos cardíacos.<sup>42,43</sup>

Budoff *et al*<sup>44</sup>, em uma grande coorte com 25.253 indivíduos assintomáticos, seguida por aproximadamente 12 anos, demonstraram que quanto maior a quantidade e a extensão da calcificação coronária, pior é o prognóstico. Este longo prazo de segmento revela que ECC maiores que 10 são preditivos de maior risco. Por outro lado, a ausência de calcificação coronária esteve associada a um risco muito baixo de morte durante o período de seguimento. Ainda, os autores fornecem evidências de apoio que existe uma relação linear entre a extensão da CAC e todas as causas de mortalidade.

Em uma meta-análise<sup>42</sup> realizada em 2009, com 13 estudos que avaliaram a relação da CAC com resultados adversos cardiovasculares com 71.595 pacientes assintomáticos, a qual mostrou que a taxa de eventos cardiovasculares na população que apresentava ECC de zero foi de apenas 0,47% em 50 meses de segmento em comparação com 4,14% daqueles pacientes com CAC.

Blaha *et al*.<sup>45</sup> ao acompanhar 44.052 pacientes assintomáticos, ao longo de 5,6 anos, descreveram a correlação direta entre a presença de cálcio coronário e a taxa de eventos cardíacos. No grupo com ausência de CAC, o ECC não teve correlação com os eventos (IC95%: 0,72-1,05), enquanto que, no grupo com ECC >10, a taxa de morte foi de 7,5/1.000 pacientes-ano (IC95%: 6,95-8,04). Quando a análise foi ajustada para os fatores de risco clássicos, a correlação persistiu, com *hazardratio* (HR) de 1,99 (IC95%: 1,45-2,75) e 4,08 (IC95%: 3,30-5,04) para os grupos com EC 1-10 e >10, respectivamente. Dentre os pacientes com ECC >10, aqueles com grau de calcificação mais extenso, o risco foi mais significativo, com HR de 5,56 (IC95%: 4,27-7,21) e 9,65 (IC95%: 7,46-12,5), no grupo com escore de cálcio entre 100-400 e >400.

O estudo MESA avaliou o impacto da determinação da CAC na predição dos eventos coronários em 6.722 homens e mulheres de diversas etnias nos Estados Unidos seguidos por cerca de 4 anos.<sup>40</sup> Em comparação àqueles pacientes sem calcificação coronária, o risco de morte ou infarto agudo do miocárdio (IAM), ajustado para os demais fatores de risco de doença coronária, aumentou em 7,7 vezes para os indivíduos com CAC entre 101 e 300 e 9,7 vezes para escores de cálcio >300 (p<0,001 para ambas as comparações). Apesar da diferença na prevalência da calcificação coronária entre os diferentes grupos étnicos, o ECC

acrescentou capacidade prognóstica aos fatores de risco tradicionais de maneira similar entre esses grupos.

## 2.6. FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E CAC

Vários fatores de risco cardiovasculares para o desenvolvimento da DAC são similares para homens e mulheres. Estes fatores podem ser divididos em fatores de risco modificáveis assim como hipertensão, diabetes *mellitus*, dislipidemia, fumo, inatividade física, obesidade e dieta. E os fatores não modificáveis são idade, sexo e história familiar.<sup>46</sup>

O risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DAC) para pessoas com idade média de 50 anos é estimado em 52% para os homens e 39% para as mulheres, com uma grande variação, dependendo da sobrecarga de outros fatores de risco.<sup>47</sup>

O estudo de Framingham<sup>48</sup>, iniciado em 1948 foi, dentre os estudos epidemiológicos, o de maior relevância a estudar a relação quantitativa entre a DAC e os fatores de risco cardiovascular, tais como: idade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* tipo 2, tabagismo e dislipidemia. Atualmente, consensos como *National Cholesterol Education Program* (NCEP)<sup>49</sup>, a AHA<sup>39</sup>, a *European Society of Cardiology* (ESC)<sup>50</sup> e a Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>51</sup>, têm apontado a fundamental implicação da HF, obesidade, dieta e da inatividade física no risco cardiovascular.

Um dos estudos a relatar a importância dos fatores de risco convencionais associados com DAC foi o INTERHEART (*Global Case Control Study to identify the risk factors for acute myocardial infarction*), um estudo de caso-controle conduzido em 262 centros de 52 países nos cinco continentes (incluindo a América do Sul). Nove fatores de risco (tabagismo, dislipidemia, hipertensão, diabetes, obesidade, dieta, atividade física, consumo de álcool e fatores psicossociais) explicaram mais de 90% do risco atribuível para infarto agudo do miocárdio.<sup>52</sup>

Hoff *et al.*<sup>11</sup> realizaram um grande estudo com 30.908 indivíduos assintomáticos com idades entre 30 e 90 anos, sendo 22.190 homens com idade média de 50 anos e 8.718 mulheres com idade média de 54 anos. A amostra foi composta principalmente por brancos (homens 93% e mulheres 91%). O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre os cinco principais fatores de risco de DAC (tabagismo, HF de DAC, hipercolesterolemia, diabetes e hipertensão) e a extensão da CAC. Os resultados deste estudo mostraram que, tanto para homens quanto para mulheres, todos os fatores de risco convencionais foram significativamente associados com a presença de qualquer CAC detectável, e os escores

médios de CAC aumentaram proporcionalmente ao número de fatores de risco para DAC. Na análise de regressão logística multivariada ajustada para a idade, tabagismo, histórico de hipercolesterolemia, diabetes e hipertensão foram cada um, significativamente, associados com CAC ( $\geq 10.0$ ). Os autores concluíram que os fatores de risco de DAC estão associados ao aumento da placa aterosclerótica em ambos, homens e mulheres.

Oei *et al.*<sup>53</sup>, em 2004, analisaram as associações entre fatores de risco cardiovascular e calcificação coronária em uma amostra do Estudo Rotterdam de base populacional. O Estudo Rotterdam de Calcificação Coronária analisou 2013 indivíduos com idade igual ou acima de 55 anos, sendo a idade média dos homens de 64,3 anos. A calcificação coronária foi quantificada de acordo com a pontuação Agatston. Os fatores de risco cardiovascular foram avaliados 7 anos antes e simultaneamente à tomografia. Os fatores de risco avaliados 7 anos antes da tomografia foram fortemente associados com o escore de cálcio. As associações com os fatores pressão arterial e colesterol foram atenuadas quando analisados simultaneamente à tomografia. Embora o número de fatores de risco fora fortemente associado à pontuação elevada de cálcio (escore  $>400$ ), 29% dos homens e 15% das mulheres sem fatores de risco tiveram uma extensa calcificação coronária. Os autores concluíram que, em indivíduos acima dos 55 anos, os fatores de risco cardiovascular estão associados com a calcificação coronária. As associações foram mais fortes para fatores de risco medidos em idade mais precoce. Os homens tiveram escores de cálcio muito mais elevados do que as mulheres em todas as categorias de idade, sendo os escores de cálcio medidos em homens, em média, cinco vezes maiores do que nas mulheres. Este estudo de base populacional mostrou que a idade e o sexo masculino foram os fatores de risco mais importantes para a calcificação coronária.

Kronmal *et al.*<sup>14</sup> avaliaram as associações de fatores de risco cardiovasculares tradicionais com a incidência e a progressão da CAC em uma grande coorte de base comunitária de indivíduos sem evidência de doença cardiovascular clínica – MESA. Foram acompanhados 5.756 indivíduos com uma média de 2,4 anos entre as tomografias. A incidência de casos de CAC recém detectável foi de 6,6% por ano. A incidência aumentou de forma constante ao longo da idade, variando de  $<5\%$  anualmente em indivíduos com menos de 50 anos para  $>12\%$  naqueles com mais de 80 anos. A progressão mediana anual da CAC para aqueles com calcificação existente na linha de base do estudo foi de 14 unidades Agatston para as mulheres e 21 unidades Agatston para os homens. A maioria dos fatores de risco cardiovascular tradicionais foram associados com ambos os riscos, de desenvolvimento de cálcio coronário e aumento da calcificação existente. Esses incluíram: idade, sexo masculino, raça/etnia branca, hipertensão, IMC, diabetes *mellitus*, glicemia e HF de infarto do



miocárdio. Os fatores que estavam relacionados apenas ao risco CAC incidente foram creatinina e colesterol HDL (*high density lipoprotein*) e LDL (*low density lipoprotein*). Diabetes *mellitus* teve uma forte associação com a progressão da CAC em negros, uma associação média em brancos e chineses e fraca em hispânicos. Os autores concluíram neste, que foi o primeiro grande estudo multiétnico sobre a incidência e progressão da CAC, que os fatores de risco coronário clássicos foram, em geral, relacionados a ambas, incidência e progressão da CAC. Indivíduos de etnia branca tiveram mais CAC incidente e progressão que os demais três grupos raciais/étnicos avaliados. Exceto para o diabetes *mellitus*, as relações de fatores de risco foram semelhantes em todos os grupos raciais/étnicos.

Arad *et al.*<sup>54</sup> avaliaram a relação entre a calcificação coronária e os fatores de risco cardiovascular na predição de eventos ateroscleróticos, cujo objetivo primário do estudo era comparar a acurácia prognóstica da EBCT com os fatores de risco cardiovascular estabelecidos para prevenção primária. Foram analisados 4613 indivíduos assintomáticos de 50 a 70 anos de idade provenientes do St. Francis Heart Study. Os resultados mostraram pouca correlação entre a PCR e o ECC. Entretanto, quando analisados os demais fatores de risco, o ECC mostrou-se como preditor independente para eventos de DAC, até mesmo superior ao escore de Framingham.

### 2.6.1. História Familiar e CAC

A HF de DAC prematura é um fator de risco conhecido para eventos coronários e pode indicar um aumento da suscetibilidade para o desenvolvimento da aterosclerose e CAC. A manifestação de DAC é devido a uma interação de vários fatores genéticos e ambientais desfavoráveis. Indivíduos com o maior número de fatores de risco (genéticos e ambientais) provavelmente enfrentam o maior risco em idade precoce.<sup>15</sup>

Fatores hereditários desempenham um papel importante no desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica. A presença de uma HF coronária prematura foi um dos primeiros fatores de risco cardiovascular reconhecidos.<sup>55</sup> A presença de antecedentes familiares de DCV prematura em familiares de primeiro grau, homens antes de 55 anos de idade e mulheres antes de 65 anos, aumenta o risco de DCV.<sup>56</sup>

A diretriz publicada pela ACCF/AHA em 2010<sup>39</sup> para avaliar fatores de risco em pacientes assintomáticos considera a presença de HF de DAC precoce como recomendação Classe I, assim como os escores de risco globais baseados nos fatores de riscos tradicionais, como o escore de Framingham.

A congênita susceptibilidade à doença coronária foi sugerida na coorte de Framingham, a qual mostrou que a HF de DAC prematura conferiu aumento de risco<sup>57-59</sup>. A história de morte por DAC desta coorte foi associada com um aumento de 30% risco de doença coronária.

Indivíduos com uma HF de DAC têm sido associados a maior aterosclerose subclínica que indivíduos sem estes antecedentes. Evidência mostrou que a presença de uma HF de DAC prematura é um fator de risco independente associado com maior carga de aterosclerose subclínica.<sup>59</sup>

Estudo realizado por Cohen *et al.* 2014<sup>60</sup> teve como objetivo avaliar o significado de uma HF de DAC em indivíduos com um escore de cálcio coronário igual a 0. A coorte (MESA) incluiu 6.814 participantes assintomáticos no início do estudo e 3.185 indivíduos foram identificados como tendo uma pontuação de CAC=0 no *baseline* (idade média 58 anos, 37% homens). Ao longo de um período de acompanhamento médio de 10 anos, 101 (3,2%) participantes tiveram eventos cardiovasculares e 56 (1,8%) apresentaram eventos coronários. Nas análises ajustadas para idade e sexo, uma HF de DAC foi associada com um aumento aproximado de 70% em eventos cardiovasculares (HR 1,73; IC95%: 1,17-2,56) e coronários (HR 1,72; IC95% 1.01-2.91). Os eventos cardiovasculares permaneceram significativos após ajuste para outros fatores de risco, etnia e uso de medicamentos no *baseline*. Os autores concluíram que os indivíduos assintomáticos com um escore zero de CAC e uma HF positiva de DAC estão em maior risco de eventos cardiovasculares e DAC comparados àqueles sem HF de DAC, apesar das taxas absolutas de eventos serem baixas.

Em 2004, Nasir *et al.*<sup>61</sup> avaliaram a associação entre a HF de DAC prematura, antes dos 55 anos para ambos os sexos, e CAC em 8.549 indivíduos assintomáticos (69% homens, com idade média,  $52 \pm 9$  anos). Os autores encontraram uma prevalência maior de CAC em mulheres (*odds ratio* - OR 1,3; IC95%: 1,0-1,8) e em homens (OR 1,3; IC95% 1,1-1,6) que tinham um dos pais com história de DAC prematura. Uma tendência semelhante foi observada na associação de HF de DAC prematura com o aumento da pontuação da CAC. Os autores concluíram que existe uma associação positiva entre HF de DAC prematura e a presença e extensão da CAC.

Dentro do MESA, a associação de HF de DAC prematura com CAC foi avaliada em 5.347 indivíduos assintomáticos (47% homens, idade média  $62 \pm 10$  anos). A HF de DAC prematura foi associada com a CAC em todos os grupos étnicos. Os autores, também, encontraram OR de 1,52 (IC 95%: 1,19-1,93) nos indivíduos que relataram uma HF de doença coronária prematura em apenas um dos pais.<sup>15</sup>

O estudo recente realizado por Wahl *et al.*<sup>62</sup> em 4301 indivíduos assintomáticos, idades entre 45 e 75 anos, mostrou uma associação entre HF prematura de DAC dos pais e CAC (OR 1,40; IC95% 1,13-1,74), independente dos outros fatores de risco da DAC. Este estudo sugere o uso da história DAC dos pais na avaliação de risco cardiovascular em adultos assintomáticos em práticas de rotina. A principal constatação dos autores é que indivíduos com uma história de DAC prematura dos pais teriam uma maior probabilidade de ter uma CAC elevada em comparação com indivíduos sem história de DAC prematura dos pais.

O estudo prospectivo MESA (seguimento médio de 3,1±1,3 anos) com 5099 indivíduos assintomáticos publicado por Pandey e colaboradores (2014)<sup>63</sup> evidencia a relação entre a HF de DAC prematura e a incidência (OR 1,9-2,1; IC95%: 1,2-3,2) ou progressão (escore CAC 14,7-27,8; IC95%: 1,6-35,1%) da CAC na população de etnia branca norte-americana. Neste mesmo estudo, mostrou-se que a história familiar parental de DAC prematura foi associada com a incidência da CAC, após o ajuste para fatores demográficos, fatores de risco de DAC e escore de risco de Framingham, com OR de 1,46-1,70 (p-valor<0,05 nos três modelos).

