



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

WLADIMIR MAGALHÃES DE FREITAS

**O PAPEL DO HDL COLESTEROL NA ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO
CARDIOVASCULAR ENTRE INDIVÍDUOS OCTOGENÁRIOS NO CONTEXTO DA
PREVENÇÃO PRIMÁRIA**

***THE ROLE OF HDL CHOLESTEROL IN ASSESSING CARDIOVASCULAR RISK
IN INDIVIDUALS WITH MORE THAN EIGHTY YEARS OLD IN THE PRIMARY
PREVENTION SETTING***

CAMPINAS

2016

WLADIMIR MAGALHÃES DE FREITAS

O PAPEL DO HDL COLESTEROL NA ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO
CARDIOVASCULAR ENTRE INDIVÍDUOS OCTOGENÁRIOS NO CONTEXTO DA
PREVENÇÃO PRIMÁRIA

*THE ROLE OF HDL CHOLESTEROL IN ASSESSING CARDIOVASCULAR RISK IN
INDIVIDUALS WITH MORE THAN EIGHTY YEARS OLD IN THE PRIMARY
PREVENTION SETTING*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, Área de
Concentração em Pesquisa Clínica

*Thesis presented to the State University of Campinas School of
Medical Sciences as part of the requirements for obtaining the title of
PhD in Medical Sciences area of concentration on Clinical Research*

ORIENTADOR: PROF. DR. ANDREI CARVALHO SPOSITO

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO WLADIMIR MAGALHÃES DE FREITAS, E ORIENTADO PELO
PROF. DR. ANDREI CARVALHO SPOSITO.

CAMPINAS

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

F884p Freitas, Wladimir Magalhães de, 1967-
O papel do HDL colesterol na estratificação de risco cardiovascular entre indivíduos octogenários no contexto da prevenção primária / WLADIMIR MAGALHÃES DE FREITAS. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Andrei Carvalho Sposito.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Aterosclerose. 2. HDL-colesterol. 3. LDL-colesterol. 4. Idoso. I. Sposito, Andrei Carvalho, 1967-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: The role of HDL cholesterol in assessing cardiovascular risk in individuals with more than eighty years old in the primary prevention setting

Palavras-chave em inglês:

Atherosclerosis
Cholesterol, HDL
Cholesterol, LDL
Aged

Área de concentração: Pesquisa Clínica

Titulação: Doutor em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Andrei Carvalho Sposito [Orientador]
Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez
Patricia Miralda Cazita
Marcos Antonio Tambascia
Thiago Quinaglia Araujo Costa e Silva

Data de defesa: 27-04-2016

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

WLADIMIR MAGALHÃES DE FREITAS

ORIENTADOR: PROF.DR. ANDREI CARVALHO SPOSITO

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. PROF.DR. ANDREI CARVALHO SPOSITO**
- 2. PROF. DR. VIVIANE ZORZANELLI ROCHA GIRALDEZ - USP**
- 3. PROF. DR. PATRICIA MIRALDA CAZITA – USP**
- 4. PROF. DR. MARCOS ANTONIO TAMBASCIA- FCM - UNICAMP**
- 5. PROF. DR. THIAGO QUINAGLIA ARAUJO COSTA E SILVA – FCM - UNICAMP**

Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS MÉDICAS da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: DATA DA DEFESA 29/04/2016]

Agradecimentos

Meus pais minha fonte onde sempre me alimento

*Meu enorme agradecimento ao meu orientador **Prof. Dr. Andrei Sposito** que
pacientemente me conduziu pelos caminhos da ciência*

*A minha **esposa, filha e enteada** que serão sempre meu maior estímulo e minha
maior recompensa*

*AO BIOCARDIOS INSTITUTO DE CARDIOLOGIA na pessoa do **Dr.
Geniberto** meu exemplo de médico e ao **Sr Alcides Bolgue** sem que o apoio
financeiro e nada seria possível.*

*E O ETERNO AGRADECIMENTO AOS PARTICIPANTES DO
ESTUDO....*

RESUMO

Antecedentes / Objetivos: O nível plasmático do colesterol lipoprotéico de baixa densidade (LDL-C) tornou-se em um amplo espectro de cenários clínicos, um importante marcador e alvo central na prevenção da doença cardiovascular. No entanto, estudos recentes levantaram dúvidas sobre a consistência desse conceito em indivíduos com idade de 80 anos ou mais. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar, em uma população cuidadosamente selecionada se a associação entre parâmetros lipídicos e carga aterosclerótica coronariana continua a ser significativo.

Desenho do estudo, Local, Participantes, Medidas: De uma coorte em andamento de indivíduos com idade de 80 anos ou mais (n = 208), que procuraram espontaneamente o cuidado de prevenção primária sem manifestação prévia de doença cardiovascular, desnutrição, doença neoplásica ou consumptiva, foram arrolados e avaliados de maneira transversal. Avaliação médica, medidas antropométricas, exames de sangue e tomografia computadorizada cardíaca foram realizadas.

Resultados 1: Em análises ajustadas por idade, sexo, diabetes, pressão arterial sistólica e diastólica, tabagismo e terapia com estatina não foi encontrada associação entre o escore de cálcio coronário (CCS) e LDL-C (1,79 (0,75-4,29)). Não houve associação entre TG e CCS. A associação entre níveis de HDL-C e a CAC era significativa e robusta em não ajustado (0,32 (0,15-0,67)), bem como na análise totalmente ajustado (0,34 (0,15-0,75)). Resultados 2: Todos os segmentos coronarianos (> 3,000) foram avaliados para a presença de placas ateroscleróticas coronárias. Placas ateroscleróticas coronarianas a CCTA foram classificadas de acordo com estudos anteriores: remodelamento positivo (PR), placas não calcificadas (NCP) e calcificação Spotty (SC). Os indivíduos foram classificados na presença ou ausência de PR, NCP e SC e maiores ou menores para o último quartil do perfil lipídico (HDL-C (≥ 63 vs <63 mg / dL), (LDL-C ≥ 138 vs <138 mg / dL), Trg (≥ 156 vs <156 mg / dL)). Não foi encontrada associação entre LDL_C ou TRG e placas ateroscleróticas. Associação permaneceu entre placas com remodelação positiva e HDL-C

<63 mg / dL em modelo totalmente ajustado (2.5 (1.1, -6.3); 0,040). Nas análises ajustada por sexo, gordura corporal, hipertensão, creatinina, CRP, diabetes mellitus, tabagismo, atividade física e uso de estatina a idade permaneceu associada a todos os tipos de placas com fenótipo instabilidade.

Conclusão: O presente estudo confirma em uma coorte saudável de indivíduos com idade de 80 anos ou mais, enquanto que a associação entre o colesterol LDL e aterosclerose coronariana enfraquece com o envelhecimento, o oposto ocorre com os níveis de HDL colesterol.

Palavras-chave: colesterol HDL, colesterol LDL, escore de cálcio coronariano, aterosclerose subclínica

ABSTRACT

Background/Objectives: Plasma level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) has become a major marker and the central preventive target for cardiovascular disease in a large spectrum of clinical settings. However, recent reports have raised questions about the consistency of this concept in individuals aged of 80 years or older. Hence, the aim of this study was to evaluate in a carefully selected population if the association between lipid parameters and coronary atherosclerotic burden remains significant.

Design, Setting, Participants, Measurements: Individuals aged of 80 years or older (n=208) who spontaneously sought primary prevention care and have never manifested cardiovascular disease, malnutrition, neoplastic or consumptive disease were enrolled for a cross-sectional analysis. Medical evaluation, anthropometric measurements, blood tests and cardiac computed tomography were obtained.

Results: 1- In analyses adjusted for age, gender, diabetes, systolic and diastolic blood pressure, smoking and statin therapy no association was found between coronary calcium score (CCS) and LDL-C (1.79 (0.75-4.29)). There was no association between TG and CCS. The association between HDL-C and CCS was significant and robust in unadjusted (0.32 (0.15-0.67)) as well as in the fully adjusted analysis (0.34 (0.15-0.75)). **Results: 2** -All the coronary segments (> 3.000) were assessed to the presence of coronary atherosclerotic plaques. Coronary atherosclerotic plaques by CCTA were classified according to previous studies: positive remodeling (PR), not calcified plaques (NCP) and spotty calcification (SC). Individuals were categorized in the presence or absence of PR, NCP and SC and highest and lowest to the last quartile of the lipid profile (HDL-C (≥ 63 vs < 63 mg/dL) , LDL-C ≥ 138 vs < 138 mg/dL, Trg (≥ 156 vs < 156 mg/dL)). **Results-** In adjusted analysis by age, gender, body fat, hypertension, creatinine, CRP, diabetes mellitus, smoking, physical activity and use of statin all type of plaques with instability phenotype were associated with age. No association was found between LDL_C or TRG and atherosclerotic plaques. Association

remains between remodeling plaques and HDL-C < 63 mg/dL in fully adjusted model (2.5(1.1,-6.3); 0.040)

Conclusion: The present study confirms in a healthy cohort of individuals aged of 80 years or more that while the association between LDL cholesterol and coronary atherosclerosis weakens with aging, the opposite occurs with the levels of HDL cholesterol.

Key words: HDL cholesterol, LDL cholesterol, Coronary Calcium Score, Subclinical Atherosclerosis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Desenho do Estudo

Figura 2 – Expectativa de vida vs Taxa de Fertilidade Global no período de 1950 a 20150 (Fonte – OMS)

Figura 3- Crianças/Mulher por regiões de desenvolvimento no período 1950 a 20150 (Fonte -OMS)

Figura 4- A – Participação relativa de grupos etários na população Brasileira no período de 1980 a 2008 (Fonte – IBGE)

Figura 4- B – Participação relativa de grupos etários na população Brasileira no período de 1980-2008 (Fonte-IBGE)

Figura 5- Projeção da População do Brasil por sexo e idade para o período de 1980-2050 (Fonte – IBGE)

Figura 6- Mortalidade das doenças do aparelho circulatório no Brasil no período de 1980 a 2000 (Fonte- IBGE)

Figura 7 – Representação esquemática da formação do HDL – Colesterol e possíveis alvos terapêuticos (Fonte- J Clin Invest. 2006;116(5):1226-1229)

Figura 8- Representação esquemática do transporte reverso de colesterol pelo HDL- Colesterol (Fonte- J Clin Invest. 2006;116(5):1226-1229)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Associação entre placas com fenótipo instável e lipídios categorizados entre o maior e o menor quartil ajustado pelos modelos I, II, III e IV.

