

Universidade Federal de Ouro Preto

Escola de Nutrição

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição

PPGSN

Dissertação

Circunferência do pescoço e risco cardiovascular em 10 anos: diferenças por sexo. Análise seccional da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

Ouro Preto
2017



ACÁCIA ANTÔNIA GOMES DE OLIVEIRA SILVA

**Circunferência do pescoço e risco cardiovascular em 10 anos:
diferencias por sexo. Análise seccional da linha de base do
Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição da Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde e Nutrição.

Área de Concentração: Saúde Coletiva

Orientadora: Prof^ª. Dra. Luana Giatti Gonçalves

OURO PRETO/ MG

2017

S586c Silva, Acácia Antônia Gomes de Oliveira.
Circunferência do pescoço e risco cardiovascular em 10 anos: diferenças por sexo. Análise seccional da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). [manuscrito] / Acácia Antônia Gomes de Oliveira Silva. - 2017.
92f.: il.: grafis; tabs.

Orientadora: Prof. Dr. Luana Giatti.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Nutrição. Departamento de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição.
Área de Concentração: Saúde e Nutrição.

1. Doença Cardiovascular. 2. Circunferência do Pescoço. 3. Sexo. 4. Risco cardiometabólico. I. Giatti, Luana. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 616.1

Catálogo: www.sisbin.ufop.br



UFOP
Universidade Federal
de Ouro Preto



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Nutrição – ENUT
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição



ATA DE DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aos vinte e sete dias do mês de novembro de dois mil e dezessete, às nove horas, no Auditório da Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto, realizou-se, a Defesa da Dissertação de Mestrado da aluna **Acácia Antônia Gomes de Oliveira Silva**. A Banca Examinadora, definida anteriormente, foi composta pelos professores Silvia Nascimento de Freitas (UFOP), Joana Ferreira do Amaral (UFOP) e Luana Giatti Gonçalves (UFMG). Dando início ao exame, a aluna apresentou sua Dissertação de Mestrado intitulada: **“Circunferência do pescoço e risco cardiovascular em 10 anos: diferenças por sexo. Análise seccional da linha de base do ELSA-Brasil”**. Após a apresentação, a candidata foi arguida pela Banca que avaliou o domínio do conteúdo metodológico e teórico relacionado à dissertação. A concessão do título está condicionada ao cumprimento das demais exigências previstas no Regimento do Programa. Após julgamento, os membros da Banca decidiram por:



APROVAR

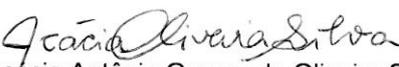


REPROVAR


Profa. Joana Ferreira do Amaral (UFOP),
Examinadora Externa.


Profa. Silvia Nascimento de Freitas (UFOP),
Examinadora Interna.


Profa. Luana Giatti Gonçalves (UFMG),
Orientadora.


Acácia Antônia Gomes de Oliveira Silva,
Mestranda.

Dedico este trabalho em memória aos meus familiares
que partiram durante o percurso desse mestrado:

Tia Nenzinha, Ademir e Tia Judite.

AGRADECIMENTOS

À Deus por Sua benção em minha vida. “Tudo é do Pai, toda honra e toda gloria, é Dele a vitória alcançada em minha vida”;

À professora, Luana Giatti Gonçalves, por ter aceito o convite de ser minha orientadora, pelos ensinamentos, apoio, compreensão e paciência diante das minhas limitações;

Ao meu marido, Júnior, pelo amor, compreensão, incentivo, carinho e paciência;

À minha mãe, Madalena, ao meu irmão, Alexandre e ao meu sobrinho, Nicholas por caminharem sempre ao meu lado;

De forma especial ao meu pai, Sebastião, que mesmo junto de Deus sempre esteve presente em minha vida;

A todos os membros da “Família do Bidi”, da “Família Gomes” e da “Grande Família” por tornarem minha caminhada mais leve e divertida;

Às minhas amigas de toda a vida, Giovana, Ana Lúcia, Adriana, Assunção, Lucimara e Simone;

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição da UFOP;

Aos pesquisadores, a equipe e aos voluntários do ELSA-Brasil. Em especial à Prof^a Dr^a. Larissa Fortunato Araújo e Prof^a Dra. Sandy Maria Barreto pelas orientações;

À Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP, pela oportunidade, apoio e aprendizado;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pela concessão da bolsa de mestrado.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A circunferência do pescoço (CP) é uma estimativa da gordura do pescoço e da gordura subcutânea da parte superior do corpo, cujo aumento parece conferir risco cardiovascular adicional àquele conferido pela adiposidade geral e abdominal. O *Framingham Global Risk Score* (FGRS) fornece uma estimativa do risco de desenvolver DCV em 10 anos, utilizado para identificar indivíduos sob maior risco de DCV, inclusive na prática clínica. **OBJETIVO:** O objetivo da presente dissertação foi verificar a associação entre a circunferência do pescoço e o risco de evento cardiovascular em 10 anos em homens e mulheres participantes da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). **MÉTODOS:** Trata-se de estudo de corte transversal com participantes da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) (2008-2010). O ELSA-Brasil é uma coorte multicêntrica com 15.105 servidores públicos, ativos e aposentados de instituições de ensino e pesquisa de seis capitais de estados brasileiros. Para a presente análise, foram excluídos os indivíduos com relato de DCV (n=738) e sem informações para DCV (n=26), CP (n=11), FGRS (n=28) e covariáveis (n=382), permanecendo 13.920 participantes. As características da população do estudo e dos componentes do FGRS foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas, médias e desvio padrão (\pm DP) ou medianas (1° e 3° quartis) e utilizados testes comparação dessas medidas. A associação entre a CP (utilizada como variável contínua e agrupada em quartis) e o risco DCV em 10 anos, mensurado pelo FGRS, foi estimada por meio de Modelos Lineares Generalizados (MLG), com distribuição gama e função logarítmica, cujo exponencial do coeficiente de regressão fornece a Razão da Médias Aritméticas com intervalo de 95% de confiança (RMA, IC95%). Foram realizados ajustes por idade, escolaridade, raça/cor autorreferida, consumo de álcool, atividade física no lazer, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura (CC). **RESULTADOS:** A média de idade dos participantes foi de 51,7 anos (DP \pm 7,6), sendo 55% mulheres. A média da CP aumentou com o incremento do risco de DCV em 10 anos agrupado em categorias de risco (risco baixo <6%, intermediário \geq 6% e \leq 20% e alto >20%) em ambos os sexos. Após todos os ajustes, incluindo as demais medidas de adiposidade corporal, a CP permaneceu independentemente associada a um aumento de 3% na média aritmética do risco DCV em 10 anos (RMA= 1,03; IC 95% 1,01-1,03) nos homens e de 5% (RMA= 1,05; IC 95% 1,04-1,06) nas mulheres. Nos modelos de regressão utilizando a CP agrupada em quartis, após todos os ajustes, observamos que comparados ao primeiro quartil todos os demais apresentaram aumento gradual na média aritmética no risco de DCV em 10 anos, que chegou a um incremento de 18% entre os que estavam no último quartil (IC95%: 1,13-1,24) entre os homens e a 35% (IC95%: 1,28-1,43) entre as mulheres. Foram realizadas análises de sensibilidade com a exclusão de participantes em uso de hipolipemiantes, uso de corticoides, e de mulheres em uso de anticoncepcional ou em reposição hormonal e essas exclusões não levaram a alteração nos resultados observados. **CONCLUSÃO:** Nossos resultados sugerem uma associação entre a circunferência do pescoço e o risco DCV em 10 anos, mensurado pelo *Framingham Global Risk Score* em ambos os sexos, mas indicando maior força de associação entre as mulheres. Contudo, novos estudos em outras populações e análises longitudinais são necessários.

Palavras chaves: Doença Cardiovascular, Circunferência do Pescoço, Sexo, Risco Cardiometabólico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The effect of adipose tissue on the development of CVD varies between different fat deposits. Neck Circumference (NC) provides an estimate of neck fat and upper body subcutaneous fat that has been singled out as the sole body fat deposit that confers additional cardiovascular risk above and beyond general and central body fat.

OBJECTIVE: The objective of this dissertation was to verify the association between neck circumference and cardiovascular risk in 10 years in men and women participants from the baseline of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil).

METHODS: A cross-sectional study was conducted with participants from the Study of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil) baseline (2008-2010). ELSA-Brazil is a multicentre cohort composed of 15,105 civil servants from institutions of education and research institutions in six Brazilian state capitals. For the present analysis, individuals with a history of CVD (acute myocardial infarction, heart failure, stroke and coronary artery bypass grafting) ($n = 738$), missing information for CVD ($n = 26$), for NC ($n = 11$), for the Framingham Global Risk Score ($n = 28$) and for covariables ($n = 382$) were excluded. At the end the sample analytic was composed by 13,920 participants. The characteristics of the study population and the FGRS components were described by means of absolute and relative frequencies (categorical variables) and means and standard deviation (\pm SD) or medians (1st and 3rd quartiles) (continuous variables). Pearson's Chi-square test was used for comparison of frequencies, Student's t-test for comparison of means and Kruskal-Wallis test for comparison of medians. The association between NC (continuous variable and grouped in quartiles) and the 10-years CVD risk, measured by the FGRS, was estimated using Generalized Linear Models (MLG), with gamma distribution and logarithmic function, whose exponential regression coefficient gives the Arithmetic Mean Ratio with 95% confidence interval (RMA, 95% CI). Potential confounding factors were age, schooling, self-reported race / color, alcohol consumption, leisure time physical activity, body mass index (BMI) and waist circumference (WC).

RESULTS: The mean age of participants was 51.7 years ($SD \pm 7.6$), being 55% female. The mean NC increased according to risk categories of the 10-year CVD risk (low risk $<6\%$, intermediate $\geq 6\%$ and $\leq 20\%$ and high $> 20\%$) in both sexes. In the crude analysis, it was observed that the increase of one centimeter in NC was associated with an increase of 5% (RMA = 1.05, 95% CI: 1.04-1.05) in the mean 10-year CVD risk in men and 11% (RMA = 1.11, 95% CI: 1.10-1.12) in women. After all the adjustments, including the other measures of body adiposity, NC remained independently associated with a 3% increase in the arithmetic mean of CVD risk in 10 years (RMA = 1.03, 95% CI, 1.01-1.03) in men and 5% (RMA = 1.05, 95% CI 1.04-1.06) in women. In the regression models using NC grouped in quartiles, after all the adjustments, we observed that, compared to the first quartile, all the others presented a gradual increase in the arithmetic mean in the risk of the 10-years CVD risk, which reached an increase of 18% in men who were in the last quartile (95% CI: 1.13-1.24) and 35% (95% CI: 1.28-1.43) in women. Sensitivity analyzes were performed with the exclusion of participants taking lipid-lowering drugs, corticosteroids, and women taking contraceptives or hormone replacement, and these exclusions did not lead to alteration in the observed results.

CONCLUSION: Our results suggest an association between NC and 10-years CVD risk as measured by the Framingham Global Risk Score in both sexes, but indicating a greater strength of association among women.

Keywords: Cardiovascular Disease, Neck Circumference, Sex, Cardiometabolic Risk.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA- *American Heart Association*

CC – Circunferência da Cintura

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CONEP - Comitê Nacional de Ética em Pesquisa

CP- Circunferência do Pescoço

CT- Colesterol Total

DALY - *Disability Adjusted Life Years*

DAS- Diâmetro Abdominal Sagital

DCNT- Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DCV - Doenças Cardiovasculares

DM- Diabetes *mellitus*

ELSA - Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto

FAO- *Food and Agriculture Organization of the United Nations*

FGRS-*Framingham Global Risk Score*

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

HbA1C- Hemoglobina Glicada

IL -Interleucina

IMC- Índice de Massa Corporal

IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*

MET – Equivalente Metabólico

MLG - Modelos Lineares Generalizados

NCEP- *National Cholesterol Education Program*

NHANES- *National Health and Nutrition Examination Survey*

OMS - Organização Mundial da Saúde

OPAS- Organização Pan-americana de Saúde

PAD-Pressão Arterial Diastólica

PAS- Pressão Arterial Sistólica

PNS- Pesquisa Nacional de Saúde

RCE- Razão Cintura Estatura

RCQ- Razão Cintura – Quadril

RI- Resistência à Insulina

SIM- Sistema Informação de Mortalidade

SM-Síndrome Metabólica

TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

UE- União Europeia

VIGITEL- Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

VLDL- *Very Low Density Lipoprotein*

LISTA DE TABELAS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1: Escore de pontuação de risco cardiovascular (Framingham Global Risk Score) em 10 anos para mulheres e homens. | 43 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

SUMÁRIO

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 14 |
| 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 17 |
| 2.1. Doenças Cardiovasculares | 17 |
| 2.2. Escore de predição de risco cardiovascular em 10 anos: Framingham Global Risk Score..... | 21 |
| 2.3. A carga da obesidade para as doenças cardiovasculares | 23 |
| 2.4. Indicadores e medidas antropométricas de sobrepeso que estão relacionados ao risco cardiometabólico. | 25 |
| 2.5. Mecanismo da associação entre o depósito de gordura ectópico (circunferência do pescoço) e o risco cardiometabólico..... | 31 |
| 2.6. Circunferência do pescoço e alterações de saúde | 32 |
| 3. JUSTIFICATIVA | 35 |
| 4. HIPÓTESE | 36 |
| 5. OBJETIVOS | 37 |
| 5.1. Objetivo Geral | 37 |
| 5.2. Objetivos Específicos | 37 |
| 6. MÉTODOS | 38 |
| 6.1. Tipo de estudo | 38 |
| 6.2. População do ELSA e cálculo amostral da coorte | 38 |
| 6.2.1. População do presente estudo..... | 39 |
| 6.3. Aspectos éticos | 39 |
| 6.4. Controle de qualidade do estudo | 40 |
| 6.5. Coleta e processamento de dados..... | 40 |
| 6.6. Variáveis do estudo | 41 |
| 6.6.1. Variável resposta | 41 |
| 6.6.2. Variável explicativa | 45 |
| 6.6.3. Covariáveis | 45 |
| Características sociodemográficas: | 45 |
| Comportamentos relacionados à saúde..... | 45 |
| Medida Antropométrica | 46 |
| 6.7. Análise estatística | 47 |
| 7. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 49 |
| Artigo: Circunferência do pescoço e risco cardiovascular em 10 anos na linha de base do ELSA-Brasil: diferenciais de sexo..... | 49 |
| 8. CONCLUSÃO | 69 |
| 9. REFERÊNCIAS | 70 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 10. ANEXOS | 87 |
| 10.1. ANEXO A- Aprovação do ELSA-Brasil na Comissão Nacional de Ética e pesquisa | 87 |
| 10.2. ANEXO B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 89 |

1. INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são um problema de saúde pública global por causarem prejuízos à saúde e ao desenvolvimento humano (SCHMIDT et al., 2011). Destacam-se como as principais causas de morte no mundo, uma vez que foram responsáveis por 38 milhões (68%) das 56 milhões de mortes em 2012, sendo que 28 milhões ocorreram em países de média e baixa renda (WHO, 2014). No Brasil, em 2009, as DCNT causaram aproximadamente 72,4% das mortes. Sendo as mais frequentes as doenças cardiovasculares (DCV), neoplasias, doenças respiratórias crônicas e diabetes *mellitus* (DM) que corresponderam à 80,7% dos óbitos (SCHMIDT et al., 2011).

Contabiliza-se que aproximadamente metade das mortes anuais ocorrem devido às doenças cardiovasculares (DCV) com 17,9 milhões de mortalidades ao longo de 2015 em todo o mundo (WANG et al., 2016). Além disso, mais de 70% de todas as mortes por DCV ocorrem em países de baixa e média renda, sendo que 80% dessas mortes são em decorrência de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral (WHO, 2014). Vale salientar que as duas principais causas de anos potenciais de vida perdidos por incapacidade (*DALY-Disability Adjusted Life Years*) são o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral (isquêmico e hemorrágico) em todo o mundo no ano de 2015 (KASSEBAUM et al., 2016). A Organização Mundial de Saúde estima que em 2030 quase 23,6 milhões de pessoas morrerão de DCV no mundo (WHO, 2011).

A mortalidade por DCV representou 28% do total de óbitos ocorridos no Brasil nos últimos cinco anos e atingiu 38% dos óbitos na faixa etária produtiva (18 a 65 anos) (SIQUEIRA et al., 2017). Devido a sua longa duração, geram elevados custos para a economia, sistema de saúde e previdência social (SAMPAIO et al., 2010). No Brasil, os custos estimados das DCV foram de R\$ 37,1 bilhões de reais no ano de 2015, um aumento percentual de 17% no período de 2010 a 2015. Os custos estimados pela morte prematura por DCV representam 61% do total de custo por DCV, os custos diretos com internações e consultas foram de 22% e os custos pela perda da produtividade relacionados à doença foram de 15% do total (SIQUEIRA et al., 2017).

Por esses aspectos, o grande norteador das discussões acerca das DCV consiste na identificação dos fatores de risco com o intuito de estabelecer medidas de prevenção, controle e tratamento (PIMENTA et al., 2012).

Existem diversos fatores de risco para doenças cardiovasculares, os quais podem ser divididos em duas classes: i) os fatores de risco não modificáveis ou irreversíveis,

aqueles que incluem o sexo, a idade, a raça e a herança genética e ii) os fatores de risco modificáveis ou reversíveis, os que são adquiridos com o passar do tempo e estão relacionados com os hábitos de vida. Dentre os fatores de risco modificáveis, consideram-se o tabagismo, o uso prejudicial do álcool, a inatividade física, a alimentação inadequada, o estresse, o excesso de peso e a obesidade, a hipertensão arterial, o diabetes *mellitus* e as dislipidemias (NASCIMENTO; GOMES; SARDINHA, 2011). Os fatores de risco podem estar presentes simultaneamente e interagirem entre si de forma multiplicativa para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (JACKSON et al., 2005).

Algoritmos de predição de risco multivariáveis das DCV, vem sendo usados na atenção primária com o intuito de orientar o cuidado dos pacientes e a prevenção dos mesmos no âmbito assistencial e também em estudos epidemiológicos (D'AGOSTINO et al., 2008). Nesse contexto, o escore de risco mais utilizado é o *Framingham Global Risk Score* (FGRS). Ele prevê o risco de desenvolvimento de algum evento de doença cardiovascular nos próximos 10 anos, visto que estima o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, insuficiência vascular periférica e insuficiência cardíaca em ambos os sexos, por meio de variáveis simples. O FGRS é considerado uma ferramenta de baixo custo e de fácil manuseio (SIMÃO et al., 2013; D'AGOSTINHO et al., 2008).

O excesso de peso e a obesidade são fatores de risco para as DCV (DESPRE'S, 2006), uma vez que essas condições duplicam o risco para o desenvolvimento de DCV (FAN et al., 2013). Além disso, o aumento de 5 kg/m² no índice de massa corporal (IMC) foi associado a uma elevação de 40% no risco de mortalidade por DCV (WHITLOCK et al., 2009). Em contraponto, a perda de pelo menos 2,25 kg pelos participantes da coorte de *Framingham* em 16 anos de seguimento levou a redução de, aproximadamente, 40-50% no escore de risco cardiovascular em 10 anos (VIDAL, 2002). Vale ressaltar que os efeitos do tecido adiposo no desenvolvimento das DCV variam entre os diferentes depósitos de gordura e que cada compartimento da adiposidade corporal pode exercer um efeito independente para o desenvolvimento dos fatores de risco cardiometabólicos (JENSEN, 2008).

Embora existam diversos métodos tecnologicamente avançados para avaliar a massa total de gordura corporal e regional, como por exemplo, tomografia computadorizada e ressonância magnética, o uso dos métodos antropométricos é dos mais utilizados pela facilidade de obtenção e interpretação e também pela inocuidade, rapidez na coleta e baixo custo (GUEDES, 2013).

A distribuição de gordura corporal relaciona-se ao prognóstico de risco para a saúde, sendo que a obesidade central se associa mais fortemente aos diversos fatores de risco para doenças cardiovasculares quando comparada à obesidade corporal total (CORNIER et al., 2011). A distribuição da gordura corporal pode ser verificada por meio de diversos parâmetros antropométricos, merecendo destaque a circunferência da cintura (CC), a razão cintura/estatura (RCE) e a circunferência do pescoço (CP) (MAGALHÃES et al., 2014).