#### 2.6.2. Atividade Física, DCV e CAC

É amplamente reconhecido que o desenvolvimento da aterosclerose e da DAC são atenuados por um estilo de vida que incorpora níveis moderados de atividade física (AF). As recomendações mais recentes do *American College of Sports Medicine* (ACSM) e da AHA (2007) são para que todos os adultos saudáveis com idades entre 18 e 65 anos façam AF aeróbica (resistência) de intensidade moderada por, no mínimo, 30 minutos em 5 dias da semana ou atividade física aeróbica de intensidade vigorosa por no mínimo 20 minutos em três dias da semana, para promoverem e manterem a saúde. Esta recomendação, também, observa que as combinações de atividades de intensidade moderada e vigorosa podem ser realizadas para atenderem o nível de atividade recomendada.<sup>64</sup>

A AF regular melhora os fatores de risco cardiovascular (pressão arterial, perfil lipídico e glicemia) e diminui o risco de desenvolvimento de outras doenças crônicas.<sup>65</sup> Por outro lado, investigações anteriores<sup>66-68</sup> demonstraram que a inatividade física confere um risco aumentado para DAC.

De acordo com o último relatório (2016) da AHA sobre as estatísticas de doenças cardíacas e AVC, a inatividade física é o principal fator de risco para DCV e AVC.<sup>1</sup> Sendo a inatividade física considerada um fator de risco importante para a DAC.<sup>69</sup>

Homens com comportamento sedentário tem maior risco de morrer por DCV.<sup>70</sup> O estudo pioneiro realizado com homens, publicado por Morris e colaboradores, em 1953, é creditado como sendo um dos primeiros estudos rigorosos epidemiológicos que investigaram sobre os riscos à saúde associados a um estilo de vida sedentário e DAC. Comparou-se a prevalência de DAC entre carteiros e trabalhadores de escritório do serviço postal de Londres. O resultado do estudo mostrou que as atividades ocupacionais com maior gasto energético estavam associadas à menor taxa de morte por DCV.<sup>71</sup>

O estudo recente realizado por Shortreed *et al.*<sup>72</sup>, com objetivo de estimar o efeito da AF a longo prazo sobre doença cardiovascular e mortalidade: evidências do *Framingham Heart Study*, apresentou os resultados de 40 anos de seguimento e três avaliações do nível de AF. Neste estudo, a AF cumulativa de longo prazo teve um efeito protetor sobre a incidência de mortalidade por todas as causas (*rate ratio* 0,81; IC95% 0,71-0,93) e mortalidade atribuível a DCV (*rate ratio* 0,83; IC95% 0,72-0,97) comparada com a inatividade física a longo prazo. Na avaliação de modificação de efeito pelo sexo, ocorreu maior efeito protetor da AF de longo prazo sobre a incidência de DCV (p-valor de interação=0,004) em homens (*rate ratio* 0,79; IC95% 0,66-0,93) que em mulheres (*rate ratio* 1,15; IC95% 0,97-1,37).

A inatividade física tem sido associada como fator de risco para calcificação coronária.<sup>73</sup>

Desai *et al.*<sup>11</sup> foram os primeiros a demonstrar uma associação significativa entre a intensidade de AF e a prevalência de CAC, com 779 participantes assintomáticos que apresentavam dois ou mais fatores de risco metabólicos. Os autores relataram que a CAC elevada é mais prevalente no grupo sedentário do que naqueles que são fisicamente ativos.

Sung *et al.* 2012<sup>74</sup> investigaram a relação entre o condicionamento aeróbico e aterosclerose coronária em 8.565 homens assintomáticos. A idade média foi de  $51 \pm 7$  anos, a média de consumo máximo de oxigênio foi de  $32 \pm 5$  ml/kg/min e 34% dos indivíduos tinham um escore de CAC positivo. No modelo de regressão logística múltipla, os indivíduos no quartil mais alto de consumo máximo de oxigênio para a idade eram menos propensos a ter CAC aumentada para a idade (OR 0,60; IC95%: 0,48-0,73) comparados àqueles do quartil mais baixo, com ajuste para idade, hipertensão, hemoglobina A1c, tabagismo, índice de massa corporal e hábito de atividade física regular. Os autores concluíram que maior aptidão aeróbia foi associada com menor prevalência de aterosclerose coronária aumentada em uma população masculina assintomática.

Estudo de coorte realizado por Kwasniewska *et al.*<sup>75</sup> com 101 homens assintomáticos (idade média  $59,7 \pm 9,0$  anos), com AF autorrelatada e aterosclerose subclínica classificada de

acordo com o método de Agatston, mostrou que os homens que mantiveram níveis de AF moderada, alta e muito alta tiveram médias de CAC de  $286,1 \pm 361,9$ ;  $10,7 \pm 28,9$ ; e  $106,1 \pm 278,3$  ( $p < 0,001$  para baixa a moderada *versus* alta;  $p < 0,05$  para baixa a moderada *versus* muito alta). Os autores concluíram que manter um nível de AF elevada durante a juventude e idade adulta pode proteger contra a aterosclerose.

No estudo de *Dallas Heart Study*, com 2.031 voluntários assintomáticos, com idades entre de 20 e 76 anos (idade média de 50 anos), o tempo de sedentarismo foi associado com CAC  $>10$  (OR 1,10 por hora,  $p < 0,05$ ). Cada hora de tempo sedentário foi associada com um aumento de 14% de CAC ( $p < 0,05$ ).<sup>76</sup>

### 2.6.3. Nutrição e CAC

O papel da nutrição na prevenção das DCV tem sido amplamente revisado. Existem fortes evidências de que fatores alimentares podem influenciar a aterogênese diretamente ou através de efeitos dos fatores de risco como lipídios plasmáticos, hipertensão arterial ou níveis de glicose.<sup>50</sup>

A revisão sistemática publicada por Lim *et al.*<sup>77</sup> mostrou que a contribuição da ingestão dietética para o fardo da DCV aumentou. Em 1990, a ingestão dietética foi considerada o segundo fator de risco, representando 7%, para os anos de vida ajustados por incapacidade global (DALY – do inglês *disability-adjusted life year*), mas aumentou para se tornar o principal fator de risco, representando 10% da DALY global em 2010. Entre os itens alimentares a baixa ingestão de frutas, legumes, nozes, sementes e grãos integrais foram os maiores contribuintes para o fardo da doença.

O estudo recente realizado por Rezende *et al.*<sup>78</sup> teve como objetivo estimar a contribuição de ingestão dietética na mortalidade por DAC, DCV e todas as causas de morte ao longo de 20 anos no Brasil. Neste estudo, foi utilizada uma amostra representativa de domicílios brasileiros localizados em áreas metropolitanas e avaliou-se a ingestão alimentar nos anos de 1987/88 e 2008/09. Em ambos os períodos, foram estimadas frações de mortes por DAC, DCV e todas as causas de morte atribuível aos itens saudáveis (frutas e legumes) e aos itens alimentares pouco saudáveis (bebidas adoçadas com açúcar, processados e carne vermelha). Também foi estimado o número de mortes evitadas ou adiadas atribuíveis a estes alimentos. A fração de DAC atribuível a todos os produtos alimentares aumentou de 28,6% em 1987/88 para 38,7% em 2008/09. A DCV atribuível aos itens alimentares aumentou de 13,7% em 1987/88 para 19,3% em 2008/09. A mortalidade por todas as causas atribuível a

todos os produtos alimentares aumentou de 20,1% em 1987/88 para 27,3% em 2008/09. Sem a diminuição do consumo de alimento saudável e o aumento nos itens alimentares pouco saudáveis, ocorreram 3.195 mortes por DAC, 5.340 por DCV e 16.970 por todas as causas que poderiam ter sido evitadas ou adiadas. Os autores concluíram que a carga de DCV e mortalidade atribuível à ingestão alimentar aumentaram ao longo dos últimos 20 anos no Brasil. Os resultados sugerem a necessidade de uma abordagem de prevenção da população, com foco na ingestão dietética para reduzir o fardo da doença. Na análise dos resultados deste estudo, a baixa ingestão de vegetais e o alto consumo de carne processada foram os principais itens alimentares relacionados ao fardo de DAC, DCV e mortalidade por todas as causas nos últimos 20 anos.

Segundo a diretriz de 2016 da ESC e da *European Atherosclerosis Society (EAS)*<sup>50</sup>, os estudos disponíveis com evidências, abordando a questão de como modificar a dieta habitual para contribuir na prevenção de DCV, mostram que os padrões alimentares que foram mais amplamente avaliados são: as abordagens dietéticas do *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)*, particularmente em relação ao controle da pressão arterial ou diminuição da hipertensão, e a dieta mediterrânea da *Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED)*, este comprovado como eficaz na redução das DCV e na prevenção primária e secundária. A dieta DASH enfatiza o consumo de frutas, hortaliças e laticínios com baixo teor de gordura; inclui a ingestão de cereais integrais, frango, peixe e frutas oleaginosas; preconiza a redução da ingestão de carne vermelha, doces e bebidas com açúcar; é rica em potássio, cálcio, magnésio e fibras, e contém quantidades reduzidas de colesterol, gordura total e saturada.<sup>79,80</sup> A dieta da PREDIMED, também, é rica em frutas, hortaliças e cereais integrais, porém possui quantidades generosas de azeite de oliva (fonte de ácidos graxos monoinsaturados - MUFA) e inclui o consumo de peixes e oleaginosas, além da ingestão moderada de vinho.<sup>81</sup>

A associação dos fatores dietéticos com a incidência de DCV originaram-se de estudos epidemiológicos anteriores, mostrando que populações com baixa incidência de cardiopatia isquêmica consumiam dietas com baixo teor de gorduras totais, de gorduras saturadas e colesterol, ricas em fibras vegetais, e adequadas em relação a carboidratos e proteínas.<sup>82,83</sup>

O consumo elevado de carboidratos, especialmente os carboidratos refinados, pode aumentar a incidência de sobrepeso e obesidade, gerando um estado metabólico que favoreceria o agravamento da dislipidemia aterogênica, caracterizada pela redução dos níveis de colesterol HDL, aumento dos níveis de colesterol LDL e triglicerídeos séricos.<sup>84,85</sup> Por outro lado, os alimentos que contém carboidratos complexos são fontes de fibras dietéticas,

além de apresentarem na sua composição vitaminas e minerais. Evidências mostram que o consumo elevado de fibra alimentar está associado com diminuição significativa na prevalência de DCV, AVC e doença vascular periférica; além dos fatores de risco como diabetes, hipertensão, obesidade e dislipidemia.<sup>86</sup>

O Estudo dos Sete Países (Finlândia, Grécia, Itália, Japão, Estados Unidos, Iugoslávia e Holanda), envolvendo homens com idade entre 40 e 59 anos, acompanhados durante 15 anos, foi o primeiro entre importantes investigações epidemiológicas a colocar a hipótese sobre o papel da dieta na aterosclerose, em especial os lipídeos.<sup>87</sup> Os resultados desse estudo mostraram que os ácidos graxos saturados (AGS) têm um papel importante no aumento do colesterol sérico.<sup>88</sup>

Estudos menores anteriores já haviam relacionado que o consumo de gorduras saturadas promove a aterosclerose, visto que as gorduras poliinsaturadas (PUFAs) e MUFAs são potencialmente protetoras.<sup>89,90</sup>

O estudo realizado por Li *et al.*<sup>91</sup> buscou comparar o consumo de gorduras saturadas ao de gorduras insaturadas e diferentes fontes de carboidratos em relação ao risco de DAC. Foram incluídos 84.628 mulheres (*Nurses Health Study*, 1980-2010) e 42.908 homens (*Health Professionals Follow-up Study*, 1986-2010) sem diabetes, DCV e câncer no início do estudo. A dieta foi avaliada através de um questionário de frequência alimentar semiquantitativo a cada quatro anos. Durante 24 a 30 anos de seguimento foram documentados 7.667 casos incidentes de DAC. O maior consumo de PUFAs e carboidratos de grãos integrais foram significativamente associados com um menor risco de DAC comparando o mais alto quintil ao mais baixo de PUFAs (HR 0,80; IC95% 0,73-0,88;  $p < 0,0001$ ) e de carboidratos de grãos integrais (HR 0,90; IC95% 0,83-0,98;  $p = 0,003$ ). Em contraste, os hidratos de carbono a partir de amidos refinados com adição de açúcares foram positivamente associados ao risco de DAC (HR 1,10; IC95% 1,00-1,21;  $p$  tendência=0,04). Ainda, a substituição de 5% do consumo de energia a partir de gorduras saturadas pelo consumo de energia equivalente de PUFAs, ácidos graxos monoinsaturados ou carboidratos de grãos integrais foi associado com 25%, 15% e 9% menor risco de DAC, respectivamente (HR PUFAs: 0,75; IC95% 0,67-0,84;  $p < 0,0001$ ; HR ácidos graxos monoinsaturados: 0,85; IC95% 0,74-0,97;  $p = 0,02$ ; HR carboidratos de grãos integrais: 0,91; IC95% 0,85-0,98;  $p = 0,01$ ). A substituição de gorduras saturadas por hidratos de carbono, a partir de amidos refinados adicionados de açúcares, não foi significativamente associada com o risco de DAC ( $p > 0,10$ ). Os autores concluíram que as gorduras insaturadas, especialmente PUFA e/ou hidratos de carbono de alta qualidade pode ser utilizada para substituir as gorduras saturadas para reduzir o risco de DAC.

Hábitos nutricionais, especialmente da gordura dietética, estão implicados no processo de aterosclerose.<sup>92</sup> A maioria dos estudos mostram que o tipo de gordura dietética e a qualidade são mais importantes para DCV do que a ingestão total de gordura na dieta.<sup>93</sup>

O consumo de gorduras saturadas tem sido associado ao risco aumentado de DCV, e este efeito pode ser mediado principalmente pelo aumento das concentrações de colesterol fração LDL.<sup>94</sup> Os AGS são o fator dietético com maior impacto sobre os níveis de colesterol LDL. Um aumento de 1% no adicional de toda energia proveniente da gordura saturada está relacionado ao aumento de 0,8-1,6mg/dL no colesterol LDL.<sup>87</sup> A gordura saturada é encontrada em vários alimentos de origem animal (carne, leite e outros produtos lácteos), óleos tropicais (palma, coco e manteiga de cacau) e muitos alimentos preparados comercialmente (biscoitos, bolos, rosquinhas e tortas).<sup>95</sup>

Estudo recente realizado por Guasch-Ferré *et al.*<sup>96</sup> com 7.038 participantes sob risco elevado de DCV do estudo PREDIMED, objetivou avaliar a associação entre a ingestão total de gordura e subtipos de gordura com o risco de DCV (IAM, AVC ou morte por causas cardiovasculares) e mortalidade por todas as causas. O estudo também analisou o efeito hipotético da substituição isocalórica de um macronutriente por outro. No início do estudo e, anualmente, a gordura total ou de subtipos específicos foram repetidamente quantificadas através de questionários de frequência alimentar validados. Após seis anos de seguimento ocorreram 336 casos de DCV e 414 mortes. Os HR (IC95%) para DCV para a ingestão no quintil mais alto de gordura, MUFA e PUFA em comparação com o quintil mais baixo foram 0,58 (0,39-0,86), 0,50 (0,31-0,81), e 0,68 (0,48-0,96), respectivamente. Na comparação entre os quintis extremos, a ingestão maior de AGS e de gordura trans foi associada com 81% (HR 1,81; IC95% 1,05-3,13) e 67% (HR 1,67; IC95% 1,09-2,57) maiores riscos de DCV. Também, foram observadas associações inversas entre mortalidade por todas as causas e o consumo de PUFA e MUFA. As substituições isocalóricas de AGS por MUFAs e PUFAs ou gordura trans por MUFAs foram associados ao menor risco de DCV. Os AGS de doces e alimentos processados foram associados ao maior risco de DCV. Os autores concluíram que o consumo de MUFAs e PUFAs foi associado a baixo risco de DCV e mortalidade, enquanto que a ingestão de AGS e gordura trans foram associadas ao maior risco de DCV.