Tabela 2- Características gerais dos indivíduos arrolados

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acidente Vascular Encefálico –AVE
Amilóide sérico – SAA
Angiotomografia Computadorizada de Coronárias - CCTA
Avaliação Nutricional Simplificada – MNA
Calcificação Arterial Coronariana – CAC
Doença Arterial Obstrutiva Periférica- DAOP
Doença cardiovascular – DCV
Doença isquêmica coronariana –DIC
Espessura Médio intimal – IMT
Fator Ativador plaquetário – PAF –AH
Fator de Risco – FR
Hidróxido peróxidos fosfolipídicos – PLOOH
Honolulu Heart Program – HHP
Infarto agudo do miocárdio –IAM
Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE
Lipase hepática – LH
Lipopolissacarídeos – LPS
Multi Ethnic Study of Atherosclerosis - MESA
Oxido Nítrico – NO
Oxido nítrico sintetase – eNOS
Paroxonase 1- PON1
Peroxidade Glutadiona – GSPx
Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios-PNAD
Placa calcificada -LCP
Placas com Remodelamento Positivo – PR
Placas Não Calcificadas – NCP
Placas Tipo Calcificação Spotty - SC
Proteína de transferência de ésteres de colesterol – CETP
Proteína de transferência de fosfolipídios – PLTP
Receptor scanverger classe I – SR-BI

Tomografia de Multi Detectores – MDCT

Transferese Acetil lecitina de Colesterol – LCAT

Ultra sonografia Intra-coronária - IVUS

Volume expirado Forçado em 1 minuto – VEF1

Sumário

1.0	Introdução	16
1.1	Delimitação do Tema.....	16
1.1.1	O envelhecimento populacional.....	16
1.2	A doença cardiovascular no idoso.	17
1.3	O desafio da estratificação e identificação dos fatores risco entre os idosos .	17
1.4	O perfil lipídico na mortalidade total e cardiovascular entre octogenários	18
1.5	O HDL sua estrutura, metabolismo e função biológica anti-aterogênica.....	19
1.6	Funções biológicas do HDL.....	21
1.7	O HDL-C no processo de envelhecimento	22
1.8	A calcificação coronariana (CAC) como marcador de risco no muito idoso.	23
2.0	Justificativa do Estudo	25
3.0	Objetivos	25
3.1	Objetivo geral.....	25
3.2	Objetivo específico	25
3.3	Tipo de Estudo	26
3.4	Local do Estudo.....	26
3.5	População da pesquisa	26
3.6	Tipo de amostragem e definição do tamanho da amostra.....	26
3.7	Crítérios de inclusão	26
4.0	Captação dos Pacientes	27
5.0	Definição e categorização das variáveis	27
5.1	Método de coleta de dados	27
5.2	Padronização das técnicas	28
5.3	Padronização do exame físico	28
5.4	Avaliação Antropométrica.....	28
5.5	Análises bioquímicas	28
5.6	Padronização da espessura mio intimal	29
5.7	Padronização da aquisição das imagens a Angiotomografia de Coronárias .	30
6.0	Desfechos Clínicos.....	31
7.0	Comitê de ética e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	31
8.0	Análises Estatísticas	31
9.0	Resultado -1- Associação entre perfil lipídico e CCS	32
10.0	Resultado-2	34
10.1	Introdução. Da associação entre perfil Lipídico e Placas Aterosclerótica Coronarianas Instáveis.....	34
10.2	Resultados-2 Métodos e Caracterização das Placas.	34
10.3	Analises Estatísticas e Resultado- 2.....	35
10.5	Da Plausibilidade Biológica dos achados.....	38
11.0	Conclusão e possível contribuição do estudo.....	38

12.0 Bibliografia	39
14.0 Lista das figuras	44
15.0 Tabela 1 e 2.....	52
16.0 Parecer do Comitê de ética	55

1.0 Introdução

1.1 Delimitação do Tema

1.1.1 O envelhecimento populacional

O Brasil desenvolve rapidamente um perfil demográfico cada vez mais envelhecido. O envelhecimento populacional (proporção de indivíduos com mais de 65 anos) é crescente em todas as sociedades. É resultado tanto da diminuição da fecundidade da mulher como do aumento da expectativa de vida. **(Fig-1)** No entanto, este envelhecimento, ocorreu de maneira veloz e tardia em países de renda média, como o Brasil **(Fig-2)**(1). Em países desenvolvidos a redução na taxa de fecundidade, teve início ao longo do século XIX. No Brasil, essa redução, iniciou apenas nas últimas três décadas do século XX. A taxa de fecundidade apresentou declínio de 5,8 crianças/mulher em 1970 para 1,8 crianças/mulher em 2008.(2) A queda da fecundidade impacta não apenas na pirâmide etária. Mas também, e de maneira particularmente importante no bem-estar dos futuros idosos. Isto porque, em países menos desenvolvidos como o nosso, o suporte social dos idosos é dado exclusivamente pela família imediata. Dessa forma, o número potencial de familiares cuidadores, diminui rapidamente. O segundo componente deste envelhecimento, o aumento da esperança de vida ao nascer. Apresentou aumento expressivo, também de maneira tardia, de quase 10 anos entre 1980 a 2005. E a expectativa de vida ao nascer, saltou de 62,5 anos para 72,1 respectivamente. (2). Por fim, a soma de todos estes fatores, produz não apenas pessoas se tornando mais idosas, como idosos vivendo por mais tempo. De modo que, a expectativa de vida tende a aumentar nas faixas etárias mais elevadas. De fato, em 1980 indivíduos com 65 e 80 anos ou mais, representavam respectivamente 4,01% e 0,5% da população brasileira. Para a mesma parcela populacional dados oficiais projetam uma participação de 22,71% e 6,39% em 2050. Fazendo com que a parcela de indivíduos com mais de oitenta anos seja a parcela populacional que mais cresce no processo de envelhecimento **(Fig-3, Fig-4)**. Esse rápido e tardio envelhecimento, em curso em nosso país, impõe enormes desafios. Adequar, em um tempo cada vez menor, a sociedade e as instituições, a fim de acomodar o contingente crescente de idosos.

Esse desafio é especificamente crítico na área da saúde. Não apenas no aparato institucional e de recursos humanos. Mas também e principalmente na ciência médica. Uma vez que, conceitos e procedimentos adquiridos em uma população mais jovem,

ainda não foram validados para população idosa.

Desse modo, os resultados dos grandes estudos, notadamente realizado em populações mais jovens. Possa não apresentar os mesmos resultados, quando replicados no contexto do envelhecimento. De fato, a elevada associação de comorbidades e aspectos particulares da fisiologia do envelhecimento, podem intervir tanto na manifestação, quanto na evolução das patologias. Portanto, o desenvolvimento científico e a validação dos conhecimentos no ambiente do envelhecimento, passa a ser uma prioridade para adequação da atenção da saúde a esta população

1.2 A doença cardiovascular no idoso.

Esta desadequada relação entre o conhecimento adquirido em populações mais jovens e sua aplicação em populações idosas é particularmente preocupante na cardiologia. Uma vez que, a incidência e prevalência da doença cardiovascular (DCV) aumentam com a idade. No Brasil, apesar da contínua queda da taxa de mortalidade por causas cardiovasculares. Entre os idosos, a DCV continua sendo a principal causa de morte.(3) Em 2000 a taxa de mortalidade entre indivíduos do sexo masculino entre 60 a 69 anos foi de 849/100.000 idosos, entre 70 a 79 anos foi mais que dobro (1833/100.000 idosos) e entre aqueles com 80 anos ou mais foi 4,3 vezes maior (**Fig-5**)(3). No Brasil, como no mundo, a doença cardiovascular é a principal causa de morte e sua incidência é mais significativa na população de idosos com uma expressão relativa maior nos indivíduos acima de 80 ano

1.3 O desafio da estratificação e identificação dos fatores risco entre os idosos

No cenário do envelhecimento populacional e da manifestação da DCV em idades cada vez mais avançadas. A prevenção primária entre idosos e muito idosos (80 anos ou mais) será cada vez mais uma realidade frequente. No entanto, identificar aqueles de maior risco cardiovascular e eleger alvos terapêuticos que sejam relevantes na redução da mortalidade, tem sido um desafio. Até mesmo a usual distinção entre prevenção primária e secundária, é menos nítida entre aqueles muitos idosos. A presença de doença aterosclerótica assintomática é mais exuberante entre os mais idosos até mesmo quando comparados aqueles indivíduos de meia idade que já apresentaram evento cardiovascular (4). A alta prevalência da DCV, presença de comorbidades, a alta taxa de mortalidade e a seleção de sobrevivência, dificultam o correto entendimento dos dados epidemiológicos(5). A presença de variáveis como

Sarcopenia, Síndrome da Fragilidade, próprias do processo de envelhecimento e o elevado estado inflamatório podem modificar a associação entre os fatores de riscos conhecidos e a incidência da doença coronariana.(5)(6)(7) De fato, até mesmo fatores de risco bem estabelecidos, como LDL-C, parecem perder seu poder preditor entre os mais idosos.(8) Essa dificuldade de definir precisamente os alvos terapêuticos e identificar aqueles sob maior risco cardiovascular, pode estar entre as causas das elevadas taxas de mortalidade entre os muito idosos(4).

1.4 O perfil lipídico na mortalidade total e cardiovascular entre octogenários

O papel do perfil lipídico na mortalidade total e cardiovascular em indivíduos exclusivamente com 80 anos ou mais, permanece indefinido. A associação, bem estabelecida, de elevados níveis de Colesterol Total e LDL_C e mortalidade cardiovascular nos indivíduos entre 50 e 65 anos, tem sido questionada entre octogenários.(9)(10) Estudos observacionais incluindo apenas indivíduos com 80 ou mais anos, descrevem associações ausentes, positivas e negativas com a mortalidade total. No entanto, a maioria dos estudos observacionais descreve uma associação negativa, onde baixos níveis de colesterol total associaram com elevada mortalidade(11). Essa associação permanece controversa não apenas, com a mortalidade total, mas também com a mortalidade cardiovascular. Entre 10 estudos observacionais dois estudos apresentaram associação positiva, seis estudos não encontraram associação e dois estudos com associação negativa. Esta inconsistência de resultados tem sido descrita na literatura como o paradoxo do colesterol no idoso(12). Entre as causas tem sido apontada a presença de variáveis de confusão como neoplasias, síndrome de fragilidade e desnutrição(13). Estudos com diferentes critérios de inclusão e a presença de indivíduos com passado de doença cardiovascular dificultam a interpretação de resultados. Em grande meta análise de 61 estudos observacionais com mais de 900.00 indivíduos demonstra que a diminuição e eventualmente perda de associação entre LDL-colesterol e mortalidade cardiovascular ocorre entre aqueles com 80 anos ou mais. Entre os fatores apontados como os responsáveis por estes achados destaca se: diminuição dos níveis de LDL-colesterol que ocorre com a idade, a seleção de sobrevivida, o aparecimento de outros fatores sobrepujando o papel do LDL-C e a presença de desnutrição e neoplasias (4). Neste cenário, baixo nível de HDL-colesterol, e não elevados níveis de LDL- colesterol emerge como o principal preditor lipídico de morte cardiovascular e total(14)(15)(16). Em grande coorte com 3562 indivíduos de 78-99 anos arrolados no estudo Honolulu

Heart Program (HHP) acompanhados por uma média de 8 anos(17). Os níveis de HDL-colesterol estiveram negativamente associados a mortalidade cardiovascular mesmo após ajustes aos fatores de risco. Em estudo menor com 350 indivíduos com idade entre 75 a 85 anos, seguidos por 10 anos, novamente baixos níveis de HDL-colesterol estiveram associados a eventos coronarianos, demência e morte total de maneira significativa em homens.(18) Da mesma forma, no estudo iSIRENTE STUDY(16) em uma amostra com indivíduos exclusivamente acima de 80 anos, a associação negativa entre HDL-colesterol e mortalidade total permaneceu mesmo após ajuste a fatores de risco e Síndrome de Fragilidade. De modo que, entender o papel do HDL-colesterol na doença aterosclerótica e no envelhecimento humano, passa a ter importância na tentativa de reduzir a incidência de morte cardiovascular nessa população.

1.5 O HDL sua estrutura, metabolismo e função biológica anti-aterogênica.

O que denominamos HDL-C corresponde a um complexo lipoproteico heterogêneo de pequenas partículas esféricas e discoidais (7-12 nm de diâmetro) com elevado componente proteico que representa entre 30 a 70% do peso. A parte proteica tem sido reconhecida como a responsável pelo metabolismo e funcionalidade do HDL. A porção proteica compreende apolipoproteínas, enzimas, proteínas de transferência lipídica entre outras. A apoA-I e apoA-II são as principais apo-lipoproteína e correspondem a 70% e 20% do HDL. Grande parte da heterogeneidade do HDL se deve a porção proteica da apoA-I uma estrutura dinâmica que muda a conformação de acordo com a quantidade de lipídios ligados a sua estrutura.(19) Apolipoproteínas menores como apoA-IV, apoA-V, apoC-I, apoC-II, apoC-III, apoD, E, J, M e apoL-I respondem por aproximadamente 5%. Dentre as enzimas incluem a acetil transferase lecitina colesterol (LCAT), Paroxonase1(PON1) enzima associado a atividade antioxidante, fator ativador plaquetário acetil-hidrolase (PAF-AH), peroxidase Glutadiona (GSPx) associam-se ainda um reagente de fase aguda amiloide sérico (SAA), alfa-1 antipripsina, entre outros.(19) A porção lipídica é composta de fosfolipídios predominantemente fosfatidilcolina e esfingomiéline responsável por 40 a 60% do total de lipídios. O restante corresponde a ésteres de colesterol 30-40%, triglicerídeos (5-12%) e colesterol livre (5-10%). A complexidade e diversidade do que denominamos HDL avança com a nossa capacidade de análise.(20) Tecnologias de espectrofotômetro de massa identificou mais de 200 espécies de lipídios na composição do HDL bem como múltiplas espécies de microRNAs podendo estar envolvidos na regulação genica e comunicação

celular(20). A apoA-I secretada pelo fígado e intestino combina com fosfolipídios e colesterol livre via o transportador cassete ATP-A1 presente nos macrófagos para formar um pequeno e discoide pré-beta HDL. Outra importante fonte para formação de pré-beta-HDL é a lipólise da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) pela lipase lipoproteica (LPL).