Estudos sugerem que a CP pode ser um marcador substituto da obesidade central em crianças e adultos (NAFIU et al., 2010; HATIPOGLU et al., 2010; BEN-NOUR; SOHAR; LAOR, 2001). As evidências apontam que a CP pode ser uma ferramenta de rastreio útil em contextos clínicos e de pesquisa para determinar a distribuição de gordura corporal subcutânea na parte superior do corpo (STABE et al., 2013). Estudos nacionais e internacionais já identificaram, por exemplo, a associação da CP com fatores de risco cardiometabólicos (BAENA et al., 2016a; DAI et al., 2016; LIANG et al., 2014; STABE et al., 2013; ZHOU et al., 2013; PREIS et al., 2010; YANG et al., 2010b; ONAT et al., 2009).

Identificamos apenas um trabalho na literatura que investigou a relação entre a CP e um escore de predição de risco (*Framingham Coronary Artery Disease Risk Score*) que prevê o risco de doença arterial coronariana em 10 anos (KOPPAD; KAULGUD; ARUN, 2017). Sendo assim, o presente estudo verificou a associação entre a CP e o risco cardiovascular em 10 anos, mensurado pelo *Framingham Global Risk Score* em homens e mulheres participantes da linha de base (2008-2010) do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Doenças Cardiovasculares

O termo doença cardiovascular descreve uma ampla variedade de distúrbios que atingem o coração e os vasos sanguíneos, destaca-se a doença arterial coronariana, a doença cerebrovascular e a doença vascular periférica como as mais frequentes (NASCIMENTO; GOMES; SARDINHA, 2011).

A tendência crescente da incidência e prevalência observada para essas doenças, nos últimos anos, decorre, principalmente, das mudanças no estilo de vida e do envelhecimento da população (MANSUR; FAVARATO, 2012). Um estudo de meta-análise que utilizou dados de 18 coortes que envolveu um total de 257.384 indivíduos reforçou a influência dos fatores de risco tradicionais no risco de doenças cardiovasculares. Mesmo um fardo relativamente baixo desses fatores de risco foi associado a aumentos significativos no risco de doença cardiovascular a longo prazo e a ausência de fatores de risco tradicionais foi associada a um risco de vida muito baixo (BERRY et al., 2012).

Os estudos epidemiológicos, especialmente os estudos de coorte, têm contribuído de forma relevante para o conhecimento das manifestações subclínicas dessas doenças, a incidência de eventos e sua progressão (DUNCAN et al., 2013), permitindo assim conhecer fatores que influenciam a ocorrência e a progressão dessas doenças. Além disso, ao longo das últimas décadas, os estudos de coorte permitiram desenvolver equações de predição de risco de desenvolver um evento cardiovascular, (PETTERLE; POLANCZYK, 2011).

Mais importante do que identificar o indivíduo como portador de hipertensão, dislipidemia ou diabetes, é caracterizá-lo em termos do seu risco cardiovascular total (NAGHAVI et al., 2003). Muitos desses modelos de risco precisam só de informações da história médica do paciente e de exames laboratoriais facilmente disponíveis (PETTERLE; POLANCZYK, 2011). Em geral esses escores de predição de risco incluem a idade, sexo, tabagismo, pressão arterial e níveis lipídicos para avaliação do risco de DCV. Contudo, ainda não houve consenso sobre qual o melhor modelo de previsão (MALLAINA et al., 2013; KHANJI et al., 2016).

O tabagismo é uma das principais causas evitáveis de mortalidade no mundo, responsável por um número de mortes superior a cinco milhões de pessoas por ano, ou

seja, é superior a mortalidade por HIV/AIDS, tuberculose e malária combinadas (MÉNDEZ; ALSHANQEETY; WARNER, 2013). Quase um quarto (24%) dos adultos em todo o mundo e um quinto (19%) dos adultos nos EUA são fumantes de cigarros (MENDEZ; ALSHANQEETY; WARNER, 2013). Embora a prevalência do tabagismo pareça ter tido um declínio ou estabilidade na maioria dos países, o tabagismo continua sendo o segundo principal determinante da saúde global (FOROUZANFAR et al., 2016).

Além disso, sabe-se que a interrupção do tabagismo está associada à redução do risco cardiovascular. O estudo *INTERHEART*, estudo caso-controle, multicêntrico e de base hospitalar, que avaliou o impacto dos fatores de risco cardiovasculares convencionais e emergentes para a incidência de infarto agudo do miocárdio em 52 países apontou que parar de fumar pode reduzir o risco de infarto do miocárdio em cerca de 65% (YUSUF et al., 2004).

A idade, é o fator de risco não modificável mais importante para as doenças cardiovasculares (NICCOLI; PARTRIDGE, 2012), pois elas se tornam mais frequentes com o avançar da idade, afetando a maioria dos adultos com mais de 60 anos de idade (ENDE et al., 2017). Estudo da *American Heart Association* (AHA) apontou que a idade média estimada para um primeiro ataque cardíaco na população americana foi de 64,7 anos para homens e 72,2 anos para mulheres, e que cerca de 80% das pessoas que morreram por doença coronária têm 65 anos ou mais de idade. Além disso, observou que a incidência de DCV aumentou consideravelmente no grupo etário de 60 a 79 anos e, principalmente, no grupo etário com 80 anos ou mais (GO et al., 2014).

A hipertensão é um dos fatores de risco modificáveis mais importantes para o desenvolvimento das DCV (SIQUEIRA; ALMEIDA-PITITTO; FERREIRA, 2007; LEE; COOPER, 2009). O risco cardiovascular duplica com os valores de 140 a 160 mmHg para a pressão sistólica e de 90 mmHg para a diastólica (LEWINGTON et al., 2002). Por ser uma doença de alta prevalência é considerada um problema de saúde pública de âmbito mundial devido ao seu risco e dificuldade de controle (BRITO; PANTAROTTO; COSTA, 2011). A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada no ano de 2013 revelou que a hipertensão atinge 31,3 milhões de brasileiros acima de 18 anos, o que corresponde a 21,4% da população, sendo que a doença é mais frequente no sexo feminino, com prevalência em 24,2% das mulheres e 18,3% dos homens (IBGE, 2015).

O diabetes também contribui para o incremento do risco cardiovascular. Aproximadamente 5 milhões de pessoas entre os 20 e 79 anos morreram de diabetes em 2015 em todo o mundo, o equivalente a uma morte a cada seis segundos (IDF, 2015).

Sendo que as complicações cardiovasculares são principal causa de mortalidade entre pacientes diabéticos (WHO, 2012). Dados recentes da *World Health Organization* (WHO) sugere que 50% dos pacientes diabéticos morrem de causas relacionadas ao coração. E a doença cardíaca é notada em mais de dois terços dos atestados de óbito relacionados à diabetes entre pessoas com 65 anos ou mais (WHO, 2012). No Brasil, o diabetes atinge 9 milhões de brasileiros – o que corresponde a 6,2% da população adulta. As mulheres (7%), mais uma vez, apresentam maior proporção da doença do que os homens (5,4%) – 5,4 milhões de mulheres contra 3,6 milhões de homens (IBGE, 2015).

As dislipidemias também estão relacionadas ao incremento do risco de DCV (ASCASO; CARMENA, 2015), por desencadear a aterosclerose, doença progressiva caracterizada pelo acúmulo de lipídios e componente fibroso em grandes artérias, sendo a causa primária de doença arterial coronária (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC) (FILHO et al., 2003). A PNS (2013) identificou que 18,4 milhões de brasileiros com mais de 18 anos apresentam colesterol alto, o que representa 12,5% da população adulta. Sendo 15,1% das mulheres e 9,7% dos homens (IBGE, 2015).

Evidências epidemiológicas consistentemente apontam para uma relação inversa significativa entre atividade física e DCV (SHIROMA; LEE, 2010). Dados apontaram que 1-4% do custo total dos cuidados em saúde são atribuíveis à inatividade física (JANSSEN, 2012). Em 2003, a prevalência de inatividade física no mundo foi 31,1%, sendo maior entre as mulheres e nos países de alta renda (HALLAL et al., 2012). A fração de doença atribuível à inatividade física em todo o mundo em 2008 atingiu 6% para a doença cardíaca coronariana, e 7% para diabetes tipo 2 que como já foi mencionado é um reconhecido fator de risco cardiovascular (LEE et al., 2012). Mais recentemente tem sido observado que não somente o sedentarismo, mas outros aspectos como a permanência por tempo prolongado sentado aumentaria significativamente o risco de DCV independente da realização de atividade física no tempo de lazer (CHOMISTEK et al., 2013).

Vários estudos relataram que o consumo abusivo de álcool está associado a uma série de doenças cardiovasculares e que o baixo consumo tem efeito inverso, sendo protetor contra essas doenças. Essa relação é definida como uma curva em forma de J, ou seja, há um risco aumentado na ausência de consumo de pequenas quantidades de álcool e um risco muito aumentado na presença de consumo elevado (BELL et al., 2017; BAGNARDI et al., 2004; GMEL et al., 2003; WHITE; ALTMANN; NANCHAHAL, 2002). Um trabalho de revisão sistemática com meta-análise utilizou informação proveniente de 84 estudos sobre a relação entre o consumo de álcool e a presença de

doença cardiovascular. Os resultados desse trabalho mostraram que o consumo de álcool entre 2,5 g -14,9 g / dia (cerca de ≤ 1 dose de bebida por dia) foi associado a uma redução de 14-25% no risco de eventos cardiovasculares em relação à abstenção de álcool. Contudo, o consumo de grandes quantidades de álcool (>60g/dia) foi associado aos maiores riscos de incidência de acidente vascular cerebral e mortalidade em comparação com os abstêmicos (PAUL et al., 2011).

Existem diferenças para grupos raciais/étnicos que determinam a gravidade da DCV e resposta a medicamentos específicos (LATADO et al., 2009). Há uma série de possíveis explicações para essa persistente disparidade racial / étnica, incluindo maior prevalência de hipertensão, obesidade e diabetes (MENSAH et al., 2005), determinantes socioeconômicos (JUDD et al., 2013) e fatores genéticos (LATADO et al., 2009). Também os fenótipos da composição corporal são relevantes para a variabilidade do risco cardiometabólico, que incluem a relação gordura-magra, a relação órgão-músculo, a relação gordura central-periférica e expansibilidade do tecido adiposo (DULLOO et al., 2010).

É bem conhecido pela literatura que há diferenças entre sexo na prevalência das doenças cardiovasculares, de seus fatores de risco, além de sua carga e manifestações (KIM; REAVEN, 2013). Sabe-se que existe uma vantagem das mulheres em relação aos homens referente ao atraso de aproximadamente 10 anos na manifestação da doença (KIM; REAVEN, 2013). Entretanto, as mulheres possuem os piores prognósticos após um evento cardiovascular (WEI et al., 2017).

Por outro lado, estudos tem mostrado que o controle de fatores de risco traz benefícios na evolução das DCV. Um estudo de coorte realizado com 26.636 pacientes portadores de diabetes tipo 2, com média de seguimento de 5,6 anos ($DP \pm 2,5$ anos), mostrou que quando mantidos os valores da pressão arterial sistólica <130 mmHg ou do LDL-colesterol <100 mg / dL, houve uma redução da hospitalização por DCV, contudo o mesmo não foi observado com manutenção da hemoglobina glicada inferior 7% (NICHOLS; JOSHUA-GOTLIB; PARASURAMAN, 2013). Em outro estudo, a junção do controle da hemoglobina glicada ($HbA1c < 7,5\%$) e da pressão arterial ($PA \leq 140/90$ mmHg) foi associado à uma redução em 33% no risco de DCV (CEDERHOLM et al., 2009).

Uma análise longitudinal com 461.211 participantes de 30 a 79 anos de idade e que não possuíam doenças cardiovasculares, câncer ou diabetes na linha de base apontou que: (i) não ser fumante ou ser ex-fumante; (ii) consumir álcool inferior a 30 g / dia; (iii)

praticar atividade física moderada ou intensa; (iv) possuir uma dieta rica em vegetais e frutas, como também, reduzida em carne vermelha; (v) possuir um índice de massa corporal entre 18,5 e 23,9 kg / m² e (vi) ter razão cintura/quadril inferior a 0,90 cm para homens e 0,85 cm para mulheres estavam associados à redução substancialmente a carga de doenças cardiovasculares nessa população em chineses (LV et al., 2017).

Revisão sistemática com dados de 2013, indicou que existem 125 artigos originais que desenvolveram modelos diferentes de previsão de risco de DCV, sendo que a maioria (69%) foram desenvolvidos usando dados de estudos de coorte, dos quais 46% foram realizados na Europa e 36% nos Estados Unidos e Canadá (DAMEN et al., 2016). Entre os modelos (escores) de risco existentes, os escores de *Framingham Global Risk Score* e *Framingham Coronary Artery Disease Risk Score* (WILSON et al., 1998; D'AGOSTINO et al., 2008), o escore PROCAM (*Munster Heart Study*) da Alemanha (ASSMANN et al., 2002), o escore da Sociedade Europeia de Cardiologia denominado SCORE (CONROY et al., 2003) e o escore de Risco de Reynolds (RIDKER et al., 2007; RIDKER et al., 2008) foram os mais utilizados.

2.2. Escore de predição de risco cardiovascular em 10 anos: *Framingham Global Risk Score*

Esforços para estimar o risco de DCV em indivíduos criaram inúmeras ferramentas de previsão de risco que sintetizaram os fatores de risco cardiovasculares (JIN et al., 2014). É um consenso que o uso dos escores de predição para estratificação de risco para classificar os indivíduos e orientação de tratamento (KHANJI et al., 2016) é vantajoso na prática clínica. Um dos mais importantes escores de predição de risco DCV é *Framingham Risk Score*.

O *Framingham Heart Study* sob a direção do *National Heart Institute*, hoje conhecido como *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) é reconhecidamente um dos principais estudo de coorte dedicado ao estudo das DCV (D'AGOSTINO et al., 2013), sendo o pioneiro na identificação dos fatores ou características comuns que contribuem para o aparecimento das doenças cardiovasculares, como a pressão arterial elevada, hipercolesterolemia, tabagismo, obesidade, Diabetes *mellitus* e sedentarismo (KANNEL et al., 1961). O estudo iniciou-se em 1948, na cidade de *Framingham, Massachusetts* (EUA), onde a princípio recrutaram 5.209 indivíduos com idade entre 30

e 62 anos, que a cada dois anos realizavam exames físicos, laboratoriais, histórico médico e entrevista sobre estilo de vida (D'AGOSTINO et al., 2013).

Os resultados do *Framingham Heart Study* apontaram que as DCV são causadas por múltiplos fatores de risco e que os mesmos podem interagir ao longo do tempo aumentando ainda mais o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (D'AGOSTINO et al., 2013). Os pesquisadores desse estudo elaboram ainda na década de 1960, a primeira proposta de um escore único que agregasse alguns dos reconhecidos fatores de risco e que fosse capaz de estimar a probabilidade de desenvolvimento de alguma doença cardiovascular em 10 anos (D'AGOSTINO et al., 2013). Inicialmente, o escore proposto considerou apenas o risco das doenças coronarianas (D'AGOSTINO et al., 2013). No entanto, nas décadas de 1970 e 1980, foi proposto um escore para predição de doença coronariana e cardiovascular (D'AGOSTINO et al., 2013).

A doença coronariana é um dos principais componentes das doenças cardiovasculares, porém era importante incluir na função de risco de *Framingham* outras doenças cardiovasculares importantes, como acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e doença arterial periférica (D'AGOSTINO et al., 2013). Portanto, em 2008, foi proposto o *Framingham Global Risk Score* (FGRS) que estima o risco de desenvolver quaisquer manifestações de doença cardiovascular incluindo doença coronariana, doença cérebro vascular e periférica e insuficiência cardíaca em 10 anos. Ademais, esse novo escore inclui o conceito de "idade vascular", que tem como objetivo ajustar a idade do paciente à sua carga aterosclerótica, isto é, a idade de uma pessoa com o mesmo risco previsto para 10 anos, mas com todos os níveis de fatores de risco normais (D'AGOSTINO et al., 2008). Essa ferramenta foi formulada após 12 anos de acompanhamento de 8.491 participantes das coortes de *Framingham*, com idade entre 30 a 74 anos e livres de DCV sintomática no início do estudo (D'AGOSTINO et al., 2008).

O FGRS baseia-se em valores numéricos, positivos e negativos de acordo com o risco atribuído aos valores da idade, pressão arterial sistólica, HDL-colesterol, Colesterol Total (CT), tabagismo, uso de medicamentos anti-hipertensivos e presença ou não de diabetes. O resultado obtido pelo FGRS corresponde a um percentual da probabilidade de ocorrência de um evento cardiovascular em 10 anos (D'AGOSTINO et al., 2008).

O FGRS é o escore de risco mais utilizado na abordagem clínica e em estudos epidemiológicos (XAVIER et al., 2013). A estratificação do escore para avaliar o perfil de risco cardiovascular geral no período de 10 anos é classificada em risco baixo < 6%, intermediário $\geq 6\%$ e $\leq 20\%$ e alto > 20% (D'AGOSTINO et al., 2008).

No Brasil, a aplicação FGRS é recomendada pelo Ministério da Saúde como estratégia para a estimativa de risco cardiovascular de indivíduos em 10 anos, sendo classificados em risco baixo aqueles com probabilidade $< 5\%$ de apresentarem os principais eventos cardiovasculares (doença arterial coronariana, acidose vascular encefálica, doença arterial obstrutiva periférica ou insuficiência cardíaca). Os pacientes classificados nessa categoria e que apresentem histórico familiar de doença cardiovascular prematura serão reclassificados para risco intermediário. São considerados de risco intermediário homens com risco calculado $\geq 5\%$ e $\leq 20\%$ e mulheres com risco calculado $\geq 5\%$ e $\leq 10\%$ de ocorrência de algum dos eventos citados. São considerados de alto risco aqueles com risco calculado $> 20\%$ para homens e $> 10\%$ para mulheres no período de 10 anos (XAVIER et al., 2013).

2.3. A carga da obesidade para as doenças cardiovasculares

A estimativa mundial de 2015 apontou que 107,7 milhões de crianças e 603,7 milhões de adultos eram obesos em todo o mundo, sendo que a prevalência global da obesidade foi de 5,0% entre as crianças e 12,0% entre adultos (GBT,2015). Esse mesmo estudo indicou que o IMC elevado contribuiu para 4 milhões mortes, 7,1% do total de mortes, e por 120 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade. O IMC elevado foi responsável por 2,7 milhões mortes e 66,3 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY-*Disability Adjusted Life Years*) (GBT,2015).

Nos Estados Unidos, dados da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2009-2010 apontaram uma prevalência de obesidade em adultos de 35,5% entre homens e 35,8% entre mulheres (FLEGAL et al.,2012).

Segundo relatório conjunto da *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO) e da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), a obesidade e o sobrepeso vêm aumentando em toda a América Latina e Caribe, sobretudo nas mulheres e com tendência de aumento nas crianças. 58% da população latino-americana e caribenha (360 milhões) estão com sobrepeso e 23% (140 milhões) com obesidade. O sobrepeso afeta mais da metade da população de todos os países da América Latina e Caribe, como o Chile (63%), México (64%) e Bahamas (69%) que registraram as taxas mais elevadas, com exceção do Haiti (38,5%), Paraguai (48,5%) e Nicarágua (49,4%). Em relação à obesidade, as maiores prevalências são observadas nos países do Caribe: Bahamas

(36,2%), Barbados (31,3%), Trindade e Tobago (31,1%), Antígua e Barbuda (30,9%) (FAO/OPAS, 2016).

Desde 2006, o Brasil conta com um sistema nacional de monitoramento de fatores de risco por entrevistas telefônicas denominado Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL). Esse sistema fornece, a partir de autorrelato, estimativas anuais da prevalência do excesso de peso, obesidade e de vários outros fatores de risco e proteção para doenças crônicas na população adulta (com 18 anos e mais) das capitais dos 26 estados brasileiros e do Distrito Federal (BRASIL, 2013). Dados coletados entre os meses de maio a dezembro de 2015 revelou que mais da metade, ou seja, 52,3% da população adulta do Brasil encontram-se acima do peso e que a obesidade atinge um percentual de 17% (BRASIL, 2017).

Um estudo mostrou a evolução anual da prevalência de excesso de peso e de obesidade na população adulta brasileira utilizando os dados da VIGITEL. A prevalência de excesso de peso na população adulta das 27 cidades aumentou de 43,2% (2006) para 51,0% (2012), sendo de 1,4% o incremento anual médio calculado para o período (MALTA et al., 2014). Já a prevalência da obesidade aumentou de 11,6% para 17,4%, com incremento anual de 0,9% em ambos os sexos, em todas as faixas etárias e em todos os níveis de escolaridade. Caso seja mantida essa tendência, em dez anos, cerca de dois terços dos adultos nas capitais dos estados brasileiros terão excesso de peso, e, cerca de um quarto serão obesos (MALTA et al., 2014).

