



COMENTÁRIO EDITORIAL

Síndrome metabólica e doença coronária

Metabolic syndrome and coronary artery disease

Manuela Fiuza

Serviço de Cardiologia 1, Hospital de Santa Maria (CHLN), Lisboa, Portugal

Disponível na Internet a 6 de novembro de 2012

A doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica permanece a principal causa de morte no mundo ocidental, apesar de termos assistido, nas últimas décadas, a ganhos significativos na mortalidade. Todavia, com o aumento da incidência da obesidade, síndrome metabólica (SM) e diabetes *mellitus* (DM), corre-se o risco de inverter estes ganhos nas próximas décadas.

A SM pode ser definida como uma constelação de fatores de risco (FR) de origem metabólica que se associa a um elevado valor preditivo de risco de DCV e de DM.

A sua prevalência tem aumentado globalmente, embora se observem grandes discrepâncias nas estimativas de prevalência nos diferentes estudos epidemiológicos realizados, o que poderá ser explicado quer pela variação da prevalência em função da área geográfica e grupo étnico analisados, quer pela utilização de diferentes definições de SM. De acordo com os critérios NCEP-ATPIII, nos Estados Unidos da América a prevalência é de 23,7% e em Portugal de 27,5%¹.

O risco cardiovascular conferido pelas diferentes combinações de componentes da SM não é uniforme, sendo que cada componente é um fator de risco (FR) independente para o desenvolvimento de DCV e, todos juntos, podem interagir sinergicamente, ampliando o seu risco. Esta constatação apoia a relevância epidemiológica do conceito de SM, permitindo identificar, entre a população global com

baixo risco absoluto de eventos coronários, um subgrupo de indivíduos com risco CV aumentado.

A aterosclerose, o principal fator predisponente para a DCV, é um processo que começa na infância e permanece silencioso durante décadas, oferecendo oportunidades únicas para a sua deteção precoce e prevenção personalizada.

Apesar de a sua importância etiológica na aterosclerose, os FR-CV tradicionais têm grandes limitações em identificar os indivíduos assintomáticos em risco. Embora as várias tabelas de avaliação de risco correntemente utilizadas (ex: *Framingham*; *SCORE*) possam identificar indivíduos com baixo ou alto risco de DC ou AVC num período de 10 anos, a maior parte da população pertence ao grupo de risco intermédio em que o poder preditivo dos FR é manifestamente baixo. Consequentemente, muitos indivíduos em risco podem não ser convenientemente identificados e, portanto, não ser tratados corretamente. Outros poderão ser erradamente classificados como alto risco e ser tratados com terapêuticas de que não precisam².

Para analisar as consequências da exposição aos FR nos órgãos alvo, a deteção de sinais de aterosclerose subclínica ou assintomática por técnicas de imagem não invasivas poderá ser uma via alternativa ou complementar para avaliar o risco CV, ao permitir visualizar a própria doença. Existem já várias recomendações e as *guidelines* do ACCF/AHA publicadas em 2010 para avaliação do risco CV³⁻⁵ recomendam a utilização destes testes para melhorar a capacidade discriminatória dos *scores* de risco CV, nomeadamente nos indivíduos com estimativa de risco intermédio.

Existem vários testes de imagem não invasivos que podem identificar aterosclerose assintomática em vários

Artigo relacionado com:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2012.03.006>
Correio eletrónico: manuela.fiuza@gmail.com

territórios arteriais, incluindo a TAC das coronárias com avaliação do *score* de cálcio (SCC), a ressonância magnética nuclear (RMN), a espessura íntima-média das carótidas (EIMC) e o índice tornozelo-braquial (ABI). Os testes mais utilizados e extensivamente estudados são o SCC e a EIMC.

Embora não se saiba a prevalência exata da aterosclerose subclínica, no *Cardiovascular Health Study*⁶, a prevalência foi de 36% nas mulheres e 38,7% nos homens e aumentava com a idade. No *Framingham Offspring Study*⁷, doentes estudados com RMN revelaram que 38% das mulheres e 41% dos homens tinha evidência de aterosclerose na aorta e a carga aterosclerótica aumentava com a idade.