Embora um estudo recente de revisão sistemática e meta-análise indique que não há associação significativa entre o consumo de AGS e o risco de DAC<sup>97</sup>, as recomendações das diretrizes da ESC/EAS e da AHA estabelecem metas claras de ingestão de gordura na dieta para prevenção e tratamento das doenças DCV. Em relação à gordura saturada, o seu



consumo deve ser inferior a 10% da ingestão calórica total, e deve ser ainda mais reduzido (inferior a 7% da energia) na presença de hipercolesterolemia.<sup>50,56,65</sup>

Estudos recentes realizados através da TC com antigos egípcios mumificados mostraram uma alta prevalência de calcificação afetando vários leitos vasculares.<sup>95,98</sup> Embora a dieta de um antigo egípcio, com ou sem aterosclerose seja difícil de verificar, inscrições hieroglíficas em paredes de templos egípcios indicam que alimentos ricos em gordura saturada como carne bovina, ovinos, caprinos, aves aquáticas, pão e bolo foram consumidos regularmente.<sup>98</sup>

Em 2005, Djoussé *et al.*<sup>17</sup> examinaram a associação entre a ingestão do ácido linolênico e a placa aterosclerótica calcificada das artérias coronárias em 2004 participantes do *National, Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), com idades entre 32 e 93 anos. Foram realizadas equações estimativas generalizadas para estimar a razão de chances (OR) para a presença de CAC entre os quintis de ácido linolênico. O consumo médio de ácido linolênico foi de  $0,82 \pm 0,36$  g/dia para os homens e de  $0,69 \pm 0,29$  g/dia para as mulheres. Do menor para o maior quintil de ingestão de ácido linolênico, as OR ajustadas (IC95%) para a presença de CAC foram: 1,0 (referência); 0,61 (0,42-0,88); 0,55 (35-0,84); 0,57 (0,37-0,88) e 0,35 (0,22-0,55), respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Quando o consumo de ácido linolênico foi utilizado como uma variável contínua, a OR multivariada foi de 0,38 (IC95% 0,24-0,46) por grama de ingestão de ácido linolênico. Os autores concluíram que o consumo de ácido linolênico dietético está associado com uma menor prevalência da CAC em uma forma de dose-resposta em homens e mulheres de etnia branca.

Em 2010, Broring *et al.*<sup>99</sup> examinaram a associação da ingestão de peixe e ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosaheptaenoico (DHA) com CAC em 1570 homens e mulheres assintomáticos, com idade média de 64 anos, do *Rotterdam Study*. A dieta foi avaliada utilizando um questionário de frequência alimentar semiquantitativo contendo 170 itens. A CAC foi avaliada por EBCT e os escores de cálcio classificados de acordo com o método de Agatston em:  $\leq 10$  (CAC ausente/mínima); 11-400 (CAC moderada a leve) e  $> 400$  (CAC grave). As razões de prevalência (RP) para a CAC leve/moderada e grave foram obtidas em categorias de consumo de peixe e EPA mais DHA. As RP foram ajustadas para idade, sexo, IMC, diabetes *mellitus*, condição socioeconômica, tabagismo, consumo de álcool, AF e fatores dietéticos. Os resultados mostraram que os indivíduos com ingestão de peixe superior a 19 g/dia apresentaram uma prevalência significativamente menor de CAC leve/moderada (RP 0,87; IC95% 0,78-0,98) que os indivíduos que não consumiam peixe. Estes mesmos indivíduos, também, tiveram uma prevalência menor de CAC grave (RP 0,88; IC95% 0,74-

1,04), que foi limítrofe estatisticamente. A ingestão de EPA+DHA não mostrou associações significativas. A conclusão do estudo indicou uma associação fraca e inversa da ingestão de peixe e calcificação coronária.

O estudo realizado por Samelson *et al.*<sup>100</sup> teve o objetivo de avaliar a associação entre a ingestão e a suplementação de cálcio com a CAC em 690 mulheres e 588 homens participantes da coorte do *Framingham Offspring Study* (idade média de 60 anos). A avaliação da dieta foi realizada por questionário de frequência alimentar. Os escores de CAC (Agatston) médios ajustados para idade diminuíram com o aumento do consumo de cálcio total, e houve uma tendência não significativa após ajustes para outros fatores com IMC, tabagismo, consumo de álcool, ingestão calórica, uso de suplementos de vitamina D e, para as mulheres, menopausa e uso de estrogênio. Os escores de Agatston médios ajustados na análise multivariada foram 2,36; 2,52; 2,16 e 2,39 ( $p=0,74$ ) para o quartil crescente de ingestão de cálcio total em mulheres e 4,32; 4,39; 4,19 e 4,37 ( $p=0,94$ ) em homens. Os resultados foram similares para o cálcio da dieta e uso de suplementos de cálcio. Os autores concluíram que o estudo não suporta a hipótese de que o alto consumo de cálcio, seja pela ingesta dietética ou de suplementação, aumente a CAC.

Estudo recente realizado por Sung *et al.*<sup>101</sup> teve como objetivo identificar se os macronutrientes da dieta estariam relacionados com a CAC em 10.793 adultos saudáveis coreanos (idade média dos homens 39,7 anos e mulheres 40,8 anos). Os indivíduos foram divididos em dois grupos: CAC presente (escore >0) ou CAC ausente (escore=0). A ingestão calórica de carboidratos, proteínas e gorduras foram obtidos utilizando questionário de frequência alimentar. A composição de macronutrientes foi expressa como a razão entre a energia de cada macronutriente pela energia total. Os indivíduos, também, foram classificados em três grupos de acordo com os tercís de ingestão de cada macronutriente. A prevalência de CAC foi diferente estatisticamente entre os grupos dos tercís de ingestão de carboidratos e ingestão de gordura nos homens ( $p <0,001$ ;  $p <0,01$ ) e nas mulheres ( $p <0,05$ ;  $p <0,01$ ). No entanto, após os ajustes na regressão logística múltipla, a razão de chances (OR) para CAC não foi significativamente diferente entre os grupos de tercís de ingestão de cada macronutrientes, tanto nos homens (carboidrato: OR 0,965 [IC95% 0,826-1,129]; proteína: OR 1,029 [IC95% 0,881-1,201]; gordura: OR 1,015 [IC95% 0,868-1,188]), quanto nas mulheres (carboidrato: OR 1,158 [IC95% 0,550-2,438]; proteína: OR 1,261 [IC95% 0,629-2,528]; gordura: OR 0,625 [IC95% 0,286-1,365]). Os autores concluíram que a prevalência de CAC não foi associada à composição da ingesta dietética de macronutrientes em adultos saudáveis coreanos.

Hruby *et al.*<sup>102</sup> examinaram as associações transversais de auto relatos da ingestão dietética e suplementar de magnésio, estimados por questionário de frequência alimentar, com CAC em participantes assintomáticos do *Framingham Heart Study* (2.695 indivíduos com idade média de  $53 \pm 11$  anos). Através de regressão multivariada, os modelos foram ajustados pela idade, sexo, IMC, tabagismo, pressão arterial sistólica, insulina de jejum, razão colesterol total/colesterol HDL, uso de terapia de reposição hormonal e estado menopausal (apenas mulheres), terapia para hiperlipidemia, hipertensão, prevenção de DCV ou diabetes, autorrelato da ingestão de cálcio e vitaminas D e K, gordura saturada, fibras, álcool, e calorias. As análises secundárias incluíram regressões logísticas de desfechos de CAC e resultados, assim como os pontos de corte ( $CAC >0$  e  $CAC \geq$ percentil 90 para idade e sexo), bem como análises estratificadas por sexo. Em modelos totalmente ajustados, um aumento de 50 mg/dia no consumo autorrelatado de magnésio total foi associado com 22% menor CAC ( $p < 0,001$ ). Consistente com estas observações, as chances de ter qualquer CAC foram 58% menores ( $p < 0,001$ ) naqueles com a ingestão mais alta de magnésio comparados àqueles com a ingestão mais baixa. As conclusões do estudo mostram que a ingestão de magnésio autorrelatada foi inversamente associada com calcificação arterial.

Park *et al.*<sup>16</sup> examinaram a associação entre a ingestão dietética pré-menopausa e a aterosclerose subclínica em média 10 anos pós-menopausa em 401 mulheres da coorte de base populacional Healthy Women Study. A ingestão dietética na linha de base pré-menopausa foi determinada com o uso de um único recordatório de 24 horas. A prevalência de aterosclerose subclínica coronária foi de 47,3%. Na análise não ajustada, os RRs de ingestão de gordura saturada para a calcificação coronariana nos grupos dos segundo, terceiro e mais alto quartis comparados ao quartil inferior foram 1,82 (IC95% 1,00-3,30); 1,49 (0,82-2,70); e 1,99 (1,09-3,62), enquanto aqueles para a ingestão de carboidratos foram 0,48 (IC95% 0,26-0,88); 0,47 (0,26-0,86); e 0,35 (0,19-0,64), respectivamente. Os autores concluíram que a associação entre a ingestão dietética na pré-menopausa e a aterosclerose subclínica pós-menopausa sustenta as recomendações da intervenção dietética pré-menopausa para a prevenção da DCV.

Nesta revisão bibliográfica, vários estudos mostraram que os fatores de risco cardiovascular como hipertensão, diabetes *mellitus*, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, IMC elevado, aumento da idade, história familiar de DAC prematura atuando em conjunto ou individualmente estão associados com a CAC em indivíduos assintomáticos. Em relação aos fatores nutricionais, ainda são poucos os estudos mostrando a associação com a CAC.

### 3. JUSTIFICATIVA

As DCV são as doenças mais prevalentes no mundo, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, acometendo milhões de pessoas, sendo a aterosclerose uma das principais causas das DCV.

A aterosclerose é responsável por quase todos os casos de DAC. Vários fatores de risco cardiovascular, atuando em conjunto, são associados com um risco aumentado para a formação de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias e outros leitos arteriais.

Nas últimas décadas, os avanços em tecnologia de imagem têm permitido a melhoria da capacidade de detectar e quantificar a aterosclerose em todas as fases e em múltiplos diferentes leitos vasculares. Uma das modalidades de identificação precoce da aterosclerose é através do escore de cálcio coronário que é obtido pela TC de tórax.

A calcificação coronária é um marcador de aterosclerose subclínica, tendo uma alta especificidade e estando relacionada com morbi-mortalidade cardiovascular. Sua fisiopatologia é complexa, envolvendo interação genética, fatores de risco cardiovasculares e hábitos de vida como inatividade física e padrões nutricionais.

Essa identificação precoce da DAC na fase subclínica pode permitir a identificação de indivíduos sob maior risco para eventos coronários, podendo contribuir com a implementação de condutas preventivas e medidas de mudança de estilo de vida capazes de reduzir o risco cardiovascular, apesar de que, no momento, ainda não tenhamos estudos que demonstrem que a intervenção em indivíduos com CAC elevada possa vir a reduzir eventos clínicos.

Evidências confirmam que a calcificação da artéria coronária elevada está associada com maior risco de eventos cardiovasculares em indivíduos assintomáticos. Diante disso, compreender quais os principais fatores de risco cardiovascular e hábitos dietéticos influenciam o desenvolvimento da CAC é de suma importância para melhor compreensão da aterogênese coronária na nossa população.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar o escore de cálcio coronário e sua associação com fatores de risco cardiovascular e fatores dietéticos em homens assintomáticos residentes em comunidade.

### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

4.2.1. Avaliar a prevalência de calcificação coronária;

4.2.2. Avaliar os fatores de risco cardiovascular;

4.2.3. Avaliar a associação entre calcificação coronária e fatores de risco cardiovascular;

4.2.4. Avaliar a ingestão dietética de calorias totais e macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos totais), ácidos graxos (monoinsaturados, poli-insaturados, saturados), colesterol, fibras totais, sódio, potássio, magnésio e cálcio;

4.2.5. Avaliar a associação entre calcificação coronária, fatores de risco cardiovascular e ingestão dietética.

## 5. REFERÊNCIAS

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(4):e38-360.
2. WHO <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> Acesso em 07 dez 2016.
3. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, *etal.* Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011;377:1949-61.
4. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016;107(3 Supl 3):1-83.
5. Ross R. Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*; 1999; 340(2):115-26.
6. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
7. Joshi PA, Nasir K. Discordance between Risk Factors and Coronary Artery Calcium: Implications for Guiding Treatment Strategies in Primary Prevention Settings. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58(1):10-18.
8. Mamudu HM, Paul TK, Veeranki SP, Budoff M. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: A systematic review. *Atherosclerosis* 2014;236(2):338-50.
9. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budof MJ, Eisenberg MJ, *et al.* ACCF/AHA Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring by Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients with Chest pain: A Report of American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron-Beam Computed Tomography). *J Am Coll Cardiol* 2007;49(3):378-402.
10. Bild DE, Detrano R, Peterson D, *et al.* Ethnic differences in coronary calcification. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2005;111(10):1313-20.
11. Hoff JA, Daviglius ML, Chomka EV, *et al.* Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals. *Ann Epidemiol* 2003;13(3):163-9.
12. Desai MY, Nasir K, Rumberger JA, *et al.* Relation of degree of physical activity to coronary artery calcium score in asymptomatic individuals with multiple metabolic risk factors. *Am J Cardiol.* 2004;94(6):729-732.
13. Vliementhart R, Oudkerk M, Hofman A, *et al.* Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation* 2005;112(4):572-7.
14. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, *et al.* Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects. Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115(21):2722-30.
15. Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, *et al.* Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;116(6):619-26.
16. Park, HA, Lee JS, Kuller LH. Association between premenopausal dietary intake and postmenopausal subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006, 186, 420-427.

