



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COMUNITÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**

BÁRBARA BRUNA RODRIGUES DE OLIVEIRA

**A DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL ESTÁ RELACIONADA AO RISCO
PARA EVENTOS CARDIOVASCULARES EM 10 ANOS: ESTUDO LONGITUDINAL
DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)**

FORTALEZA

2019

BÁRBARA BRUNA RODRIGUES DE OLIVEIRA

**A DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL ESTÁ RELACIONADA AO RISCO
PARA EVENTOS CARDIOVASCULARES EM 10 ANOS: ESTUDO LONGITUDINAL
DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Larissa Fortunato Araújo

Coorientadora: Prof.^a Dra. Carolina Gomes Coelho

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

D32d de Oliveira, Bárbara Bruna Rodrigues.
A distribuição da gordura corporal está relacionada ao risco para eventos cardiovasculares em 10 anos: Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) / Bárbara Bruna Rodrigues de Oliveira. – 2020. 67 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2020.

Orientação: Profa. Dra. Larissa Fortunato Araújo.

Coorientação: Profa. Dra. Carolina Gomes Coelho.

1. Composição corporal. 2. Distribuição de gordura corporal. 3. Doenças cardiovasculares. 4. ELSA-Brasil.
I. Título.

CDD 610

BÁRBARA BRUNA RODRIGUES DE OLIVEIRA

**A DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL ESTÁ RELACIONADA AO RISCO
PARA EVENTOS CARDIOVASCULARES EM 10 ANOS: ESTUDO LONGITUDINAL
DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em: 02 / 12 / 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Larissa Fortunato Araújo (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Carolina Gomes Coelho (Coorientadora)
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Prof. Dr. Antônio Augusto Ferreira Carioca
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof.^a Dra. Luana Giatti Gonçalves
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

DEDICATÓRIA

Com todo amor do mundo e gratidão, ao meu maior exemplo de dignidade e caráter, meu maior incentivador, anjo da guarda que me guia e me protege da outra dimensão. Dedico-te Pai.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela saúde e pelas graças diárias concedidas e por me permitir trilhar meu caminho em busca da realização dos meus sonhos.

À minha família, em especial minha mãe Mercês, meu irmão Bruno, minha sobrinha Ana Teresa e minha cunhada Lílian, pelo apoio incondicional, por acreditarem no meu potencial até mais que eu mesma, por ser meu porto seguro em todos os momentos da minha vida.

Ao meu esposo Diego, por ser tão compreensivo na minha ausência e nas horas dedicadas aos meus estudos. Por sonhar os meus sonhos e me ajudar a realiza-los. Por me apoiar em todas as minhas decisões e me incentivar a crescer e buscar sempre o melhor pra mim (pra nós).

Aos meus amigos do Mestrado: Fernanda, Tamires, Cadu e Brena, por tornarem essa caminhada mais leve e divertida.

À minha dupla Hivina, por ser tão parceira e tão generosa, pela cumplicidade e companheirismo que nos uniu nos dias árduos e desgastantes dessa caminhada me apresentando o lado bom da nossa rotina.

À minha orientadora Professora Larissa, mestre competente e admirável, pelos ensinamentos, paciência e horas dedicadas a transmitir tanto conhecimento indispensável para minha formação. Grata por tudo!