A experiência com a utilização do SCC tem vindo a demonstrar que esta técnica pode fornecer informação prognóstica independente e suplementar aos *scores* de risco tradicionais. Pode ainda fornecer avaliação individual do risco e reclassificar os indivíduos classificados como baixo risco e, em particular, os indivíduos de risco intermédio de uma forma bidirecional, ou seja, em alto e baixo risco. O *Framingham Heart Study*⁸ mostrou que um SCC de zero, embora não exclua a presença de doença aterosclerótica significativa, está associado a um risco extremamente baixo de eventos CV, com uma taxa de eventos anual de 0 a 0,6%. Esta taxa de eventos era semelhante na população diabética e não diabética.

A EIMC utiliza a ultrassonografia para visualizar as artérias carótidas. A presença de aterosclerose subclínica é avaliada pela espessura da íntima-média. Vários estudos, incluindo o estudo *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*⁹ realizado em indivíduos assintomáticos, mostraram que o EIMC acima do percentil 75 para a idade, sexo e raça está associado a risco de enfarte agudo do miocárdio, AVC e mortalidade por DC, que é independente dos FR tradicionais.

Dois estudos prospetivos recentes^{10,11} compararam o valor prognóstico acrescentado da EIMC e do SCC em indivíduos assintomáticos. Num dos estudos¹⁰, em indivíduos com idade superior a 70 anos, a EIMC e o SCC apresentavam capacidade preditora semelhante quanto ao risco de DCV e de DC, mas a EIMC era melhor para prever a ocorrência de AVC, o que reflete uma correlação mais próxima entre o AVC e o seu território vascular. Por outro lado, os resultados do estudo MESA demonstraram que o SCC era melhor na previsão de eventos CV que a EIMC. Estes resultados foram ainda consubstanciados pela análise das curvas ROC, nas quais, adicionando o SCC à análise dos FR-CV, aumentava significativamente a área sob a curva ROC, enquanto que a EIMC apenas tinha um valor acrescido mínimo.

As recomendações da ACCF/AHA para avaliação do risco em doentes assintomáticos com estimativa de risco intermédio (classe IIa) baseiam-se particularmente nos resultados do estudo MESA⁹. Nos indivíduos com risco intermédio, 16% foram reclassificados como alto risco e 39% como baixo risco, ou seja, houve um refinamento na classificação de risco de 55%.

A associação entre a SM e a aterosclerose subclínica tem sido estudada em vários pequenos estudos utilizando técnicas não invasivas de imagem¹². Num estudo mais recente, de Holewijn et al.¹³ realizado em 1 517 indivíduos com SM e idades entre 50 e 70 anos, a aterosclerose assintomática estava significativamente associada à SM, independentemente da definição utilizada. A informação dos testes não invasivos parece refletir os danos provocados por todos os FR como

um todo. Por outro lado, quanto maior o número de componentes da SM envolvidos, maior a gravidade da aterosclerose subclínica, e o impacto de cada componente individual no risco era comparável. Assim, parece ser mais importante identificar os diferentes componentes da SM, do que dividir os indivíduos com e sem SM.

Na outra vertente, nos doentes já com manifestações clínicas de DCV, a prevalência de SM é elevada. Estudos em doentes hospitalizados por síndromes coronárias agudas (SCA), a prevalência variou entre 43 e 51%¹⁴. Vários estudos^{14,15} têm demonstrado uma forte associação entre a SM e seus componentes e a gravidade da DC. Os indivíduos com SM apresentavam *scores* angiográficos de obstrução coronária mais elevados. Os componentes mais frequentes foram a diminuição da HDL, o aumento dos triglicéridos e do perímetro abdominal. A gravidade da DC aumentava com o número de componentes envolvidos. Os doentes com SM e DC apresentavam também pior prognóstico, maior deterioração da função ventricular esquerda, choque cardiogénico e maior necessidade de revascularização miocárdica, quando comparados com os doentes sem SM.

No estudo *Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS) II*¹⁵, realizado em doentes com DC estável, seguidos durante 2 anos, os doentes com SM tinham pior prognóstico e um risco aumentado de mortalidade (2,5 vezes), que era independente da idade, género, tabagismo, LDL e número de vasos envolvidos. De facto, a taxa de mortalidade aos 2 anos foi de 10,6, *versus* de 5,2% nos doentes sem SM.

Em complemento da angiografia coronária, a ultrassonografia intracoronária (IVUS) tem sido utilizada na avaliação da composição das placas de aterosclerose, permitindo identificar as placas vulneráveis¹⁶.