Agindo no pré-beta HDL a enzima LCAT esterifica o colesterol livre e o incorpora tornando o HDL maior e esférico. Nesse estágio a apoE secretada pelo macrófago passa a ser incorporada ao HDL pequeno e esférico. A partir, passa então a adquirir colesterol via efluxo celular via ABCA1, ABCG1 e receptor scavenger classe B tipo-I (SR-BI). O HDL agora denominado HDL grande, continua a adquirir colesterol por efluxo celular via ABCG1 e SR-BI. Parte do triglicerídeo de lipoproteínas contendo apo-B (VLDL e LDL) são trocados por ésteres de colesterol via proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) gerando HDL ricos em triglicerídeos. A remoção do HDL do plasma ocorre por diversos mecanismos. Parte do HDL plasmático é seletivamente captado pelo fígado através de receptores ligantes de HDL, sendo o principal o SR-B1. Os triglicerídeos e fosfolipídios são removidos por hidrolises catalisadas por lipases como a lipase hepática (LH), lipase endotelial e fosfolipase A2. A apoA-I é metabolizada de maneira independente após sua dissociação da partícula e poderá ser reutilizada na formação de uma nova partícula quanto excretada através dos rins. O processo metabólico do HDL ocorre em diversas etapas e é responsável por sua heterogeneidade. Sendo a geração de apoA-I pobre em lipídios o fator determinante da taxa de efluxo do colesterol celular. Atuam neste processo de remodelamento e formação de ApoA-I pobre em lipídios, fatores como CETP (modula a troca de ésteres de colesterol e triglicerídeos entre HDL e lipoproteínas contendo apo-B) e proteína de transferência de fosfolipídios PLTP (transferência de fosfolipídios e de lipoproteínas ricas em triglicerídeos para o HDL). Uma vez formada a apoA-I pobre em lipídios ocorre uma nova captação de colesterol celular via ABCA-I dando o início de um novo ciclo.(21)(Fig-6)

As partículas de HDL podem ser separadas e classificadas de maneira diferente baseados nos métodos de análise. As diferentes maneiras de avaliar o HDL produzem diferentes subpopulações com resultados conflitantes a respeito destas subpopulações e o risco cardiovascular.(22) Afim de unificar dados de partículas de HDL obtido por diferentes metodologias foi proposto recentemente a divisão em cinco subpopulações de HDL.(20) HDL very large para a maior subclasse de partículas de HDL seguida por:

HDL large, HDL médium, HDL small e HDL very small para a menor e mais densa subclasse que inclui a forma discoide pré-beta HDL(20).

1.6 Funções biológicas do HDL

As funções biológicas do HDL envolvem o efluxo de colesterol das células a função antioxidante, anti-inflamatória, citoprotetora, vasodilatadora, antitrombótica e atividades anti-infecciosa. A função biológica ateroprotetora mais conhecida é a capacidade do HDL de transferir o excesso de colesterol das células periféricas, incluindo macrófagos da parede arterial para o fígado e sua excreção. Processo denominado como transporte reverso (RCT) (**Fig-7**). Este processo pode ocorrer de diversas maneiras utilizando diversos receptores. Podendo ser mediado pelo transportador ABCA1, ABCG1, SR-BI e ainda por transporte passivo baseado na diferença de gradiente. A capacidade do efluxo de colesterol da periferia para o fígado se faz principalmente pelos subtipos small HDL e large HDL via ABCA1 SR-BI e ABCG1 respectivamente. Sendo que o subtipo small HDL apresenta grande capacidade de efluxo, porém o subtipo large HDL está presente em maior quantidade sérica e, portanto, mais efetivo. Outra função bem estabelecida do HDL é a capacidade de proteger partículas de LDL da oxidação. A atividade antioxidante exercida principalmente pela subpopulação small HDL rica em proteína e de elevada densidade. A capacidade antioxidante se deve tanto a componentes lipídicos quanto a componentes proteicos presente no HDL. A presença de apolipoproteínas com propriedades antioxidantes como apoA-I, apoA-II, apoA-IV, apoE, apoJ e apoM contribui para esta proteção e a capacidade de inativar a hidroxil peroxidase lipídica e outras enzimas oxidativas. O principal componente antioxidativo do HDL se deve a capacidade da apoA-I de remover fosfolipídios oxidados do LDL. A presença de enzimas com capacidade antioxidante como PON1 e LCAT capazes de hidrolisar cadeias curtas de fosfolipídios oxidados possuem papel relevante na capacidade antioxidativa. A porção lipídica, com a rigidez da monocamada fosfolipídica exerce papel importante na eficiência de transferir hidroxil-peróxidos fosfolipídios (PLOOH) entre as lipoproteínas.(19) Nas fases iniciais do processo aterosclerótico ocorre uma ativação inflamatória com o recrutamento de monócitos e expressão de moléculas de adesão. Dados observacionais com mecanismos biológicos ainda não elucidados, demonstram que a presença de HDL inibe a expressão nas células endoteliais de moléculas de adesão, inibe a adesão de monócitos e ativação de monócitos. Neste processo antiinflamatório a subfração small HDL exerce papel relevante. Uma atividade

atribuída ao HDL é sua função de inibir a apoptose de células endoteliais. Esta atividade citoprotetora é atribuída a Apo A-I, apoE e esfingolipídios associados ao HDL. Esta proteção tem sido atribuída a fração small HDL e envolve a menor liberação de caspases e fatores indutores de apoptose além de estimular a migração de células endoteliais. Através da estimulação de liberação de óxido nítrico (NO) e prostaglandinas pelo endotélio o HDL exerce também papel na reatividade vascular. O possível mecanismo biológico da produção de NO envolve a ligação com o receptor SR-BI e ativação do óxido nítrico sintetase (e NOS)(22). A inibição do HDL da atividade plaquetária e de fatores que promovem a coagulação incluindo o fator tecidual e fatores X, Va e VIIIa revelam também uma função antitrombótica. A porção large HDL parece ser um potente inibidor plaquetário enquanto a porção small HDL atua predominantemente na inibição da via do fator tecidual. Sendo o HDL um dos principais mediadores do clearance dos Lipopolissacarídeos (LPS) e inibindo a ativação celular induzida por endotoxinas exerce também um papel anti-infeccioso. A inativação da LPS pelo HDL se deve a uma ação direta da ApoA-I e envolve a menor expressão de CD14 pelos monócitos.(22)

As partículas de HDL sofrem profundas alterações estruturais e na sua composição em diversas situações levando a disfuncionalidade e menor papel na ateroproteção. Processos inflamatórios agudos, resistência à insulina, diabetes e doenças crônicas e o envelhecimento produz alterações na estrutura e funcionalidade do HDL. No entanto as alterações decorrentes do processo de envelhecimento per se, são pouco elucidadas devido a elevada taxa de comorbidades de doenças associadas a idade.

1.7 O HDL-C no processo de envelhecimento

Níveis de colesterol total aumentam da puberdade até a meia idade com posterior declínio. Esta queda nos níveis de colesterol total pode ser devida tanto a menor produção hepática de LDL-colesterol como ao viés de sobrevivência daqueles com menores níveis de LDL-colesterol. Ao contrário, os níveis de HDL-colesterol se mantêm relativamente estáveis ao longo da vida, embora alguns estudos demonstrem declínio(20). Apesar da estabilidade quantitativa, alterações funcionais e estruturais ocorrem nas partículas de HDL durante processos inflamatórios e o envelhecimento(23). Crescentes evidências demonstram que a inflamação produz alterações tanto na estrutura proteica quanto lipídica do HDL. Levando a formas disfuncionais e até mesmo pró aterogênicas(24). Elevados níveis de proteínas pró inflamatórias como amiloide A sérica (SAA), complemento C, bem como redução de

fosfolípidios são descritos nas partículas de HDL de indivíduos sob processo inflamatório crônico(25). Alterações funcionais de redução na capacidade de efluxo e redução da inibição da oxidação do LDL também são descritas entre idosos(26):(27). As alterações estruturais e funcionais do HDL visto nos idosos podem estar associadas a perda da capacidade anti aterogênica e ao papel relevante no risco cardiovascular entre os muito idosos. Em estudo caso controle, o HDL foi isolado de dois grupos de indivíduos saudáveis com média de idades de 26 e 67 anos na amostra não havia diferenças nos níveis do perfil lipídico. E análises da composição indicaram que havia diferenças significativas tanto na composição lipídica quanto proteica(23). No HDL dos indivíduos idosos reduzidos níveis de apoE e elevados níveis de proteínas de fase aguda como SAA1, SAA2, alfa-1-antitripsina e proteínas envolvidas na ativação do complemento como complemento C3. Estas alterações, entre os mais idosos, também foram relatadas entre indivíduos afetados por processos inflamatórios crônicos como psoríase, artrite reumatoide e doença renal crônica. Também foi observado uma significativa redução tanto na proporção quanto na funcionalidade da paraoxonase-1(PON1) associada ao HDL dos idosos. Uma importante função ateroprotetora do HDL, a capacidade de efluxo de colesterol, não apresentou diferença significativa entre os grupos examinados(24). Tomando os dados em conjunto as alterações do HDL vistas no processo de envelhecimento se refletem na redução da capacidade antioxidante e ao aumento de proteínas de fase aguda na estrutura do HDL podendo indicar perda do papel protetor do HDL. Meta análise de 47 estudos com 9853 indivíduos com doença coronariana comparados a controles confirmou a associação entre baixos níveis de atividade plasmática de PON1 e aumento do risco coronariano(28). Outra meta análise com 43 estudos demonstrou similar associação entre atividade de PON1 e doença coronariana(29) Em ambas meta análises observou se um aumento no risco coronariano em indivíduos com baixos níveis de atividade da PON1 independente de idade, sexo ou etnia.(30) Embora o papel da PON1 na doença coronariana esteja melhor elucidado, o mecanismo exato ainda está para ser definido. E o verdadeiro papel destas alterações na maior expressão da doença aterosclerótica no idoso está para ser determinado.