A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada pelo IBGE no ano de 2013, em amostra representativa da população brasileira com 18 anos e mais, apontou que mais da metade da população apresentou excesso de peso (56,9 %), ou seja, cerca de 82 milhões de pessoas apresentaram o IMC igual ou maior que 25 kg/m², sendo a prevalência de excesso de peso mais elevada no sexo feminino (58,2 %) do que do sexo masculino (55,6%) (IBGE, 2015). Mais da metade das mulheres apresentou obesidade abdominal (circunferência da cintura maior ou igual a 88 cm), enquanto que, nos homens, esta prevalência ficou em 21,8% (circunferência da cintura maior ou igual a 102 cm) (IBGE, 2015).

O aumento do sobrepeso e da obesidade nos países tem impactos tanto na saúde como no setor econômico. Nos EUA, os custos médicos diretos anuais por indivíduo relacionados ao excesso de peso, obesidade grau I e obesidade II/III foram praticamente iguais (US\$ 3.115, US\$ 3.686 e US\$ 4.386, respectivamente) (ONWUDIWEL et al., 2011). Na Coréia, os custos diretos anuais estimados referentes ao sobrepeso e a

obesidade foram aproximadamente US\$ 1.081 milhões e custos indiretos iguais a US\$ 706 milhões (KANG et al., 2011). Na Alemanha, a estimativa dos custos atribuíveis à obesidade e excesso de peso foram de 4.484 milhões de euros referentes ao custo direto e de 5.019 milhões de euros em custos indiretos (KONNOPKA; BODEMANN; KONIG, 2011). Salienta-se que a carga de doença provenientes do excesso de peso ou da obesidade é a quinta maior preocupação para as autoridades políticas em países de alta renda e a terceira no Oriente Médio e norte da África (AFSHIN et al., 2015).

No Brasil, os custos médios diretos anuais decorrentes do sobrepeso e da obesidade são de US\$ 2.152 bilhões, sendo que US\$ 1.472 bilhões são devidas as hospitalizações (68,4% dos custos totais), seguido dos procedimentos ambulatoriais com custo de US\$ 680 milhões (31,6%) (BAHIA et al., 2012).

2.4. Indicadores e medidas antropométricas de sobrepeso que estão relacionados ao risco cardiometabólico.

É amplamente reconhecido que o excesso de peso está associado com os distúrbios metabólicos e doenças cardiovasculares (NIKOLOPOULOU; KADOQLOU, 2012). Entretanto o excesso de adiposidade é uma condição complexa e heterogênea (DESPRÉ'S, 2012). A avaliação somente da gordura corporal total é insuficiente para distinguir entre indivíduos de baixo ou alto risco de DCV (BI et al., 2016). Já se sabe que a obesidade central (gordura visceral) é um preditor mais forte para essas alterações (CORNIER et al., 2011). Isso foi evidenciado em estudos de meta-análises que apontaram a superioridade das medidas de obesidade central para detectar fatores de risco cardiovascular em homens e mulheres (LEE et al., 2008; ASHWELL; GUNN; GIBSON, 2012). Estudo de base populacional realizado nos EUA indicou que pessoas com IMC normal e obesidade central apresentaram maior risco de mortalidade geral do que outras que tinham IMC semelhante, mas sem obesidade central (SAHAKYAN et al., 2015).

Além do tecido adiposo visceral, atualmente estuda-se o acúmulo de tecido adiposo na parte superior do corpo, que leva em consideração todo o tecido gorduroso subcutâneo. Esse tecido também tem sido associado com o desenvolvimento de doença cardiovascular, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 e até mesmo maior risco de morte (KARPE; PINNICK, 2014).

A distribuição do tecido adiposo varia de acordo com o sexo, genética, estado de saúde, certas drogas, hormônios e envelhecimento (TCHKONIA et al., 2013). Os avanços tecnológicos possibilitaram a quantificação acurada do tecido adiposo em compartimentos regionais com a utilização de tecnologias sofisticadas como a ressonância magnética, tomografia computadorizada e densitometria corporal total (MULLER et al., 2002). Todavia, essas técnicas são onerosas e complexas impossibilitando a aquisição desses métodos para avaliação da composição corporal pelos serviços públicos de saúde e pelos estudos epidemiológicos (CORNIER et al., 2011). Os indicadores e as medidas antropométricas são instrumentos alternativos para avaliação do excesso de gordura corporal de forma rápida, acessível, não invasiva e com boa aceitabilidade (SANT'ANNA et al., 2010; FERREIRA et al., 2013).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere a utilização dos parâmetros antropométricos para a vigilância dos fatores de risco das doenças crônicas, como a DCV, (WHO, 2008; LEE et al., 2008). Diferentes medidas e índices antropométricos podem ser utilizados para descrever a obesidade, a distribuição de gordura corporal e suas relações com o risco de eventos cardiovasculares (YUSUF et al., 2005; SEE et al., 2007; CORNIER et al., 2011). O Índice de Massa Corporal (IMC), a Circunferência da Cintura (CC), por exemplo, têm seu uso largamente difundido nos estudos (WHO, 2004; AL-ODAT et al., 2012; GHARIPOUR et al., 2013).

O IMC é uma medida indireta da adiposidade corporal, sendo o índice mais utilizado para avaliação clínica do sobrepeso e da obesidade em estudos epidemiológicos e na abordagem clínica. O IMC é calculado pelo peso corporal em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados (kg / m^2) (SEE et al., 2007; ONAT et al., 2009). A classificação do sobrepeso e da obesidade tem os seguintes pontos de corte para adultos: $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ (baixo peso); $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ (eutrófico); $25,0$ a $29,9 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso); $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidade) (WHO, 2000; ABESO, 2016).

Desde 1986, Garn e colaboradores já tinham enumerado limitações para o uso do IMC, sobretudo o fato de ser influenciado pela massa magra ou livre de gordura. Indivíduos com peso saudável e predomínio de massa magra podem ser classificados erroneamente como sobrepeso ou obesos, fato observado principalmente nos homens. Ou ainda, indivíduos que tenham diminuição da massa muscular e óssea relacionados à idade podem apresentar um IMC considerado eutrófico apesar de terem níveis elevados de gordura corporal. O IMC também pode ser influenciado pela proporcionalidade corporal (relação tamanho das pernas/tronco), ou seja, um indivíduo com um menor comprimento

da perna pode apresentar um valor de IMC alto (GARN; LEONARD; HAWTHORNE, 1986; ROTHMAN, 2008; OLIVEIRA et al., 2010; SAKA et al., 2014; BARRIOS et al., 2016). Devido às limitações constatadas na literatura, o ideal é que o IMC seja usado em conjunto com outras medidas de distribuição de gordura, e assim ajudar a resolver alguns problemas do uso isolado do IMC (ABESO, 2016).

A Circunferência da Cintura (CC) é uma medida simples e barata para avaliar a obesidade central com excelente correlação com a gordura abdominal mensurada por tomografia computadorizada (POULIOT et al., 1994). A CC é considerada uma medida imprecisa da adiposidade abdominal, por não permitir a distinção entre tecido gorduroso visceral e subcutâneo. O tecido gorduroso subcutâneo apresenta características metabólicas e funcionais que o distingue dos tecidos localizados em outras regiões anatômicas, apresentando também valor preditivo para as doenças cardiovasculares (PETRIBU et al., 2012). O tecido adiposo visceral é um órgão endócrino, que secreta adipocitocinas e outras substâncias vasoativas que influenciam o risco cardiometabólico. Embora o tecido adiposo subcutâneo e o tecido adiposo visceral estejam correlacionados com fatores de risco cardiometabólicos, o tecido adiposo visceral permanece mais fortemente associado a esse perfil de risco metabólico adverso (FOX et al., 2007).

O ponto anatômico recomendado pela Organização Mundial de Saúde para aferição da CC é o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, sendo os pontos de corte de indicativo de risco aumentado: ≥ 102 cm para os homens e ≥ 88 cm para as mulheres (WHO, 2000). Vale ressaltar, que os valores de corte da circunferência da cintura variam amplamente em diferentes regiões geográficas do mundo (HINGORJO; QURESHI; MEHDI, 2012), devido a diferenças raciais e variações genéticas na distribuição de gordura corporal (IBRAHIM et al., 2010). Existem algumas limitações para o uso da CC, visto que a medida pode variar em função de fatores como a respiração, a posição do corpo ou realização da medida após refeição e com a bexiga cheia (ASWATHAPPA et al., 2013). Também, podendo ser mais difícil em populações que estejam em baixas temperaturas (KURTOGLU et al., 2012; STABE et al., 2013).

Outra medida antropométrica da obesidade central é a Razão Cintura-Quadril (RCQ), a divisão das medidas dos perímetros da cintura e do quadril pretende estimar a quantidade de gordura abdominal (PICON et al., 2007). A RCQ se relaciona com o aumento do risco de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e morte prematura, porém aponta-se a perda de sua sensibilidade como indicador de risco, uma vez que o quadril inclui a gordura subcutânea pélvica, a massa muscular e o tamanho do osso

pélvico horizontal (FERREIRA et al., 2013). A recomendação da OMS é a aferição da circunferência do quadril no ponto mais saliente entre a cintura e a coxa e, depois, sua correlação com a circunferência da cintura mensurada na área mais estreita entre o tórax e o quadril (WHO, 2000). Entretanto, a RCQ vem perdendo espaço para a CC, que, por se tratar de uma única medida, estaria menos sujeita à variabilidade na mensuração e às características raciais (RIBEIRO FILHO et al., 2006).

Além dessas medidas mais conhecidas, existem outros índices que vem demonstrando forte correlação com os fatores de risco cardiovasculares, como: a Relação Cintura-Estatura (RCE), Diâmetro Abdominal Sagital (DAS) e o Índice de Conicidade (IC) (HUXLEY et al., 2009; QIAO; NYAMDORJ, 2010; WORMSER et al., 2011; PETRIBU et al., 2012; ASHWELL; GUNN; GIBSON, 2012).

Sugere-se que a Razão Cintura Estatura (RCE) também seja um bom discriminador de obesidade central relacionada aos fatores de risco cardiovasculares (HO et al., 2003). Uma meta-análise realizada em mais de 300 mil indivíduos em diversas populações em todo o mundo mostrou que a RCE tem um melhor poder discriminatório do risco cardiometabólico do que a CC e o IMC (ASHWELL; GUNN; GIBSON, 2012). A RCE apresenta vantagem em relação à circunferência da cintura isolada, pois seu ajuste pela estatura permite o estabelecimento de um ponto de corte único e aplicável à população geral, independentemente do sexo, idade e etnia (ASHWELL; HSIEH, 2005).

Outra medida antropométrica de obesidade abdominal é o Diâmetro Abdominal Sagital (DAS) que é medido com um antropômetro portátil (Sliding-beam – Holtain, Ltd., Dyfed. Wales, UK). É verificado com o indivíduo deitado, braços e pernas estendidas no momento da expiração, mede-se a altura abdominal, que é a distância entre as costas e o abdômen (SAMPAIO, 2004). Esse método é eficiente para prever o acúmulo de gordura abdominal, além de estar associado a outras medidas antropométricas que avaliam a distribuição de gordura corporal. Além disso, como a medida do método DAS é feita enquanto o sujeito está deitado, a gordura subcutânea não sobrepõe a gordura abdominal, fato que pode ser observado em indivíduos obesos que têm um "avental de barriga" (PIMENTEL et al., 2010). Apesar de ser um indicador antropométrico promissor, atualmente existem diferentes critérios do protocolo de medição, em especial, referentes ao ponto anatômico de fazer a medida do diâmetro, além disso, não existe consenso internacional entre os valores de pontos de corte (MARQUES-LOPES, 2012).

O Índice de Conicidade, também chamado de índice C, foi estabelecido com o propósito medir a gordura na região central. As pessoas que acumulam gordura em volta

dessa região têm a forma do corpo parecida com um duplo cone, ou seja, dois cones com uma base comum colocados um sobre o outro, enquanto que aquelas com menor quantidade de gordura na região central do tronco teriam aparência de um cilindro (PITANGA; LESSA, 2004).

O índice C é determinado como uso das medidas do peso, da estatura e da circunferência da cintura através da seguinte equação matemática (VALDEZ, 1991):

$$\text{Índice C} = \frac{\text{Circunferência Cintura (m)}}{0,109 \sqrt{\frac{\text{Peso Corporal (Kg)}}{\text{Estatura (m)}}}}$$

A faixa teórica do índice C se inicia em um cilindro perfeito (1,00) para um cone duplo perfeito (1,73). O índice C aumenta de acordo com o acúmulo de gordura na região central do corpo, isto é, quanto mais próximo de 1,73, maior o acúmulo de gordura abdominal, aumentando assim o risco de doenças cardiovasculares (VALDEZ et al., 1993). Todavia, ainda não foi estabelecido se há uma medida antropométrica mais acurada para avaliar os riscos associados à adiposidade (FONTELA; WINKELMANN; VIECILI, 2017). Menciona-se na literatura científica a necessidade de considerar métodos de triagem simples adicionais, que possam melhorar a avaliação do risco cardiometabólico, além das medidas antropométricas tradicionais (LEE et al., 2008; ASHWELL; GUNN; GIBSON, 2012; AOI et al., 2016). Ademais, a presença do tecido adiposo visceral abdominal, estimado por parâmetros antropométricos, não explica toda a variação nos modelos de risco cardiometabólico, sugerindo que existam outros fatores, incluindo outros depósitos de gordura ectópica que podem estar contribuindo (LEE et al., 2017).

Gordura ectópica é aquela gordura que se encontra fora do seu local habitual. Conceitualmente, os depósitos de gordura ectópica podem ser divididos em depósitos de gordura de ação sistêmica e depósitos de gordura de ação local. Os depósitos de gordura com ação sistêmica incluem: gordura visceral, gordura no fígado, músculo ou pescoço e os depósitos de gordura que funcionam localmente incluem gordura pericárdica, gordura perivascular e gordura do seio renal (LIM; MEIGS, 2013).

O tecido adiposo do pescoço é dividido em três compartimentos: (i) tecido adiposo cervical posterior (entre os músculos esternocleidomastoídeo, escaleno e trapézio); (ii) tecido adiposo subcutâneo (entre a pele e tecido conectivo cervical profundo) e (iii) tecido adiposo perivertebral (gordura intercalada entre os músculos que cercam o corpo vertebral cervical). Cabe ressaltar que os compartimentos específicos podem ter

diferentes tipos de comportamento e associações com o risco metabólico (TORRIANE et al., 2014).

O acúmulo de gordura no pescoço é considerado um representante da gordura subcutânea na parte superior do corpo. Esse acúmulo é estimado pela medida da circunferência do pescoço (CP) no nível da proeminência laríngea (PREIS et al., 2010). Um número crescente de estudos tem sugerido que a CP é um parâmetro antropométrico mais simples, inovador e prático, além de ser um depósito de gordura específico (PREIS et al., 2010; ZHOU et al., 2013). Sugere-se que a CP tenha maior potencial patogênico por estar associado positivamente a uma carga de fatores de risco cardiometabólicos, independentemente da adiposidade generalizada e do tecido adiposo visceral abdominal (PREIS et al., 2010; ROSENQUIST et al., 2014; LEE et al., 2017).

Os estudos têm mostrado que a CP está associada à síndrome metabólica, resistência insulínica, gordura abdominal (JOSHIPURA et al., 2016; STABE et al., 2013) e aterosclerose subclínica (ROSENQUIST et al., 2013). Além de estar associada a outras medidas de adiposidade (BEN-NOUM; SOHAR; LAOR, 2001). Um estudo realizado com 18 indivíduos não diabéticos, sendo nove caucasianos, nove afro-caribenhos, 14 mulheres e quatro homens, todos obesos de grau III, revelou que a CP correlacionou fortemente com a área do tecido adiposo abdominal visceral e não com a área do tecido adiposo abdominal subcutâneo, ambas as áreas aferidas por tomografia computadorizada. Os autores sugerem que a CP pode ser um marcador de adiposidade visceral (YANG et al., 2010b). Entre adultos chineses, observou-se boa correlação entre o tecido gorduroso abdominal (tecido adiposo visceral e tecido adiposo subcutâneo) e a gordura do pescoço, todos mensurados por tomografia. Os resultados apresentaram boa correlação entre a gordura do pescoço e a mensuração da circunferência do pescoço (LI et al., 2014).

Considera-se ainda algumas vantagens da CP em relação a outras medidas antropométricas, como a circunferência da cintura. Possui boa confiabilidade inter e intra observador, a aferição da CP não é influenciada pelo horário de avaliação (período pré-prandial e pós-prandial), respiração, posição do corpo, formato abdominal (presença de ascite e/ou hérnia) (SILVA et al., 2014). Por ser aferida em superfície mais estável e exposta do corpo, apresenta maior facilidade para o examinador e examinado, especialmente no inverno e em locais com pouca privacidade, além de ser uma medida única, ou seja, não precisa ser associada a outra medida antropométrica para avaliar o estado nutricional de indivíduos, facilitando assim a sua interpretação, embora não haja diretriz estabelecida para a medição da CP (LI et al., 2014; STABE et al., 2013).

2.5. Mecanismo da associação entre o depósito de gordura ectópico (circunferência do pescoço) e o risco cardiometabólico.

A CP aumentada tem sido considerada um preditor independente de risco cardiovascular (PREIS et al, 2010). O mecanismo pelo qual a gordura localizada no pescoço acarreta maior risco de alterações cardiometabólicas não é bem compreendido. No entanto, é sabido que os tecidos adiposos de diferentes locais do corpo são heterogêneos em relação à sua atividade lipolítica (GUO et al., 1999).

Considera-se três localizações do tecido adiposo corporal: a adiposidade subcutânea da parte inferior do corpo, a adiposidade subcutânea da parte superior do corpo e a adiposidade intraperitoneal (visceral). Os dois últimos juntos são comumente chamado de gordura corporal na parte superior do corpo. Os homens com obesidade na parte superior do corpo, geralmente têm mais gordura intraperitoneal, já na maioria das mulheres, predomina a gordura armazenada no tecido adiposo subcutâneo (GRUNDY et al., 2013). Mas, os mecanismos que regem a distribuição da gordura corporal são complexos e mal compreendidos (KARPE; PINNICK, 2014). A taxa de lipólise é baixa na região do tecido subcutâneo femoral / glúteo, intermediária na região abdominal subcutânea e alta na região visceral (ou seja, omental) (ARNER, 1995).

Quando as células do tecido adiposo subcutâneo ultrapassam o seu limite de armazenamento de lipídeos, fenômeno comumente chamado de “transbordamento lipídico”, as células adiposas se tornam hipertróficas e desreguladas, levando a secreção de adipocinas pró-inflamatórias (por exemplo, fator de necrose tumoral (FNT), Interleucina IL-6 e IL-1), reduzindo a secreção de citosinas anti-inflamatórias e adiponectina, podendo ser invadidos por macrófagos, e se tornando assim propenso a apoptose (MORELI et al., 2013). A falha na capacidade de armazenamento dos lipídios pelo tecido subcutâneo ocasiona a redistribuição desse excesso de lipídeos para locais ectópicos, como músculo esquelético, fígado, pescoço (GRUNDY,2015). Além, da disfunção do tecido adiposo subcutâneo, acontece também lipotoxicidade nesses tecidos adiposos ectópicos (SMITH; HAMMARTEDT,2010).

A gordura do pescoço e a gordura subcutânea na parte superior do corpo, particularmente em indivíduos obesos, seria responsável por maior de liberação de ácidos graxos livres do que o tecido adiposo visceral (NIELSEN et al.,2004). Altos níveis de ácidos graxos livres no plasma podem contribuir para o desenvolvimento da síndrome metabólica, visto que concentrações mais elevadas desses ácidos estão associadas com a

resistência à insulina, produção hepática de lipoproteína de muita baixa densidade e a disfunção endotelial (STABE et al., 2013; PREIS et al., 2010; GREENHILL, 2010; SANTOSA; JENSEN, 2008).

2.6. Circunferência do pescoço e alterações de saúde

Um dos primeiros estudos que examinou a associação entre CP e os fatores de risco cardiometabólicos utilizou dados do *Framingham Heart Study*. Esse estudo mostrou que o aumento da CP esteve associado a uma maior pressão arterial sistólica e diastólica, maiores níveis de triglicerídeos, de glicose plasmática em jejum e de insulina, mesmo após o ajuste para o tecido adiposo visceral, medido por tomografia computadorizada e pelo IMC, sugerindo assim, que a CP é uma medida de risco cardiometabólico (PREIS et al., 2010).