17. Djoussé L, Arnett DK, Carr JJ, *et al.* Dietary linolenic acid is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries. The national heart, lung, and blood institute family heart study. *Circulation* 2005; 7;111(22):2921-6.
18. Santos RD, Nasir K, Rumberger JA. Difference in atherosclerosis burden in different nations and continents assessed by coronary artery calcium. *Atherosclerosis* 2006;187(2):378-84.
19. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, *et al.* Prevalence, vascular distribution and multi-territorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation* 2015;131(24):2104-13.
20. Pereira AC, Gomez LM, Bittencourt MS, *et al.* Age, gender, and race-based coronary artery calcium score percentiles in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *ClinCardiol* 2016;39(6)352-9.
21. Thomas GS, Wannz LS, Allam AH, *et al.* Why did ancient people have atherosclerosis? *Global Heart*, 2014;vol.9;no.2;231:229-37.
22. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.
23. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, *et al.* A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85(1):391-405.
24. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, *et al.* A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89(5):2462-78.
25. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE *et al.* A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92(5):1355-74.
26. Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, Qiao JH, Fishbein MC, Detrano RC, Shah PK, Rajavashisth TB. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial Calcification. *Endocrine Reviews* 2011;25(4):629-72.
27. Liberman M, Pesaro AEP, Carmo LS, *etal.* Vascular calcification: pathophysiology and clinical. *Einstein* 2013;11(3):376-82
28. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, *etal.* Coronary artery calcification pathogenesis and prognostic implications. *J Am CollCardiol* 2014;63:1703-14.
29. Akiyoshi T, Ota H, Iijima K. A novel organ culture model of aorta for vascular calcification. *Atherosclerosis* 2016;244:51-8.
30. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation*. 2008;117:2938-48.
31. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, *et al.* ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force

(ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation* 2007;115(3):402-26.

32. Chen NX, Moe SM. Vascular calcification: pathophysiology and risk factors. *CurrHypertens Rep.* 2012;14(3):228-37.
33. McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, *et al.* Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *J Am CollCardiol* 2010;56(20):1613-22.
34. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999;74:243-52.
35. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JA. Coronary artery calcium score and coronary computed tomographic angiography for cardiovascular risk stratification. *ArqBrasCardiol* 2012;98:559-68.
36. Stanford W, Thompson BH. Coronary atherosclerosis and its effect on cardiac structure and function: evaluation by electron beam computed tomography. *ClinChem* 1998;44(8 Pt 2):1871-81.
37. Sara L, Szarf G, Tachibana A, *et al.* II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol* 2014; 103(6 Supl 3):1-86.
38. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, *et al.* Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am CollCardiol* 1990;15:827-32
39. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, *et al.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:e584-636.
40. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, *et al.* Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336-45.
41. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, *et al.* Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am CollCardiol* 2009;53:345-52.
42. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, *et al.* Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:675-88.
43. Valenti V, Ó Hartaigh B, Heo R, *et al.* A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9,715 individuals. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:900-9.
44. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, *et al.* Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am CollCardiol* 2007; 49:1860-70.
45. Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, *et al.* Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:692-700.
46. Yahagi K, Davis HR, Arbustini E. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations. *Atherosclerosis* 2015;239(1):260-7.



47. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, *et al.* Triagem para o risco cardiovascular em pacientes assintomáticos. *J Am CollCardiol* 2010;55:1169-77.
48. Fox CS, Evans JC, Larson MG, *et al.* Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004 Aug 3;110(5):522-7
49. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATPIII). *JAMA* 2001;285:2486-97.
50. Catapano AL, Graham I, Backer GD, *et al.* Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(39):2999-3058.
51. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, *et al.* V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
52. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, *et al.* INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
53. Oei HH, Vliedgenhart R, Hofman A, *et al.* Risk factors for coronary calcification in older subjects. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2004;25(1):48-55.
54. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, *et al.* Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):158-65.
55. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990;120:963-969.
56. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016). The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Atherosclerosis*, 2016;252:207-74.
57. Snowden EB, McNamara PM, Garrison RI *et al.* Predicting coronary heart disease in siblings - a multivariate assessment. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1982;115: 217-22.
58. Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA *et al.* Coronary risk associated with age and sex or parental heart disease in the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1989;64:555-9.
59. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB *et al.* Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004;291:2204-11.
60. Cohen R, Budoff M, McClelland RL, *et al.* Significance of a positive family history for coronary heart disease in patients with a zero coronary artery calcium score (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol*. 2014;114(8):1210-4.
61. Nasir K, Michos ED, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, *et al.* Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease: sibling history is more strongly associated than parental history. *Circulation* 2004;110(15):2150-6.

62. Wahl S, Möhlenkamp S, Raimund E, *et al.* Screening results for subclinical coronary artery calcification in asymptomatic individuals in relation to a detailed parental history of premature coronary heart disease. *Eur J Epidemiol* 2013;28:301-10.
63. Pandey AK, Blaha MJ, Sharma K, *et al.* Family history of coronary heart disease and the incidence and progression of coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2014;232:369-76.
64. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, *et al.* Physical activity and public health. Updated recommendations for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1081-93.
65. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, *et al.* Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82-96.
66. Kannel WB, Wilson PWF, Blair SN. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J* 1985;109:876-885.
67. Kannel WB, Belanger A, D'Agostino R, Israel I. Physical activity and physical demand on the job and risk of cardiovascular disease and death: the Framingham Study. *Am Heart J* 1986;112:820-825.
68. Dannenberg AL, Keller JB, Wilson PW, Castelli WP. Leisure time physical activity in the Framingham Offspring Study: description, seasonal variation, and risk factor correlates. *Am J Epidemiol* 1989;129:76-88.
69. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, *et al.* On behalf of the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122(4):406-41.
70. Warren TY, Barry V, Hooker SP, *et al.* Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:879-85.
71. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, *et al.* Coronary heart disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953 21;265(6795):1053-7
72. Shortreed SM, Peeters A, Forbes AB. Estimating the effect of long-term physical activity on cardiovascular disease and mortality: evidence from the Framingham Heart Study. *Heart* 2013;99(9):649-54.
73. Delaney JA, Jensky NE, Criqui MH, *et al.* The association between physical activity and both incident coronary artery calcification and ankle brachial index progression: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013;230(2):278-83.
74. Sung J, Cho SJ, Choe YH, *et al.* Prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic middle-age men with high aerobic fitness. *Am J Cardiol* 2012;109:839-43.
75. Kwasniewska M, Jegier A, Kostka T, *et al.* Long-term effect of different physical activity levels on subclinical atherosclerosis in middle-aged men: a 25-year prospective study. *PLoS One* 2014;9(1):e85209.
76. Kulinsk J, Kozlitina J, Berry J, *et al.* Sedentary behavior is associated with coronary artery calcification in the Dallas Heart Study. *JACC* 2015; Vol 65; Issue 10S.

77. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224–60.
78. Rezende LF, Azeredo CM, Canella DS, *et al.* Coronary heart disease mortality, cardiovascular disease mortality and all-cause mortality attributable to dietary intake over 20years in Brazil. *Int J Cardiol* 2016;217:64-8.
79. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336(16):1117-24.
80. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10.
81. Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2014;25(1):20-6.
82. Appel LJ, Frank M, Sacks FM *et al.* Effects of protein, monounsaturated fat and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids. *JAMA* 2005 ;294:2455-64.
83. Lorgery M, Salen P, Martin JL, *et al.* Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779-785.
84. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000;71(2):412-33.
85. Siri PW, Krauss RM. Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle distributions. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:455-9.
86. Lairon D, Arnault N, Bertrais S, *et al.* Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr* 2005;82(6):1185-94.
87. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, *et al.* The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986;124(6):903-15.
88. Shaper, AG. Reflections on the Seven Countries Study. *Lancet* 1996;347(8996): 208.
89. Kushi LH, Lew RA, Stare FJ, *et al.* Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med* 1985;312:811–8.
90. Rudel LL, Parks JS, Sawyer JK. Compared with dietary monounsaturated and saturated fat, polyunsaturated fat protects African green monkeys from coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:2101–10.
91. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, *et al.* Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1538–48.
92. Michas G, Micha R, Zampelas A. Dietary fats and cardiovascular disease: putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis* 2014;234(2):320-8.
93. Ascherio, A. Epidemiologic studies on dietary fats and coronary heart disease. *Am J Med* 2002;113(Suppl 9B):9S-12S.
94. Tarino PWS, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(3):502-9.

95. Allam AH, Thompson RC, Wann LS, et al. Atherosclerosis in ancient Egyptian mummies: The Horus study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:315–27.
96. Guasch-Ferré M, Babio N, Martínez-González MA, *et al.* Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1563–73.
97. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, *et al.* Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:398–406.
98. Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet* 2013;381:1211–22.
99. Heine-Bröring RC, Brouwer IA, Proença RV, *et al.* Intake of fish and marine n-3 fatty acids in relation to coronary calcification: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1317–23.
100. Samelson EJ, Booth SL, Fox CS, *et al.* Calcium intake is not associated with increased coronary artery calcification: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1274–80.
101. Sung KC, Sung E, Byrne CD, *et al.* Composition of dietary macronutrient intake is not associated with prevalence of coronary artery calcification in healthy Korean adults. *Ann Nutr Metab* 2015;66:36–43.
102. Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF *et al.* Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: The Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(1):59–69.

## 6. ARTIGOS 1 E 2

### VERSÃO DO ARTIGO EM INGLÊS 1

Formatted according to the rules of the Atherosclerosis Journal

#### **Coronary Calcification and its Relationship to Cardiovascular Risk Factors in Asymptomatic Community-Dwelling Men**

**Authors:** Neide Maria Bruscato <sup>a</sup>, Protásio Lemos da Luz <sup>b</sup>, Berenice Maria Werle <sup>c</sup>, Paulo Roberto Schwartzman <sup>c</sup>, Lilian Vivian <sup>d</sup>, Waldemar de Carli <sup>d</sup>, and Emilio H. Moriguchi <sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Porto Alegre Clinical Hospital, RS, Brazil, Graduate Program in Health Sciences: Cardiology and Cardiovascular Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS)

<sup>b</sup> Heart Institute, INCOR, SP, Brazil

<sup>c</sup> Moinhos de Vento Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>d</sup> Health Care Association of Veranópolis (Associação Veranense de Assistência em Saúde (AVAES), Veranópolis, RS, Brazil

Contact address: Neide Maria Bruscato. Telephone: 54-99951934 or 54-3441-3775

Rua Ramiro Barcelos, 2400 - 2º andar - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil

CEP: 90035-903

E-mail: [nmbruscato@yahoo.com.br](mailto:nmbruscato@yahoo.com.br) (Bruscato NM)

#### **Abstract**

**Objectives:** We evaluated coronary artery calcification (CAC) and its association with cardiovascular risk factors in asymptomatic community-dwelling men.

**Methods:** The sample consisted of 150 asymptomatic men aged 50–70 years, who underwent multidetector computed tomography examinations. We evaluated CAC using the Agatston score, classifying results as  $\leq 10$  (no evidence and low CAC) and  $> 10$  (moderate and severe CAC). A multivariate Modified Poisson regression model was used to identify risk factors associated independently with moderate/severe CAC.

**Results:** We identified the presence of CAC (calcium score  $> 0$ ) in 59.3% of participants. Bivariate analysis revealed significant associations between moderate/severe CAC and  $< 150$  min/week physical activity ( $p = 0.041$ ), family history (FH) of coronary artery disease (CAD;  $p = 0.033$ ), hypertension ( $p = 0.014$ ), and elevated blood glucose level higher  $p = 0.023$ ). In the multivariate analysis, moderate/severe CAC remained independently associated with FH of premature CAD (PR = 1.39; 95% confidence interval [CI], 1.03–1.88,  $p = 0.029$ ) and  $< 150$  min/week physical activity (PR = 1.40; 95% CI, 1.01–1.93;  $p = 0.045$ ).

**Conclusion:** Cardiovascular risk factors such as FH of premature CAD and low physical activity were associated independently with moderate/severe CAC. Our results suggest that these risk factors should be considered more fully when evaluating global cardiovascular risk.

**Keywords:** Coronary artery calcification, Risk factor, Family history, Physical activity

## 1. Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death worldwide. In 2013, CVD was responsible for more than 17.3 million deaths/year and made up 31% of deaths globally [1]. This number is expected to increase to more than 23.6 million by 2030, with coronary artery disease (CAD) being the most common form of CVD [1].

Atherosclerosis, the main cause of CAD, is an inflammatory disease in which immune mechanisms act together with other metabolic and genetic risk factors to initiate, propagate, and activate lesions in the arterial tree [2,3]. It is the result of a complex interaction among risk factors, environmental exposure and genetic susceptibility [4].

Coronary artery calcification (CAC) is considered to be an indicator of the existence of atherosclerosis, as it occurs exclusively in atherosclerotic arteries. A few initial lesions of atherosclerosis can arise during the period of 20–40 years of age, but the disease is found more frequently in individuals with advanced lesions and more advanced ages [5].

CAC is a marker of atherosclerosis, correlated with atherosclerotic plaques and predictive of future coronary events [6]. The presence of calcium in the coronary arteries, which can be quantified by computed tomography (CT), is a marker of subclinical CAD that predicts the risk of CAD development with high prognostic accuracy in asymptomatic people [7].

Several cardiovascular risk factors can be used to predict the probability that a person has CAC. Various studies in asymptomatic patients have shown associations between CAC and arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking, sedentary lifestyle, high body mass index (BMI), advanced age, and a family history (FH) of premature CAD with CAC [8-12]. Studies have also shown that CAC is more prevalent among white people and men [6,10,13,14]. In this context, we investigated associations between cardiovascular risk factors and CAC among asymptomatic, community-dwelling white Brazilian men.

## 2. Methods

### 2.1. Study participants

The Study of Indexes of Aging and the Prevalence of Atherosclerosis in Habitual Wine Drinkers vs. Abstainers is a population-based cross-sectional study. Its main objective is to evaluate indexes of arterial aging and the prevalence of atherosclerosis in habitual wine drinkers and those who abstain. The São Paulo(SP) Heart Institute (Instituto do Coração de SP in SP, Brazil, developed the protocol. The study took place in São Paulo, with data on a complementary sample collected in Veranópolis, Rio Grande do Sul (RS), Brazil. A detailed description of the study design and methods for the part of the study that took place in São Paulo has been published elsewhere [15].

The complementary study conducted with inhabitants of Veranópolis involved division of the sample based on habitual (rather than social) red wine consumption, as was done with the sample from São Paulo. The study involved 150 white men aged 50–70 years who lived in Veranópolis.

To be included in the red wine consumption group, participants had to have been drinking red wine regularly for at least 5 years. We excluded people with insulin-dependent diabetes mellitus; family dyslipidemia; neoplasms; liver, kidney, and/or heart dysfunction; known chronic coronary insufficiency; BMI < 22 kg/m<sup>2</sup> or > 30 kg/m<sup>2</sup>; hypertension (blood pressure > 160/120 mmHg with or without anti-hypertensive medication use); depression; and those who smoked more than one pack of cigarettes/day, were of East Asian descent, and/or consumed ≥50 g alcohol/day. We took participants' ages into consideration so that they would be similar in the two groups. We selected the sample through 2:1 allocation of wine drinkers ( $n = 100$ ) to abstainers ( $n = 50$ ;  $p\alpha = 0.05$ ,  $p\beta = 0.86$ ).

The Research Ethics Committee of Porto Alegre Clinical Hospital approved the initial base study for this research on 18 November 2011. All study participants provided written informed consent.

For this study, we used the following demographic, socioeconomic, anthropometric, and biochemical variables: age, sex, educational level, income, weight, height, abdominal circumference, physical activity, BMI, biochemical variables (total cholesterol, fractionated high-density lipoprotein [HDL] and low-density lipoprotein [LDL] cholesterol, triglycerides [TG], fasting glycemia, blood pressure, alcohol consumption, smoking, and FH of premature CAD).