1.8 A calcificação coronariana (CAC) como marcador de risco no muito idoso.

Diversos estudos têm consistentemente demonstrado que, elevados níveis de escore de cálcio estão associados a eventos cardiovasculares, independente dos fatores de risco e do escore de risco de Framingham (31):(32). Da mesma forma, a utilidade da CAC no refinamento do risco cardiovascular entre idosos, tem sido

confirmada. Em estudo coorte com média de idade 71 anos (62 a 81anos)1795 indivíduos assintomáticos foram avaliados a tomografia para medida do CAC. E o incremento dos níveis de CAC associaram a aumentos do risco de eventos coronarianos(33). Em outro estudo, uma análise secundária do estudo MESA, com o objetivo de avaliar a associação entre o CAC e eventos coronarianos entre jovens e idosos. A de doença isquêmica coronariana (DIC) aumentou conforme a idade. No entanto, quando avaliado o incremento de CAC por grupos etários aumentos significativos de DIC ocorreram mesmo em indivíduos no mesmo grupo etário. Entre aqueles no grupo etário de 75 a 84 anos aumento do CAC de zero a >100 Agastone resultou em aumento de eventos DIC de 1,5 a 23.3/1000 pessoas ano. E mesmo entre aqueles de 75 e 84 anos com CAC de zero a incidência de DIC foi menor quando comparado com indivíduos entre 45 a 54 anos com CAC de 1 a 100 e maior que 100 Agastone (75-84 anos:1,5 por 1000 pessoas anos com CAC zero; 45-54 anos: 3,8 por 1000 pessoas ano naqueles com CAC entre 1-100 e 21,1 por 1000 pessoas anos naqueles entre 45-54 anos com CAC >100)(34). Na mesma linha, independentemente da idade não houve diferença em curvas de sobrevida quando comparados indivíduos com CAC zero. E mais, indivíduos entre 45 e 54 anos com CAC > 100 apresentaram incidência maior de DAC quando comparados aqueles entre 75 e 84 anos com CAC zero.(34) Embora na sua gênese, a CAC envolva fatores não relacionados diretamente a aterosclerose, este método emerge como o mais relevante marcador da aterosclerose coronariana e o mais potente preditor de risco. De fato, no estudo MESA com 6779 participantes acompanhados por 9,5 anos a presença de CAC foi melhor preditor de doença coronariana e cerebrovascular que a presença de placas ateroscleróticas e ou espessamento miointimal (IMT) carotídeo, em indivíduos livres de doença cardiovascular(35). Uma vez que, no envelhecimento, ocorre a diminuição do poder preditor dos fatores de risco. E as ferramentas usuais, perdem a capacidade de distinguir toda a heterogeneidade do processo de envelhecimento. Principalmente, ao incorporar a idade como marcador substituto e progressivo da doença aterosclerótica(34). A utilização da CAC, como marcador de risco, parece ser a melhor escolha. E ainda, entendendo a calcificação na camada íntima das artérias coronárias, como parte de um processo mais amplo, de calcificação dos tecidos moles submetidos a inflamação crônica. A quantificação de cálcio coronariano, pode ser entendida, como uma medida cumulativa da exposição do indivíduo, ao longo da vida, aos fatores de risco

cardiovasculares. E isto, parece ser, o aspecto mais relevante, na avaliação de indivíduos idosos e muito idosos. Tornando este marcador uma medida da carga aterosclerótica no longo prazo. Contrapondo a frequente crítica dos usuais marcadores de risco, em indivíduos idosos e muitos idosos, por não refletirem a longa exposição aos fatores de risco ao longo da vida.

2.0 Justificativa do Estudo

Apesar de ter ocorrido diminuição da mortalidade cardiovascular em todas as faixas etárias. Entre os idosos e principalmente entre os muito idosos, a doença aterosclerótica, continua sendo a principal causa de morte(36). Aspectos epidemiológicos e dados de estudos anatomopatológicos tem demonstrado que o fenótipo da doença aterosclerótica nos idosos difere dos indivíduos mais jovens(4). A maior incidência de comorbidades, as alterações no sistema imunológico e o viés da sobrevivência seletiva, fazem com que o conhecimento adquirido dos grandes estudos talvez não possa ser extrapolado para esta parcela da população(5). E mais, a perda da força de associação dos fatores de risco tradicionais com a idade(8). Reforça a ideia que, os FR não apenas necessitam ser validados, como outros fatores além dos tradicionais podem ter papel relevante neste contexto(4). Para efetiva prevenção e contínua redução da mortalidade, necessitamos de marcadores e dados funcionais, que efetivamente discrimine os indivíduos de alto risco, entre os mais idosos. Neste contexto, afim de avaliar a associação entre os fatores de risco e desfechos, foi desenhado uma coorte com indivíduos com mais de 80 anos em prevenção primária

3.0 Objetivos

3.1 Objetivo geral

Avaliar os preditores de eventos cardiovasculares em uma amostra de indivíduos com mais de 80 anos livres de doença aterosclerótica manifesta.

3.2 Objetivo específico

- a- Avaliar a associação entre o perfil lipídico e mortalidade
- b- Avaliar a associação entre o perfil lipídico e calcificação arterial coronariana (CAC) avaliada por tomografia computadorizada
- c- Avaliar a associação entre o perfil lipídico e placas com fenótipo de vulnerabilidade pela avaliadas pela Angiotomografia de Coronárias

3.3 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo coorte prospectivo de uma amostra de conveniência com indivíduos com 80 anos ou mais livres de doença cardiovascular manifesta no momento da convocação.

3.4 Local do Estudo

A coleta de dados foi realizada na clínica Biocórdios, instituição privada, situada em Brasília, de atendimento ambulatorial do serviço complementar de saúde.

3.5 População da pesquisa

A população alvo é constituída de indivíduos com 80 anos ou mais livres de doença aterosclerótica manifesta que não preencham os critérios de exclusão.

3.6 Tipo de amostragem e definição do tamanho da amostra

O tamanho amostral foi definido a partir do número de indivíduos elegíveis presentes no prontuário eletrônico da instituição bem como dos novos indivíduos que espontaneamente comparecerem após o início do arrolamento em 17 de dezembro de 2008 por um período de dois anos.

3.7 Critérios de inclusão

Indivíduos que na data do início do estudo apresentaram idade de 80 anos ou mais. Que estejam cadastrados no prontuário da instituição ou que procurarem espontaneamente a instituição do estudo. E será finalmente arrolado, aquele que concomitante com familiar, assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

- Indivíduos portadores de doenças autoimunes
- Indivíduos com neoplasia de qualquer tipo passado ou atuais que apresente manifestação até seis meses após o arrolamento. Indivíduos portadores de doença pulmonar obstrutiva sintomática ou assintomática grave definido por $VEF_1/VEF_1 < 50\%$ do previsto
- Indivíduos em uso de corticoide, anti-inflamatórios, imunossuppressores ou imuno moduladores de maneira contínua ou que fizeram uso nas últimas 3 semanas
- Doença renal crônica dialítica ou clearance de creatinina < 30 ml/min/1.73 m²
- Indivíduos em vigência de infecções crônicas ou recorrentes

- Hepatopatias definidas por alterações de provas bioquímicas e ou funcionais hepáticas ou exames de imagem compatíveis com hepatopatia grave
- Insuficiência cardíaca definida por fração de ejeção menor que 50%
- Indivíduos institucionalizados
- Indivíduos com passado referido ou presente nos registros médicos de doença aterosclerótica manifesta (Infarto agudo do miocárdio (IAM), Acidente Vascular Encefálico (AVE), Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP)) ou diagnosticado na avaliação clínica inicial e ou exames de admissão.

4.0 Captação dos Pacientes

A captação dos participantes foi realizada exclusivamente em clínica privada, Clínica Biocórdios, que atende pacientes com acesso a saúde complementar de diversas classes socioeconômicas. Todos os pacientes tiveram demanda espontânea para avaliação médica do estado de saúde. Os pacientes com essas características foram selecionados a partir do prontuário tendo como referência a data de nascimento no momento da convocação. O processo de seleção foi realizado em 3 etapas. Inicialmente foram selecionados todos os indivíduos com mais de 80 anos tendo como referência a data de nascimento que consta nos registros médicos. Nesta etapa foram selecionados pela data de nascimento 1204 prontuários. Em uma segunda etapa através de contato telefônico foram selecionados possíveis elegíveis e convidados a comparecer na instituição 236 indivíduos para entrevista médica. Após a entrevista médica, foram ainda excluídos mais 22 indivíduos. Nove indivíduos foram excluídos por neoplasia em período inferior a seis meses da inclusão, 1 indivíduo por antecedente de AVC, 5 por uso contínuo de corticoide inalatório, 3 por insuficiência cardíaca, 1 por antecedente de revascularização miocárdica cirúrgica, 1 paciente por apresentar angina instável antes da realização dos exames do estudo, 1 indivíduo devido a presença de Psoríase e outro devido a presença de hipertensão pulmonar grave. Restaram 214 indivíduos elegíveis para o estudo. Após a admissão 5 indivíduos recusaram a realizar os exames e 1 mudou para outro estado antes da realização do protocolo. Efetivamente 208 indivíduos finalizaram o protocolo. (Fig-7)

5.0 Definição e categorização das variáveis

5.1 Método de coleta de dados

Todos os pacientes selecionados realizaram avaliação clínica, bioquímica, eletrocardiograma, ecodopplercardiograma colorido e de carótidas, Angiotomografia

de coronárias com avaliação do escore de cálcio e análise morfológica de placas ateroscleróticas de acordo com as técnicas descritas a seguir. Os indivíduos foram contatados via telefônica, anualmente para seguimento de eventos, todos os pacientes serão acompanhados por um período de até 5 anos após seu início no projeto ou até o aparecimento de grande evento (morte, IAM, AVC).

5.2 Padronização das técnicas

Após o consentimento livre e esclarecido os pacientes foram submetidos a um questionário médico, realizaram eletrocardiograma, ecodoppler cardiograma colorido cardíaco e de carótidas, foi avaliado a função endotelial por hiperemia reativa da artéria radial, densitometria óssea e coleta de sangue e DNA para congelamento e dosagens bioquímicas detalhadas abaixo. Num intervalo máximo de um mês, os pacientes foram submetidos a Angiotomografia de coronárias.

5.3 Padronização do exame físico

Durante a consulta será avaliado (i) cintura abdominal com fita métrica e estando o participante de pé e será considerada a medida de maior diâmetro, (ii) as medidas de pressão serão feitas com esfigmomanômetro digital (MICROLIFE-BPA100, certificado BHS USA) com paciente sentado com os dois pés no chão braço apoiado braço e antebraço em ângulo reto, palma da mão voltada para cima em silêncio e imóvel e será considerada a média de 3 medidas em braços alternados.

5.4 Avaliação Antropométrica

Foi avaliado peso, altura, circunferência abdominal e pregas cutâneas em triplicata (tricipital, bicipital, supra ilíaca e subescapular) com utilização de um adipômetro (Lange®, Beta Technology, Santa Cruz, CA, EUA). Foi calculado pelo peso (em quilogramas) o índice de Massa Corporal (IMC) em Kg/m^2 . Para o percentual de gordura corporal foi utilizada a equação de Durnin e Womersley respectiva para idade, que utiliza as quatro dobras cutâneas para o gênero feminino ($\text{DC} = 1,1339 - 0,0645 \times \log_{10}(\text{Dobra cutânea subescapular} + \text{Dobra cutânea tricipital} + \text{Dobra cutânea supra ilíaca} + \text{Dobra cutânea bicipital})$) e para o gênero masculino ($\text{DC} = 1,1715 - 0,0779 \times \log_{10}(\text{Dobra cutânea subescapular} + \text{Dobra cutânea tricipital} + \text{Dobra cutânea supra ilíaca} + \text{Dobra cutânea bicipital})$). Posteriormente, para conversão da DC em percentual de gordura corporal (%G), foi utilizada a equação de Siri: ($\%G = [(4,95 / \text{DC}) - 4,50] \times 100$)).

5.5 Análises bioquímicas

Após coleta, o sangue foi centrifugado em EDTA a 5° C, 4500 rpm por 15 minutos para separação do plasma e creme leucocitário. Amostras de plasma do e do creme leucocitário foram congeladas a -80° C para posterior investigação. Outras alíquotas foram encaminhadas para dosagem imediata em laboratório especificamente contratado para realizá-las nas condições descritas abaixo. O laboratório contratado é certificado pelo Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. Foram dosados por testes enzimáticos, glicose (Glucose GOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), colesterol total (CHOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), triglicérides (GPO-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), HDL colesterol (HDL colesterol sem pré-tratamento, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA). A proteína C reativa de alta sensibilidade foi determinada por imunonefelometria (Cardiophase, Dade Behring, Marburg, EUA). A Hemoglobina glicada foi determinada por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), por método comercialmente disponível (Variant II, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EUA). O ácido úrico foi determinado por método Uricase (Hitachi, Tóquio Japão), Transaminases Glutâmico Pirúvicas e Transaminases Glutâmico Oxalacética Cinético/UV 37°c (Hitachi, Tóquio Japão). A Gama Glutamil Transferase e a Fosfatase Alcalina foram determinadas pelo método cinético PNP (IFCC) (Hitachi, Tóquio Japão). Sódio e Potássio séricos foram determinados pelo método Eletrodo Íon seletivo – Indireto (Hitachi, Tóquio Japão). Magnésio sérico foi determinado pelo método Azul de Xilidil (Hitachi, Tóquio Japão). Ureia sérica foi determinado pelo método Cinético/UV GLDH 37°c (Hitachi, Tóquio Japão). Creatinina sérica foi determinado pelo método Picrato Cinético (Hitachi, Tóquio Japão). A Velocidade de Hemossedimentação (VHS) foi avaliada pelo método Sedimentação de Eritrócitos (Alifax S.p.A-PD, Itália). A dosagem das proteínas totais e frações foram determinadas pelo método Biureto (Hitachi, Tóquio Japão). A dosagem de Calcitonina e PTH foram determinadas pelo método de quimiluminescência (Immulite 2000E- Siemens, Alemanha). O Hemograma com contagem de plaquetas foi determinado de forma automatizada (Sysmex XE2100 Siemens, Alemanha). A dosagem do Fibrinogênio foi determinada de forma automatizada (Sysmex CA1500, Siemens Alemanha). A citocinas interleucina (IL) 10 e o fator de Necrose Tumoral tipo alfa (TNF- α) foram dosados por ELISA (eBioscience, San Diego, CA, USA).