Outros estudos realizados com populações orientais, especialmente entre os chineses, avaliaram a relação entre a circunferência do pescoço e os fatores de risco para as doenças cardiovasculares (YANG et al., 2010a; ZHOU et al., 2013; LIANG et al., 2014). No Beijing Community Diabetes Study, uma coorte chinesa, a maior circunferência do pescoço esteve positivamente relacionada com o aumento do IMC, da circunferência da cintura e síndrome metabólica em indivíduos com diabetes tipo 2 de ambos os sexos (YANG et al., 2010a). A maior CP foi positivamente correlacionada com fatores de risco cardiometabólicos como a pressão arterial sistólica e diastólica, a glicemia em jejum, os níveis de triglicerídeos, o colesterol total e o LDL-colesterol e negativamente correlacionado com HDL-colesterol em ambos os sexos entre chineses com faixa etária entre 20 e 85 anos (ZHOU et al., 2013). No estudo denominado “*Cardiometabolic Risk in Chinese*”, realizado em uma população de adultos chineses aparentemente saudáveis, foram encontradas associações positivas e independentes entre a maior CP e maiores níveis plasmáticos de colesterol total, ácido úrico e pressão arterial diastólica após ajuste para idade, sexo, IMC, CC e CQ, sugerindo que a CP poderia identificar aqueles indivíduos com alto risco de doença cardiovascular e diabetes (LIANG et al., 2014).

Estudo realizado em Atenas na Grécia sugeriu que a circunferência do pescoço é um poderoso indicador da dislipidemia aterogênica independentemente do IMC e da circunferência da cintura. A CP foi mais fortemente associada ao aumento dos níveis de

triglicéridos séricos e diminuição dos níveis de HDL-colesterol em comparação com o IMC e circunferência da cintura em homens e mulheres (VALLIANOU et al., 2013).

Além da associação da CP com os componentes isolados da síndrome metabólica, também já foi observado a associação da CP elevada com a síndrome metabólica. Um estudo transversal realizado na China com idosos com mais de 65 anos mostrou que idosos no quartil mais elevado de circunferência do pescoço apresentaram maior chance de síndrome metabólica em comparação com os do quartil mais baixo de CP em ambos os sexos. Além disso, observou-se que a CP era mais fortemente associada à síndrome metabólica do que a CC (YAN et al., 2014).

Estudo realizado no Brasil também apontou que o aumento da CP foi positivamente associado com a síndrome metabólica (SM) e resistência à insulina (STABE et al., 2013). Uma análise seccional com a inclusão de 8.726 participantes da linha de base do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), mostrou associação entre a circunferência do pescoço com os fatores de risco cardiometabólicos isolados, com ajuste pela idade, tabagismo, consumo de álcool, IMC e CC (BAENA et al., 2016a).

A associação entre a maior CP e a ocorrência de diabetes foi apontada em estudo realizado em 350 diabéticos tipo 2 e 350 não-diabéticos com idade superior a 30 anos, no qual relatou um aumento significativo na circunferência do pescoço em diabéticos em comparação com os não diabéticos (ASWATHAPPA et al., 2013). A associação independente entre a maior CP e diabetes também já foi descrita em adultos ucranianos com idade superior a 44 anos em uma análise seccional (KHALANGOT et al., 2016). Da mesma forma, uma análise seccional da linha de base do *San Juan Overweight Adults Longitudinal Study* (SOALS) mostrou que o aumento da CP foi associado ao pré-diabetes (JOSHIPURA et al., 2016). Além disso, estudo de coorte prospectivo realizado em adultos coreanos verificou-se que, o quartil mais alto da circunferência do pescoço foi associado maior risco de desenvolvimento de DM em homens e mulheres, mesmo após ajuste por fatores de confusão (CHO et al., 2015).

É importante ressaltar que estudos pioneiros apontaram a associação da maior CP com a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) (KAWAGUCHI et al., 2011). A SAOS coexiste com a doença cardiovascular, podendo estar envolvida no seu início e progressão (CHAN; WILCOX, 2010). A obstrução das vias aéreas superiores durante o sono leva a alterações do fluxo oronasal e aumenta esforço respiratório, ocasionando hipoxemia e hipercapnia no indivíduo. Em consequência dessas ações, o sistema nervoso

simpático é ativado elevando a frequência cardíaca, a resistência vascular e a pressão arterial, além disso, há o desenvolvimento da hipertensão pulmonar transitória (CAMPOSTRINI; PRADO; PRADO, 2014).

Dessa forma, observa-se que a CP apresenta vantagens em relação à outras medidas antropométricas de adiposidade corporal e parece estar independentemente associada à DCV e outras doenças crônicas não transmissíveis.

3. JUSTIFICATIVA

O grande norteador das discussões acerca das DCV reside na prevenção dessas doenças (XAVIER et al., 2013). A utilização de escores de predição de risco, destacando-se entre eles o *Framingham Global Risk Score* que prevê o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em 10 anos, tem grande contribuição na identificação de indivíduos sob maior risco de doença cardiovascular (D'AGOSTINO et al., 2013).

O sobrepeso e a obesidade são fortes entraves para o controle das doenças cardiovasculares, posto que contribuem fortemente para o risco cardiovascular (PITANGA, 2011). Além disso, as evidências sugerem que a relação entre a adiposidade e o risco cardiometabólico varia em função da localização do acúmulo de tecido adiposo (HILL; SOLT; FOSTER, 2018). Por isso diferentes indicadores antropométricos têm sido utilizados para investigar a associação entre adiposidade e doenças cardiometabólicas, principalmente os que indicam obesidade central, como a circunferência da cintura, a relação cintura-estatura, por serem medidas de mais fácil obtenção (AL-ODAT et al., 2012; ASHWELL; GUNN; GIBSON, 2012; GHARIPOUR et al., 2013)

A circunferência do pescoço (CP) é uma estimativa da distribuição de gordura subcutânea na parte superior do corpo, e surgiu como alternativa a outras medidas antropométricas por vantagens como ser fácil de ser realizada, simples e de baixo custo, além de não apresentar variações em sua magnitude ao longo do dia, podendo ser utilizada na prática clínica e em estudos epidemiológicos (VARQUES et al., 2010; HOEBEL; MALAN; RIDDER, 2012; KUMAR et al., 2014).

A gordura do pescoço é considerada um depósito de gordura que confere risco cardiovascular adicional, além daquele conferido pela gordura abdominal visceral (PREIS et al., 2010; LI et al., 2014). Ademais, acredita-se que a região superior do corpo é responsável por uma maior liberação de ácidos graxos livres sistêmicos do que a região visceral, principalmente em indivíduos obesos (NIELSEN et al., 2004).

Baseado nessas evidências, no fato de que as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e que identificamos apenas um estudo que investigou a relação entre a CP e a predição de risco de doença arterial coronariana em 10 anos estimado pelo *Framingham Coronary Artery Disease Risk Score* (KOPPAD; KAULGUD; ARUN, 2017), esta dissertação teve como objetivo investigar a associação entre a CP e o risco de desenvolver um evento cardiovascular em 10 anos, estimado pelo *Framingham Global Risk Score*.

4. HIPÓTESE

O aumento da circunferência do pescoço está associado ao aumento do risco cardiovascular em 10 anos, independentemente de outras medidas de adiposidade e essa associação poder diferir entre homens e mulheres.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo Geral

Verificar a associação entre a circunferência do pescoço e o risco cardiovascular em 10 anos em homens e mulheres participantes da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

5.2. Objetivos Específicos

- Descrever a população de estudo;

- Verificar a associação entre a circunferência do pescoço e o risco cardiovascular em 10 anos em homens e mulheres após ajustes por características sociodemográficas, de saúde e medidas antropométricas.

- Verificar a associação entre a circunferência do pescoço estratificada em quartil e o risco cardiovascular em 10 anos em homens e mulheres após ajustes por características sociodemográficas, de saúde e medidas antropométricas.

6. MÉTODOS

6.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal a ser conduzido a partir dos dados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) realizada entre agosto de 2008 e dezembro de 2010.

6.2. População do ELSA e cálculo amostral da coorte

O ELSA-Brasil foi concebido por grupos de pesquisa com experiência no campo da epidemiologia das doenças crônicas no Brasil, em resposta a Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq 02/05 que reconhecia a importância desse conjunto de doenças no país (BRASIL, 2009). O ELSA-Brasil tem como principais objetivos investigar a incidência e a progressão de doenças cardiovasculares e do diabetes, bem como os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e a suas complicações, buscando compor um modelo causal que contemple suas inter-relações (AQUINO et al., 2012).

Trata-se de uma coorte multicêntrica constituída por 15.105 servidores públicos, ativos ou aposentados, com idade entre 35 a 74 anos de instituições de ensino superior e pesquisa de seis cidades brasileiras: Belo Horizonte, São Paulo, Rio de Janeiro, Vitória, Salvador e Porto Alegre. Foram considerados critérios de exclusão para participação no ELSA-Brasil: (i) mulheres grávidas (ou em período de até quatro meses após o parto); (ii) aqueles que apresentavam dificuldade cognitiva ou de comunicação grave que impediria a realização da entrevista; (iii) aqueles que tinham intenção de deixar o emprego em um futuro próximo e (iv) aposentados que residiam em cidade localizada fora da região metropolitana das sedes do projeto (AQUINO et al., 2012; SCHMIDT et al., 2013).

Para o cálculo do tamanho da coorte do estudo, foram realizadas estimativas levando em consideração a incidência dos dois desfechos principais do estudo: (i) diabetes do tipo II e (ii) infarto agudo do miocárdio. Como essas incidências para a população brasileira não são conhecidas, o cálculo amostral foi estimado de modo conservador por meio da incidência cumulativa em 3 anos de 1,4%. Considerou-se uma probabilidade de erro alfa de 5%, um poder estatístico de 80%, uma prevalência de

exposição de 20% e um risco relativo de 2,0. Dessa forma, o tamanho da amostra foi estimado em 6.400 participantes. Como se esperava poder apresentar separadamente resultados para homens e mulheres, e considerando algumas perdas no acompanhamento da coorte, optou-se por recrutar 15.000 indivíduos, sendo que ao final da linha de base do estudo em 2010 foi alcançado o número total de 15.105 voluntários membros da coorte (AQUINO et al., 2012; SCHMIDT et al., 2013). Com finalidade de uma melhor distribuição, foram definidas metas de recrutamento por sexo (50% de cada), idade (15% de participantes na faixa etária de 35-44, 30% na faixa etária de 45-54, 40% de 55-64 e 15% de 65-74 anos) e categoria ocupacional (35% do nível de apoio, com ensino fundamental incompleto; 35% do nível médio e 30% do nível superior/docente) (AQUINO et al., 2013b).

6.2.1. População do presente estudo

Para a presente análise, do total de 15.105 participantes da linha de base do ELSA-Brasil, foram excluídos indivíduos com relato de doença DCV (infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e cirurgia cardíaca de revascularização) (n=738), informações faltantes para DCV (n=26), para a CP (n=11), para o FGRS (n=28) e para covariáveis (n=382). Ao final, a amostra analítica incluiu 13.920 indivíduos.

6.3. Aspectos éticos

O ELSA-Brasil foi submetido e aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde (CONEP) e por todos os Comitês de Ética das seis instituições envolvidas (ANEXO A). O protocolo de pesquisa ELSA-Brasil atendeu à Resolução 196/96^a e a outras complementares – a Resolução CNS 346/05 Projetos multicêntricos e a Resolução CNS 347/05 Armazenamento de materiais biológicos (AQUINO et al., 2013a).

Os participantes foram identificados por meio de um código numérico com acesso restrito, o que garantiu a confidencialidade dos dados, além disso, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B) em duas vias, no qual

concordavam com o uso das informações e armazenamento de amostras biológicas (AQUINO et al., 2013a).

6.4. Controle de qualidade do estudo

As atividades de Garantia e Controle de Qualidade são ações efetuadas durante o planejamento, a coleta e processamento dos dados para monitorar qualidade e quantificar confiabilidade dos dados. Essas tarefas foram realizadas na fase inicial e ao longo do seguimento da coleta (SCHMIDT et al., 2013).

Toda a equipe de pesquisa, constituída por supervisores, entrevistadores passaram por um rigoroso treinamento para garantir a padronização do estudo. Os entrevistadores e profissionais de saúde responsáveis pelos exames clínicos e laboratoriais receberam um treinamento com duração de 40 horas e foram certificados antes da coleta dos dados e recertificados durante todo o processo de coleta. Os exames foram realizados segundo protocolos detalhados nos manuais de operação do ELSA-Brasil (SCHMIDT et al., 2013). Concluído o treinamento da equipe, foram realizados estudos-piloto em série e com complexidades crescentes em populações semelhantes à do estudo. Adequações necessárias foram realizadas após os estudos pilotos antes do início efetivo da coleta de dados (SCHMIDT et al., 2013).

Durante a coleta de dados, periodicamente, eram realizadas reuniões entre os coordenadores e supervisores para discutir o andamento e garantir a padronização dos procedimentos. Para isso, supervisores observaram sistematicamente técnicas usando *checklists* previamente preparados, partes das entrevistas foram gravadas com autorização do participante e entrevistadores experientes de outros centros as revisaram, medidas e exames foram duplicados em sub amostras e sua confiabilidade foi avaliada através da concordância inter e intra-aferidor (SCHMIDT et al., 2013).

6.5. Coleta e processamento de dados

A coleta de dados foi dividida em duas fases. Na primeira, o participante respondeu uma entrevista no local de trabalho com duração aproximada de uma hora e meia. Na segunda fase, foram realizadas entrevistas e exames complementares com

duração de cinco a seis horas, ambos conduzidos nos Centros de Investigação em cada uma das cidades participantes do estudo (BENSENOR et al., 2013).

Os dados foram coletados por meio de entrevista face a face, aferição de medidas e exames realizados por profissionais treinados e certificados. Os questionários do ELSA-Brasil abrangem dados sociodemográficos, história familiar de doenças, história médica pregressa e ocupacional, hábitos de vida relacionados à saúde, vizinhança, fatores psicossociais, entre outros (CHOR et al., 2013).

Dentre os exames realizados nos centros de investigação, citam-se as medidas antropométricas, medida da pressão arterial, dentre outros (MILL et al., 2013). Foram realizados, ainda, exames bioquímicos, como hemograma, glicemia, colesterol total e fracionado, triglicérides. Vale ressaltar que a coleta de sangue foi, realizada após 12 horas de jejum de acordo com os procedimentos padronizados para coleta e processamento de amostras (FEDELI et al., 2013). A leitura de todas as análises bioquímicas foi estimada em um único Centro de Investigação (AQUINO et al 2012; MILL et al 2013). Medidas como pressão arterial, peso, altura e circunferência da cintura também utilizaram técnicas padronizadas e foram obtidas em jejum (FEDELI et al., 2013).

A entrada dos dados foi realizada por meio de um sistema baseado na Web sobre a plataforma Java com *software* de livre acesso arquivados em um servidor localizado no centro de dados do ELSA-Brasil. Após a digitação dos dados, realizada por pares de digitadores certificados, ocorreu a limpeza do banco com correção das variáveis que extrapolavam as medidas tomadas como limite e inclusão de valores faltantes (DUNCAN et al., 2013).

6.6. Variáveis do estudo

6.6.1. Variável resposta

A variável resposta foi o risco de doença cardiovascular (DCV) em 10 anos estimado pelo *Framingham Global Risk Score*, que indica a probabilidade de desenvolver, em 10 anos, pelo menos um dos seguintes eventos: (i) doença arterial coronariana (morte por doença coronária, infarto do miocárdio, insuficiência coronariana e angina); (ii) eventos cerebrovasculares (acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico e ataque isquêmico transitório); (iii) doença arterial periférica (claudicação intermitente) e (vi) insuficiência cardíaca (D'AGOSTINO et al., 2008).

O *Framingham Global Risk Score* é específico por sexo e considera na sua composição as seguintes variáveis: idade (anos), colesterol total sérico (mg/dL), HDL-colesterol (mg/dL), pressão arterial sistólica (mmHg), diabetes (não/sim), hábito de fumar (não/sim) e uso de drogas anti-hipertensivas (não/sim) (D'AGOSTINO et al., 2008) (Tabela 1).

Tabela 1: Escore de pontuação de risco cardiovascular (*Framingham Global Risk Score*) em 10 anos para mulheres e homens.

| Mulheres | | | | | | | |
|-----------------|---------------------|--------------|------------------------------|------------------------|--------------------|-------------|-----------------|
| <i>Pontos</i> | <i>Idade (anos)</i> | <i>HDL-c</i> | <i>Colesterol Total (CT)</i> | <i>PAS Não tratada</i> | <i>PAS Tratada</i> | <i>Fumo</i> | <i>Diabetes</i> |
| -3 | | | | <120 | | | |
| -2 | | 60+ | | | | | |
| -1 | | 50-59 | | | <120 | | |
| 0 | 30-34 | 45-49 | <160 | 120-129 | | Não | Não |
| 1 | | 35-44 | 160-199 | 130-139 | | | |
| 2 | 35-39 | <35 | | 140-149 | 120-129 | | |
| 3 | | | 200-239 | | 130-139 | Sim | |
| 4 | 40-44 | | 240-279 | 150-159 | | | Sim |
| 5 | 45-49 | | 280+ | 160+ | 140-149 | | |
| 6 | | | | | 150-159 | | |
| 7 | 50-54 | | | | 160+ | | |
| 8 | 55-59 | | | | | | |
| 9 | 60-64 | | | | | | |
| 10 | 65-69 | | | | | | |
| 11 | 70-74 | | | | | | |
| 12 | 75+ | | | | | | |

| Homens | | | | | | | |
|---------------|---------------------|--------------|------------------------------|------------------------|--------------------|-------------|-----------------|
| <i>Pontos</i> | <i>Idade (anos)</i> | <i>HDL-c</i> | <i>Colesterol Total (CT)</i> | <i>PAS Não tratada</i> | <i>PAS Tratada</i> | <i>Fumo</i> | <i>Diabetes</i> |
| -2 | | 60+ | | <120 | | | |
| -1 | | 50-59 | | | | | |
| 0 | 30-34 | 45-49 | <160 | 120-129 | <120 | Não | Não |
| 1 | | 35-44 | 160-199 | 130-139 | | | |
| 2 | 35-39 | <35 | 200-239 | 140-159 | 120-129 | | |
| 3 | | | 240-279 | 160+ | 130-139 | | Sim |
| 4 | | | 280+ | | 140-159 | Sim | |
| 5 | 40-44 | | | | 160+ | | |
| 6 | 45-49 | | | | | | |
| 7 | | | | | | | |
| 8 | 50-54 | | | | | | |
| 9 | | | | | | | |
| 10 | 55-59 | | | | | | |
| 11 | 60-64 | | | | | | |
| 12 | 65-69 | | | | | | |
| 13 | | | | | | | |
| 14 | 70-74 | | | | | | |
| 15 | 75+ | | | | | | |

Fonte: Adaptação D'Agostino et al., 2008.

Para obter o escore foi realizada a soma da pontuação recebida para cada uma das variáveis que, posteriormente, foi convertido em porcentagem de risco cardiovascular em 10 anos.

6.6.1.1. Componentes do Escore de Risco

A dosagem de colesterol total foi realizada pelo método colesterol oxidase (enzimático calorímetro) e o HDL-colesterol pelo método calorimétrico homogêneo sem precipitação. Nas duas análises, o equipamento utilizado foi o ADVIA 1200 Siemens®.

A pressão arterial foi mensurada utilizando esfigmomanometro oscilométrico automático (Omron HEM 705CP) após um descanso de cinco minutos em posição sentada e em sala com temperatura controlada (20-24°C). Foi utilizada a média das duas últimas das três aferições realizadas com intervalo de um minuto entre as medidas (MILL et al., 2013). A hipertensão arterial foi definida como uso de medicamentos para tratar a hipertensão ou uma pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou uma pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg.

A classificação do diabetes foi realizada por meio da avaliação da glicemia e de informações autorreferidas. Um participante foi considerado com diagnóstico prévio de diabetes se respondesse “Sim” para as perguntas: “Alguma vez um médico lhe informou que o (a) senhor(a) tem diabetes?” ou “Algum(ns) dos medicamentos que o(a) Sr(a) tomou durante as últimas duas semanas foi para diabetes (açúcar alto no sangue e/ou presente na urina)?”. Aqueles participantes sem o diagnóstico prévio da doença foram classificados com diabetes se a glicemia de jejum obtivesse o valor ≥ 126 mg/dL, ou após duas horas de ingestão de solução padronizada de glicose níveis ≥ 200 mg/dL ou hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (ADA,2013).