The Research Ethics Committee of the Clinical Hospital of Porto Alegre, RS, approved this research project on 27 May 2014.

## 2.2. Cardiovascular risk factors and questionnaire

All data were collected using a structured questionnaire during the initial base study (2011–2013) at the São Peregrino Lazziozi Community Hospital in Veranópolis. Blood samples were collected in the laboratory for the determination of lipid and glycemic profiles after a  $\geq 12$ -h fast.

Educational level was divided into three categories:  $\leq 8$ , 9–12, and  $> 12$  years. Income was classified as  $< 5$ , 5–10, or  $> 10$  times the minimum monthly wage in Brazilian reais (1USD = 1.85BRL).

Physical activity was classified as  $< 150$  or  $\geq 150$  min/week, following the guidelines of the American College of Sports Medicine and the American Heart Association (AHA), which recommend at least 30 min of moderate-intensity aerobic physical activity on 5 days/week or 20 min high-intensity aerobic physical activity on 3 days/week [16]. A sedentary lifestyle was defined as  $< 150$  min/week exercise.

Subjects were classified as smokers and non-smokers. Participants reported regular consumption of alcohol on a daily basis during the clinical evaluation, and the amount of alcohol consumed was quantified (in grams) using the São Paulo Medical School's (Escola Paulista de Medicina) Nutwin<sup>®</sup> Nutrition program.

Body weight (in kilograms) and height (in meters) were measured using a single mechanical anthropometric scale (Filizola<sup>®</sup> SA, Brazil), previously inspected, with a fixed stadiometer. During measurement, patients

were shoeless, wearing only light clothes, and in an orthostatic position with the feet together. Circumference was determined halfway between the iliac crest and lower costal edge using a metric tape measure. This measurement was performed at the end of normal respiration, without significant compression of the abdomen.

BMI was calculated using the Quetelet index. Values  $< 5$  kg/m<sup>2</sup> were considered to indicate normal weight, those of 25–30 kg/m<sup>2</sup> were considered to indicate overweight, and values  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> were considered to indicate obesity, following the recommendations of the World Health Organization [17].

Blood pressure was measured on the right arm, with the person seated, using an aneroid-type sphygmomanometer that had been inspected previously by an institution accredited by Inmetro Brasil. We used the average value of two measurements obtained at a 5-min interval, after the participant had rested for 10 min. Hypertension was defined as systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg and/or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg and/or use of hypertensive medication [18].

Diabetes mellitus was defined as fasting glycemia  $\geq 126$  mg/dL or the use of hypoglycemic medication [19].

Dyslipidemia was defined following the VI Brazilian Guidelines for Dyslipidemia and the Prevention of Atherosclerosis [20], which consider the benchmarks to be LDL cholesterol  $\geq 160$  mg/dL, TG  $\geq 150$  mg/dl, and HDL cholesterol  $< 40$  mg/dL for men or use of lipid-lowering agents.

Participants were considered to have FHs of premature CAD when their mothers and/or fathers, at an age below 55 for men or below 65 for women, has suffered fatal or non-fatal myocardial infarction and/or underwent coronary angioplasty or myocardial vascularization surgery below the age of 55 (for men) or 65 (for women) years [21].

## 2.3. Measurement of coronary calcification

Coronary calcification was measured using a Siemens<sup>®</sup> Somatom Sensation 64-detector CT scanner at the Moinhos de Vento Hospital in Porto Alegre, RS, Brazil. Three-millimeter-thick slices were used for the calculation of calcium scores. CAC was

evaluated using the Agatston score [22] and Cascoring software at a Siemens® workstation used specifically for coronary angiotomography. In the initial study, CAC scores (calculated using the Agatston method) were classified as 0, 1–10, 11–100, 101–400 and >400, representing very low, low, moderate, moderately high, and high cardiovascular risk, respectively [23]. To facilitate data interpretation and the consideration of prevalence, CAC scores were classified as follows: no evidence (0), minimal CAC (1–10), moderate CAC (11–100), and severe CAC (>100). For the present analysis, calcium scores were classified as  $\leq 10$  (no evidence and minimal CAC) and  $> 10$  (moderate and severe CAC).

#### 2.4. Statistical analysis

Data were analyzed using the SPSS software (version 21.0). Continuous variables were described as averages and standard deviations or medians and interquartile ranges. Categorical variables were described as absolute and relative frequencies. To compare continuous variables across groups, we used Student's *t* test. In cases of asymmetry, we applied the Mann–Whitney test. To compare categorical variables, we used Pearson's chi-squared and Fisher's exact tests. Variables with *p* values  $< 0.10$  were inserted into a multivariate Modified Poisson regression model. The level of statistical significance was set to 5% ( $p \leq 0.05$ ).

### 3. Results

The sample consisted of 150 men with an average age of  $58.2 \pm 5.3$  years. The majority of participants had  $\leq 8$  years of education (57.3%) and household incomes  $< 5$  times the minimum monthly wage (68.7%). Most (88%) participants were non-smokers. The median amount of alcohol consumed daily was 28.7 g. Table 1 shows participants' clinical and laboratory characteristics.

No CAC (score = 0) was found in 40.7% of the sample. Of the rest, 8% had minimal CAC (score 1–10), 30% had moderate CAC (score 11–100), and 21.3% had severe CAC (score  $> 100$ ; Figure 1).

Table 2 shows the associations between cardiovascular risk factors and CAC according to dichotomized calcium scores ( $\leq 10$  and  $> 10$ ). Bivariate analysis revealed significant associations between moderate/severe CAC and sedentary lifestyle ( $< 150$  min/week exercise;  $p = 0.041$ ); FH of CAD ( $p = 0.033$ ), hypertension ( $p = 0.014$ ), and elevated blood glucose level ( $p = 0.023$ ).

In the adjusted multivariate model, FH of premature CAD ( $p = 0.029$ ) and sedentary lifestyle ( $p = 0.045$ ) remained associated significantly with moderate/severe CAC. Moderate/severe CAD was 38% (95% confidence interval [CI], 3–88%) more prevalent in participants with FHs of CAD. In addition, those with sedentary lifestyles had a 40% (95% CI, 1–93%) greater probability of having moderate/severe CAD (Table 3).

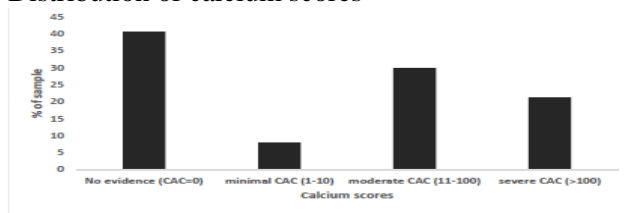


**Table 1**  
Characteristics of the study participants

| Variable*  | Total sample (n = 150) |
|--|------------------------|
| Age (years)  | 58.2 ± 5.3             |
| Educational level                                    |                        |
| ≤8 years   | 86 (57.3)              |
| 9–12 years   | 39 (26.0)              |
| >12 years  | 25 (16.7)              |
| Income (multiples of Brazilian monthly minimum wage) |                        |
| <5   | 103 (68.7)             |
| 5–10   | 37 (24.7)              |
| >10  | 10 (6.7)               |
| Smoker   |                        |
| No   | 132 (88.0)             |
| Yes  | 18 (12.0)              |
| Average alcohol consumption (g/day)                  | 28.7 (0.0–38.8)        |
| Level of physical activity                           |                        |
| <150 min/week  | 25 (16.7)              |
| ≥150 min/week  | 125 (83.3)             |
| Weight (kg)  | 80.0 ± 9.2             |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                             | 26.8 ± 2.5             |
| Eutrophic (<25 kg/m <sup>2</sup> )                   | 44 (29.3)              |
| Overweight (25–29.9 kg/m <sup>2</sup> )              | 106 (70.7)             |
| Waist (cm)   | 96.3 ± 7.9             |
| Normal   | 115 (76.7)             |
| >102   | 35 (23.3)              |
| Family history of CAD                                | 23 (15.3)              |
| Systolic blood pressure (mmHg)                       | 139.8 ± 12.2           |
| Diastolic blood pressure (mmHg)                      | 83.6 ± 7.8             |
| Hypertension   | 96 (64.0)              |
| Glycemia (mg/dL)                                     | 106.0 ± 17.4           |
| Diabetes mellitus                                    | 14 (9.3)               |
| Total cholesterol (mg/dL)                            | 226.6 ± 38.0           |
| LDL cholesterol (mg/dL)                              | 144.6 ± 34.0           |
| HDL cholesterol (mg/dL)                              | 49.8 ± 14.2            |
| Non-HDL cholesterol (mg/dL)                          | 176.9 ± 38.7           |
| Triglycerides (mg/dL)                                | 124 (90 – 182)         |
| Dyslipidemia   | 102 (68.0)             |
| Use of statins                                       | 5 (3.3)                |

\*Quantitative data are presented as means ± standard deviations or medians (25–75th percentiles), and categorical data are presented as n (%).

**Figure 1**  
Distribution of calcium scores



**Table 2**  
Association between cardiovascular risk factors and coronary calcification

| Variable*   | No evidence/minimal CAC<br>( $\leq 10$ )( <i>n</i> = 73) | Moderate/severe CAC<br>( $> 10$ )<br>( <i>n</i> = 77) | <i>p</i> **  |
|---|--|---|--------------|
| Age (years)   | 57.4 $\pm$ 5.3   | 58.9 $\pm$ 5.1  | 0.078        |
| Educational level                                       |  |   | 0.715        |
| $\leq 8$ years  | 41 (56.2)  | 45 (58.4)   |              |
| 9–12 years  | 21 (28.8)  | 18 (23.4)   |              |
| $> 12$ years  | 11 (15.1)  | 14 (18.2)   |              |
| Income (multiples of Brazilian<br>monthly minimum wage) |  |   | 0.815        |
| $< 5$   | 50 (68.5)  | 53 (68.8)   |              |
| 5–10  | 19 (26.0)  | 18 (23.4)   |              |
| $> 10$  | 4 (5.5)  | 6 (7.8)   |              |
| Smokers   | 6 (8.2)  | 12 (15.6)   | 0.256        |
| Average alcohol consumption (g/day)                     | 31 (0–42.6)  | 26.4 (0–37.2)   | 0.368        |
| Level of physical activity                              |  |   | <b>0.041</b> |
| $< 150$ min/week  | <b>7 (9.6)</b>   | <b>18 (23.4)</b>                                      |              |
| $\geq 150$ min/week                                     | <b>66 (90.4)</b>   | <b>59 (76.6)</b>                                      |              |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                | 26.7 $\pm$ 2.6   | 27.0 $\pm$ 2.5  | 0.474        |
| Waist (cm)  | 95.5 $\pm$ 8.7   | 97.1 $\pm$ 7.1  | 0.226        |
| Family history of CAD                                   | <b>6 (8.2)</b>   | <b>17 (22.1)</b>                                      | <b>0.033</b> |
| Systolic blood pressure (mmHg)                          | <b>137.8 <math>\pm</math> 13.0</b>                       | <b>141.8 <math>\pm</math> 11.2</b>                    | <b>0.044</b> |
| Diastolic blood pressure (mmHg)                         | 83.1 $\pm$ 8.6   | 84.0 $\pm$ 7.0  | 0.483        |
| Hypertension  | <b>39 (53.4)</b>   | <b>57 (74.0)</b>                                      | <b>0.014</b> |
| Glycemia (mg/dL)  | <b>102.8 <math>\pm</math> 13.4</b>                       | <b>109.1 <math>\pm</math> 20.0</b>                    | <b>0.023</b> |
| Diabetes mellitus                                       | 4 (5.5)  | 10 (13.0)   | 0.194        |
| Total cholesterol (mg/dL)                               | 230 $\pm$ 34.7   | 222 $\pm$ 40.7  | 0.190        |
| LDL cholesterol (mg/dL)                                 | 150 $\pm$ 30.0   | 139 $\pm$ 36.8  | 0.058        |
| HDL cholesterol (mg/dL)                                 | 49.5 $\pm$ 12.7  | 50.0 $\pm$ 15.5                                       | 0.846        |
| Non-HDL cholesterol (mg/dL)                             | 181.3 $\pm$ 35.7   | 172.7 $\pm$ 41.1                                      | 0.174        |
| Triglycerides (mg/dL)                                   | 122 (91 – 175)   | 128 (88 – 187)  | 0.506        |
| Dyslipidemia  | 50 (68.5)  | 52 (67.5)   | 1.000        |
| Use of statins  | 1 (1.4)  | 4 (5.2)   | 0.367        |

\* Quantitative data are presented as means  $\pm$  standard deviations or medians (25–75th percentiles), and categorical data are presented as *n* (%).

\*\* Determined using Student's *t* test or the Mann–Whitney test (continuous variables with symmetrical and asymmetrical distributions, respectively) and Pearson's chi-squared or Fisher's exact test (categorical variable)

**Table 3**  
**Factors associated independently with moderate/increased coronary calcification in a multivariate Modified Poisson regression model**

| Variables                                 | PR (95% CI)        | <i>p</i> |
|---|--------------------|----------|
| Family history of CAD                     | 1.39 (1.03 a 1.88) | 0.029    |
| Level of physical activity < 150 min/week | 1.40 (1.01 a 1.93) | 0.045    |
| Hypertension                              | 1.45 (0.98 a 2.16) | 0.063    |
| LDL cholesterol (mg/dL)                   | 1.00 (0.99 a 1.00) | 0.080    |
| Age (years)                               | 1.02 (0.99 a 1.05) | 0.123    |
| Glycemia (mg/dL)                          | 1.00 (1.00 a 1.01) | 0.235    |

PR = prevalence ratio, CI = confidence interval, CAD = coronary artery disease, LDL = low-density lipoprotein.

#### 4. Discussion

In this population-based study of asymptomatic white people, the prevalence of CAC was 59.3%. This population showed evidence of cardiovascular risk factors; FH of premature CAD and physical inactivity were associated independently with CAC. We found no such association between CAC and the other risk factors examined, including hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking, age, and BMI.

FH of premature CAD is a known risk factor for coronary events and may indicate increased susceptibility to the development of atherosclerosis and CAC. The manifestation of CAD is caused by the interaction of various unfavorable genetic and environmental factors. People with greater numbers of these risk factors are likely at greater risk at an earlier age [12]. In this study, patients with FHs of premature CAD had a 39% higher prevalence of moderate/increased CAC, corroborating the findings of various previous studies. Hoff *et al.* [8] found that the prevalence of FH of premature CAD was significantly greater in asymptomatic men with any amount of calcification than in those with no detectable calcification ( $p = 0.001$ ), and that this prevalence was similar in all categories with calcium scores  $> 10$  (52%). In a sample of 8549 asymptomatic people, Nasir *et al.* [24] found a greater prevalence of calcium scores  $> 0$  in women (odds ratio [OR] = 1.3; 95% CI, 1.0–1.8) and in men (OR = 1.3; 95% CI, 1.1–

1.6) who had one parent with a history of premature CAD (before the age of 55 years for both sexes). The Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [12] documented associations between FH of premature CAD and the prevalence and magnitude of CAC in all ethnic groups in a sample of 5347 asymptomatic people (47% men, mean age  $62 \pm 10$  years). The authors reported an OR of 1.52 (95% CI, 1.19–1.93) in those who reported FHs of premature CAD in only one of their two parents [12].