5.6 Padronização da espessura mio intimal

A avaliação da espessura mio-intimal (IMT) e a presença de placas carotídeas

foram avaliadas utilizando ultrassonografia modo B de alta resolução (Philips, modelo IE 33, 3-9 MHz transdutor linear, Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts, USA) de acordo com os protocolos da Associação Americana de Ecocardiografia. As medidas foram realizadas bilateralmente na parede posterior do bulbo da carótida comum e na carótida interna através de um programa de detecção automática de borda (QLAB versão 6.0 softwares). Placa carotídea foi definida como a presença de espessamento focal pelo menos 50% maior que áreas adjacentes ou como região focal com IMT maior que 1,5 mm que causa protuberância para a luz do vaso e distintas das bordas adjacentes.

5.7 Padronização da aquisição das imagens a Angiotomografia de Coronárias

Os exames tomográficos foram realizados no aparelho Toshiba Aquillion 64. O Score de Cálcio (EC) foi obtido com a utilização de “trigger” pelo ECG com pausa respiratória. O protocolo de aquisição das imagens utilizou 120Kv e 300 mA com cortes tomográficos de espessura de 3mm. A interpretação dos dados foi de acordo com o protocolo de Agatston. As Tomografias Computadorizadas com Multi Detectores (MDCT) foram realizadas conforme os protocolos de aquisição vigentes na instituição na ocasião do estudo, não sendo modificados para a realização do atual protocolo. Uma via endovenosa é puncionada para a administração de contraste, preferivelmente, de calibre 18 a ser puncionada no braço direito. O paciente é posicionado sobre a mesa de escaneamento e é feita a monitoração com ECG. A frequência e o ritmo cardíaco do paciente foram monitorados por 1 minuto para avaliar a frequência o ritmo e a variabilidade cardíaca. Nos pacientes com frequência cardíaca maior que 65 bpm foi administrado Metoprolol endovenoso até dose máxima de 20mg. O escaneamento é realizado utilizando velocidade de rotação do tubo de raio X (“gantry”) de 400 ms, com corrente do tubo de 150 mA, voltagem do tubo de 120Kv e colimação de 8 x 4 mm, durante apneia respiratória de cerca de 10 segundos, imediatamente após a injeção de contraste iodado não iônico. Aproximadamente 100ml de contraste endovenoso (350 mg/ml) foram administrados através de um injetor automatizado a uma velocidade de 5ml/s. Todos os escaneamentos da tomografia são feitos em cortes de 0,5 mm de espessura, utilizando-se 64 colunas de detectores. Os parâmetros de escaneamento recomendados variam de 120 Kv ao máximo de 500 mAs baseado no peso do paciente. A dose média de radiação paciente foi de 8 a 12 mSV. As imagens angiotomográficas foram analisadas com o auxílio de uma estação de trabalho (Vitrea®-Vital Image) por dois médicos experientes, sem conhecimento dos resultados

dos outros exames, de forma independente entre si e em momentos distintos. O diagnóstico de DAC com lesão obstrutiva significativa foi definido pela presença de pelo menos uma placa com redução maior que 50% da luz arterial. A avaliação da morfologia das placas coronarianas será realizada pelos softwares SurePlaque® Vital Image/Toshiba e pelo Volume Analysis® - General Electric, sendo mensuradas a composição por densidade tomográfica, as dimensões e o volume e observadas a distribuição geográfica das lesões conforme os segmentos coronarianos e a localização de calcificações no interior das placas. Em caso de discordância entre os dois examinadores, um terceiro médico mediará um consenso.

6.0 Desfechos Clínicos

Os indivíduos arrolados foram acompanhados por contato telefônico anual. Foram registrados os casos de eventos cardíacos maiores (Morte súbita, Infarto Agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Encefálico) e morte de qualquer causa. A morte cardíaca súbita foi definida como um evento não traumático inesperado e que tenha ocorrido dentro de seis horas do início dos sintomas. As informações sobre as causas da morte e eventos clínicos foram obtidas a partir de certidão de óbito ou registros médicos.

7.0 Comitê de ética e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF) sob protocolo 213/08 aprovado em 09/09/2008 em conformidade com a Resolução 196/96 Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde – CNS/MS e suas complementares.

8.0 Análises Estatísticas

Os dados foram apresentados como média e desvio padrão para aqueles normalmente distribuídos e mediana e intervalo interquartil para os dados não paramétricos. Variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do Chi Quadrado e variáveis contínuas por teste T ou Mann Whitney de acordo com a distribuição. Modelo de regressão logística multivariada ordinal foi usada para avaliar a relação entre categorias do Escore de Cálculo Coronariano (0,1-99,100-399, >400) e níveis de lipídios separados em quartis. A associação foi avaliada inicialmente usando um modelo não ajustado (Modelo 1) e progressivamente ajustado para idade e gênero (Modelo 2) e adicionalmente para diabetes mellitus, pressão sistólica e diastólica, tabagismo e uso de medicação antilipêmica. Todas as análises foram realizadas usando STATA versão

11.0(Austin, TX) e um valor de probabilidade $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

9.0 Resultado -1- Associação entre perfil lipídico e CCS

Conforme delineamento, a população arrolada foi composta exclusivamente de muito idosos não institucionalizados e independentes para as atividades diárias. A qualidade de vida por eles apontada foi ruim em 1,5%, nem ruim e nem boa em 11,7%, boa 52,6% e muito boa em 34,3% da amostra. A mediana da escolaridade foi de 8 (4-13) e o “mini mental score” (MMS) foi de 26 (22-28). A idade média foi de 85 anos (intervalo de 80 a 102), houve um predomínio de mulheres (78%) em concordância com a maior longevidade feminina e uma maior frequência de Diabetes Mellitus de 19,5% quando comparados à população em geral de (5% a 10%)(37). Da mesma forma, a frequência do diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (76%) foi maior que a esperada na população geral (15%). O nível médio do colesterol total da população estudada foi de 198 ± 41 mg/dL, não diferindo do nível médio da população brasileira de 199 ± 35 mg/dL(37). Em contraste, observamos pouco tabagismo apenas 3% quando comparado à população em geral (35 a 40%) e pouco sedentarismo. Utilizando os critérios de indivíduos ativos fisicamente segundo a Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios (PNAD) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2008, a prevalência na amostra estudada foi de 40%, maior que os 16% esperados para brasileiros com mais de 65 anos. Mesmo por critérios mais rígidos, como os da Organização Mundial de Saúde (OMS), que classifica como fisicamente ativos aqueles que praticam pelo menos 30 minutos de atividade física leve a moderada em 5 dias da semana, 26% da amostra se enquadra como fisicamente ativos. Todos os indivíduos arrolados eram independentes para as atividades diárias e apresentavam adequada ingestão dietética ajustadas para peso, idade e gênero. Todos foram submetidos a avaliação nutricional simplificada MNA com escore variando entre 09 a 14 pontos ($12,66 \pm 1,7$ pontos) e nenhum deles foi diagnosticado desnutrido.

Os indivíduos com atividade física são mais jovens (83 ± 3 vs 85 ± 5 anos, $p < 0,001$), apresenta menor circunferência abdominal (91 ± 10 vs 96 ± 12 cm, $p = 0,01$) e uma tendência a maior renda familiar (R\$ 7.839 ± 9.698 vs 5.139 ± 10.028 , $p = 0,1$). A magnitude da calcificação coronária variou amplamente de zero a 3586. Sendo que 21 indivíduos (11,9%) apresentaram escore de cálcio zero e 38% CAC > 100 . Gênero masculino e baixos níveis de HDL-Colesterol estiveram associados com a presença e carga aterosclerótica medida pelo CAC ($p < 0,05$) nesta amostra, nenhuma outra

associação foi encontrada para LDL-C, idade, hipertensão, diabetes mellitus e obesidade. Afim de refinar a associação encontrada entre lipídios e CAC. Realizou-se análise multivariada por regressão logística ordinal entre quartis do perfil lipídico e categorias de CAC (0,1-99, 100-399, >400), HDL-C (<45, 46-54, 55-63, >64 mg/dL), LDL-C (<90,91-113,114-136, >137 mg/dL) e TG (<90, 91-115, 116-155, > 156mg/dL) tendo como referência o menor quartil. A associação foi avaliada inicialmente usando um modelo não ajustado (Modelo 1) e progressivamente ajustado para idade e gênero (Modelo 2) e adicionalmente para diabetes mellitus, pressão sistólica e diastólica, tabagismo (Modelo 3) e uso de medicação antilipêmica (Modelo 4). Níveis de LDL-C perderam a associação uma vez ajustados para diabetes mellitus, pressão arterial sistólica e diastólica tabagismo e uso de estatinas. Sendo o principal achado desta análise uma forte e inversa associação entre baixos níveis de HDL-Colesterol e CAC mesmo após ajustes. Este achado contrasta com a bem estabelecida associação entre carga aterosclerótica e LDL-colesterol visto em mais jovens. E de fato, na literatura esta associação tem sido questionada entre aqueles com mais de 80 anos. A associação positiva, negativa ou ausente, descrita na literatura, tem sido atribuída a outras variáveis como desnutrição, presença de neoplasias ou doenças crônicas(11).No melhor do nosso conhecimento o presente estudo é o primeiro a avaliar esta questão em uma população cuidadosamente selecionada para excluir essas variáveis de confusão. Na mesma linha destes achados. No estudo MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis) a progressiva perda de associação entre LDL-Colesterol e CAC foi observada entre indivíduos de 45 a 84 anos. A presente amostra provavelmente representa um extremo do espectro aterosclerótico, de fato, 12% dos indivíduos apresentaram ausência de CAC, sugerindo que o viés de sobrevivência seja o fator mais relevante. No entanto, o achado pode ainda ser explicado, pela menor produção de LDL-colesterol que ocorre entre os muito idosos. Ou pela presença de variáveis pró ateroscleróticas não estudadas ou não conhecidas que sobrepõem ao papel do LDL-colesterol. De maneira independente, no presente estudo, baixo nível de HDL-Colesterol esteve associado a CAC mesmo após ajustado aos demais fatores. Importantes limitações do estudo merecem ser comentadas. Tendo como objetivo primário avaliar preditores da doença aterosclerótica no contexto da prevenção primária. O delineamento do estudo procurou evitar potenciais vieses. E apenas 17% dos potenciais elegíveis foram admitidos com prejuízo a validade externa. Outra importante limitação o uso de CAC como marcador substituto da doença aterosclerótica coronariana. Ainda que a associação entre CAC e doença coronariana

esteja bem estabelecida. No entanto, os estudos observacionais que demonstraram a perda de associação entre LDL-colesterol e a importância dos baixos níveis de HDL – colesterol avaliaram mortalidade total e cardiovascular. E de fato não existe estudo com desenho semelhante para que possa comparar resultados. E ainda que a magnitude da associação entre HDL-C e CAC seja elevada como sugerido pela menor amplitude do intervalo de confiança. O grande intervalo de confiança na associação entre LDL-C e CAC sugere que em amostras maiores esta associação possa estar presente de maneira significativa.