Indivíduos que relataram terem fumado pelo menos 100 cigarros (cinco maços de cigarro) durante a sua vida e que ainda continuavam fumando no momento da entrevista foram considerados fumantes, já aqueles que relataram terem fumado pelo menos 100 cigarros ao longo da vida, mas não fumavam no momento da entrevista foram classificados como ex-fumantes e agregados à categoria de não fumantes. Foram utilizadas as seguintes perguntas para definir o status de tabagista: “O(a) senhor(a) é ou já foi fumante, ou seja, já fumou pelo menos 100 cigarros (cinco maços de cigarros) ao longo da vida?; o(a) senhor(a) fuma cigarros atualmente?”

O uso de medicamentos foi obtido por meio de entrevista, tendo sido solicitado aos participantes que levassem caixas de medicamentos em uso e receitas. Os medicamentos foram classificados segundo critérios da *Anatomical Therapeutic Chemical*.

A estratificação do escore para avaliar o perfil de risco de DVC no período de 10 anos foi classificada em risco baixo: < 6%, intermediário: $\geq 6\%$ e $\leq 20\%$ e alto: > 20% (D'AGOSTINO et al., 2008).

6.6.2. Variável explicativa

A variável explicativa do presente estudo foi a circunferência do pescoço, mensurada com uma fita inelástica em milímetros imediatamente acima da cartilagem cricóide e perpendicular ao eixo longo do pescoço com o participante em uma posição sentada.

6.6.3. Covariáveis

As covariáveis incluídas foram obtidas por meio de questionários, exames clínicos e laboratoriais padronizados. Foram agrupados em:

Características sociodemográficas:

- *Idade*: idade em faixa etária (35-44, 45-54, 55-64, 65-74) mensurada em anos na descrição da população e como variável contínua nos modelos de regressão
- *Sexo*: feminino e masculino
- *Escolaridade atual*, obtida por meio da pergunta “Qual o seu grau de instrução?”, classificada em: ensino superior completo (>15 anos), ensino médio completo (11-14 anos), ensino fundamental completo (8-10 anos) e ensino fundamental incompleto (0-7 anos).
- *Raça ou cor autodeclarada*: obtida pela pergunta “O Censo Brasileiro (IBGE) usa os termos ‘preta’, ‘parda’, ‘branca’, ‘amarela’ e ‘indígena’ para classificar a cor ou raça das pessoas. Se o(a) Sr(a) tivesse que responder ao Censo do IBGE hoje, como se classificaria a respeito de sua cor ou raça? ”, sendo categorizada em branca, parda, preta, amarela e indígena.

Comportamentos relacionados à saúde

- *Atividade física no lazer*: obtida do domínio relativo ao lazer na versão longa do *International Physical Activity Questionnaire-IPAQ* (IPAQ, 2005) e categorizada a partir da soma do tempo em cada tipo de atividade ponderando pela intensidade da mesma. (Forte: ≥ 3000 MET-min/semana, moderada: 600-3000 MET-min/semana, fraca: < 600 MET-min/semana).

- *Consumo de bebidas alcólicas*: foi investigado por meio do consumo de cerveja, chope, vinho, uísque, cachaça ou outros destilados como, licores, batidas ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica. Em seguida, obteve-se a quantidade e a frequência do consumo de cada tipo de bebida alcóolica que foram transformados em quantidade de álcool puro ingerido por semana em gramas. O consumo excessivo definido como $> 210g$ para homens e $> 140g$ para mulheres e qualquer consumo abaixo desses valores foi considerado como moderado.

Medida Antropométrica

- *Índice de Massa Corporal (IMC)*: obtido pela relação do peso/altura² (Kg/m²). Essa medida foi realizada com o participante descalço, em jejum e trajando uniforme padrão sobre as roupas íntimas. O peso corporal foi aferido por uma balança eletrônica (Toledo®, Modelo 2096PP) com capacidade de 200 Kg e precisão de 50 g. A altura foi medida por estadiômetro de parede (Seca®, Hamburgo, BRD) com precisão de 1 mm e afixado a parede sem rodapé. O participante estava em posição supina, descalço, encostando a cabeça, nádegas e calcanhares na parede e com o olhar fixo no plano horizontal. A estatura era verificada no período inspiratório do ciclo respiratório (LOHMAN et al., 1998; CDC, 2004, BENSONOR et al., 2013). O IMC foi categorizado em: IMC $< 24,9$ Kg/m²: sem excesso de peso, IMC ≥ 25 a $29,9$ Kg/m²: sobrepeso e IMC ≥ 30 Kg/m²: obesidade.

- *Circunferência da cintura (CC)*: foi medida no ponto médio entre a borda inferior do arco costal e a crista ilíaca na linha axilar média (WHO, 2000) com trena antropométrica de 200 cm (Cescorf) (LOHMAN et al., 1998; CDC, 2004; BENSONOR et al., 2013). O ponto de corte da circunferência da cintura considerado inadequado foi de ≥ 88 cm para as mulheres e ≥ 102 cm para os homens que é considerado risco muito aumentado de desenvolver doenças relacionadas a obesidade (WHO, 2000). IMC e circunferência da cintura foram utilizadas como variáveis categóricas para descrever a população de estudo e como variáveis contínuas nos modelos de regressão.

Por fim foram utilizadas informações sobre o uso de medicamentos hipolipemiantes (não, sim) e, anticoncepcional ou reposição hormonal (não, sim) foram obtidas com base nos autorrelatos dos sujeitos e verificação de prescrições médicas e caixas de medicamentos no dia da entrevista.

6.7. Análise estatística

Descrição das características da população do estudo e dos componentes do FGRS foram realizadas por meio de frequências absolutas e relativas (variáveis categóricas) e médias e desvio padrão ($\pm DP$) ou medianas (1º e 3º quartis) (variáveis contínuas). Foram utilizados teste de Qui-quadrado de Pearson para comparação de frequências, teste t de Student para comparação de médias e teste de Kruskal-Wallis para comparação de medianas. Realizou-se análise de variância ANOVA (one way) para estimar diferenças nas médias da CP e as categorias de risco do risco de DCV em 10 anos (risco baixo $<6\%$, intermediário $\geq 6\%$ e $\leq 20\%$ e alto $>20\%$) foi utilizado o teste post-hoc de Bonferroni. O nível de significância adotado foi $< 0,05$.

A magnitude da associação entre a circunferência do pescoço e o risco DCV em 10 anos foi estimada por meio de Modelos Lineares Generalizados (MLG). O MLG é uma classe de modelos de regressão que generalizam o modelo linear com erros normais. A distribuição gama é adequada para modelar dados positivos e contínuos que apresentam assimetria a esquerda, como é o caso da variável resposta. Quando a função logarítmica é utilizada, o modelo resultante é um modelo de efeitos multiplicativos para a média, assim, o exponencial do coeficiente de regressão (β) representa a razão de médias aritméticas (RMA) ajustada pelas demais variáveis explicativas. A principal vantagem do modelo de regressão gama com ligação logarítmica é sua interpretação em termos de média aritmética, em contraponto com o modelo de regressão linear com resposta log-transformada, em que a interpretação é feita na média geométrica (Mc-CULLAGH; NELDER, 1989).

Foram construídos 5 modelos. Inicialmente foi estimada a média aritmética bruta da associação entre a circunferência do pescoço (contínua) e o risco de DCV em 10 anos (Modelo 0) e em seguida realizados ajustes sequenciais por potenciais fatores de confusão: idade, raça/cor da pele e escolaridade atual (Modelo 1); atividade física e consumo de bebidas alcólicas (Modelo 2); IMC (Modelo 3); circunferência da cintura

(Modelo 4) e por fim foi acrescido uso de medicamentos hipolipemiantes (Modelo 5). Adicionalmente a magnitude da associação entre a circunferência do pescoço e o risco cardiovascular em 10 anos foi estimado utilizando a circunferência do pescoço categorizada em quartis, realizando a mesma sequência de ajustes. Todas as análises foram estratificadas por sexo por causa da distribuição de gordura diferenciada entre os sexos (LI et al., 2014) e pelo fato de que a ocorrência das DCV e de seus fatores de risco na idade adulta se diferenciam segundo o sexo também (KIM; REAVEN, 2013).

Análises de sensibilidade foram realizadas com a exclusão de participantes com uso de corticoide, e mulheres em uso de anticoncepcional ou em reposição hormonal. As análises foram realizadas no Stata versão 13 (Stata Corporation, College Station, EUA).

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão são apresentados no formato de artigo científico.

Artigo: Circunferência do pescoço e risco cardiovascular em 10 anos na linha de base do ELSA-Brasil: diferenciais de sexo.

[Artigo submetido aos Arquivos Brasileiros de Cardiologia]

RESUMO:

Fundamento: A circunferência do pescoço (CP) é uma medida indireta do tecido adiposo subcutâneo da parte superior do corpo que tem sido considerada um preditor independente de doenças cardiometabólicas.

Objetivos: Verificar a associação entre a circunferência do pescoço (CP) e o risco cardiovascular em dez anos (risco DCV em 10 anos) em homens e mulheres separadamente.

Métodos: Análise seccional com inclusão de 13.920 participantes da linha de base do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) (2008-2010). A associação entre a CP (utilizada como variável contínua e agregada em quartis) e o risco de DCV em 10 anos, estimado pelo Framingham Global Risk Score foi investigada por meio de Modelos Lineares Generalizados (MLG) após ajustes por características sociodemográficas, comportamentos em saúde, índice de massa corporal e circunferência da cintura.

Resultados: A média da CP foi de 39,5 cm (DP± 3,6) nos homens e 34,0 cm (DP±2,9) nas mulheres. Após todos os ajustes, o aumento de 1 cm na CP foi associado ao incremento de 3% (IC95%:1,02-1,03) e 5% (IC95%: 1,04-1,06) na média aritmética do risco de DCV em homens e mulheres, respectivamente. Homens e mulheres no último quartil da CP apresentaram um incremento de 18% (IC95% 1,13-1,24) e 35% (IC95% 1,28-1,43), respectivamente, na média aritmética do risco de DCV, após ajustes.

Conclusões: Verificamos associação positiva e independente da CP e o risco de DCV em 10 anos. Nossos resultados sugerem que a CP pode contribuir para a predição de risco cardiovascular além daquele observado pelas medidas antropométricas clássicas.

ABSTRACT:

Background: The neck circumference (NC) is an index for the distribution of upper body subcutaneous adipose tissue, and has been proposed as an independent predictor for cardio-metabolic diseases.

Aim: To investigate the sex-specific associations between the NC and an increased of the 10-year cardiovascular disease (CVD) risk predicted by the Framingham Global Risk Score.

Methods: Cross-sectional analysis with 13.920 participants from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) baseline (2008-2010). The generalized linear model (GLM) was used to estimate the association of the NC with the 10-year CVD risk, the magnitude of the association was estimated by the ratios of arithmetic means (RAM).

Results: After adjustment for sociodemographic variables, health-risk behaviors, BMI and WC, the increase of 1 centimeter in the NC was associated with an increment of 3% (CI95%: 1.02-1.03) and of 5% (CI95%: 1.04-1.06) in the arithmetic mean of the 10-year CVD risk of men and women respectively. Men and women in the higher quartile of the NC showed an increment of 18% (CI95% 1.13-1.24) and 35% (CI95% 1.28-1.43), respectively, in the arithmetic mean of the 10-year CVD risk, after adjusts.

Conclusion: NC was positively and independently associated with the increased of the 10-year CDV risk. These results suggested that NC could contribute to the CDV risk prediction besides the traditional adiposity measures.

INTRODUÇÃO

Evidências apontam que a localização do tecido adiposo importa na determinação do risco à saúde¹. Sabe-se que a adiposidade localizada na parte superior do corpo está mais fortemente associada à doença cardiovascular (DCV), resistência à insulina e diabetes tipo 2 do que a adiposidade localizada na parte inferior do corpo². Adicionalmente, evidências indicam que a gordura visceral abdominal está associada, independentemente de outras medidas de adiposidade, ao risco cardiometabólico aumentado³, sendo tal associação mais forte do que a observada com a gordura subcutânea abdominal⁴.

Entretanto, a presença do tecido adiposo visceral abdominal não explica toda a variação nos modelos de risco cardiometabólico, sugerindo que depósitos de gordura em outras localidades possam ser relevantes⁵. Tem crescido o interesse no estudo do risco metabólico associado a gordura subcutânea da parte superior do corpo, especificamente da região do pescoço⁶.

A circunferência do pescoço (CP), uma medida antropométrica simples e prática, é considerada um indicador indireto do acúmulo do tecido adiposo subcutâneo na parte superior do corpo⁷. Sugere-se que a CP representa um risco cardiometabólico adicional, independente de outras medidas de adiposidade⁵. Resultados de análises seccionais mostraram que a CP esteve positivamente associada à síndrome metabólica⁸, hiperinsulinemia⁹, pressão arterial elevada¹⁰ e um conjunto de fatores de risco cardiometabólicos¹¹, após considerar a adiposidade corporal global e abdominal. Resultados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) também confirmaram associação positiva entre a CP e fatores de risco cardiometabólicos¹². Por esta razão, uma CP aumentada tem sido considerada um fator de risco cardiovascular¹³ e proposta como medida adicional não invasiva de predição de risco cardiovascular¹⁴.

O Framingham Global Risk Score (FGRS) tem por objetivo prever o risco de DCV em 10 anos¹⁵, é utilizado para identificar indivíduos sob maior risco de DCV e orientar a prática clínica¹⁶. Considerando que a CP já se mostrou mais fortemente associada à síndrome metabólica em homens e mais fortemente associada com a hipertensão arterial em mulheres¹⁷, o presente estudo investigou se a CP está associada ao risco de DCV em 10 anos, estimado pelo FGRS, em homens e mulheres separadamente. A nossa hipótese é que quanto maior a CP, maior o risco de DCV em 10

anos e que essa associação será independente do IMC e da CC, com magnitude diferente entre homens e mulheres.

MÉTODOS

Trata-se de análise seccional utilizando dados da linha de base do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) (2008-2010). O ELSA-Brasil é uma coorte multicêntrica que incluiu 15.105 servidores públicos, ativos e aposentados, com idade entre 35 a 74 anos, de instituições de ensino e pesquisa localizados em seis capitais brasileiras (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória), que visa investigar os fatores associados ao desenvolvimento e a progressão das DCV e diabetes. Os dados foram obtidos por meio de entrevista face a face, aferição de medidas e exames realizados por profissionais treinados e certificados, utilizando instrumentos e procedimentos padronizados. O ELSA-Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições de ensino e pesquisa participantes, todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Detalhes sobre o desenho do estudo e perfil da coorte podem ser encontrados em publicações anteriores^{18,19}.

Para o propósito deste estudo foram excluídos indivíduos com relato de DCV (infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e cirurgia cardíaca de revascularização) (n=738), informações faltantes para DCV (n=26), para a CP (n=11), para o FGRS (n=28) e para covariáveis (n=382). Ao final, a amostra analítica incluiu 13.920 indivíduos.

Variável resposta

A variável resposta foi o risco DCV em 10 anos (contínua) mensurado pelo FGRS que estima o risco de desenvolver, em 10 anos, pelo menos um dos seguintes eventos: doença arterial coronariana, eventos cerebrovasculares, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca¹⁵. O escore é sexo específico e composto por: idade (em anos), tabagismo atual, colesterol total sérico, HDL-colesterol, pressão arterial sistólica, presença de diabetes e uso de drogas anti-hipertensivas¹⁵.

Indivíduos que relataram terem fumado pelo menos 100 cigarros ou cinco maços de cigarro na vida e que ainda fumavam foram considerados fumantes, os demais foram classificados como não fumantes. A pressão arterial foi mensurada com o dispositivo automático Omron® usando procedimentos padrões, sendo utilizada a média da segunda

e terceira medidas²⁰. Presença de diabetes foi definida pelo autorrelato de diagnóstico médico de diabetes ou de uso de medicamento para o tratamento do diabetes nas duas últimas semanas ou níveis de glicemia em jejum ≥ 7.0 mmol/L ou glicemia após duas horas de ingestão de solução padronizada de glicose ≥ 11.1 mmol/L ou hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$. A glicemia foi mensurada pelo método da hexoquinase (ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois). A HbA1c foi mensurada por cromatografia líquida (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California). O uso de medicamentos anti-hipertensivos e antidiabéticos foi obtido por meio do autorrelato e verificação de prescrições e embalagens de medicamentos. O colesterol total e HDL colesterol foram obtidos utilizando ADVIA 1200 Siemens®. Os parâmetros laboratoriais foram dosados em amostras de sangue após jejum médio de 12 horas (mínimo de 10 e máximo de 14 horas) processadas em um único laboratório²¹.

Variável explicativa

A circunferência do pescoço foi medida com uma fita inelástica (mm) posicionada acima da cartilagem cricoide e perpendicular ao eixo longo do pescoço, com o participante em posição sentada. Foi utilizada como variável contínua em centímetros e categorizada em quartis.

Covariáveis

As covariáveis incluíram as características sociodemográficas: idade em faixa etária (35-44, 45-54, 55-64, 65-74) na descrição da população e como variável contínua nos modelos de regressão; raça/cor da pele autodeclarada (branca, parda, preta, amarela e indígena) e escolaridade (superior completo, médio completo, fundamental completo e fundamental incompleto).

Incluíram-se também comportamentos relacionados à saúde. O consumo de semanal de álcool (não consome, consumo moderado, consumo excessivo) foi obtido por autorrelato de consumo semanal do número de doses e tipo de bebidas, transformados em gramas. O consumo excessivo foi definido como ≥ 210 g para homens e ≥ 140 g para mulheres e qualquer consumo abaixo desses valores foi considerado como moderado. Atividade física no lazer obtida usando a seção de tempo no lazer da versão longa do International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), categorizado a partir da soma do tempo em cada tipo de atividade ponderando pela intensidade da mesma (Forte: ≥ 3000

MET-min/semana, moderada: 600-3000 MET-min/semana, fraca: <600 MET-min/semana)²².

Outras medidas antropométricas consideradas na análise foram o índice de massa corporal (IMC) (kg/m²) descrito como variável categórica (sem excesso de peso: IMC<25; sobrepeso: ≥ 25 e <30; obesidade: ≥ 30); e a circunferência da cintura categorizada em adequada e inadequada (≥ 88 cm para as mulheres e ≥ 102 cm para os homens)²³. As duas medidas foram utilizadas como variáveis contínuas nos modelos de regressão. Essas aferições foram realizadas em jejum, utilizando procedimentos padronizados. A circunferência da cintura foi medida no ponto médio entre a borda inferior do arco costal e a crista ilíaca na linha axilar média²⁴.

Análise de dados

As características da população do estudo e dos componentes do FGRS foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas (variáveis categóricas) e médias e desvio padrão (DP) ou medianas (1º e 3º quartis) (variáveis contínuas). Foram utilizados teste de Qui-quadrado de Pearson para comparação de frequências, teste t de Student para comparação de médias e teste de Kruskal-Wallis para comparação de medianas. Realizou-se análise de variância ANOVA com teste pos-hoc de Bonferroni para estimar diferenças nas médias da CP segundo as categorias de risco do risco de DCV em 10 anos (risco baixo <6%, intermediário $\geq 6\%$ e $\leq 20\%$ e alto >20%). O nível de significância estatística adotado foi < 0,05.

A magnitude da associação entre a circunferência do pescoço e o risco de DCV em 10 anos foi estimado por meio de Modelos Lineares Generalizados (MLG), que são uma generalização do Modelo Linear Clássico, permitindo erros não-normais e função de ligação não identificada²⁵. Utilizou-se o MLG com distribuição gama e função de ligação logarítmica. Os resultados representam a razão de média aritmética (RMA) obtida pela exponenciação dos coeficientes da regressão.

Inicialmente foi estimada a associação bruta entre a circunferência do pescoço (contínua) e o risco de DCV em 10 anos (Modelo 0) e em seguida realizados ajustes por idade, raça/cor da pele e escolaridade atual (Modelo 1); atividade física e consumo de bebidas alcólicas (Modelo 2); IMC (Modelo 3) e por fim por circunferência da cintura (Modelo 4). Adicionalmente a magnitude da associação entre a circunferência do pescoço e o risco DVC em 10 anos foi estimado utilizando a circunferência do pescoço

categorizada em quartis, realizando a mesma sequência de ajustes. Todas as análises foram estratificadas por sexo.

Análises de sensibilidade foram realizadas com a exclusão de participantes em uso de hipolipemiantes, de corticoide, e de mulheres em uso de anticoncepcional ou reposição hormonal. O uso de medicamentos foi obtido com base em autorrelato e verificação de prescrições médicas e embalagens no dia da entrevista.

As análises foram realizadas no Stata versão 13 (Stata Corporation, College Station, EUA).