In a recent study of 4301 asymptomatic people aged 45–75 years, Wahl *et al.* [25] found increased CAC scores in people of both sexes with parental FHs of premature CAD (OR = 1.40; 95% CI 1.13–1.74), based on analyses that were adjusted for age and sex. In a study of the Framingham offspring of third-generation (GEN3) cohorts, participants with parental FHs of premature CAD had a 2.2 times greater chance of having elevated CAC [26].

The prospective MESA (average follow-up,  $3.1 \pm 1.3$  years) [27] revealed associations between FH of premature CAD and the incidence (OR = 1.9–2.1; 95% CI, 1.2–3.2%) and progression (OR = 14.7–27.8; 95% CI, 1.6–35.1%) of CAC in an ethnically white North American population in statistical models adjusted for different factors. The same study showed that parental FH of premature CAD was associated with the incidence of CAC, after adjusting for demographic factors,

CAD risk factors, and the Framingham risk score, (OR = 1.46–1.70,  $p < 0.05$ ).

The AHA considers physical inactivity to be an important risk factor for CAD [28]. Shortreed *et al.* [29] estimated the long-term effects of physical activity on CVD and mortality using evidence from the Framingham Heart Study, and presented the results of 40 years of tracking and three evaluations of physical activity level. They found that long-term, cumulative physical activity had protective effects on the incidence of all-cause mortality (rate ratio = 0.81; 95% CI, 0.71–0.93) and mortality attributable to CVD (rate ratio = 0.83; 95% CI, 0.72–0.97) compared with long-term physical inactivity. The authors found that long-term physical activity had a greater protective effect on the incidence of CVD ( $p$ -value for hospitalization = 0.004) in men (rate ratio = 0.79; 95% CI, 0.66–0.93) than in women (rate ratio = 1.15; 95% CI, 0.97–1.37).

In the present study, physical inactivity was associated significantly with CAC. Physically inactive participants had a 40% higher probability of developing moderate/increased CAD (calcium score  $> 10$ ). Our results are in line with those of a study by Desai *et al.* [11], one of the first studies to demonstrate a significant association between the intensity of physical activity and the prevalence of CAC, with 779 asymptomatic participants. In that study, elevated CAC was more common in the sedentary group than in the physically active group. In the Dallas Heart Study [30], which involved 2031 asymptomatic volunteers aged 20–76 (mean, 50) years, the period of sedentarism was associated with calcium scores  $> 10$  (OR = 1.10/h,  $p < 0.05$ ). Each sedentary hour was associated with a 14% increase in CAC ( $p < 0.05$ ) [30].

In 5656 participants with a mean age of 61 years, Delaney *et al.* [31] also found a significant association between sedentary behavior and increased severity the CAC, with more than 25 Agatston units in the basal. (Agatston  $+25 = 0.027$ ; 95% CI, 0.002–0.052). However, other studies have documented no association between physical activity and CAC [32,33].

## 5. Study limitations

Our study has some limitations. First, only healthy and white men were included, which could limit extrapolation to other ethnic groups. The number of participants was small. Regarding physical activity, although it was a cross-sectional study so that it could not infer the cause and effect relationship, it must be emphasized that in this study population of Veranópolis, adults and elderly living in a community have very regular life habits And standardized for several years.

## 6. Conclusion

This study demonstrated that CAC was associated with parental FH of premature CAD and physical inactivity in apparently healthy community-dwelling adults, including elderly individuals. Despite the evidence that FH of premature CAD and physical inactivity are independent and strongly associated risk factors for a higher level of subclinical atherosclerosis, these factors are not part of the determinants for the majority of algorithms used to evaluate global risks, such as the Framingham score. Our data reinforce the current recommendations to include information about FH of premature CAD and physical activity to better determine the risk and thereby improve prevention and treatment of affected patients in routine clinical practice.

## Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## Financial support

Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES)

This research was supported by the Zerbini Foundation, SP, Brazil, São Paulo Research Foundation (FAPESP) (#2012/00329-0), and Banco Bradesco S.A.

### Authors' contributions

Neide Maria Bruscato was responsible for the interpretation of data and writing of the manuscript, as part of her PhD dissertation. She participated in the study's conception and design.

Protásio Lemos da Luz was the coordinator of the trial. He provided served as advisor for the manuscript, performed data interpretation, and was involved in the critical review of the manuscript.

Emilio H. Moriguchi was the coordinator of the trial. He served as advisor for the manuscript, performed data interpretation, and was involved in the critical review of the manuscript.

Lilian Vivian performed data collection and was involved in the critical review of the manuscript. Berenice Maria Werle Vivian performed data collection and was involved in the critical review of the manuscript. Waldemar de Carli Vivian performed data collection and was involved in the critical review of the manuscript.

Paulo Roberto Schvartzman was responsible for acquiring and interpreting the tomographic data for the calculation of calcium scores, and was involved in the critical review of the manuscript.

### Bibliography

- [1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(4):e38-360.
- [2] Ross R. Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*; 1999; 340(2):115-26.
- [3] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
- [4] Joshi PA, Nasir K. Discordance between Risk Factors and Coronary Artery Calcium: Implications for Guiding Treatment Strategies in Primary Prevention Settings. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58(1):10-18.
- [5] Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budof MJ, Eisenberg MJ, et al. ACCF/AHA Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring by Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients with Chest pain: A Report of American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron-Beam Computed Tomography). *J Am Coll Cardiol* 2007;49(3):378-402.
- [6] Bild DE, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, et al. Ethnic differences in coronary calcification. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2005;111(10):1313-20.
- [7] Mamudu HM, Paul TK, Veeranki SP, Budoff M. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: A systematic review. *Atherosclerosis* 2014;236(2):338-50.
- [8] Hoff JA, Daviglius ML, Chomka EV, Krainik AJ, Sevrukov A, Kondos GT. Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals. *Ann Epidemiol* 2003;13(3):163-9.
- [9] Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HS, van Dijk W, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation* 2005;112(4):572-7.
- [10] Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects. Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115(21):2722-30.
- [11] Desai MY, Nasir K, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, et al. Relation of degree of physical activity to coronary artery calcium score in asymptomatic individuals with multiple metabolic risk factors. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):729-732.
- [12] Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, Scheuner M, Herrington D, et al. Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;116(6):619-26.
- [13] Santos RD, Nasir K, Rumberger JA. Difference in atherosclerosis burden in different nations and continents assessed by coronary artery calcium. *Atherosclerosis* 2006;187(2):378-84.
- [14] Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibáñez B, López-Melgar B, et al. Prevalence, Vascular Distribution and Multi-territorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131(24):2104-13. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310)
- [15] Luz PL, Coimbra S, Favarato D, Albuquerque C, Mochiduky RI, et al. Coronary artery plaque burden and calcium scores in healthy men adhering to long-term

- wine drinking or alcohol abstinence. *Braz J Med Biol Res* 2014;47(8):697-705.
- [16] Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116(9):1081-93.
- [17]. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases; report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva 1996;2003i-viii.
- [18] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357
- [19] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S67-74.
- [20] Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
- [21] Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19(10): 1434-503.
- [22] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(4):827-32
- [23] Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons 1999 *Mayo Clin Proc* 1999;74(3):243-52.
- [24]. Nasir K, Michos ED, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, et al. Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease: sibling history is more strongly associated than parental history. *Circulation* 2004;110(15):2150-6.
- [25] Wahl S, Möhlenkamp S, Erbel R, Moebus S, Andrich S, et al. Screening results for subclinical coronary artery calcification in asymptomatic individuals in relation to a detailed parental history of premature coronary heart disease. *Eur J Epidemiol* 2013;28(4):301-10.
- [26] Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Cupples LA, Fox CS, et al. Parental occurrence of premature cardiovascular disease predicts increased coronary artery and abdominal aortic calcification in the Framingham Offspring and Third Generation cohorts. *Circulation*. 2007;116(13):1473-81.
- [27] Pandey AK, Blaha MJ, Sharma K, Rivera J, Budoff MJ, et al. Family history of coronary heart disease and the incidence and progression of coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2014;232(2):369-376.
- [28] Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, et al. On behalf of the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(4):406-41
- [29] Shortreed SM, Peeters A, Forbes AB. Estimating the effect of long-term physical activity on cardiovascular disease and mortality: evidence from the Framingham Heart Study. *Heart*. 2013;99(9):649-54
- [30] Kulinsk J, Kozlitina J, Berry J, et al. Sedentary Behavior Is Associated with Coronary Artery Calcification in the Dallas Heart Study. *A1446 JACC* March 17, 2015 Volume 65, Issue 10S.
- [31] Delaney JA, Jenks NE, Criqui MH, Whitt-Glover MC, Lima JA, Allison MA. The association between physical activity and both incident coronary artery calcification and ankle brachial index progression: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013;230(2):278-83.
- [32] Taylor AJ, Watkins T, Bell D, Carrow J, Bindeman J, et al. Physical activity and the presence and extent of calcified coronary atherosclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(2):228-33.
- [33] Hamer M, Venuraju SM, Lahiri A, Rossi A, Steptoe A. Objectively assessed physical activity, sedentary time, and coronary artery calcification in healthy older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(2):500-5.

## VERSÃO DO ARTIGO EM INGLÊS 2

### Coronary artery calcification and its association with dietary intake in Asymptomatic Community-Dwelling Men

Neide Maria Bruscato <sup>a</sup>, Protásio Lemos da Luz <sup>b</sup>, Berenice Maria Werle <sup>c</sup>, Paulo Roberto Schwartzman<sup>c</sup>, Josiele Kesties <sup>d</sup>, Lilian Vivian <sup>d</sup>, Waldemar de Carli <sup>d</sup>, Emilio H. Moriguchi <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Porto Alegre Clinical Hospital, RS, Brazil, Graduate Program in Health Sciences: Cardiology and Cardiovascular Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS)

<sup>b</sup> Heart Institute, INCOR, SP, Brazil

<sup>c</sup> Moinhos de Vento Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>d</sup> Health Care Association of Veranópolis (Associação Veranense de Assistência em Saúde (AVAES), Veranópolis, RS, Brazil

Contact address:: Neide Maria Bruscato. Phone: 55-54-99951934 or 55-54-3441-3775  
Address: Rua Ramiro Barcelos, 2400 - 2º andar - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil  
CEP: 90035-903  
E-mail: [nmbruscato@yahoo.com.br](mailto:nmbruscato@yahoo.com.br) (Bruscato NM)

#### Abstract

**Background & aims:** Dietary factors may influence the process of atherosclerosis and coronary artery calcification (CAC). The objective of this investigation was to assess CAC and its association with dietary intake in asymptomatic men living in the community.

**Methods:** Cross-sectional study with 150 men with age ranging between 50 and 70 years (mean age  $58.2 \pm 5.3$  years). Dietary intake was assessed according to the Food consumption Register (RCA) method. CAC was measured through a multidetector computed tomography (MDCT), and assessed in accordance with the Agatston score, being classified as  $\leq 10$  (no evidence of, or mild CAC) and  $>10$  (moderate and severe CAC). Modified Poisson regression model was used to estimate the intake effects of different nutrients that are prevalent in moderate/severe CAC adjusted for calorie intake and CAC risk factors by means of prevalence ratios and 95% confidence intervals.

**Results:** An association was found between the intake of some nutrients and moderate/severe CAC. After adjusting the model to calorie intake, lower carbohydrate intake ( $p=0.021$ ) and higher lipid intake ( $p=0.006$ ) were associated with moderate/severe CAC. After cardiovascular risk factors and schooling were included in the model, the nutrients associated with the prevalence of moderate/severe CAC were carbohydrates ( $p=0.040$ ), lipids ( $p=0.005$ ) and saturated fatty acids (SFA) ( $p=0,013$ ). A 1% increase in lipids and SFA intake caused an increase of 4% (95%CI, 1-7%) and 8% (95%CI, 2-14%) in the prevalence of moderate/severe CAC, respectively. On the other hand, a 1% increase of carbohydrate intake led to a 2% decrease in the likelihood of moderate/severe CAC (95%CI, 1-4%).

**Conclusion:** Higher intake of total lipids and saturated fatty acids was associated with higher CAC scores, whereas higher carbohydrate intake was associated with lower CAC scores in asymptomatic man living in the community.

**Key words:** Coronary artery calcification, Dietary intake, Men

## 1. Introduction

Coronary artery disease (CAD) is the main cause of death in the United States (USA). CAD is the most common of the cardiovascular diseases (CVDs), accounting for 1 in 7 deaths in the USA.<sup>1</sup> One of the main causes of CAD is atherosclerosis, a chronic, inflammatory disease that affects the intima of large- and medium-caliber arteries.<sup>2</sup> Coronary atherosclerosis starts in a subclinical stage and slowly progresses over the years prior to the development of cardiovascular events.<sup>3</sup> The coronary artery calcification (CAC) is marked by calcium deposits in the atherosclerotic plaque of the coronary artery wall, and is considered a specific component of coronary atherosclerosis.<sup>4</sup> Arterial calcification is a complex phenomenon, and generally considered a late event in the progression of the atherosclerotic plaque.<sup>5</sup>

Studies show that risk factors such as age, sex, family history (FH) of CAD, high blood pressure, high cholesterol levels, diabetes, smoking, obesity, sedentary lifestyle are associated with CAC.<sup>6,7,8,9,10,11,12,13</sup> Regarding nutrition, there are few studies addressing its relation with CAC. Recent studies have shown no association between the composition of dietary macronutrient intake and CAC.<sup>14,15</sup> Only one study has shown association between saturated fatty acid intake and carbohydrate intake with CAC.<sup>16</sup> Other studies showed an inverse association of the nutrients linolenic acid<sup>17</sup> and magnesium with CAC.<sup>18</sup>

Due to the little information available about the role of dietary factors in the development of CAC, we have investigated the association of macronutrients and mineral micronutrients calcium, magnesium, sodium and potassium with CAC.

## 2. Material and Methods

### 2.1. Study population

The Study of Indexes of Aging and the Prevalence of Atherosclerosis in

Habitual Wine Drinkers vs. Abstainers is a population-based cross-sectional study. Its main objective is to evaluate indexes of arterial aging and the prevalence of atherosclerosis in habitual wine drinkers and those who abstain. The São Paulo(SP) Heart Institute (Instituto do Coração de SP in SP, Brazil, developed the protocol. The study took place in São Paulo, with data on a complementary sample collected in Veranópolis, Rio Grande do Sul (RS), Brazil. A detailed description of the study design and methods for the part of the study that took place in São Paulo has been published elsewhere.<sup>5</sup>

The complementary study conducted with inhabitants of Veranópolis, involved division of the sample based on habitual (rather than social) red wine consumption, as was done with the sample from São Paulo. The study involved 150 white men aged 50–70 years who lived in Veranópolis.