10.0 Resultado-2

10.1 Introdução. Da associação entre perfil Lipídico e Placas Aterosclerótica Coronarianas Instáveis

Ainda que a associação entre baixos níveis de HDL-C e CAC persista em modelos ajustados. A associação pontual entre um marcador de natureza cumulativa, como o CAC, e baixos níveis de HDL-C pode apenas refletir, mais uma vez, o viés de sobrevivência. Afim de melhor esclarecer o papel do HDL-C e LDL-C na predição do risco de eventos coronarianos, avaliamos a associação com placas ateroscleróticas de fenótipo instável.

10.2 Resultados-2 Métodos e Caracterização das Placas.

Estudos de Angiotomografia Computadorizada (CCTA) tem demonstrado que, em síndromes coronarianas agudas as lesões culpadas, quando comparadas, com lesões não culpadas, apresentavam previamente maior remodelamento positivo e menor intensidade ou ausência de calcificações(38) (39) (40) (41) (42).Desse modo prosseguimos na avaliação da associação entre o perfil lipídico e placas ateroscleróticas com fenótipo de instabilidade. Todos os indivíduos foram submetidos a CCTA e todos os segmentos coronarianos avaliados quanto a presença de placas ateroscleróticas. Utilizando os mesmos critérios estabelecidos em estudos prévios as placas ateroscleróticas foram categorizadas em Presença de Remodelamento Positivo (RP), Placas Não Calcificadas (NCP) e Placas Calcificadas Spotty (SC) e buscando associação entre os diferentes tipos de placas e o perfil lipídico, os indivíduos foram categorizados em presença ou ausência de placas (PNC, SPC e PR), em valores maiores ou menores em relação ao último quartil do perfil lipídico (HDL-C \geq 63 vs $<$ 63 mg/dL, LDL-C \geq 138 vs $<$ 138 mg/dL, TRG \geq 156 vs $<$ 156 mg/dL). Na análise a CCTA, as artérias coronárias foram divididas em segmentos com base nas recomendações da Associação Americana de Cardiologia adaptada a CCTA(43). E agrupados em quatro

grandes artérias chamados tronco principal esquerdo, descendente anterior esquerda, circunflexa esquerda e artéria coronária direita, incluindo o seu maior e menores ramos. Todos os segmentos da artéria coronária foram avaliados para a presença de estenose, classificados como normais, mínimo/leve (estenoses < 50% do lúmen consequentemente, sem limitações ao fluxo), moderada (estenoses entre 50 e 70% do lúmen, com possível limitação do fluxo) e grave/oclusão (acima de 70%, com provável limitação ao fluxo), em conformidade com o Consenso da Sociedade Americana de Angiotomografia Coronariana(44). Todas as placas foram avaliadas e os locais designados de acordo com a segmentação proposta pela Associação Americana de Cardiologia (45). Placas ateroscleróticas coronarianas foram definidas como qualquer tecido > 1mm² dentro ou adjacente ao lúmen que podem ser discriminados a partir de tecido circundante de pericárdio, ou gordura epicárdica e o lúmen ser identificados em, pelo menos, dois planos. Placas com remodelamento positivo foram descritas quando ateromas determinam alargamento maior que 10% comparado a uma porção proximal normal de referência à lesão. Ainda que as unidades Hounsfield (HU) não necessariamente se correlacionam com a composição das placas a anatomia patológica e possa haver uma sobreposição entre as densidades de núcleo lipídico e placas fibrosas. A classificação em NCP, Placa Calcificada (LCP) e Calcificação tipo Spotty (SC) apresentou correlação a Ultra sonografia Intracoronária (IVUS) em estudos prévios(46). De modo que, a morfologia das placas foram visualmente descritas como placa não calcificada (NCP), se não houver nenhum sinal de maior densidade no interior da placa, placa calcificada (LCP), se for detectada calcificação maior do que 3 milímetros, ou placas Spotty calcificadas (SCP), se calcificação presente < 3 mm de tamanho nas imagens reformatação multiplanar e ocupando apenas 1 lado em imagens seccionais. E todas as placas com a presença de remodelamento positivo foram descritas (RP). A porção não calcificada de uma placa foi definida como qualquer estrutura discernível visível sobre a parede da artéria coronária, com uma atenuação abaixo do lúmen com contraste e circundada por tecido gorduroso conjuntivo epicoronário. Desta forma, com base em estudos anteriores, foram descritas as placas com características de instabilidade aquelas que apresentassem presença de remodelamento positivo (PR), não placas calcificadas (NCP) e a presença de calcificações tipo Spotty (SC). Os indivíduos foram divididos como a presença ou ausência de uma dessas características.

10.3 Análises Estatísticas e Resultado- 2

As variáveis categóricas foram apresentadas em percentual, as variáveis

contínuas com distribuição normal, em média \pm dp e as não paramétricas em mediana (intervalo interquartil). Variáveis categóricas foram comparadas utilizando teste Chi- quadrado e contínuas através de Teste T ou Mann-Whitney de acordo com a distribuição. Buscando associação entre os diferentes tipos de placas e o perfil lipídico, os indivíduos foram categorizados em presença ou ausência de placas (PNC, SC e PR), em valores maiores ou menores em relação ao último quartil do perfil lipídico (HDL-C \geq 63 vs $<$ 63 mg/dL, LDL-C \geq 138 vs $<$ 138 mg/dL, TRG \geq 156 vs $<$ 156 mg/dL). Foi realizada análise bivariada entre as variáveis descritas. Posteriormente foi utilizado modelo de regressão logística binária multivariada a fim de avaliar o perfil lipídico categorizado em seu maior e menor quartil e a presença e ausência de diferentes tipos de placas. Inicialmente foi realizado modelo não ajustado (Modelo I), posteriormente acrescido idade e gênero (Modelo II) e finalmente ajustado para gênero, idade, gordura corporal, HAS, creatinina, PCR, Diabetes Mellitus, tabagismo, atividade física, estatina (Modelo III) e incorporado a Calcificação Arterial Coronariana (CAC) (Modelo IV). Análises estatísticas foram realizadas com IBM SPSS 20 e valor de probabilidade $<$ 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Após a categorização descrita realizou se a análise bivariada. E apenas a idade e baixos níveis de HDL-C e não elevados níveis de LDL-C, estiveram associados a PR, NPC, SC. Afim de avaliar os demais preditores clínicos e bioquímicos da presença ou ausência das características tomográficas descritas, recorreu-se à regressão logística. Procedeu-se também a validação dos pressupostos, por intermédios da análise gráfica dos resíduos, e ao diagnóstico dos casos influentes. Apenas a idade e baixos níveis de HDL aumentam significativamente a existência de RP e PNC nos modelos não ajustados. E apenas RP e baixos níveis de HDL-C permaneceram associadas quando ajustados para gênero, idade, DM, HAS, Atividade física, uso de estatina, tabagismo, gordura corporal e creatinina e mesmo no modelo IV quando ajustado a CAC. A idade esteve associada de maneira significativa com RPP, PNC, SPC em todos os modelos (Modelo III). Gráfico 4 No entanto uma vez incorporado uma variável de natureza cumulativa como CAC associação da idade é mantida apenas no modelo do HDL_C categorizado. (Modelo IV). Tabelas 2, Gráficos

10.4 Discussão e Limitações dos Resultados – 2

De maneira interessante e como principal achado, apenas a idade e baixos níveis de HDL-C foram preditores de placas com características de instabilidade. Em análise preliminar bivariada RP, NPC e SC estiveram associadas apenas a indivíduos com HDL-C < 63 mg/dL. A associação com RP e SC persistiu nos modelos não ajustados. E manteve-se nas RP, mesmo após demais ajustes. Embora estes achados, estejam em linha com resultados de estudos observacionais. Onde, baixos níveis de HDL e não elevados níveis de LDL estiveram associados a eventos coronarianos em octogenários em prevenção primária. Os autores reconhecem importantes limitações. Embora com o advento da CCTA tenha sido possível descrever placas ateroscleróticas que apresentavam maior chance de desenvolver SCA. A exata definição destas características aguarda consenso e validação por grandes estudos. Em pequenos estudos retrospectivos foram comparadas lesões culpadas nas SCA com as placas descritas a CCTA previamente. Lesões culpadas apresentavam previamente maior remodelamento positivo, menor calcificação e maior volume de vaso quando comparadas a placas não culpadas. Ainda que, em uma população mais jovem, idade média de 64±11 anos, e indivíduos em prevenção primária e secundária. O maior estudo retrospectivo e confirmado prospectivamente. Identificou como lesões instáveis, placas com as mesmas características descritas do presente estudo. Outra importante limitação, se deve a natureza do estudo, onde não é possível inferir causalidade tão pouco maior ou menor chance de eventos coronarianos. E ainda, o viés de sobrevivência permitiu selecionar apenas os indivíduos menos suscetíveis a ação aterogênica do LDL-C. De fato, 12% da amostra apresentou score de cálcio coronariano igual a zero mesmo na nona década de vida.

Merece ressalva ainda a maneira como os indivíduos foram categorizados. Ao separar os indivíduos, em presença e ausência de placas e não avaliar a carga de placas ateroscleróticas por segmento, podemos estar observando apenas os indivíduos situados nos extremos do espectro da DAC.

E mais, embora a associação entre baixos níveis de HDL-C e RP tenha se mantido mesmo nos modelos ajustados para os demais FR incluindo CAC. O intervalo de confiança alargado sugere que em amostras maiores a força de associação pode diminuir ou desaparecer (Odds Ratio (OR): 3.2; 95%(CI): 1.1- 10.1); p=0.0034) embora a associação permaneceu. É necessário enfatizar os autores acreditam que, a composição das placas ateroscleróticas é influenciada, tanto por fatores locais

quanto sistêmicos. Fatores que, poderiam modificar a presente associação caso fossem incorporados ao modelo.

10.5 Da Plausibilidade Biológica dos achados

Embora os níveis de HDL permaneçam estáveis ao longo da vida, o envelhecimento e doenças associadas produzem alterações funcionais e estruturais na molécula do HDL. Estas mudanças fenotípicas, produzem disfunção e até perda no papel protetor do HDL. Os mecanismos biológicos envolvidos no HDL disfuncional não foram totalmente elucidados. Mas evidências apontam que a perda do papel antioxidante parece ser relevante. Duas Meta análises uma com 47 e outra com 43 estudos confirmaram a associação entre baixos níveis de atividade plasmática de PON1 e aumento do risco coronariano.(28) (29) Em ambas observou se um aumento no risco coronariano em indivíduos com baixos níveis de atividade da PON1 independente de idade , sexo ou etnia.(30) Alterações no transporte reverso de colesterol (RCT) também tem sido creditada como fator implicado na perda do fator protetor do HDL em idosos. Em estudos caso controle quando comparados as estruturas de HDL em idosos e em jovens. As alterações relacionadas a perda do RCT, via ABCA1, incluem alterações na razão fosfatidilcolina/esfingomielina, maior fluidez da membrana e alterações tanto na carga quanto na estrutura da Apo A1.(26)(25)

11.0 Conclusão e possível contribuição do estudo

Em uma amostra de indivíduos altamente selecionados excluindo variáveis de confusão na relação do perfil lipídico com a doença aterosclerótica subclínica. Entre aqueles com 80 anos ou mais ocorreu uma inversão da associação dos níveis de LDL/HDL com os preditores de eventos coronarianos CAC e placas com características de instabilidade. Ainda que apenas estudos randomizados, com drogas, ainda inexistentes, poderá finalmente esclarecer o papel de baixos níveis de HDL-C como melhor preditor de risco lipídico. A possível contribuição do presente estudo está em ajudar a esclarecer a relação do perfil lipídico e doença aterosclerótica nesta população. Apesar de diversos estudos epidemiológicos apontarem para a perda da associação entre LDL- colesterol e DAC. Diversos autores atribuíam esta discrepância a presença de desnutrição, neoplasias e comorbidades associadas. Os resultados do presente estudo reforçam os achados dos estudos observacionais que demonstram a perda do poder preditor do LDL-C e a relevância dos baixos níveis de HDL-C na

doença aterosclerótica coronariana nesta população mesmo após a exclusão de variáveis de confusão.