RESULTADOS

Entre 13.920 participantes, 55% eram mulheres e a idade média foi 51,7 anos (DP± 7,6). A maioria de homens e mulheres relatou raça/cor branca, nível superior de escolaridade. A prevalência de sobrepeso foi mais elevada em homens e a de obesidade, em mulheres. A circunferência da cintura inadequada foi mais frequente nas mulheres do que nos homens (44,3% vs 25,5%). A média da CP foi de 39,5 cm (DP± 3,6) nos homens e 34 cm (DP±2,9) nas mulheres (Tabela 1).

A descrição dos componentes do FGRS está apresentada na Tabela 2. A média da CP aumentou com o incremento do risco de DCV em 10 anos agrupado em categorias de risco (risco baixo <6%, intermediário ≥6% e ≤20% e alto >20%) em ambos os sexos (Figura 1).

Os resultados dos modelos de regressão com a variável circunferência do pescoço contínua são apresentados na Tabela 3. Em homens, observou-se que o aumento de um centímetro na CP foi associado ao incremento de 5% (IC 95%: 1,04-1,05) na média aritmética do risco DCV em 10 anos (Modelo 0). Essa associação se manteve estatisticamente significativa após todos os ajustes (RMA: 1,03; IC95%:1,02-1,03) (Modelo 4). Já entre as mulheres, o aumento de um centímetro da CP foi associado ao incremento de 11% na média aritmética do risco DCV em 10 anos (IC 95%: 1,10-1,12) (Modelo 0). Após todos os ajustes (Modelo 4), o incremento de um centímetro da CP foi associado ao aumento 5% (IC95%: 1,04 – 1,06) na média aritmética do risco DCV em 10 anos (Tabela 3).

Os resultados dos modelos de regressão utilizando a CP agrupada em quartis são apresentados na Tabela 4. Após todos os ajustes, observamos que comparados ao primeiro quartil todos os demais apresentaram aumento gradual na média aritmética no risco de DCV em 10 anos, que chegou a um incremento de 18% entre os que estavam no último

quartil (IC95%: 1,13-1,24) entre os homens e a 35% (IC95%: 1,28-1,43) entre as mulheres (Modelo 4).

As análises de sensibilidade com a exclusão de participantes em uso de hipolipemiantes, uso de corticoides, e de mulheres em uso de anticoncepcional ou em reposição hormonal não alteraram os resultados observados.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo apontam uma associação direta entre aumento da CP e o incremento na estimativa do risco de DCV em 10 anos, independentemente de potenciais fatores de confusão e de outras medidas de adiposidade corporal, especificamente o IMC e a CC, em participantes livres de doença cardiovascular. Resultados similares foram observados ao analisar a circunferência do pescoço agrupada em quartis, que apresentou a indicação de um gradiente dose-resposta, reforçando a associação observada. A magnitude das associações entre CP (contínua e em quartis) e o risco de DCV em 10 anos foram mais elevadas nas mulheres do que nos homens.

Nossos resultados identificaram associação direta entre a CP e o risco de DCV em 10 anos. Encontramos apenas um estudo que investigou a relação entre a CP e a predição de risco de doença arterial coronariana em 10 anos estimado pelo Framingham Coronary Artery Disease Risk Score. Esse estudo, que incluiu apenas 100 indivíduos livres de DCV, apontou correlação positiva entre o aumento da CP e do risco de doença arterial coronariana em 10 anos¹⁴. Todavia, estudos prévios apontaram associação positiva e independente entre a CP e o espessamento da camada média intimal (IMT)²⁶, medida de aterosclerose subclínica preditora de risco cardiovascular. Análise da linha de base do ELSA-Brasil também mostrou associação entre a CP e o IMT, mas não encontrou associação entre CP e calcificação da artéria coronariana, outra medida de aterosclerose subclínica^{27,28}.

Os resultados reportados no presente estudo sugerem um papel específico da adiposidade subcutânea da região do pescoço no risco de DCV em 10 anos. Os mecanismos pelos quais esse tecido pode contribuir para a ocorrência de desfechos CV ainda não estão estabelecidos²⁹. O tecido adiposo da região do pescoço é considerado como gordura ectópica¹, o que pode explicar parte do seu efeito sistêmico. A formação de depósitos ectópicos de tecido adiposo em vários órgãos, inclusive no tecido adiposo subcutâneo do pescoço, ocorre devido a deposição de triglicérides em células de tecidos não adiposos que normalmente contém pequenas quantidades de gorduras, e parece ser

particularmente relevante para o risco cardiovascular^{30,31}, especialmente a gordura ectópica pericárdica e do fígado³². A atividade disfuncional da gordura ectópica está associada ao estresse oxidativo, disfunção endotelial e liberação de citocinas pró-inflamatórias e redução da liberação das adiponectinas anti-inflamatórias, dando início à inflamação crônica e alteração do metabolismo lipídico³³ envolvido no processo aterosclerótico. Evidências suportam a associação entre a maior CP e os marcadores inflamatórios, notadamente fatores do complemento sérico C-3 e C-4, proteína C reativa, interleucina 6 e TNF-alfa³⁴, e marcadores de disfunção endotelial como a E-seletina9. Ademais, a gordura ectópica parece ser um componente fundamental que diferencia obesos metabolicamente saudáveis de obesos não metabolicamente saudáveis²⁶.

Adicionalmente, a maioria dos vasos sanguíneos, incluindo as artérias carótidas, está envolvida pelo tecido adiposo perivascular, que auxilia a regulação do tônus vascular e da função endotelial³⁵. À medida que esse tecido aumenta e se torna disfuncional, haveria uma ação pró-inflamatória direta nas artérias carótidas, o que poderia explicar o maior risco cardiovascular relacionado ao incremento da CP30. Vale ressaltar ainda que o aumento da CP é um fator de risco reconhecido para a apneia obstrutiva do sono, que por sua vez está associada com maior risco de DCV e diabetes tipo 2³⁶.

Nossos achados mostraram associações mais fortes entre a CP e o risco de DCV em 10 anos nas mulheres. Corroborando nossos resultados, uma análise do Framingham Heart Study identificou que a CP elevada estava mais fortemente associada à dislipidemia e hipertensão nas mulheres¹¹ e maior risco de desenvolver diabetes associado ao aumento da CP foi também observado nas mulheres³⁷. Por outro lado, a CP foi mais fortemente associada ao risco de doença arterial coronariana em 10 anos estimado pelo Framingham Coronary Artery Disease Risk Score nos homens do que nas mulheres¹⁴. Ausência de diferença de gênero nas magnitudes das associações entre CP e alterações cardiometabólicas também foi relatada¹⁰.

É possível que os padrões de acúmulo de gordura no pescoço³⁸, diferenças na distribuição da adiposidade subcutânea³⁹ e o metabolismo dos ácidos graxos livres¹¹ expliquem os diferenciais de sexo observados neste e em outros estudos. Em mulheres, há tendência ao maior acúmulo de tecido adiposo subcutâneo, enquanto nos homens, há maiores depósitos de gordura visceral⁴⁰. O tecido adiposo subcutâneo na parte superior do corpo libera mais ácidos graxos livres na circulação sistêmica do que o visceral⁴¹ e altos níveis desses no plasma contribuem para o aumento da resistência à insulina, da produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL- Very Low Density

Lipoprotein) e de triglicerídeos, além de induzir o estresse oxidativo e estar associado ao aumento da pressão arterial^{11,41}. Sabe-se também que o tecido adiposo cervical está distribuído em três compartimentos distintos (tecido adiposo cervical subcutâneo, tecido adiposo cervical posterior e tecido adiposo cervical perivertebral) que parecem influenciar de forma diferente o risco cardiovascular³⁸. As mulheres têm forte tendência a armazenar tecido adiposo no compartimento subcutâneo na região do pescoço, enquanto homens têm maior armazenamento nos outros compartimentos³⁰. Parece que o tecido adiposo dos compartimentos subcutâneo e cervical posterior está mais fortemente associado ao risco cardiometabólico, especialmente entre as mulheres³⁸.

O presente estudo possui pontos fortes como o tamanho da amostra, o rigor metodológico do estudo, possibilidade de ajustes por potenciais fatores de confusão e por fim, o fato de investigar a associação entre a CP e o risco de DCV em 10 anos, mensurado pelo FGRS, um escore reconhecidamente preditor de risco cardiovascular e já incorporado à prática clínica que, como a CP, não exige medidas invasivas.

Limitações a serem pontuadas incluem a natureza seccional da presente análise, a ausência de validação do FGRS para a população brasileira, e o fato da CP ter sido mensurada apenas uma vez. Não podemos descartar a presença de confundimento residual.

CONCLUSÃO

No presente estudo identificamos associação positiva entre a CP e o risco cardiovascular em 10 anos, independente de medidas de adiposidade global e visceral. Esses achados sugerem que a CP pode contribuir para estimar o risco cardiovascular, para além das medidas antropométricas clássicas (IMC e CC). Análises longitudinais poderão contribuir com novas evidências acerca do seu papel causal no risco cardiovascular.

Agradecimentos

Os autores agradecem a equipe e os participantes do Estudo do ELSA por suas importantes contribuições. O estudo foi apoiado pelos Ministérios de Saúde do Brasil (DECIT) e da ciência e tecnologia (FINEP/CNPq). E pela bolsa de mestrado da CAPES concedido a AAGOS.

REFERÊNCIAS

1. Lim S, Meigs JB. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol.* 2013; 169: 166–76.
2. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 11: 90-100.
3. Lim S, Meigs JB. Links between ectopic fat and vascular disease in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34:1820-1826.
4. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(1):39-48.
5. Lee JJ, Pedley A, Therikelsen KE, Hoffmann U, Joseph MPH, Massaro M, et al. Upper body subcutaneous fat is associated with cardiometabolic risk factors. *Am J Med.* 2017; 130(8): 958-66.
6. Rosenquist KJ, Therikelsen KE, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Development and reproducibility of a computed tomography-based measurement for upper body subcutaneous neck fat. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6): e000979.
7. Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol.* 2013, 78: 874-81.
8. Cizza G, Jonge L, Piaggi P, Mattingly M, Zhao X, Lucassen E, et al. Obstructive sleep apnea is a predictor of abnormal glucose metabolism in chronically sleep deprived obese adults. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013; 8(5): 231–41.
9. Almeida Pititto B, Silva IT, Goulart AC, Fonseca MIH, Bittencourt MS, Santos RD, et al. Neck circumference is associated with non-traditional cardiovascular risk factors in individuals at low-to-moderate cardiovascular risk: cross-sectional analysis of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr.* 2018; 10:82.

10. Zhou JY, Ge H, Zhu MF, Wang LJ, Chen L, Tan ZY, et al. Neck circumference as an independent predictive contributor to cardio-metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 76.
11. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino RB, Levy D, Robins SJ, et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: The Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 3701–3710.
12. Baena CP, Lotufo PA, Fonseca MGM, Santos IS, Goulart AC, Benseñor, IMJ. Neck Circumference Is Independently Associated with Cardiometabolic Risk Factors: Cross-Sectional Analysis from ELSA-Brasil. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016; 14(3):145-53.
13. Bruyndonck L, Vrints C. Assessing cardiovascular risk should physicians start measuring neck circumference? *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24 (6): 1774-75
14. Koppad AK, Kaulgud RS, Arun BS. A study of correlation of neck circumference with Framingham risk score as a predictor of coronary artery disease. *J Clin Diag Res* 2017; 11(9): 17–20.
15. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117(6): 743-53.
16. D'Agostino RB, Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular disease risk assessment: insights from Framingham. *Global Heart* 2013; 8(1):11–23.
17. Yan Q, Sun D, LI X, Zheng Q, Li L, Gu C, et al. Neck circumference is a valuable tool for identifying metabolic syndrome and obesity in Chinese Elder subjects: a community-based study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014; 30: 69–76.
18. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, Menezes GM, et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47 Suppl 2: 105-12.
19. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012; 175(4): 315-24.

20. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, et al. Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013; 47(Supl 2): 54-62.
21. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013; 47(Supl 2): 63-71
22. IPAQ- Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) — Short and long forms. 2002.
23. WHO-World Health Organization: Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8–11 December 2008. Geneva: World Health Organization
24. Lohman TG, Roche AF, Martorell R Anthropometric standardization reference manual. Champaign (IL); Human Kinetics Books; 1988.
25. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models, 2nd Ed. Chapman & Hall, London, 1989.
26. Rosenquist KJ, Massaro JM, Pencina KM, D'Agostino RB, Beiser A, O'Connor GT, et al. Neck circumference, carotid wall intima-media thickness, and incident stroke. *Diabetes Care*. 2013; 36: 153–154.
27. Baena CP, Lotufo PA, Santos IS, Goulart AC, Bittencourt MS, Ducan BB. Neck circumference is associated with carotid intimal-media thickness but not with coronary artery calcium: Results from The ELSA-Brasil. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016; 26(3):216-22.
28. Santos IS, Alencar AP, Rundek T, Goulart AC, Barreto SM, Pereira AC, et al. Low impact of traditional risk factors on carotid intima-media thickness: the ELSA-Brasil cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(9): 2054-9.
29. Aoi S, Miyake T, Iida T, Ikeda H, Ishizaki F, Chikamura C, Tamura N, Nitta Y, Harada T, Miyaguchi H. Association of changes in neck circumference with cardiometabolic risk in postmenopausal healthy women. *J Atheroscler Thromb*. 2016; 23(6): 728–736.

30. Jaksic VP, Grizelj D, Livun A, Boscic D, Ajduk M, Kusec R, et al. Neck adipose tissue–tying ties in metabolic disorders. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; 33(2):1-9.
31. Mittendorfer B. Origins of metabolic complications in obesity: adipose tissue and free fatty acid trafficking. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 535-541.
32. Morelli M, Gaggini M, Daniele G, Marraccini P, Sicari R, Gastaldelli A. Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease? *Thromb Haemost.* 2013; 110(4): 651-60.
33. Smith U, Hammarstedt A. Antagonistic effects of thiazolidinediones and cytokines in lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta.* 2010, 1801; (3): 377-38
34. Castro-Pinero J, Delgado-Alfonso A, Gracia-Marco L, Gómez-Martínez S, Esteban-Cornejo I, Veiga OL, et al. Neck circumference and clustered cardiovascular risk factors in children and adolescents: cross-sectional study. *BMJ Open* 2017; 7(9): 1-9.
35. Nosalski R , Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br J Pharmacol.* 2017; 174: 3496–3513.
36. Kawaguchi Y, Fukumoto S, Inaba M, Koyama H, Shoji T, Shoji S. Different impacts of neck circumference and visceral obesity on the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity.* 2011; 19: 276–282.
37. Cho NH, Oh TJ, Kim KM, Choi SH, Lee JH, Park KS. Neck Circumference and Incidence of Diabetes Mellitus over 10 Years in the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) *Sci Rep.* 2015; 5: 18565.
38. Torriani M, Gill CM, Daley S, Oliveira AL, Azevedo DC, Bredella MA. Compartmental neck fat accumulation and its relation to cardiovascular risk and metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100: 1244-1251.
39. Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 5419–5426.
40. Sugiyama MG, Agellon LB. Sex differences in lipid metabolism and metabolic disease risk. *Biochem Cell Biol.* 2012; 90:124-41.

41. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest.* 2004; 113:1582–1588.

Tabela 1: Descrição das características da população de estudo de acordo com o sexo, ELSA-Brasil, 2008- 2010.

| Características | Homens (n=6.261) | | Mulheres (n=7.659) | | Valor de p |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------|-----------------------|-----------|---------------|
| | n | % | n | % | |
| Idade (anos) | | | | | |
| 35-44 | 1.481 | 23,7 | 1.708 | 22,3 | 0,009* |
| 45-54 | 2.518 | 40,2 | 3.086 | 40,3 | |
| 55-64 | 1.634 | 26,1 | 2.165 | 28,3 | |
| 65-75 | 628 | 10,0 | 700 | 9,1 | |
| Raça/cor de pele autorreferida | | | | | |
| Branco | 3.299 | 52,7 | 3.981 | 52 | <0,001* |
| Pardo | 1.888 | 30,2 | 2.041 | 26,7 | |
| Preto | 870 | 13,9 | 1.351 | 17,6 | |
| Amarelo | 120 | 1,9 | 225 | 2,9 | |
| Indígena | 84 | 1,3 | 61 | 0,8 | |
| Escolaridade | | | | | |
| Universitário Completo | 3.162 | 50,5 | 4.245 | 55,4 | <0,001* |
| 2º Grau completo | 2.094 | 33,5 | 2.744 | 35,8 | |
| 1º Grau completo | 516 | 8,2 | 396 | 5,2 | |
| 1º Grau incompleto | 489 | 7,8 | 274 | 3,6 | |
| Consumo de álcool | | | | | |
| Moderado | 3.994 | 63,8 | 4.673 | 61,0 | <0,001* |
| Não consome ou ex-usuário | 1.486 | 23,7 | 2.718 | 35,5 | |
| Excessivo | 781 | 12,5 | 268 | 3,5 | |
| Atividade física no lazer | | | | | |
| Leve | 4.596 | 73,4 | 6.100 | 79,7 | <0,001* |
| Moderado | 1086 | 17,4 | 1.143 | 14,9 | |
| Forte | 579 | 9,2 | 416 | 5,4 | |
| Índice de massa corporal (IMC) (Kg/m²) | | | | | |
| Sem excesso de peso | 2.179 | 34,8 | 3.040 | 39,7 | <0,001* |
| Sobrepeso | 2.819 | 45,0 | 2.756 | 36,0 | |
| Obesidade | 1.263 | 20,2 | 1.863 | 24,3 | |
| Circunferência da Cintura (CC) (cm) | | | | | |
| Adequado | 4.662 | 74,5 | 4.270 | 55,7 | <0,001* |
| Inadequado | 1.599 | 25,5 | 3.389 | 44,3 | |
| Circunferência do pescoço (cm), média (±DP) | | | | | |
| | 39,5 | (±3,6) | 34,0 | (±2,9) | <0,001† |
| Escore de risco cardiovascular em 10 anos (%), mediana (1º/3º quartil) | | | | | |
| | 11,3 | (6,2- 19,9) | 4,4 | (2,4-8,3) | <0,001‡ |

IMC: Sem excesso de peso: < 24,9 kg/m²; Sobrepeso: 25,0 a 29,9 kg/m²; Obesidade: ≥ 30 kg/m².

CC: Inadequado: ≥ 88 cm para as mulheres e ≥ 102 cm para os homens. Adequado < 88 cm para as mulheres e < 102 cm para homens.

*Teste Qui-quadrado de Pearson, † t de Student, ‡ Kuskal –Wallis.

Tabela 2: Descrição dos componentes do Framingham Global Risk Score em homens e mulheres, ELSA Brasil, 2008-2010.

| Fatores de Risco | Homens | | Mulheres | | Valor de p |
|-----------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|
| | (n=6.261) | | (n=7.659) | | |
| Idade (anos), média (\pm DP) | 51,7 | \pm 11,5 | 51,8 | \pm 10,0 | 0,53† |
| Colesterol total (mg/dL), mediana (1° e 3° quartil) | 210 | (185-239) | 214 | (189-241) | <0,001‡ |
| Colesterol HDL (mg/dL), mediana (1° e 3° quartil) | 49 | (43-57) | 60 | (51-70) | <0,001‡ |
| Uso de anti-hipertensivo, n (%) | 1.687 | 26,9 | 2.071 | 27,0 | 0,90* |
| Pressão arterial sistêmica, média (\pm DP) | 125,3 | \pm 20,9 | 117,2 | \pm 18,9 | <0,001† |
| Presença de diabetes, n (%) | 1.200 | 19,2 | 1.068 | 14,0 | <0,001* |
| Presença de tabagismo, n (%) | 889 | 14,4 | 927 | 12,1 | <0,001* |

*Teste Qui-quadrado de Pearson, † t de Student, ‡ Kuskal -Wallis.

Tabela 3: Análise multivariada entre a circunferência do pescoço e o risco de desenvolver DCV em 10 anos, em homens e mulheres, ELSA-Brasil, 2008-2010.

| | Homens | Mulheres |
|----------|--------------------|--------------------|
| | RMA (IC:95%) | RMA (IC:95%) |
| Modelo 0 | 1,05 (1,04 – 1,05) | 1,11 (1,10 – 1,12) |
| Modelo 1 | 1,06 (1,05 – 1,06) | 1,09 (1,08 – 1,10) |
| Modelo 2 | 1,06 (1,05 – 1,06) | 1,09 (1,08 – 1,10) |
| Modelo 3 | 1,03 (1,02 – 1,04) | 1,07 (1,06 – 1,08) |
| Modelo 4 | 1,03 (1,02 – 1,03) | 1,05 (1,04 – 1,06) |

RMA (IC 95%): Razão de Médias Aritméticas obtidas por meio dos modelos lineares generalizados e seu intervalo de com 95% de confiança.