To be included in the red wine consumption group, participants had to have been drinking red wine regularly for at least 5 years. We excluded people with insulin-dependent diabetes mellitus; family dyslipidemia, neoplasms; liver, kidney, and/or heart dysfunction; known chronic coronary insufficiency; BMI < 22 kg/m<sup>2</sup> or > 30 kg/m<sup>2</sup>; hypertension (blood pressure > 160/120 mmHg with or without anti-hypertensive medication use); depression; and those who smoked more than one pack of cigarettes/day, were of East Asian descent, and/or consumed  $\geq 50$  g alcohol/day. We took participants' ages into consideration so that they would be similar in the two groups. We selected the sample through 2:1 allocation of wine drinkers (n = 100) to abstainers (n = 50;  $p\alpha = 0.05$ ,  $p\beta = 0.86$ ).

The Research Ethics Committee of Porto Alegre Clinical Hospital approved the initial base- study for this research on 18 November 2011. All study participants provided written informed consent.

For the present study data about demographic, socioeconomic, anthropometric, biochemical and dietary variables were used. The variables included



age, sex, schooling, income, weight, practice of physical activity, BMI, total cholesterol level, cholesterol fractions HDL (high-density lipoprotein) and LDL (low-density lipoprotein), triglycerides (TG), fasting blood glucose, blood pressure, alcohol intake, smoking and family history of premature CAD, daily intake of calories (Kcal), macronutrients (total carbohydrates, proteins and lipids), fatty acids (monounsaturated, polyunsaturated, saturated), cholesterol, total fibers, sodium, potassium, magnesium and calcium.

The Research Ethics Committee of the Clinical Hospital of Porto Alegre, RS, approved this research project on 27 May 2014.

## 2.2. Cardiovascular risk factors and questionnaire

All data were collected using a structured questionnaire during the initial base- study (2011–2013) at the São Peregrino Lazziozi Community Hospital in Veranópolis. Blood samples were collected in the laboratory for the determination of lipid and glycemic profiles after a  $\geq 12$ -h fast.

Educational level was divided into three categories:  $\leq 8$ , 9–12, and  $> 12$  years. Income was classified as:  $< 5$ , 5–10, or  $> 10$  times the minimum monthly wage in Brazilian reais (1USD = 1.85BRL).

Physical activity was classified as  $< 150$  or  $\geq 150$  min/week, following the guidelines of the American College of Sports Medicine and the American Heart Association (AHA), which recommend at least 30 min of moderate-intensity aerobic physical activity on 5 days/week or 20 min high-intensity aerobic physical activity on 3 days/week.<sup>19</sup> A sedentary lifestyle was defined as  $< 150$  min/week exercise.

Subjects were classified as smokers and non-smokers. Participants reported regular consumption of alcohol on a daily basis during the clinical evaluation, and the amount of alcohol consumed was quantified (in grams) using the São Paulo Medical School's (Escola Paulista de Medicina) Nutwin® Nutrition program.

Body weight (in kilograms) and height

(in meters) were measured using a single mechanical anthropometric scale (Filizola® SA, Brazil), previously inspected, with a fixed stadiometer. During measurement, patients were shoeless, wearing only light clothes, and in an orthostatic position with the feet together. Circumference was determined halfway between the iliac crest and lower costal edge using a metric tape measure. This measurement was performed at the end of normal respiration, without significant compression of the abdomen.

BMI was calculated using the Quetelet index. Values  $< 5$  kg/m<sup>2</sup> were considered to indicate normal weight, those of 25–30 kg/m<sup>2</sup> were considered to indicate overweight, and values  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> were considered to indicate obesity,; following the recommendations of the World Health Organization.<sup>20</sup>

Blood pressure was measured on the right arm, with the person seated, using an aneroid-type sphygmomanometer that had been inspected previously by an institution accredited by Inmetro Brasil. We used the average value of two measurements obtained at a 5-min interval, after the participant had rested for 10 min. Hypertension was defined as systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg and/or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg and/or use of hypertensive medication.<sup>21</sup>

Diabetes mellitus was defined as fasting glycemia  $\geq 126$  mg/dL or the use of hypoglycemic medication.<sup>22</sup>

Dyslipidemia was defined following the VI Brazilian Guidelines for Dyslipidemia and the Prevention of Atherosclerosis<sup>23</sup>, which considers the benchmarks to be LDL- cholesterol  $\geq 160$  mg/dL, TG  $\geq 150$  mg/dl, and HDL-cholesterol  $< 40$  mg/dL for men or use of lipid-lowering agents.

Participants were considered to have FHs of premature CAD when their mothers and/or fathers, at an age below 55 for men or below 65 for women, has suffered fatal or non-fatal myocardial infarction and/or underwent coronary angioplasty or myocardial vascularization surgery below the age of 55 (for men) or 65 (for women) years.<sup>24</sup>

### 2.3. Measurement of coronary artery calcification

Coronary calcification was measured using a Siemens® Somatom Sensation 64-detector CT scanner at the Moinhos de Vento Hospital in Porto Alegre, RS, Brazil. Three-millimeter-thick slices were used for the calculation of calcium scores. CAC was evaluated using the Agatston score<sup>25</sup> and Cascoring software, at a Siemens® work station used specifically for coronary angiotomography. In the initial study, CAC scores (calculated using the Agatston method) were classified as 0, 1–10, 11–100, 101–400 and >400, representing very low, low, moderate, moderately high, and high cardiovascular risk, respectively.<sup>26</sup> To facilitate data interpretation and the consideration of prevalence, CAC scores were classified as follows: no evidence (0), minimal CAC (1–10), moderate CAC (11–100), and severe CAC (>100). For the present analysis, calcium scores were classified as  $\leq 10$  (no evidence and minimal CAC) and  $> 10$  (moderate and severe CAC).

### 2.4. Assessment of dietary intake

For a dietary intake assessment, was according to the Food consumption Register method the developed by Willet *et al.*<sup>27</sup> was applied during three alternate days of the week, including one weekend day, by a duly trained dietician. According to this method, the respondents report all foods and drinks they had in those days, including those they had out of home.

For nutrient calculation, the dietary software Nutwin® developed by *Escola Paulista de Medicina* (São Paulo, Brazil) was used. Data on dietary intake included the total amount of calories (Kcal), macronutrients (total carbohydrates, proteins and lipids), fatty acids (monounsaturated, polyunsaturated, saturated), cholesterol, total fiber, sodium, potassium, magnesium and calcium.

### 2.5. Statistical analysis

Data analysis was performed using the software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) version 21.0.

Continuous variables were described as means and standard deviation or median and interquartile range. Categorical variables were described using absolute and relative frequencies. To compare the continuous variables between the groups, the Student's t-test was used. In case of asymmetry, the Mann-Whitney test was applied. For an adjusted calorie-intake combination, the covariance analysis (ANCOVA) was performed.

To control for confounding factors in evaluating the association of nutrients with coronary artery calcification, a multivariate linear regression model was used. For variables with asymmetric distribution, logarithmic transformation was applied for the utilization of parametric tests.

The statistical significance level considered was 5% ( $p \leq 0.05$ ).

## 3. Results

The sample included 150 men, mean age  $58.2 \pm 5.3$  years. Sociodemographic, clinical and laboratorial features of the study subjects are presented in Table 1.

Of note is the fact that 40.7% of the subjects had no coronary artery calcification (score = 0). From those who presented coronary artery calcification (59.3%), 8% had mild CAC (score 1-10), 30% had moderate CAC (score 11-100), and 21.3% had severe CAC (score >100).

Table 2 presents descriptive statistics on the intake of calories, macronutrients and micronutrients for the entire sample.

Table 3 presents the results of the association between dietary intake variables and pooled CAC (CAC  $\leq 10$  and CAC  $> 10$ ) from the gross bivariate and calorie-intake adjusted analysis. After calorie-intake adjustment, only lower carbohydrate intake ( $p=0.021$ ) and higher lipid intake ( $p=0.006$ ) presented statistically significant association with moderate/severe CAC.

Nutrients that presented statistically significant association with moderate/severe CAC after being adjusted for risk factors in the multivariate model

were higher lipid intake ( $p=0.005$ ); lower carbohydrate intake ( $p=0.040$ ) and higher intake of saturated fatty acids % ( $p=0.013$ ). A 1% increase in lipid intake entailed a 4% increase in prevalence of moderate/severe CAC. In addition, a 1% increase in the

intake of saturated fatty acids entailed an 8% increase in the prevalence of the outcome. On the other hand, a 1% increase in carbohydrate intake caused a 2% reduction in the likelihood of moderate/severe CAC, as shown in Table 4.

**Table 1**  
**Characteristics of the study subjects**

| Variables*                              | Total sample (n=150) |
|---|----------------------|
| Age (years)                             | 58.2 ± 5.3           |
| Educational level                       |                      |
| ≤ 8 years                               | 86 (57.3)            |
| 9–12 years                              | 39 (26.0)            |
| > 12 years                              | 25 (16.7)            |
| Smoking                                 |                      |
| No                                      | 132 (88.0)           |
| Yes                                     | 18 (12.0)            |
| Average alcohol consumption (g/day)     | 28.7 (0.0 – 38.8)    |
| Level of physical activity              |                      |
| <150 min/week                           | 25 (16.7)            |
| ≥150 min/week                           | 125 (83.3)           |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                | 26.8 ± 2.5           |
| Eutrophic (<25 kg/m <sup>2</sup> )      | 44 (29.3)            |
| Overweight (25–29.9 kg/m <sup>2</sup> ) | 106 (70.7)           |
| Waist (cm)                              | 96.3 ± 7.9           |
| Normal                                  | 115 (76.7)           |
| Enlarged (man >102)                     | 35 (23.3)            |
| Family history of CAD                   | 23 (15.3)            |
| Hypertension                            | 96 (64.0)            |
| Diabetes mellitus                       | 14 (9.3)             |
| Dyslipidemia                            | 102 (68.0)           |
| Use of statins                          | 5 (3.3)              |
| CAC                                     |                      |
| No evidence                             | 61 (40.7)            |
| Minimal (1-10)                          | 12 (8.0)             |
| Moderate (11–100)                       | 45 (30.0)            |
| Severe (>100)                           | 32 (21.3)            |

\* Quantitative data are described as mean ± SD or median (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentiles), and categorical data as n (%)

**Table 2****Assessment of calorie, macronutrient and micronutrient intake**

| Variables*                          | Total sample (n=150) |
|-------------------------------------|----------------------|
| Calories (Kcal)                     | 2029 ± 529           |
| Carbohydrates (g/day)               | 254 ± 86.29          |
| Carbohydrates (%)                   | 52.4 ± 7.3           |
| Proteins (g/day)                    | 94.76 ± 25.29        |
| Proteins (%)                        | 19.8 ± 3.4           |
| Lipids (g/day)                      | 59.10 ± 18.37        |
| Lipids (%)                          | 27.6 ± 5.9           |
| Fibers (g/day)                      | 23.9 (16.8–33.1)     |
| Saturated fatty acids (g/day)       | 18.2 ± 6.9           |
| Saturated fatty acids (%)           | 8.2 ± 2.9            |
| Polyunsaturated fatty acids (g/day) | 12.2 ± 4.7           |
| Polyunsaturated fatty acids (%)     | 5.6 ± 1.8            |
| Monounsaturated fatty acids (g/day) | 19.5 ± 7.0           |
| Monounsaturated fatty acids (%)     | 8.8 ± 2.9            |
| Cholesterol (mg/day)                | 261 ± 104            |
| Linoleic acid (g/day)               | 11.1 ± 5.5           |
| Linolenic acid (g/day)              | 1.28 (1.04–1.61)     |
| Oleic acid (g/day)                  | 17.6 ± 6.8           |
| Calcium (mg/day)                    | 678.7 ± 225          |
| Magnesium (mg/day)                  | 304.6 ± 4.1          |
| Potassium (mg/day)                  | 3111 ± 932           |
| Sodium (mg/day)                     | 4056 ± 948           |

\* Quantitative data are described as mean ± SD or median (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentiles)

**Table 3**

**Association between the intake of calories, macronutrients and micronutrients with coronary artery calcification**

| Variables*                       | No evidence/minimal CAC ( $\leq 10$ ) (n=73) | Moderate/severe CAC ( $>10$ ) (n=77)    | p**          | adjusted p <sup>#</sup> |
|----------------------------------|--|---|--------------|-------------------------|
|                                  | Mean $\pm$ SD [adjusted mean]                | Mean $\pm$ SD [adjusted mean]           |              |                         |
| Calories (kcal)                  | 2114 $\pm$ 581                               | 1947 $\pm$ 463                          | 0.053        | -                       |
| <b>Carbohydrates (%)</b>         | <b>54.1 <math>\pm</math> 7.4 [53.8]</b>      | <b>50.8 <math>\pm</math> 7.0 [51.1]</b> | <b>0.006</b> | <b>0.021</b>            |
| Proteins (%)                     | 19.5 $\pm$ 3.6 [19.6]                        | 20.1 $\pm$ 3.2 [20.1]                   | 0.242        | 0.384                   |
| <b>Lipids (%)</b>                | <b>26.1 <math>\pm</math> 5.1 [26.3]</b>      | <b>29.0 <math>\pm</math> 6.2 [28.9]</b> | <b>0.002</b> | <b>0.006</b>            |
| Fibers (g/day)                   | 25.1 (19.2 – 34.1)                           | 22.6 (15.8 – 28.9)                      | 0.058        | 0.355                   |
| <b>Saturated fatty acids (%)</b> | <b>7.7 <math>\pm</math> 2.6 [7.8]</b>        | <b>8.7 <math>\pm</math> 3.1 [8.6]</b>   | <b>0.041</b> | 0.462                   |
| Polyunsaturated fatty acids (%)  | 5.3 $\pm$ 1.7 [5.4]                          | 5.8 $\pm$ 1.7 [5.8]                     | 0.101        | 0.212                   |
| Monounsaturated fatty acids (%)  | 8.4 $\pm$ 2.8 [8.5]                          | 9.2 $\pm$ 2.9 [9.2]                     | 0.076        | 0.148                   |
| Cholesterol (mg/day)             | 260 $\pm$ 101 [252]                          | 262 $\pm$ 107 [269]                     | 0.894        | 0.267                   |
| Linoleic acid (g/day)            | 10.8 $\pm$ 4.6 [10.4]                        | 11.3 $\pm$ 6.3 [11.6]                   | 0.598        | 0.160                   |
| Linolenic acid (g/day)           | 1.25 (1.01 – 1.57)                           | 1.35 (1.09 – 1.67)                      | 0.279        | 0.061                   |
| Oleic acid (g/day)               | 17.6 $\pm$ 6.5 [17.0]                        | 17.5 $\pm$ 7.1 [18.1]                   | 0.895        | 0.288                   |
| Calcium (mg/day)                 | 684 $\pm$ 255 [668]                          | 673 $\pm$ 192 [688]                     | 0.768        | 0.555                   |
| Magnesium (mg/day)               | 313 $\pm$ 96.0 [303]                         | 296 $\pm$ 117 [306]                     | 0.326        | 0.880                   |
| <b>Potassium (mg/day)</b>        | <b>3315 <math>\pm</math> 977 [3204]</b>      | <b>2917 <math>\pm</math> 848 [3022]</b> | <b>0.008</b> | 0.075                   |
| Sodium (mg/day)                  | 4186 $\pm$ 930 [4086]                        | 3932 $\pm$ 954 [4027]                   | 0.101        | 0.619                   |