12.0 Bibliografia

1. Kalache A, Keller I. The greying world: a challenge for the twenty-first century. *Sci Prog.* 2000;83.
2. Ibge. Projeção da população do Brasil por sexo e idade 1980-2050: revisão 2008 [Internet]. 2008 [cited 2015 Jul 13]. 93 p. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/projecao.pdf
3. Maria Fernanda Lima Costa SVPELG. Epidemiologia e Serviços de Saúde. *Rev Do Sist Único Saúde Do Bras.* 2004;13(4):217–27.
4. Freitas WM, Carvalho LSF, Moura F a., Sposito AC. Atherosclerotic disease in octogenarians: A challenge for science and clinical practice. *Atherosclerosis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;225(2):281–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.070>
5. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* [Internet]. 2002 Jan [cited 2015 Aug 27];11(2):101–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872968>
6. Ochi M, Kohara K, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, et al. Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):327–32.
7. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of Frailty in Patients With Cardiovascular Disease. *American Journal of Cardiology.* 2009. p. 1616–21.
8. Lewington S, Whitlock G, Clarke R. Cholesterol and Vascular Mortality By Age,

- Sex, and Blood Pressure: a Meta-Analysis of Individual Data From 61 Prospective Studies With 55,000 Vascular. *Lancet* [Internet]. 2007;370(9602):1829–39.
9. Aronow WS. Treatment of high-risk older persons with lipid-lowering drug therapy. *Am J Ther* [Internet]. Jan [cited 2015 Jul 15];15(2):102–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356628>
 10. Nakazato R, Gransar H, Berman DS, Cheng VY, Lin FY, Achenbach S, et al. Relationship of low- and high-density lipoproteins to coronary artery plaque composition by CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* [Internet]. Mosby, Inc; 2013;7(2):83–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2013.01.008>
 11. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age Ageing* [Internet]. 2010 Nov [cited 2015 Jul 14];39(6):674–80.
 12. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA* [Internet]. 2014 Sep 17 [cited 2015 Jul 9];312(11):1136–44.
 13. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Glynn RJ, et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med* [Internet]. 1997 May 15 [cited 2015 Jun 28];126(10):753–60.
 14. Weverling-Rijnsburger AWE, Jonkers IJ a M, van Exel E, Gussekloo J, Westendorp RGJ. High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch Intern Med*. 2003;163(13):1549–54.
 15. Koropatnick TA, Kimbell J, Chen R, Grove JS, Donlon TA, Masaki KH, et al. A prospective study of high-density lipoprotein cholesterol, cholesteryl ester transfer protein gene variants, and healthy aging in very old Japanese-american men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2008 Nov [cited 2015 Jul 19];63(11):1235–40.
 16. Landi F, Russo A, Pahor M, Capoluongo E, Liperoti R, Cesari M, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels and mortality in frail, community-living elderly. *Gerontology* [Internet]. 2008 Jan [cited 2015 Jul 19];54(2):71–8.
 17. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and

- all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* [Internet]. 2001 Aug 4 [cited 2015 Mar 15];358(9279):351–5.
18. Zimetbaum P, Frishman WH, Ooi WL, Derman MP, Aronson M, Gidez LI, et al. Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly. The Bronx Aging Study. *Arterioscler Thromb* [Internet]. 1992 Apr [cited 2015 Jul 19];12(4):416–23.
 19. Rached FH, Chapman MJ, Kontush A. HDL particle subpopulations: Focus on biological function. *Biofactors* [Internet]. Jan [cited 2015 Jul 14];41(2):67–77.
 20. Rosenson RS, Brewer HB, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clinical Chemistry*. 2011. p. 392–410.
 21. LIMA, E.S., COUTO, R D. Estrutura, metabolismo e funcoes fisiologicas da lipoproteina de alta densidade. [Internet]. *J Bras Patol Med Lab* V 42 n3 - 169-178. 2006 [cited 2015 Jul 23]. p. 169–78.
 22. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2011. p. 594–603.
 23. Holzer M, Trieb M, Konya V, Wadsack C, Heinemann A, Marsche G. Aging affects high-density lipoprotein composition and function. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2013 Sep [cited 2015 Jul 16];1831(9):1442–8.
 24. Marsche G, Saemann MD, Heinemann A, Holzer M. Inflammation alters HDL composition and function: implications for HDL-raising therapies. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Mar [cited 2015 Jul 1];137(3):341–51.
 25. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, Amjadi S, FitzGerald J, Ranganath VK, et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Jul 21];71(7):1157–62.
 26. Berrougui H, Isabelle M, Cloutier M, Grenier G, Khalil A. Age-related impairment of HDL-mediated cholesterol efflux. *J Lipid Res* [Internet]. 2007 Feb [cited 2016 Apr 7];48(2):328–36.
 27. Jaouad L, Milochevitch C, Khalil A. PON1 paraoxonase activity is reduced during HDL oxidation and is an indicator of HDL antioxidant capacity. *Free Radic Res* [Internet]. 2003 Jan [cited 2015 Jul 20];37(1):77–83.
 28. Wang M, Lang X, Cui S, Zou L, Cao J, Wang S, et al. Quantitative assessment of

- the influence of paraoxonase 1 activity and coronary heart disease risk. *DNA Cell Biol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Jul 24];31(6):975–82.
29. Zhao Y, Ma Y, Fang Y, Liu L, Wu S, Fu D, et al. Association between PON1 activity and coronary heart disease risk: A meta-analysis based on 43 studies. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Jul 24];105(1):141–8.
 30. Litvinov D, Mahini H, Garelnabi M. Antioxidant and anti-inflammatory role of paraoxonase 1: implication in arteriosclerosis diseases. *N Am J Med Sci* [Internet]. 2012 Nov [cited 2015 Jul 24];4(11):523–32.
 31. Blaha MJ, Silverman MG, Budoff MJ, Andersson C, Vasani RS. Is there a role for coronary artery calcium scoring for management of asymptomatic patients at risk for coronary artery disease?: Clinical risk scores are sufficient to define primary prevention treatment strategies among asymptomatic patients. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Jul 15];7(2):390–7; discussion 397.
 32. Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP, Blankstein R, Rivera JJ, Agatston A, et al. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2011 Aug 20 [cited 2015 Jul 2];378(9792):684–92.
 33. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei H-HHS, van Dijck W, Van Rooij FJA, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation* [Internet]. 2005 Jul 26 [cited 2015 Jun 19];112(4):572–7.
 34. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2015 Sep 28];33(23):2955–62.
 35. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS, et al. Comparison of Coronary Artery Calcium Presence, Carotid Plaque Presence, and Carotid Intima-Media Thickness for Cardiovascular Disease Prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Jan 16 [cited 2015 Jul 2];8(1):e002262–e002262.
 36. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 2 [cited 2015 Oct 29];372(14):1333–41.
 37. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza

- AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2015 Jun 19];88 Suppl 1:2–19.
38. Motoyama S, Kondo T, Anno H, Sugiura A, Ito Y, Mori K, et al. Atherosclerotic plaque characterization by 0.5-mm-slice multislice computed tomographic imaging. *Circ J*. 2007;71(3):363–6.
 39. Maurovich-Horvat P, Ferencik M, Voros S, Merkely B, Hoffmann U. Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2016 Feb 22];11(7):390–402.
 40. Saremi F, Achenbach S. Coronary plaque characterization using CT. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2015 Mar [cited 2016 Mar 20];204(3):W249–60.
 41. Voros S, Rinehart S, Qian Z, Joshi P, Vazquez G, Fischer C, et al. Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2011 May [cited 2016 Mar 22];4(5):537–48.
 42. Motoyama S, Sarai M, Narula J, Ozaki Y. Coronary CT angiography and high-risk plaque morphology. *Cardiovasc Interv Ther*. 2013;28(1):1–8.
 43. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Boxt LM, Budoff MJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* [Internet]. 2009;3:122–36.
 44. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet A-M, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography¹¹“ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography” was approved by the American College of Cardiology Board of Trustees in October 1998 and by the American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committ. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. *Journal of the American College of Cardiology*; 1999 May 1 [cited 2016 Mar 21];33(6):1756–824.
 45. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of T. *Circulation* [Internet]. 2009 Mar 10 [cited 2016 Mar 21];119(9):1330–52.

46. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed Tomographic Angiography Characteristics of Atherosclerotic Plaques Subsequently Resulting in Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. American College of Cardiology Foundation; 2009;54(1):49–57.

14.0 Lista das figuras

FIG - 1

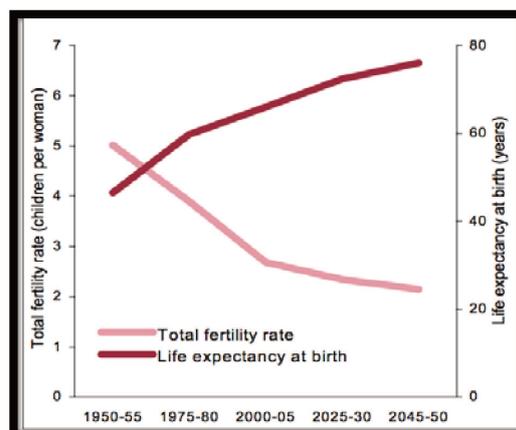


FIG 2

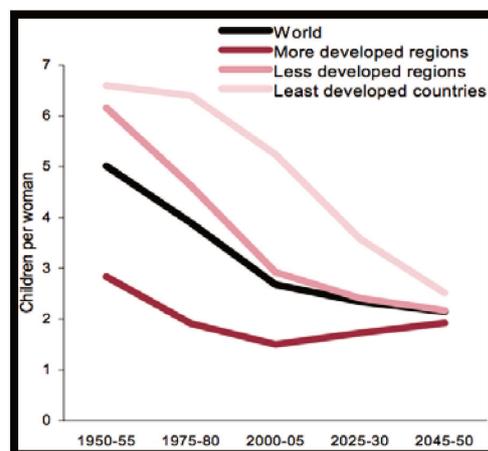


FIG 3

Grupos de idade	Participação relativa da população (%)			
	1980	1990	2000	2008
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
0 a 24	59,35	54,86	49,52	44,57
0 a 14 anos	38,24	35,33	29,78	26,47
15 a 24 anos	21,11	19,53	19,74	18,11
15 a 64 anos	57,75	60,31	64,78	67,00
55 anos ou mais	8,71	9,58	11,29	13,36
60 anos ou mais	6,07	6,75	8,12	9,49
65 anos ou mais	4,01	4,36	5,44	6,53
70 anos ou mais	2,31	2,65	3,45	4,22
75 anos ou mais	1,20	1,45	1,90	2,46
80 anos ou mais	0,50	0,63	0,93	1,27

FIG 4

Grupos de idade	Participação relativa da população (%)			
	2010	2020	2030	2050
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
0 a 24	42,99	36,41	30,25	23,60
0 a 14 anos	25,58	20,07	16,99	13,15
15 a 24 anos	17,41	16,34	13,27	10,45
15 a 64 anos	67,59	70,70	69,88	64,14
55 anos ou mais	14,10	19,24	24,60	36,73
60 anos ou mais	9,98	13,67	18,70	29,75
65 anos ou mais	6,83	9,23	13,33	22,71
70 anos ou mais	4,46	5,90	8,63	15,95
75 anos ou mais	2,60	3,53	5,11	10,53
80 anos ou mais	1,37	1,93	2,73	6,39

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 - Revisão 2008.