Modelo 0: Razão de médias aritméticas não ajustada;

Modelo 1: Ajuste por idade, raça/cor autorreferida e escolaridade;

Modelo 2: Modelo 1 + ajuste por consumo de álcool e atividade física no lazer;

Modelo 3: Modelo 2 + ajuste por índice de massa corporal;

Modelo 4: Modelo 3 + circunferência da cintura.

Tabela 04: Análise multivariada entre a circunferência do pescoço agrupada em quartis e o risco de DCV em 10 anos em homens e mulheres, ELSA-Brasil, 2008-2010.

| | Homens | | | | Mulheres | | | |
|-----------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | RMA (IC:95%) | | | | RMA (IC:95%) | | | |
| | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 |
| Modelo 0 | 1,00 | 1,14(1,08-1,21) | 1,21(1,14-1,28) | 1,42(1,34-1,51) | 1,00 | 1,23(1,16-1,31) | 1,59(1,49-1,70) | 2,04(1,91-2,18) |
| Modelo 1 | 1,00 | 1,14(1,10-1,19) | 1,30(1,25-1,35) | 1,52(1,47-1,58) | 1,00 | 1,16(1,11-1,21) | 1,37(1,31-1,43) | 1,78(1,71-1,86) |
| Modelo 2 | 1,00 | 1,14(1,10-1,18) | 1,28(1,24-1,33) | 1,49(1,43-1,54) | 1,00 | 1,16(1,11-1,20) | 1,36(1,30-1,41) | 1,76(1,69-1,84) |
| Modelo 3 | 1,00 | 1,07(1,04-1,11) | 1,16(1,11-1,21) | 1,24(1,18-1,30) | 1,00 | 1,10 (1,06-1,15) | 1,25(1,19-1,31) | 1,50(1,42-1,58) |
| Modelo 4 | 1,00 | 1,05(1,02-1,09) | 1,12(1,08-1,17) | 1,18(1,13-1,24) | 1,00 | 1,06(1,02-1,11) | 1,17(1,12-1,23) | 1,35(1,28-1,43) |

RMA (IC 95%): Razão de Médias Aritméticas obtidas por meio dos modelos lineares generalizados e seu intervalo de com 95% de confiança.

Q1, Q2, Q3, Q4: Intervalo interquartil

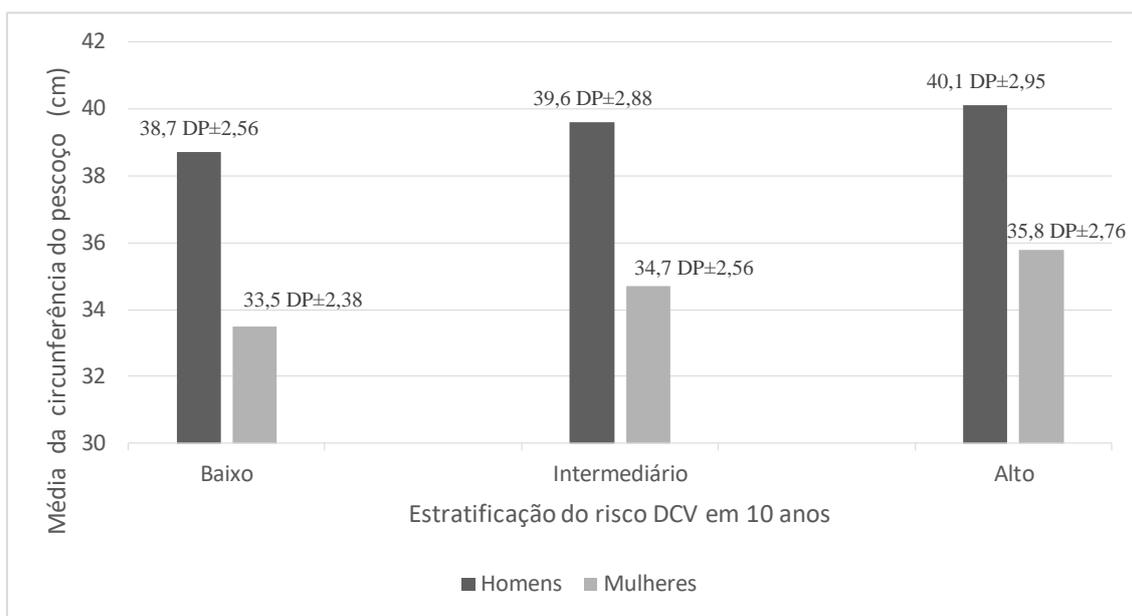
Modelo 0: Razão de médias aritméticas não ajustada;

Modelo 1: Ajuste por idade, raça/cor autorreferida e escolaridade;

Modelo 2: Modelo 1 + ajuste por consumo de álcool e atividade física no lazer;

Modelo 3: Modelo 2 + ajuste por índice de massa corporal;

Modelo 4: Modelo 3 + circunferência da cintura.



Risco baixo: < 6%, Risco intermediário: $\geq 6\%$ e $\leq 20\%$, Risco alto: > 20%. *Teste Anova one-way e teste Bonferroni $\leq 0,05$

Figura 1: Média (cm) da circunferência do pescoço segundo a estratificação do risco de DCV em 10 anos, estratificado por sexo, ELSA-Brasil, 2008-2010.

8. CONCLUSÃO

Em resumo, os nossos resultados revelaram associação entre a circunferência do pescoço e o risco de desenvolver um evento cardiovascular em 10 anos e essa associação foi independente de outras medidas de adiposidade. Verificamos também que a associação entre a CP e o risco cardiovascular em 10 anos foi mais forte nas mulheres do que nos homens. O presente estudo dá um apoio adicional à evidências anteriores que apontaram a importância da medida da circunferência do pescoço como uma indicadora adicional do risco cardiovascular.

Destacamos também que o estudo deste depósito de gordura pode contribuir para melhor compreender a relação entre os diferentes compartimentos de gordura corporal e o risco cardiovascular. Salienta-se a importância de estudos em outras populações e investigações prospectivas poderão contribuir com novas evidências acerca do seu papel causal no risco cardiovascular.

9. REFERÊNCIAS

ABESO- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / **ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**. 4.ed. São Paulo, SP, 2016.

ADA- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 36, supl. 1, 2013.

AFSHIN, A. et al. The impact of dietary habits and metabolic risk factors on cardiovascular and diabetes mortality in countries of the Middle East and North Africa in 2010: a comparative risk assessment analysis On behalf of the 2010 Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study: Nutrition and ChrOnic Diseases Expert Group (NUTRICODE), and Metabolic Risk Factors of ChrOnic Diseases Collaborating Group **BMJ Open** v. 5, 2015.

AL-ODAT, A.Z. et al. References of anthropometric indices of central obesity and metabolic syndrome in Jordanian men and women **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews** v. 6, p. 15-21, 2012.

AOI, S. et al. Association of Changes in Neck Circumference with Cardiometabolic Risk in Postmenopausal Healthy Women **J Atheroscler Thromb**, v.23, n. 6, p. 728-736, 2016.

AQUINO, E.M.L et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. **Am J Epidemiol**. v.175, n.4, p. 315-324, 2012.

AQUINO, E.M.L. et al. Recrutamento de participantes no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto **Rev Saúde Pública** v. 47, supl. 2, p. 10-18, 2013b.

AQUINO, E.M.L. et al. Aspectos éticos em estudos longitudinais: o caso do ELSA-Brasil. **Rev. Saúde Pública**. v.47, supl.2, p.19-26, 2013a.

ARNER, P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues **Ann Med**. v.27, n. 4, p.435-438, 1995.

ASCASO, J.F.; CARMENA, R. Importancia de la dislipidemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista **Clin Investig Arterioscler**. v. 27, n.6. p.301-308, 2015.

ASHWELL, M.; GUNN, P.; GIBSON, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis **Obesity reviews** v. 13, p. 275-286, 2012.

ASHWELL, M.; HSIEH, S.D. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. **Int J Food Sci Nutr** v.56, p. 303-307, 2005.

ASSMANN, G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. **Circulation** v.105, p.310-5, 2002.

ASWATHAPPA, J. et al. Neck Circumference as an Anthropometric Measure of Obesity in Diabetics. **North American Journal of Medical Sciences**. v. 5, supl. 1, 2013.

BAENA, C.P. et al. Neck Circumference Is Independently Associated with Cardiometabolic Risk Factors: Cross-Sectional Analysis from ELSA-Brasil. **Metabolic syndrome and related disorders**. v.14, n.3, 2016a.

BAGNARDI, V. et al. Flexible Meta-Regression Functions for Modeling Aggregate Dose-Response Data, with an Application to Alcohol and Mortality **Am J Epidemiol** v.159, n. 11, p.1077-1086, 2004.

BAHIA, L. et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study **BMC Public Health**. v.12, p. 440-447, 2012.

BARRIOS, P et al. Reliability and criterion validity of self-measured waist, hip, and neck circumferences. **BMC Medical Research Methodology**. v. 16, p. 49, 2016.

BELL, S. et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. **BMJ** v. 356, p. 1-11, 2017.

BEN-NOUN, L; SOHAR, E; LAOR, A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. **Obes Res** v. 9, p.470-477, 2001.

BENSENOR, I.M. et al Rotinas de organização de exames e entrevistas no centro de investigação ELSA-Brasil **Rev Saúde Pública** v.47, supl 2, p.37-47, 2013.

BERRY, J.D. et al. Lifetime Risks of Cardiovascular Disease **N Engl J Med.** v. 366, n. 4, p. 321–329, 2012.

BI, X. et al. Correlation of adiposity indices with cardiovascular disease risk factors in healthy adults of Singapore: a crosssectional study **BMC Obesity** v. 3, p.33, 2016.

BRASIL Ministério da Saúde ELSA Brasil: maior estudo epidemiológico da América Latina Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde **Rev Saúde Pública** v. 43, n.1, 2009.

BRASIL Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2012: **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico.** Brasília: Ministério da Saúde; 2013.

BRASIL Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2015: **Saúde suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico.** Agencia Nacional de Saúde Suplementar- Brasília: Ministério da Saúde, 170 p, 2017.

BRITO, E.S.; PANTAROTTO, R.F.R.; COSTA, L.R.L.G. A hipertensão arterial sistêmica como fator de risco ao acidente vascular encefálico (AVE) Hypertension as a risk factor for stroke **J Health Sci Inst.** v.29, n.4, p.265-268, 2011.

CAMPOSTRINI, D.D.A.; PRADO, L.B.F.; PRADO, G.F. Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Doenças Cardiovasculares. **Rev Neurocienc** v.22, n.1, p. 102-112, 2014.

CDC- Centers for Disease Control and Prevention, National Health and Nutrition Examination Survey. **Anthropometry procedures manual.** Atlanta (GA); 2004.

CEDERHOLM, J. et al. Effect of tight control of HbA1c and blood pressure on cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). **Diab Res Clin Pract.**, v. 86, p. 74-81, 2009.

CHAN, K.H.; WILCOX, I. Obstructive sleep apnea: novel trigger and potential therapeutic target for cardiac arrhythmias, **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v.8, n.7, p. 981-994, 2010.

CHO, N.H. et al. Neck Circumference and Incidence of Diabetes Mellitus over 10 Years in the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) **Scientific Reports** v.5, 2015.

CHOMISTEK, A.K. et al. Relationship of Sedentary Behavior and Physical Activity to Incident Cardiovascular Disease Results from the Women's Health Initiative. **J Am Coll Cardiol** v.61, p. 2346–2354, 2013.

CHOR, D. et al. Questionário do ELSA-Brasil: desafios na elaboração de instrumento multidimensional **Rev Saúde Pública** v.47, supl 2, p.27-36, 2013.

CORNIER, M-A et al. Assessing Adiposity A Scientific Statement From the American Heart Association **Circulation**. v.124, p. 1996-2019, 2011.

CONROY, R.M. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. **Eur Heart J** v.24, p. 987-1003, 2003.

D'AGOSTINO, R. B. et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study. **Circulation**. v. 117, n. 6, p. 743-753, 2008.

D'AGOSTINO, R.B. et al. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. **Global heart**. v. 8, n.1, p. 11-23, 2013.

DAI, Y. et al. Neck circumference and future cardiovascular events in a high-risk population--A prospective cohort study **Lipids in Health and Disease**. v.15, n.46, 2016.

DAMEN, J.A.A.G. et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. **BMJ**. v.353, p. 2416-2426, 2016

DESPRE'S, J.P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk, The European Society of Cardiology. **Eur Heart J** Suppl n. 8, p. 4-12, 2006.

DESPRE'S, J-P. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease An Update **Circulation**. v.126, p. 1301-1313, 2012.

DUNCAN, B.B. et al. Gerência de Informação em Estudos Multicêntricos: o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto **Rev Saúde Pública** v.47, supl 2, p. 95-104, 2013.

DULLOO, A.G. et al. Body composition phenotypes in pathways to obesity and the metabolic syndrome. **Int J Obes (Lond)** v.34, Suppl. 2, p. 4–17, 2010.

ENDE, M.Y.V. et al. The LifeLines Cohort Study: Prevalence and treatment of cardiovascular disease and risk factors **Int j cardiol.** v. 228 p. 495-500, 2017.

FAN, J. et al. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective cohort studies **International Journal of Cardiology**, v.168, p.4761-4768, 2013.

FAO/ OPAS 2016 America Latina y el Caribe **Panorama de la seguridad alimentaria y nutricional** Sistema Alimentarios sostenibles para poner fin al hambre y malnutrición La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y la Organización Panamericana de la Salud, Santiago, 174 p, 2017.

FEDELI, L.G. et al. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. **Rev. Saúde Pública.** v. 47, supl.2, p. 63-71, 2013.

FERREIRA, L. et al. Avaliação do IMC como indicativo de gordura corporal e comparação de indicadores antropométricos para determinação de risco cardiovascular em frequentadores de academia **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 7. n. 42. p.324-332, 2013

FILHO, C.A. et al. Inflamação e aterosclerose: integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores **Rev Bras Cardiol Invas** v. 11, n. 3, p. 14-19, 2003.

FLEGAL, K.M. et al. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008 **J Gen Intern Med** v.28, n. 5, p.691–697, 2012.

FOROUZANFAR, M.H. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 **Lancet** v.388, p. 1659-1724, 2016.

FOX, C.S. et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. **Circulation.** v. 116, p. 39-48, 2007.

GARN, S.M.; LEONARD, W.R.; HAWTHONE Three limitations of the body mass index. **Am J Clin Nutr** v. 44, p. 996-997,1986.

GBD 2015 Obesity Collaborators, AfshinA, Forouzanfar MH, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. **N Engl J Med.** v.377: p.13-27, 2017.

GHARIPOUR, M. et al. Predictors of metabolic syndrome in the Iranian population: waist circumference, body mass index, or waist to hip ratio? **Cholesterol** v. 201, p. 1–6, 2013.

GMEL, G. et al. How stable is the risk curve between alcohol and all-cause mortality and what factors influence the shape? A precision-weighted hierarchical meta-analysis **European Journal of Epidemiology.** v. 18, p. 631–642, 2003.

GO, A.S., et al., 2014. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. **Circulation** v.129, p.399–410, 2014.

GUEDES D.P. Procedimentos clínicos utilizados para análise da composição corporal. **RBCDH** v. 15, n. 1, p. 113, 2013.

GRUNDY, S.M. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither **Eur J Clin Invest.** v.5, n.11, p. 1209–1217, 2015.

GRUNDY, S.M. et al. Waist circumference as measure of abdominal fat compartments. **J Obes.** 2013.

GREENHILL, C. Metabolic risk and neck fat. **Nature Reviews Endocrinology.** v. 6, n. 9, p. 473, 2010.

GUO, Z. et al. "Regional Postprandial Fatty Acid Metabolism in Different Obesity Phenotypes." *Diabetes*, Aug. 1999, **Diabetes.** v.48, n. 8, p. 1586-1592, Aug, 1999.

HALLAL, P.C. et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects **Lancet** v. 380; p. 247–57, 2012.

HATIPOGLU, H et al. Neck circumference: an additional tool of screening overweight and obesity in childhood. **Eur J Pediatr** v.169, p.733–739,2010.

HILL, J.H.; SOLT, C.; FOSTER, M.T. Obesity associated disease risk: the role of inherent differences and location of adipose depots. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**. 2018.

HINGORJO, M.R.; QURESHI, M.A.; MEHDI, A. Neck circumference as a useful marker of obesity: A comparison with body mass index and waist circumference **J Pak Med Assoc** v.62, p. 36, 2012.

HOEBEL, L.; MALAN, L. RIDDER, J.H. Determining cut-off values for neck circumference as a measure of the metabolic syndrome amongst a South African cohort: the SABPA study **Endocrine** v.42, p. 335-342, 2012.

HUXLEY, R. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk—a review of the literature. **Eur J Clin Nutr** v.64, p.16-22, 2009.

IBGE Pesquisa Nacional de Saúde: 2013: ciclos de vida : Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2015. 92 p.

IBRAHIM, M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences **Obesity reviews** v.11, p.11–18, 2010.

IDF- International Diabetes Federation **Diabetes Atlas** Seventh Edition, 2015.
Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html> Acesso em: 12/10/2016.

IPAQ group **International physical activity questionnaire**. 2002. Disponível em: <http://www.ipaq.ki.se/downloads.htm> Acesso em: 12/10/2016.

JACKSON, R. et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. **Lancet**, v. 365, p. 434-441, 2005.

JANSSEN, I. Health care costs of physical inactivity in Canadian adults. **Appl Physiol.Nutr. Metab.** v.37, p. 803-806, 2012.

JENSEN, M.D. Role of Body Fat Distribution and the Metabolic Complications of Obesity **J Clin Endocrinol Metab.** v. 93, n.11, p. 57-63, 2008.

JIN, B. et al. Association between Kidney Function and Framingham Global Cardiovascular Disease Risk Score: A Chinese Longitudinal Study. **PLoS ONE** v.9, n.1, 2014.

JOSHIPURA, K. et al. Neck circumference may be a better alternative to standard anthropometric measures. **J. Diabetes Res.** 2016.

JUDD, S.E. et al. Self-report of stroke, transient ischemic attack, or stroke symptoms and risk of future stroke in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. **Stroke.** v.44, n.1, p.55-60, 2013.

KANG, J.H. et al. Socioeconomic Costs of Overweight and Obesity in Korean Adults **J Korean Med Sci** v. 26, p. 1533-1540, 2011.

KANNEL, W.B. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow up experience. The Framingham Study. **Ann Intern Med** v.55, p. 33–50, 1961.

KARPE, F.; PINNICK, K.E. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes **Nat. Rev. Endocrinol.** v.11, p. 90-100, 2014.

KASSEBUM,N.J. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 **Lancet.** v. 388, p. 1603-1658, 2016.

KAWAGUCHI, Y. et al. Different Impacts of Neck Circumference and Visceral Obesity on the Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome **Obesity** v.19, p. 276-282, 2011.

KHALANGOT, M. et al. Neck circumference as a risk factor of screen-detected diabetes mellitus: community-based study **Diabetol Metab Syndr** v. 8, p. 12, 2016.

KHANJI, M.Y. et al. Cardiovascular Risk Assessment A Systematic Review of Guidelines **Ann Intern Med.** v.165, p. 713-722, 2016.

KIM; S.H.; REAVEN, G. Sex Differences in Insulin Resistance and Cardiovascular Disease Risk **J Clin Endocrinol Metab** v.98, n. 11, p. 1716-1721, 2013.

KONNOPKA, A.; BODEMANN, H.; KONING, H.-H. Health burden and costs of obesity and overweight in Germany **Eur J Health Econ** v.12, p. 345-352, 2011.

KOPPAD, A.K; KAULGUD, R.S.; ARUN, B.S. A study of correlation of neck circumference with framingham risk score as a predictor of coronary artery disease J Clin Diagn Res, v.11, n.9 p. 17-20, 2017.

KUMAR et al. Neck Circumference and Cardio-Metabolic Syndrome. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. v.8, n.7, p.23-25, 2014.

KURTOGLU, S. et al. Neck circumference as a novel parameter to determine metabolic risk factors in obese children **Eur J Clin Invest**. v.42, n. 6, p. 623–630, 2012.

LATADO, A.L. et al. Existe evidencia para tratar insuficiência cardíaca baseada na raça ou etnia? **Rev Assoc Med Bras** v. 55, n. 2, p. 110-6, 2009.

LEE, C.M. et al. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a metaanalysis. **J Clin Epidemiol**. v.61, n. 7, p. 646-653, 2008.