A evidência acumulada mostra que as placas ricas em lípidos (vulneráveis) têm um papel crítico na prevalência dos SCA. A lesão responsável pelo evento agudo é habitualmente uma obstrução *minor* (< 50%). Estudos que utilizaram IVUS, demonstraram que os doentes com SM tinham aumento da percentagem do volume lipídico e diminuição da percentagem do volume fibrótico, ou seja, estas placas ricas em conteúdo lipídico são importantes para a vulnerabilidade da placa, daí resultando aumento dos SCA. Amano et al.¹⁷, num estudo observacional prospetivo, realizado em doentes com angina estável, utilizou IVUS em 126 doentes consecutivos com e sem SM. Os doentes com SM (segundo critérios do NCEP-ATP III) tinham alta prevalência de placas ricas em lípidos em comparação com os doentes sem SM. Os componentes individuais da SM não foram relevantes para a vulnerabilidade da placa. No entanto, doentes com mais de 3 componentes tinham uma taxa aumentada de placas ricas em conteúdo lipídico, o que é consistente com o facto de haver efeitos sinérgicos dos vários componentes da SM na aterosclerose. Estes resultados, no seu conjunto, indicam que a SM está associada significativamente com vulnerabilidade da placa aterosclerótica. A prevalência de SM foi um fator preditivo independente (após ajustamento de fatores confundentes, FR tradicionais e FR não-metabólicos).

No estudo de Timóteo et al., foram estudados prospetivamente, por coronariografia convencional, 300 doentes com suspeita de DC, dos quais 40,5% tinham diagnóstico de SM (critérios AHA/NHLBI) e sem DM; 23% tinham DM e 36,7% não tinham SM nem DM. A prevalência de SM nesta população era de 55,3%. Foi identificada DC significativa em

metade dos doentes (51,3%), 65,2% nos doentes com DM, 46,3% nos doentes com SM e 48,2% nos doentes sem nenhum destes diagnósticos. Nos doentes que realizaram testes funcionais de isquemia pré-coronariografia, 88% tiveram testes positivos, mas em apenas cerca de metade (49%) se identificou DC significativa, e nestes, também em quase metade (49%) eram doentes sem SM nem DM. Os autores concluíram que a SM não é preditora de DC, embora 2 dos seus componentes (hiperglicemia e hipertrigliceridemia) tenham apresentado valor preditivo, tendo identificado a DM, juntamente com a idade e o sexo masculino como os fatores mais importantes para prever DC.

Os resultados deste estudo levantam várias questões, tal como os próprios autores discutem. Desde logo, a alta taxa de falsos positivos nos doentes que realizam testes não invasivos de isquemia, uma vez que só metade dos doentes tinha DC significativa. Também não deixa de ser curioso que os doentes com SM tenham uma prevalência de DC mais baixa (46,3%) do que os doentes sem SM e sem DM (48,2%).

O estudo não revela quais as abordagens terapêuticas realizadas nestes doentes, nomeadamente nos doentes com DC significativa e qual o desfecho das intervenções realizadas.

Tal como os autores referem, este estudo, que relata a experiência de um centro hospitalar, apresenta resultados diferentes de alguns outros estudos já publicados. Todavia, os resultados conhecidos são de pequenos estudos e apresentam resultados que são controversos, nomeadamente não haver consenso em relação ao facto de a SM ser um FR por si só como preditora de DC *versus* o de não apresentar valor acrescentado para além da soma dos seus vários componentes¹⁸.

Outra questão que se coloca e que não é discutida é a importância da identificação precoce de doença aterosclerótica subclínica nesta população com uma elevada prevalência de SM (55,3%), antes de surgirem os sintomas.

Como defendem os autores, este estudo só teria a ganhar com informação adicional sobre as características morfológicas das placas ateroscleróticas, estudadas por IVUS. A informação sobre o conteúdo lipídico das placas poderia eventualmente fornecer algumas indicações sobre o verdadeiro risco destes doentes.

Finalmente, colocam a questão dos doentes sintomáticos, com testes de isquemia positivos, mas com artérias coronárias angiograficamente sem lesões, que foi elevada nesta população (cerca de 50%). Discutindo-se atualmente qual o mecanismo fisiopatológico subjacente e qual o seu significado em termos prognósticos.