FIG 5

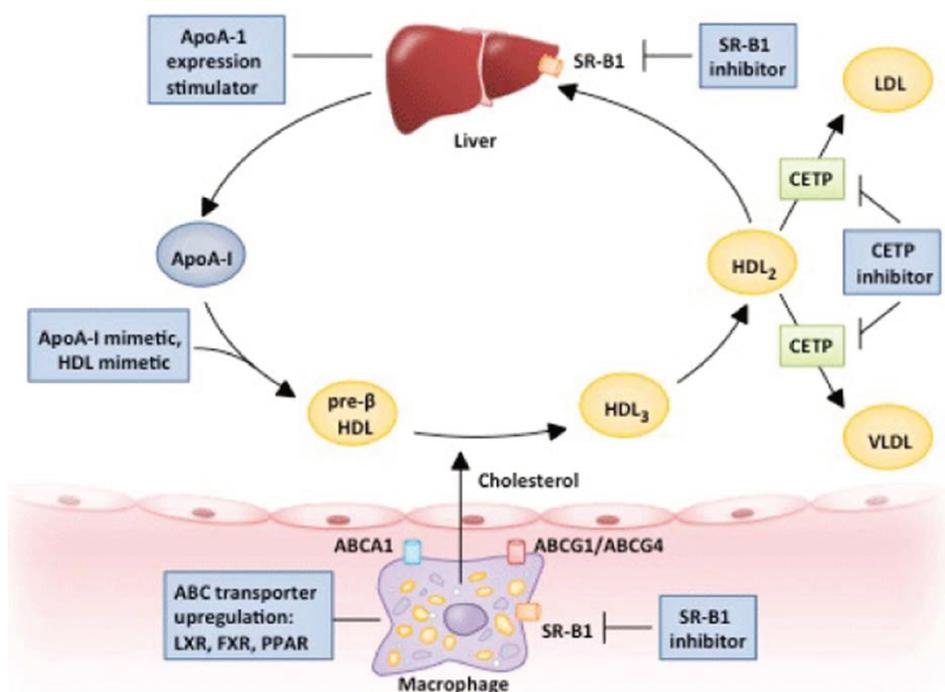
Grupos de idade	Taxa média geométrica de crescimento anual da população total (%)						
	1980/1990	1990/2000	2000/2008	2008/2010	2010/2020	2020/2030	2030/2050
Total	2,14	1,57	1,28	0,96	0,70	0,44	(-) 0,05
0 a 24 anos	1,34	0,53	(-) 0,04	(-) 0,85	(-) 0,96	(-) 1,41	(-) 2,50
0 a 14 anos	1,34	(-) 0,15	(-) 0,20	(-) 0,75	(-) 1,72	(-) 1,22	(-) 2,58
15 a 24 anos	1,36	1,68	0,19	(-) 1,00	(-) 0,06	(-) 1,63	(-) 2,41
15 a 64 anos	2,59	2,30	1,71	1,40	1,15	0,29	(-) 0,88
55 anos ou mais	3,12	3,25	3,43	3,73	3,87	2,94	4,04
60 anos ou mais	3,24	3,47	3,26	3,54	3,92	3,63	4,70
65 anos ou mais	3,00	3,85	3,60	3,24	3,78	4,20	5,42
70 anos ou mais	3,57	4,28	3,87	3,78	3,56	4,33	6,27
75 anos ou mais	4,12	4,31	4,63	3,81	3,81	4,23	7,43
80 anos ou mais	4,52	5,61	5,36	4,92	4,21	3,97	8,81

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 - Revisão 2008.

FIG 6

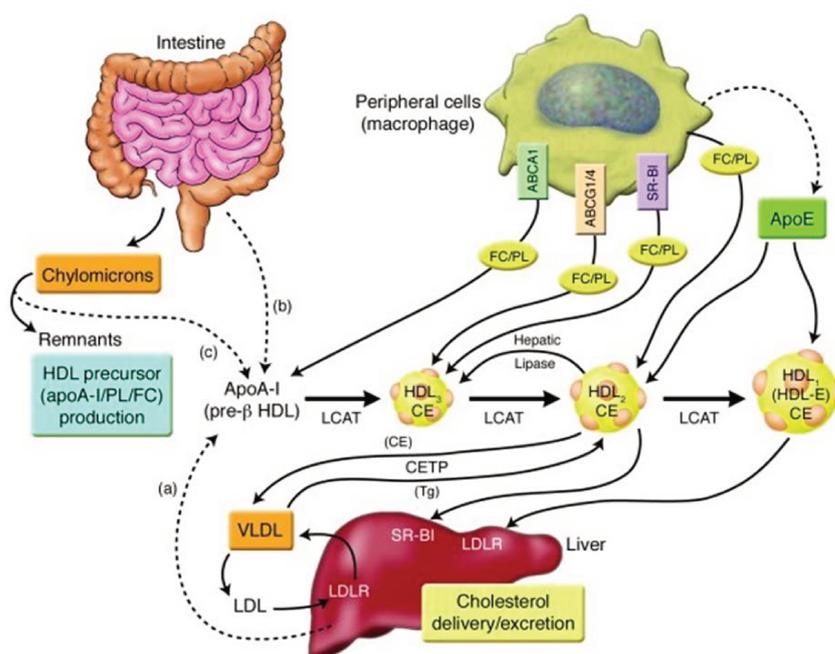
Faixa etária	Coorte de nascimento	Ano		
		1980	1991	2000
Doenças do aparelho circulatório				
Homens				
60-69	1911-1920	1107,4	970,2	349,1
70-79	1910-1919	2620,2	2100,9	1833,2
80 +	Antes de 1910	6033,7	4546,5	3735,8
Mulheres				
60-69	1911-1920	744,5	600,0	518,3
70-79	1910-1919	2177,9	1616,9	1306,5
80+	Antes de 1910	6033,6	4518,2	3680,6

Fig 7



Fonte: J Clin Invest. 2006;116(5):1226-1229

Fig 8



Fonte: J Clin Invest. 2006;116(5):1226-1229

Fenótipo das Placas	Remodelamento Positivo	Não calcificadas	Calcificação Spotty
HDL-C \geq63 mg/dL vs HDL-C <63mg/dL			
	β (95% intervalo de confiança); p-valor		
Modelo I	3.2(1.4-7.4); 0.005	2.0(0.9-4.3); 0.065	2.2(1.1-4.7); 0.040
Modelo II	3.1(1.3-7.2); 0.008	1.9(0.8-4.1); 0.090	2.1(0.9-4.6); 0.600
Modelo III	2.5(1.1,-6.3); 0.040	1.4(0.6-3.4); 0.300	1.6(0.6-3.8); 0.200
Modelo IV	3.2(1.1-10.1);0.034	0.68(0.25-1.85);0.45	0.62(0.22-1.7);0.33
LDL-C \geq138 mg/dL vs LDL-C<138 mg/dL			
	β (95% intervalo de confiança); p-valor		
Modelo I	0.6(0.2-1.3); 0.200	0.6(0.3-1.3); 0.200	0.6(0.2-1.3); 0.100
Modelo II	0.6(0.2-1.2); 0.200	0.6(0.2-1.3); 0.200	0.6(0.2-1.3); 0.200
Modelo III	0.7(0.2-1.7); 0.400	0.7(0.2-1.8); 0.400	0.6(0.2-1.6); 0.300
Modelo IV	1.1(0.3-3.4);0.832	1.2(0.4-3.9);0.651	1.06(0.3-3.2);0.91
TG \geq156 mg/dL vs TG >156 mg/dL			
	β (95% intervalo de confiança); p-valor		
Modelo I	0.5(0.2-1.2); 0.100	0.5(0.2-1.2); 0.100	0.6(0.3-1.3); 0.200
Modelo II	0.6(0.2-1.3); 0.200	0.6(0.2-1.3); 0.200	0.6(0.3-1.4); 0.300
Modelo III	1.0(0.3-2.7); 0.900	0.7(0.2-2.0); 0.600	0.8(0.3-2.4); 0.800
Modelo IV	0.6(0.2-1.9);0.481	0.7(0.2-2.1);0.631	0.8(0.3-2.4);0.781

15.0 Tabela 1 e 2

Associação entre placas com fenótipo instável e lipídios categorizados entre o maior e o menor quartil

TG = triglicédeos

Modelo I: Não ajustado (Modelo I);

Modelo II: Ajustado para idade e gênero;

Modelo III: Ajustado para idade, gênero, gordura corporal, hipertensão, creatinina, CRP, diabetes mellitus, tabagismo, atividade física e uso de estatina;

Modelo IV: Ajustado para idade, gênero, gordura corporal, hipertensão, creatinina, CRP, diabetes mellitus, tabagismo, atividade física e uso de estatina e CCS

Tabela 2

Participantes, n	208
Idade, anos	83 ± 6
Gênero Masculino, %	21
Atividade física OMS, %	25.7
Tabagismo, %	2.5
IMC, kg/m ²	26.2 ± 4.6
Circunferência Abdominal, cm	94 ± 12
Gordura Corporal, %	16.9 ± 4.2
Síndrome Metabólica, %	55
Pressão Arterial Sistólica, mmHg	142 ± 22
Pressão Arterial Diastólica, mmHg	75 ± 10
Diabetes Mellitus, %	23
Glicose, mg/dL	95 ± 17
HbA1c, %	5.9 ± 0.6
Diabetes Mellitus HbA1c,%	7,8 ± 0.4
Apo A, mg/dL	150 ± 28
Apo B, mg/dL	86 ± 24
Colesterol Total, mg/dL	198 ± 41
LDL-C, mg/dL	114 ± 13
HDL-C, mg/dL	54 ± 13
Triglicerídeos, mg/dL	115 ± 66
Não HDL-C, mg/dL	143 ± 42
Estatina uso, %	38
Cálcio Coronariano, Agatston	131 (32 - 427)
Spotty Calcified Placa ^a , n (%)	80, (38)
Placa Remodelamento Positivo ^a , n (%)	72, (35)
Placa não calcificada ^a , n (%)	82, (39)

Caracterização Morfológica das Placas presença de pelo menos uma placa com as características descritas ^a
 OMS- Organização Mundial da Saúde

16.0 Parecer do Comitê de ética



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Carta
Nº 250/08- CEP/SES.
Ilmº (a) Senhor(a)

Brasília, 09 de setembro de 2008.

Diretor(a) Do: DAE/SES-DF

Assunto: aprovação projeto de pesquisa - 213/08- CEP/SES/DF

Senhor(a) Diretor(a),

Participamos a V. Sa. que o projeto **Associação entre atividade inflamatória e doença aterosclerótica coronariana e carotídea no muito idoso**, foi aprovado em 09/09/2008 por um período de 2 anos, em conformidade com a Resolução 196/96 Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde - CNS/MS e suas complementares.

Pesquisador responsável : WLADIMIR MAGALHÃES DE FREITAS – FONE: 33469866

Os dados serão coletados no (a): BIOCARDIOS – INSTITUTO DE CARDIOLOGIA/SES-DF o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, incisos IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto.

Ressaltamos que a conduta do pesquisador, assim como o seu acesso à unidade de saúde devem seguir as normas e os procedimentos preconizados pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. O pesquisador deve se apresentar ao diretor da unidade de saúde para os procedimentos administrativos necessários.

Atenciosamente.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

AMS/CEP/SES/DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepsesdf@saude.df.gov.br
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP: 70.710-

1º OFÍCIO DE NOTAS
BRASÍLIA - DISTRITO FEDERAL
AUTENTICAÇÃO
13/09/2011

HUGO
16.09.08

Springer International Publishing AG

Gewerbestrasse 11

CH-6330 Cham (ZG)

Switzerland

We are writing to you in order to obtain a permission to re-use material included in the following article(s) published in Aging Clinical and Experimental Research for inclusion in my Ph.D. thesis:

**Low HDL cholesterol but not high LDL cholesterol
is independently associated with subclinical coronary
atherosclerosis in healthy octogenarians**

Authors:Wladimir M. Freitas Luiz A. Quaglia Simone N. Santos Rafaela C. S. de Paula Raul D. Santos Michael Blaha Juan J. Rivera Ricardo Cury Roger Blumenthal Wilson Nadruz-Junior Arthur Agatston Valeria N. Figueiredo Khurram Nasir Andrei C. Sposito -**The Brazilian Study on Healthy Aging**

**Aging Clinical and Experimental Research February 2015, Volume 27,
Issue 1, pp 61-67**

This thesis is for academic use only and it is not going to be used for comercial, advertising or promotion purposes. I am planning to make five (5) printed copies of my thesis. One of these copies will be displayed at The University (Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP, Brazil) library. In addition, an eletronic version of the thesis will be made available at the University Thesis Database. I thank you very much in advance.

Best regards

Wladimir Magalhães de Freitas

wladimirmagalhaesdefreitas@gmail.com

SQS 312 F 402 Brasilia DF – Brasil

CEP - 70365060