\* Quantitative data are described as mean  $\pm$  SD [adjusted mean] or median (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentiles)

\*\* Student's t-test or Mann-Whitney test (continuous variables with symmetric or asymmetric distribution, respectively)

# adjusted by calorie intake.

**Table 4**  
**Modified Poisson regression to evaluate dietary-intake independently associated factors with moderate/severe CAC**

| Variables*                       | PR (95% CI)               | P            |
|----------------------------------|---------------------------|--------------|
| <b>Lipids (%)</b>                | <b>1.04 (1.01 a 1.07)</b> | <b>0.005</b> |
| <b>Saturated fatty acids (%)</b> | <b>1.08 (1.02 – 1.14)</b> | <b>0.013</b> |
| <b>Carbohydrates (%)</b>         | <b>0.98 (0.96 a 0.99)</b> | <b>0.040</b> |
| Linolenic acid (g/day)**         | 1.30 (0.99 a 1.72)        | 0.058        |
| Calories                         | 1.00 (0.99 a 1.00)        | 0.063        |
| Monounsaturated fatty acids (%)  | 1.06 (0.99 a 1.12)        | 0.066        |
| Fibers (g/day)                   | 0.98 (0.97 – 1.00)        | 0.093        |
| Cholesterol (mg/day)             | 1.00 (1.00 – 1.00)        | 0.117        |
| Potassium (mg/day)               | 1.00 (1.00 a 1.00)        | 0.124        |
| Oleic acid (g/day)               | 1.02 (0.99 – 1.05)        | 0.199        |
| Sodium (mg/day)                  | 1.00 (1.00 – 1.00)        | 0.326        |
| Linoleic acid (g/day)            | 1.01 (0.99 – 1.04)        | 0.393        |
| Polyunsaturated fatty acids (%)  | 1.04 (0.94 – 1.15)        | 0.430        |
| Calcium (mg/day)                 | 1.00 (1.00 – 1.00)        | 0.557        |
| Magnesium (mg/day)               | 1.00 (0.99 – 1.00)        | 0.596        |
| Proteins (%)                     | 1.01 (0.96 – 1.06)        | 0.660        |

\* adjusted by the following risk factors: age, educational level, alcohol intake, waist circumference classification, family history of CAD, high blood pressure, diabetes mellitus, high cholesterol levels and level of physical activity  
 \*\* underwent logarithmic transformation to be entered in the model.

#### 4. Discussion

In this study we have examined the association between the intake of macronutrients and some macrominerals with CAC. The results presented in the sample of community-dwelling asymptomatic white men of the Southern region of Brazil evidenced that only the intake of the macronutrients consisting in lipids, carbohydrates, and saturated fat were related to CAC, after being adjusted for confounding factors. No association with CAC was observed with other nutrients.

It is difficult to directly compare the results of previous studies with ours, because of the different methodologies of each study.

Few studies so far have investigated the association between macronutrient

intake and CAC. More recently, two studies found no association between macronutrient intake and CAC.<sup>14,15</sup> Only a prospective longitudinal study on the association between the dietary intake of healthy premenopausal women and subsequent postmenopausal subclinical atherosclerosis over a 11-to-14-year follow-up found a positive association between the intake of saturated fat and carbohydrates with CAC.<sup>16</sup>

Nutritional habits, particularly the use of dietary fat are associated with the atherosclerosis process.<sup>28</sup> Most studies show that the type and quality of dietary fat are more important for the development of CVD than the total dietary fat intake.<sup>29</sup> In our study, we have observed an association between the proportion of total lipid intake and CAC, in which a 1% increase in total lipid intake entailed a 4% increase in

prevalence of moderate/severe CAC. Other studies that have investigated the association between macronutrient intake and CAD found no association with the proportion of total lipid intake.<sup>14,15,16</sup> The proportion of total fat intake includes all fat subtypes, and these have different effects on the risk of atherosclerosis.<sup>30</sup>

The intake of saturated fat has been associated with an increased risk for cardiovascular disease, and this effect can be mediated particularly by the increase of LDL cholesterol.<sup>31</sup> The saturated fatty acids are the dietary factor that impact the most LDL cholesterol levels. A 1% increase in energy from saturated fat is associated with an LDL cholesterol increase of 0.8-1.6 mg/dL.<sup>32</sup> “The Seven Countries Study”, conducted by Keys *et al.*<sup>33</sup>, was the first international epidemiological study about CAD to address the role of diet in the development of atherosclerosis. The results showed a positive association between saturated fat and CAD.<sup>34</sup>

A recent study conducted by Ferré *et al.* (2015)<sup>35</sup>, with 7038 subjects with high risk for CVD of the study *Prevención con Dieta Mediterránea* (“Prevention with Mediterranean Diet” - Predimed), with 6-year follow-up, showed that saturated fat was associated with higher risk for CVD. Comparing extreme quintiles, higher intake of saturated fatty acids was associated with 81% higher risk for CVD (HR 1.81; 95% CI: 1.05 - 3.13).

About the intake of saturated fat, we found an association with CAC, in which a 1% increase in SFA intake was related to an 8% increase in CAC prevalence. Our data are in accordance with those of the study by Park *et al.*<sup>16</sup>, which found a positive association between saturated fat intake and CAC. Saturated fat is found in different foods of animal origin (meat, milk, dairy products), tropical oils (palm, coconut, cocoa butter), and a number of industrialized food (cookies, cakes, doughnuts, pies).<sup>36</sup> Recent studies that applied computed tomography (CT) to the study of ancient Egyptian mummies

showed high prevalence of calcification in different vascular beds.<sup>36,37</sup> Even though the diet of an ancient Egyptians, with or without atherosclerosis is difficult to ascertain, hieroglyphic inscriptions on the walls of an Egyptian temple indicate that food rich in saturated fat, such as bovine meat, ovine, caprine, aquatic birds, bread, cake were eaten regularly.<sup>37</sup>

Although recent systematic review and meta-analysis have reported no significant association between SFA intake and the risk of CAD development,<sup>38</sup> the guidelines of the European Society of Cardiology (ESC), European Atherosclerosis Society (EAS), and American Heart Association (AHA) establish clear targets about dietary fat intake for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.<sup>32,39,40</sup> The intake of saturated fat should be <10% of the total caloric intake, and should be even less (<7% of energy) in case of high cholesterol levels.

The intake of carbohydrates (a percentage of the total energy intake) has shown a significant protective effect, considering that a 1% increase in carbohydrate intake led to a 2% decrease in the likelihood of moderate/severe CAC. Our results are in line with the findings of the study by Park *et al.*<sup>16</sup> in which carbohydrates have also shown a significant protective effect in CAC development. A possible explanation for this beneficial effect is a higher intake of complex carbohydrates, including whole grains<sup>41</sup> and dietary fibers.<sup>42</sup>

Our data show evidences that complement national and international guidelines about the importance of limiting total and saturated fat intake, and increasing high-quality carbohydrate intake to reduce CAD and CAC risk.

The results of our study indicate the need of further studies with populations of other ethnicities and sex to investigate the association between macro and micronutrient intake with CAC.

## 5. Limitations

Our study has some limitations. First, only healthy and white men included. Second, the results were obtained with the healthy group number, so that the results are not easily extrapolated to other populations. Thirdly, regarding the qualitative aspect of the macronutrient carbohydrate, the types were not analyzed separately (complex carbohydrates versus simple sugar), which can be affected by another.

## 6. Conclusion

Higher intake of total lipids and saturated fats was associated with higher CAC scores, while higher intake of carbohydrates over lipids was associated with lower CAC scores in asymptomatic men living in the community.

## Conflict of interest

The authors state that they have no conflict of interest.

## Financial Support

Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES); Research supported by Zerbini Foundation, SP, Brazil; São Paulo Research Foundation (FAPESP) (#2012/00329-0), and Banco Bradesco S.A.

## References

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(4):e38-360.
2. Russell Ross R. Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*; 1999; 340(2):115-26.
3. Mamudu HM, Paul TK, Veeranki SP, Budoff M. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: A systematic review. *Atherosclerosis* 2014;236(2):338-50.
4. Zhao Y, Malik S, Nathan D, Wong ND. Evidence for Coronary Artery Calcification Screening in the Early Detection of Coronary Artery Disease and Implications of Screening in Developing Countries. *Global Heart* 2014; 9;399-407.
5. Luz PL, Coimbra S, Favarato D, Albuquerque C, Mochiduky RI, Rochitte CE. et al. Coronary artery plaque burden and calcium scores in healthy men adhering to long-term wine drinking or alcohol abstinence. *Braz J Med Biol Res* 2014;47(8):697-705.
6. Allison MA, Wright CM. Age and gender are the strongest clinical correlates of prevalent coronary calcification (R1) *Int J Cardiol.* 2005; 15;98(2):325-330.
7. Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, Scheuner M, Herrington D, Arnett DK, et al. Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;116(6):619-26.
8. Megnien JL, Simon A, Lemarié M, Plainfossé MC, Levenson J. Hypertension promotes coronary calcium deposit in asymptomatic men. *Hypertension* 1996; (4):949-54.
9. Hoff JA, Daviglius ML, Chomka EV, Krainik AJ, Sevrukov A, Kondos GT. Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals. *Ann Epidemiol* 2003 Mar;13(3):163-9.
10. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects. Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007; 115(21):2722-30.
11. Meigs JB, Larson MG, Agostino RBD, Levy D, Clouse ME, Nathan DM, et al. Coronary Artery Calcification in Type 2 Diabetes and Insulin Resistance. The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 25:1313–1319, 2002
12. Desai MY, Nasir K, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, Budoff MJ, et al. Relation of degree of physical activity to coronary artery calcium score in asymptomatic individuals with multiple metabolic risk factors. *Am J Cardiol.* 2004;94(6):729–732.
13. Desai MY, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Post WS, Budoff MJ et al. Underlying risk



- factors incrementally add to the standard risk estimate in detecting subclinical atherosclerosis in low- and intermediate-risk middle-aged asymptomatic individuals. *Am Heart J*. 2004; 148(5):871-7.
14. Sung KC, Sung E, Byrne CD, Kim YB, Ahn CW, Chung HK. Composition of dietary macronutrient intake is not associated with prevalence of coronary artery calcification in healthy Korean adults. *Ann Nutr Metab*. 2015;66:36–43.
  15. Cheong E, Lee JY, Lee SH, Kang JH, Kim BS, Kim BJ, Sung KC. Lifestyle including dietary habits and changes in coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Clinical Hypertension*. 2016;22:5
  16. Park, HA, Lee, J.S, Kuller, L.H. Association between premenopausal dietary intake and postmenopausal subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006, 186, 420–427.
  17. Djoussé L, Arnett DK, Carr JJ, Eckfeldt JH, Hopkins PN, Province MA, et al. Dietary linolenic acid is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries. The national heart, lung, and blood institute family heart study. *Circulation* 2005; 7;111(22):2921-6.
  18. Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF, Meigs JB, Hoffmann U, McKeown NM, Magnesium Intake Is Inversely Associated With Coronary Artery Calcification: The Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(1): 59–69.
  19. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1081e93.
  20. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases; report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva 916;2003i-viii.
  21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357
  22. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S67-74.
  23. Xavier H. T., Izar M. C., Faria Neto J. Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101(4 Suppl 1):1-20.
  24. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19(10): 1434-503.
  25. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(4):827-32
  26. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons 1999 *Mayo Clin Proc* 1999;74(3):243-52.
  27. Willet WC. *Nutritional Epidemiology* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998. p.50-73
  29. Michas G, Micha R, Zampelas A. Dietary fats and cardiovascular disease: putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*. 2014 Jun;234(2):320-8
  29. Ascherio, A. Epidemiologic studies on dietary fats and coronary heart disease. *Am J Med* 2002;113 Suppl 9B: 9S-12S.
  30. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr* 2001;20:5–19.
  31. Tarino PWS, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(3):502-9.
  32. Catapano AL, Graham I, Backer GD, Wiklund O, Chapman JM, et al. Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 272;2 e 70. doi:10.1093
  33. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. "The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*. 1986 124(6): 903-15.

34. Shaper, AG. Reflections on the Seven Countries Study. *Lancet*. 1996 347(8996): 208.
35. Ferré MG, Babio N, González MAM, Corella D, Ros E, Martín-Peláez S, et al. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1563–73.
36. Allam AH, Thompson RC, Wann LS, Miyamoto MI, Nur El-Din Ael-H, El-Maksoud GA, et al. Atherosclerosis in ancient Egyptian mummies: The Horus study. *J JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4:315–327
37. Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet* 2013; 381: 1211–22
38. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 160:398–406.
39. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016). The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Atherosclerosis*, 2016;252; 207e274.
40. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82-96.
41. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1538–48.
42. Lairon D, Arnault N, Bertrais S, Planells R, Clero E, Hercberg S, et al. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1185–94.

## 7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos do presente estudo transversal com homens assintomáticos vivendo em comunidade permitem concluir que:

- A prevalência da presença de CAC em homens assintomáticos vivendo em comunidade, neste estudo foi de 59,3%.
- Os fatores de risco como a história familiar de DAC prematura dos pais e a inatividade física mostraram-se independentemente associados com escores mais elevados de calcificação coronária.
- Uma maior ingestão de lipídeos e ácidos graxos saturados percentuais mostraram-se associados com escores de CAC mais elevados.
- Uma maior ingestão de carboidratos percentual foi associada como fator de proteção com escores de CAC mais baixos.

Nosso estudo tem algumas limitações. Em relação à amostra populacional, apenas homens saudáveis e brancos foram incluídos, num grupo relativamente saudável, de forma que estes resultados podem não ser facilmente extrapolados para outras populações. Em relação ao aspecto qualitativo do micronutriente hidratos de carbono, os tipos não foram analisados de forma separada (carboidratos complexos vs. açúcar simples), o que poderia afetar de forma diferente o efeito sobre a CAC.

Atualmente, tem-se discutido muito o papel da prevenção primária no combate à pandemia das doenças cardiovasculares. Como identificar precocemente os fatores que contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose? Os resultados apresentados nesta tese permitem algumas considerações.

Este estudo destaca que a HF de DAC prematura e a inatividade física são fatores de risco independentes e fortemente associados com maior carga de aterosclerose subclínica. Esses dois fatores não fazem parte como determinantes para a maioria dos algoritmos de avaliação de risco cardiovascular global, como o escore de Framingham. Os dados ratificam as recomendações atuais para incluir informações sobre HF de DAC prematura, bem como informação sobre a atividade física para poder determinar melhor o risco e melhorar a prevenção e o tratamento dos indivíduos assintomáticos.

A adoção precoce de hábitos saudáveis relacionados à promoção da saúde, como dieta adequada e prática regular de atividade física, desde idades precoces, poderiam ser componentes básicos para prevenção da aterosclerose coronária.