Os resultados de estudos publicados recentemente¹⁹ discutem a questão da importância de não se valorizar sinais e sintomas de isquémia, na ausência de DC obstrutiva (limitante do fluxo). Estes doentes são frequentemente rotulados como tendo angor atípico ou com testes «falsos positivos» na avaliação não invasiva de isquémia do miocárdio. No entanto, estudos de seguimento têm documentado que estes doentes podem ter mortalidade aumentada, baixa qualidade de vida e alto consumo de recursos de saúde²⁰. Estes resultados impõem a necessidade de conhecer melhor os seus mecanismos fisiopatológicos de forma a melhorar a sua identificação e tratamento.

Na verdade, existem vários mecanismos «não-ateroscleróticos», que podem contribuir para a

fisiopatologia desta entidade clínica²¹. Desde logo, a trombose «espontânea», a inflamação, a disfunção endotelial, a disfunção microvascular e a angiogénese já demonstraram ser capazes de precipitar isquémia do miocárdio.

O vasoespasmismo coronário identificado sobretudo nas mulheres parece ser um preditor independente de doença isquémica. O sexo feminino representa uma população especial, na qual o conceito de doença multifatorial melhor se aplica.

Vários autores^{21,22} sugerem uma mudança de paradigma que tenha em consideração o aspeto multifatorial da doença e adote estratégias de diagnóstico e terapêutica, focadas na isquémia do miocárdio e não exclusivamente na DC aterosclerótica obstrutiva. A obstrução coronária nem sempre implica a presença de isquémia, e a ausência de obstrução nem sempre implica ausência de isquémia. Portanto, na prática clínica será importante desenvolver estratégias que visem proteger os miócitos cardíacos da isquémia, independentemente do mecanismo subjacente.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, et al. Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk - results from the VALSIM Study. *Rev Port Cardiol.* 2008;27:1495-529.
2. Bayturan O, Tuzcu M, Lavoie A, et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med.* 2010;170:478-84.
3. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis. Can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:98-105.
4. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al., American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:e50-103.
5. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient-Part III: Executive Summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force Report. *Am J Cardiol.* 2006;98 suppl:2H-15H.
6. Kuller L, Bordani N, Furberg C, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994;139:1164-79.
7. Crowell WC, Otvos JD, Keyes MJ, et al. LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study - Implications for LDL management. *J Clin Lipidology.* 2007;1(6):583-92.
8. Preis SR, Hwang SJ, Fox CS, et al. Eligibility of individuals with subclinical coronary artery calcium and intermediate coronary heart disease risk for reclassification (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2009;103:1710e5.
9. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. (MESA). *Arch Intern Med.* 2008;168:1333-9.

10. Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, et al. Relationship between coronary artery calcification and other measures of subclinical cardiovascular disease in older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1674–9.
11. Polonsky T, McClelland R, Jorgensen N, et al. Coronary artery calcium score and risk classification of coronary heart disease prediction. *JAMA.* 2010;303:1610–6.
12. Erbel R, Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure. *Eur Heart J.* 2012;33:1201–17.
13. Holewijn S, den Heijer M, Swinkels DW, et al. The metabolic syndrome and its traits as risk factors for subclinical atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2893–9.
14. Mallik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation.* 2004;110:1245–50.
15. Lopes NH, Paulitsch FS, Pereira AC, et al. Impact of metabolic syndrome on the outcome of patients with stable coronary artery disease: 2-year follow-up of the MASS II study. *Coron Artery Dis.* 2008;19:383.
16. Vancraeynest D, Pasquet A, Roelants V, et al. Imaging the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1961–79.
17. Amano T, Matsubara T, Uetani T, et al. Impact of metabolic syndrome on tissue characteristics of angiographically mild to moderate coronary lesions integrated backscatter intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1149–56.
18. Cortez-Dias N, Martins S, Fiuza M. Metabolic syndrome: an evolving concept. *Rev Port Cardiol.* 2007;26:1409–21.
19. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010;362:886–95.
20. Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, et al. Hospital variability in the rate of finding obstructive coronary artery disease at elective, diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:801–9.
21. Marzilli M, Merz NB, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:951–6.
22. Pepine CJ, Douglas PS. Rethinking stable ischemic heart disease. Is this the beginning of a new era? *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:957–9.