LEE, D. E; COOPER, R. S. Recommendations for global hypertension monitoring and prevention. **Curr Hypertens Rep**, v. 11, n. 6, p. 444–449, 2009.

LEE, J.J. et al. Upper Body Subcutaneous Fat Is Associated with Cardiometabolic Risk Factors **The American Journal of Medicine** v.130, p.958-966, 2017.

LEE; I.M.L. et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. **Lancet**. v. 380, p.219-229, 2012.

LEWINGTON, S.; et al. Agespecific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, 360, 1903-1913, 2002.

LI, H-X et al. Neck circumference as a measure of neck fat and abdominal visceral fat in Chinese adults Hong-Xing **BMC Public Health**. v.14, p. 311, 2014.

LIANG, J. et al. Synergistic effects of neck circumference and metabolic risk factors on insulin resistance: the Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) study **Diabetology & Metabolic Syndrome**. v.6, p. 116, 2014.

LIM, S.; MEIGS, J.B. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk **International Journal of Cardiology** v.169, p.166–176, 2013.

LOHMAN T.G., et al. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign (IL); Human Kinetics Books; 1988.

LV, J. et al. Adherence to Healthy Lifestyle and Cardiovascular Diseases in the Chinese Population **J Am Coll Cardiol** v.69, p.1116–1125, 2017.

MAGALHÃES et al. Perímetro da cintura, relação cintura/estatura e perímetro do pescoço como parâmetros na avaliação da obesidade central em crianças. **Rev Paul Pediatr** v.32, n. 3, p. 273-282, 2014.

MALLAINA, P. et al. Smoking cessation and the risk of cardiovascular disease outcomes predicted from established risk scores: Results of the Cardiovascular Risk Assessment among Smokers in Primary Care in Europe (CV-ASPIRE) Study **BMC Public Health** v. 13, p. 362, 2013.

MALTA, D.C. et al. Trends in prevalence of overweight and obesity in adults in 26 Brazilian state capitals and the Federal District from 2006 to 2012 **Rev Bras Epidemiol** p. 267-276, 2014.

MANSUR, A.P.; FAVARATO, D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. **Arq Bras Cardiol** v. 99, n.2, p. 755-761, 2012.

MARQUES-LOPES, I. Diámetro abdominal sagital: un indicador de grasa visceral que se debe tener en cuenta en la práctica clínica Sagittal Abdominal Diameter: a Visceral Fat Indicator That Should Be Taken Into Account in Clinical Practice **Rev Esp Nutr Hum Diet**. v.16, n.4, p.121-122, 2012.

McCULLAGH, P.; NELDER, J.A. (1989) Generalized linear models. Chapman & Hall, London, 1989.

MÉNDEZ, D.; ALSHANQEETY, O.; WARNER, K.E. The potential impact of smoking control policies on future global smoking trends **Tobacco Control** v.22, p. 46–51, 2013.

MENSAH, G.A. et al. State of disparities in cardiovascular health in the United States. **Circulation**, v.111, n.10, p. 1233-1241, 2005

MILL, J.G. et al. Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. **Rev. Saúde Pública**. v.47, supl 2, p. 54-62, 2013.

MORELLI, M. et al. Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease? **Thromb Haemost.** v.110, n. 4. P. 651-60,2013.

MULLER, M.J. et al. Metabolically active components of fat-free mass and resting energy expenditure in humans: Recent lessons from imaging technologies. **Obes Rev.** v. 3, n. 2, p.113–22, 2002.

NAFIU et al. Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index. **Pediatrics**. v. 126, p. 306-310, 2010.

NAGHAVI, M. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. **Circulation** v.108, n.14, p.1664-72, 2003.

NASCIMENTO, J.S.; GOMES, B.; SARDINHA, A.H.L. Fatores de risco modificáveis para as doenças cardiovasculares em mulheres com hipertensão arterial. **Rev Rene**, v. 12, n. 4, p. 709-715, 2011.

NICHOLS; G.A.; JOSHUA-GOTLIB, S.; PARASURAMAN, S. Independent Contribution of A1C, Systolic Blood Pressure, and LDL Cholesterol Control to Risk of Cardiovascular Disease Hospitalizations in Type 2 Diabetes: An Observational Cohort Study **J Gen Intern Med** v.28, n.5, p.691–697, 2013.

NICCOLI, T.; PARTRIDGE, L. Ageing as a Risk Factor for Disease **Current Biology** v.22, p.741–752, 2012.

NIELSEN, S. et al. Splanchnic lipolysis in human obesity **The Journal of Clinical Investigation**. v. 113, n. 11, 2004.

NIKOLOPOULOU, A.; KADOGLU, P.E. Obesity and metabolic syndrome as related to cardiovascular disease **Expert Review of Cardiovascular Therapy**. v.10, n. 7, p. 933, 2012.

OLIVEIRA, M.A.M. et al. Relação de indicadores antropométricos com fatores de risco para doença cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol**. v.94, n.4, 2010.

ONAT, A. et al. Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. **Clinical Nutrition**. v. 28, p. 46-51, 2009.

ONWUDIWEL, N.C. et al. Obesity and Medicare Expenditure: Accounting for Age-Related Height Loss **Obesity** v.19, p. 204-211, 2011.

PAUL, E.R. et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v.342, 2011.

PETRIBU, M.M.V. et al. Métodos de avaliação da gordura abdominal. **Rev Bras Nutr Clin**. v.27, n. 4, p. 257-263, 2012.

PETTERLE, W.C.; POLANCZYK, C.A. Avaliação crítica dos escores de risco **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul**. n. 23, Set/Out/Nov/Dez, 2011.

PETRIBU, M.M.V. et al., Métodos de avaliação da gordura abdominal. **Rev Bras Nutr Clin**. v.27, n. 4, p. 257-263, 2012.

PICON, P.X. et al. Medida da cintura e razão cintura/quadril e identificação de situações de risco cardiovascular: Estudo multicêntrico em pacientes com Diabetes mellitus Tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 51, n.3, p. 443-449, 2007.

PIMENTA, A. M. et al. Night-shift work and cardiovascular risk among employees of a public university **Rev Assoc Med Bras**, v. 58, n. 2, p. 168-177, 2012.

PIMENTEL, D. et al. Accuracy of sagittal abdominal diameter as predictor of abdominal fat among Brazilian adults: a comparison with waist circumference **Nutrición Hospitalaria**, v.25, n. 4, p. 656-661, 2010.

PITANGA, F.J.P. Antropometria na avaliação da obesidade abdominal e risco coronariano **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.** v.13, n.3, p. 238-241, 2011.

PITANGA; F.J.G.; LESSA, I. Sensibilidade e especificidade do índice de conicidade como discriminador do risco coronariano de adultos em Salvador, Brasil **Rev. Bras. Epidemiol.** v.7, n.3, 2004.

POULIOT, M-C et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women **The American Journal of Cardiology** v. 73, Issue 7, p. 460-468, Mar.1994.

PREIS, S.R. et al Neck Circumference as a Novel Measure of Cardiometabolic Risk: The Framingham Heart Study **J Clin Endocrinol Metab.** v.95, n.8, p. 3701-3710, 2010.

QIAO, Q.; NYAMDORJ, R. Is the association of type II diabetes with waist circumference or waist-to-hip ratio stronger than that with body mass index? **Eur J Clin Nutr** v.64, n,1, p. 30-34, 2010.

RIBEIRO FILHO, F.F. et al. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v.50, n.2, p. 230-238, 2006.

RIDKER, P.M. et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. **Circulation.** v.118, n. 22, p. 2243-51, 2008.

RIDKER, P.M. et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. **JAMA.** v.297, n. 6, p. 611-9,2007.

ROSENQUIST, K.J. et al. “Development and Reproducibility of a Computed Tomography–Based Measurement for Upper Body Subcutaneous Neck Fat.” **Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease** v.3, n. 6, 2014.

ROSENQUIST, K.J. et al. Neck Circumference, Carotid Wall Intima-Media Thickness, and Incident Stroke. **Diabetes Care** v. 36, n. 9, p.153-154, 2013.

ROTHMAN, K.J. BMI-related errors in the measurement of obesity. **International Journal of Obesity**. v.32, p. 56-59, 2008.

SAHAKYAN, K. R. et al. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality **Ann Intern Med**.v.163, p.827-835, 2015.

SAKA, M. et al. Is neck circumference measurement an indicator for abdominal obesity? A pilot study on Turkish Adults. **African Health Sciences**. v.14, n. 3, p. 570-575, 2014.

SAMPAIO, M.R. et al. Estratificação do Risco Cardiovascular Global em Pacientes Atendidos numa Unidade de Saúde da Família (USF) de Maceió, Alagoas **Rev Bras Cardiol**. v. 23, n. 1, p. 47-56, 2010.

SANT'ANNA, M. S. L. et al. Effectiveness of the conicity index and waist to height ratio to predict the percentage of body fat in children. **Nutrire**, v. 35, n. 2, p. 67-80, 2010.

SANTOSA, S.; JENSEN, M.D. Why are we shaped differently, and why does it matter? **Am J Physiol Endocrinol Metab** v.295, p.531-535, 2008.

SCHMIDT, M. I. et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **Lancet**. v.377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SCHMIDT, M.I. et al. Estratégias e desenvolvimento de garantia e controle de qualidade no ELSA-Brasil **Rev Saúde Pública** v. 47, Supl. 2, p. 105-112, 2013.

SMITH, U. HAMMARSTEDT, A. Antagonistic effects of thiazolidinediones and cytokines in lipotoxicity. **Biochim Biophys Acta**. v.1801, n.3, p.377-38, 2010.

SEE, R., et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study. **J Am Coll Cardiol**. v.50, n. 8, p. 752-759, 2007.

SILVA, C.C. et al. Circunferência do pescoço como um novo indicador antropométrico para predição de resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica em adolescentes: Brazilian Metabolic Syndrome Study **Rev Paul Pediatr**. v.32, n. 2, p. 221-229, 2014.

SIMÃO A. F. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol.** v. 101, supl. 2, p. 1-63, 2013.

SIQUEIRA; A.F.A.; ALMEIDA-PITITTO, B.; FERREIRA, S.R.G. Doença Cardiovascular no Diabetes Mellitus: Análise dos Fatores de Risco Clássicos e Não-Clássicos **Arq Bras Endocrinol Metab** v.51, n. 2, p. 257-267, 2007.

SIQUEIRA, A.S.E et al. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. **Arq Bras Cardiol.** v.109, n.1, p. 39-46, 2017.

STABE, C. et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Clinical Endocrinology.** v.78, p. 874-881, 2013.

TCHKONIA, T. et al. Mechanisms and Metabolic Implications of Regional Differences among Fat Depots **Cell Metab.** v.17, n. 5, p. 644–656, 2013.

TORRIANI, M. et al. Compartmental neck fat accumulation and its relation to cardiovascular risk and metabolic syndrome^{1–3} **Am J Clin Nutr** v.100, p. 1244–51, 2014.

VALDEZ, R. A simple model-based index of abdominal adiposity. **J Clin Epidemiol.** v. 44, n.9, p. 955-616, 1991.

VALDEZ, R.A. et al. A new Index of abdominal adiposity as na indicator of risk for cardiovascular disease. A Cross-Population Study. **International Journal of Obesity** v.17, p. 77-82, 1993.

VALLIANOU, N.G. et al. Neck circumference is correlated with triglycerides and inversely related with HDL cholesterol beyond BMI and waist circumference **Diabetes Metab Res Rev** v.29, p.90-97, 2013.

VASQUES, L.R et al. Indicadores Antropométricos de Resistência à Insulina **Arq Bras Cardiol** v. 95, n.1, p.14-23, 2010.

VIDAL, J. Updated review on the benefits of weight loss. **Int J Obes Relat Metab Disord,** v.26, suppl 4, p. 25-28, 2002.

WANG, H. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 **Lancet** v.388, p.1603-1658, 2016.

WEI, Y-C et al. Assessing Sex Differences in the Risk of Cardiovascular Disease and Mortality per Increment in Systolic Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Follow-Up Studies in the United States. **PLoS ONE** v.12, n. 1, 2017.

WHITE, I.R.; ALTMANN, D.R.; NANCHAHAL, K. Alcohol consumption and mortality: modelling risks for men and women at different ages **BMJ** v.325, p. 325-327, 2002.

WHITLOCK, G. et al. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. **Lancet**, v. 373 p.1083–1096, 2009.

WHO- Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian population and its implications for policy and intervention strategies. **Lancet** v.363, n.9403, p.157–163, 2004.

WHO- World Health Organization Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organ Tech Rep Ser.** v. 894, p.1-253,2000. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. Acesso em: 24/05/2016.

WHO- World Health Organization WHO global strategy on diet, physical activity and health: a framework to monitor and evaluate implementation. Geneva: WHO Document Production Services; 2008. 46 p. Disponível em: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/M&E-ENG-09.pdf> Acesso em: 24/05/2016

WHO- World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles, 2011. Disponível em: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_profiles_report.pdf Acesso em: 24/05/2016.

WHO-World Health Organization: Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles, 2014. Disponível em: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2014/en/> Acesso em: 24/05/2016

WILSON, P.W.F. et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. **Circulation**. v.97, p.1837-1847, 1998.

WORMSER, C. et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. **Lancet**. v.377, p. 1085- 1095, 2011.

XAVIER, H.T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose . **Arq Bras Cardiol** v. 101, n.4, supl.1, 2013.

YAN, Q. et al. Neck circumference is a valuable tool for identifying metabolic syndrome and obesity in Chinese Elder subjects: a community-based study **Diabetes Metab Res Rev** v.30, p. 69–76, 2014.

YANG, G-R. et al. Neck Circumference Positively Related With Central Obesity, Overweight, and Metabolic Syndrome in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4 **Diabetes Care**, v.33, n.11, 2010a.

YANG, Y.P. et al. Visceral adiposity is closely correlated with neck circumference and represents a significant indicator of insulin resistance in WHO grade III obesity. **Clinical Endocrinology**. v. 73, p. 197-200, 2010b.

YUSUF, 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** v.364, p. 937–952, 2004.

YUSUF, S. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. **Lancet**. v. 366, n. 9497, p.1640-1649, 2005.

ZHOU, J-Y et al. Neck circumference as an independent predictive contributor to cardio-metabolic syndrome **Cardiovascular Diabetology**. v.12, p. 76, 2013.

10. ANEXOS

10.1. ANEXO A- Aprovação do ELSA-Brasil na Comissão Nacional de Ética e pesquisa

Fls. nº 109
Rubrica f



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS

Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "**Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA**" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

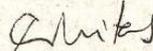
Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários *consta "estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros"*. De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente,



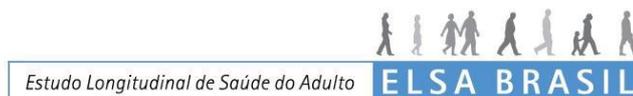
CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS
Secretária Executiva da
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria

Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa
Cordenadora Comitê de Ética em Pesquisas
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP
Av. Profº Lineu Prestes, 2565
Cidade Universitária São Paulo
Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS

10.2. ANEXO B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UFMG

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital Borges da Costa
Av. Alfredo Balena, 110 - Funcionários
30130-100 - Belo Horizonte - MG
elsamg@ufmg.br
+55 31 3409-9140

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apresentação do estudo:

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil – é uma pesquisa sobre doenças crônicas que acometem a população adulta, principalmente as doenças cardiovasculares e o diabetes. É um estudo pioneiro no Brasil por ser realizado em várias cidades e por acompanhar as pessoas estudadas por um longo período de tempo. Graças a pesquisas semelhantes desenvolvidas em outros países, hoje se sabe, por exemplo, da importância de cuidados à pressão arterial e à dieta para a prevenção dessas doenças.

Objetivos do estudo:

O ELSA Brasil investigará fatores que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças, ou ao seu agravamento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento. Os fatores investigados incluem aspectos relacionados aos hábitos de vida, família, trabalho, lazer e saúde em geral, inclusive fatores genéticos.

Instituições envolvidas no estudo:

O ELSA Brasil envolverá 15.000 funcionários de instituições públicas de ensino e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros (BA, ES, MG, RJ, RS e SP)¹. É coordenado por representantes de cada Centro de Investigação, do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia, tendo sido aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros. Em Belo Horizonte, o estudo está sob a responsabilidade da Universidade Federal de Minas Gerais.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do ELSA Brasil, que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos sete anos, com a realização de entrevistas, de exames e medidas que ocorrerão em várias etapas.

¹ Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista preferencialmente em sua unidade de trabalho e será agendado/a para comparecer ao Centro de Investigação ELSA (CI-MG), situado na Av. Alfredo Balena, nº 190, Santa Efigênia, em um único momento, com duração de cerca de cinco horas, ou seja, uma manhã inteira. No CI-MG, o/a Sr./a fará a segunda parte da entrevista, realizará algumas medidas (peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço e pressão arterial), exame de urina de 12 horas noturnas, ultrassom do abdome e carótidas, ecocardiograma, eletrocardiograma, fotografia do fundo de olho e exames especializados de fisiologia cardiovascular (Variabilidade da Freqüência Cardíaca e Velocidade da Onda do Pulso). Realizará também exames de sangue², para os quais serão feitas duas coletas: a primeira quando chegar, em jejum de 12 horas, e a segunda, após duas horas da ingestão de uma bebida doce padrão (exceto os diabéticos que receberão um lanche específico em substituição). O total de sangue coletado será aproximadamente de 65 ml, e não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. A maioria desses exames já faz parte da rotina médica e nenhum deles emite radiação.

Caso necessário, será solicitada sua liberação para participar da pesquisa em horário de trabalho.

A coleta de sangue segue rotinas padronizadas e será realizada, assim como os demais procedimentos, por pessoal capacitado e treinado para este fim, supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo/a no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr./a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Estão previstas novas visitas ao CI-MG a cada três anos. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial obter detalhes clínicos em registros de saúde. Assim, necessitamos obter informações da UFMG e de outras instituições do sistema de saúde, a respeito da ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza. Para isso é imprescindível que nos autorize por escrito o acesso às mesmas ao final deste documento. Infelizmente, sem essa autorização, não será possível sua participação no estudo, pois dela depende a confirmação de eventos clínicos.

Armazenamento de material biológico:

Serão armazenadas amostras de sangue, urina e ácido desoxirribonucleico (DNA) por um período de cinco anos, sem identificação nominal, de forma segura e em locais especialmente preparados para a conservação das mesmas. Assim como em outras pesquisas no país e no mundo, essas amostras são fundamentais para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo, contribuindo para o avanço da ciência.

² Hemograma completo, exames diagnósticos para diabetes (glicose e insulina em jejum e pós-ingestão e teste de tolerância à glicose), creatinina, dosagem de lipídios, hormônios associados ao diabetes ou à doença cardiovascular e provas de atividade inflamatória.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê Diretivo e pelos Comitês de Ética em Pesquisa de cada uma das instituições envolvidas, incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do/a entrevistador/a, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo por meio de publicações científicas e do website oficial da pesquisa (www.elsa.org.br).

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar as unidades da rede SUS ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais. Se durante a sua permanência no CI-MG forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o/a Sr/a. será atendido/a no Hospital das Clínicas da UFMG.

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto. Com a finalidade exclusiva de controle de qualidade, sua entrevista será gravada e poderá ser revista pela supervisão do projeto. A gravação será destruída posteriormente. Como nos demais aspectos do projeto, serão adotados procedimentos para garantir a confidencialidade das informações gravadas. Em nenhuma hipótese será permitido o acesso a informações individualizadas a qualquer pessoa, incluindo empregadores, superiores hierárquicos e seguradoras.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar a coordenadora do ELSA Brasil em Minas Gerais, Professora Sandhi Maria Barreto, Faculdade de Medicina da UFMG, no endereço: Av Alfredo Balena, 190, Campus Saúde; telefones (31) 3409-9938 ou (31) 3409-9140. O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais pode ser contatado pelo seguinte telefone: (31) 3409-4502.

Sua assinatura a seguir significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa ELSA Brasil.



UFMG

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital Borges da Costa
Av. Alfredo Balena, 110 - Funcionários
30130-100 - Belo Horizonte - MG
elsamg@ufmg.br
+55 31 3409-9140

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do participante _____

Documento de Identidade _____

Data de nascimento _____

Endereço _____

Telefone para contato _____

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil, a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao setor de recursos humanos da UFMG e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do ELSA, devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura _____

Declaro concordar que amostras de sangue sejam armazenadas para análises futuras sobre as doenças crônicas em estudo. Sim Não

Assinatura _____

Local _____ Data ____ / ____ / ____

Nome do/a entrevistador/a: _____

Código do/a entrevistador/a no CI-MG _____

Assinatura _____