À minha coorientadora Professora Carolina, pelos ensinamentos, paciência e disponibilidade na trajetória dessa caminhada. Grata pelo apoio, reconhecimento e contribuições, indispensáveis para essa construção.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A localização da gordura corporal parece influenciar de forma distinta no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo a gordura gluteofemoral protetora e a torácica deletéria. **OBJETIVO:** Estimar a associação da razão entre a gordura dos membros inferiores do corpo e do tronco com o risco para doenças cardiovasculares em adultos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde de Adulto (ELSA-Brasil) e se existe modificação de efeito do sexo nesta relação. **MÉTODOS:** Foram elegíveis para esta análise participantes da segunda onda de exames e entrevistas (2012 a 2014) do ELSA-Brasil, uma coorte multicêntrica, composta por 15.105 servidores públicos ativos ou aposentados, com idades entre 35 e 74 anos, pertencentes a instituições de ensino superior e pesquisa. Foram excluídos os indivíduos com doença cardiovascular prévia (n=877), IMC<18.5 (n=95) e idosos com idade ≥ 65 anos (n=2.125). A variável desfecho deste estudo foi o percentual de risco para doenças cardiovasculares em 10 anos por meio do cálculo do escore de risco de Framingham (FRS). A variável explicativa de interesse foi a razão entre as quantidades de gorduras dos membros inferiores e do tronco, em quilogramas (kg), mensuradas por um aparelho de bioimpedância elétrica (InBody 230). As magnitudes dessas associações foram estimadas pelas razões da média aritmética (RMA) e os seus intervalos de confiança de 95% através da construção de modelos lineares generalizados. Todas as análises foram estratificadas por sexo, sendo realizados ajustamentos sequenciais, a seguir: modelo bruto (Modelo 1); idade, raça/cor auto referida e escolaridade (Modelo 2); consumo de bebidas alcoólicas e prática de atividade física (Modelo 3) e uso de medicamento hipolipemiante e status de menopausa para as mulheres (Modelo 4). Para confirmar a modificação de efeito fez-se a inclusão do termo de interação no modelo final (Modelo 4) utilizando a população total. As análises foram realizadas utilizando o software Stata 15.0. **RESULTADOS:** Dos 10.225 indivíduos incluídos no presente estudo, 44,58% eram homens, com média de idade de 52,32 (DP= 6,63) anos, eram menos escolarizados, faziam maior uso excessivo de álcool, praticavam atividade física mais intensa, apresentaram níveis mais elevados de pressão arterial sistólica e colesterol total, níveis mais baixos de colesterol HDL, maior frequência de diabetes e maior mediana do percentual de risco para doenças cardiovasculares, em comparação às mulheres. Entretanto, as mulheres possuíam maiores médias tanto de gordura dos membros inferiores quanto do tronco nas três categorias de risco cardiovascular quando comparadas aos homens. Após completo ajustamento (Modelo 4), observamos que quanto maior a razão entre quantidade de gordura nos membros inferiores e no tronco, menor o risco cardiovascular em 10 anos e este efeito foi mais forte no sexo feminino RMA para homens: 0,69; IC 95% 0,64 – 0,74; RMA para mulheres: 0,23; IC 95% 0,18 – 0,29. **CONCLUSÃO:** Em indivíduos com maior o acúmulo de gordura corporal na região dos membros inferiores, comparado à região do tronco, houve um efeito protetor para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. As mulheres por geneticamente possuírem na sua composição corporal maior quantidade de gordura gluteofemoral tiveram maior proteção no risco cardiovascular em relação aos homens que apresentam maior quantidade de depósito na região abdominal.

PALAVRAS-CHAVE: Composição corporal; Distribuição de gordura corporal; Doenças cardiovasculares; ELSA-Brasil.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The localization of body fat seems to influence differently in the development of cardiovascular diseases, in which gluteofemoral fat would be protective and the thoracic fat would be deleterious. **OBJECTIVE:** To estimate the association between the fat ratio of lower body limb and trunk fat with cardiovascular disease risk in adults participating in the Longitudinal Adult Health Study (ELSA-Brasil) and whether there is an effect modification by sex on this relationship. **METHODS:** Participants from the second wave of examinations and interviews (2012-2014) of ELSA-Brasil, were eligible for this analysis. ELSA-Brasil is a multicenter cohort consisting of 15,105 active or retired civil servants aged 35 to 74, belonging to universities and research institutions were eligible for this analysis. Individuals with previous cardiovascular disease ($n = 877$), BMI <18.5 ($n = 95$) and elderly aged ≥ 65 years ($n = 2,125$) were excluded. The outcome variable of this study was the percentage risk for cardiovascular disease at ten years assessed by the Framingham risk score (FRS). The explanatory variable of interest was the ratio between the fat in the lower body limbs and the trunk, in kilograms (kg), measured by an electrical bioimpedance device (InBody 230). The magnitudes of these associations were estimated by the arithmetic mean ratios (AMR) and their 95% confidence intervals using generalized linear models. All analyses were stratified by sex and subsequent adjustments were made in the unadjusted model (Model 1) as follows: age, self-reported race-skin color, educational attainment (Model 2); alcohol consumption, leisure physical activity (Model 3); hypolipidemic drug use and menopausal status for women (Model 4). To confirm the presence or effect modification by sex, the interaction term was included in the final model (Model 4) using the total population. Analyses were performed using Stata 15.0 software. **RESULTS:** Of the 10,225 individuals included in the present study, 44.58% were men and mean age of 52.32 (SD= 6.63) years. Men were lower educated, had more excessive alcohol use, frequency of intense physical activity, higher systolic blood pressure and total cholesterol levels, lower HDL cholesterol levels, a higher frequency of diabetes and median percentage of risk for cardiovascular disease compared to women. However, women had higher mean quantity of lower limbs and trunk fat in all cardiovascular risk categories when compared to men. After complete adjustment (Model 4), we observed that the higher the ratio between lower body limb and trunk fat content, the lower the cardiovascular risk at 10 years and this effect was stronger in females [Arithmetic Mean Ratio (AMR) for men: 0.69; 95% CI 0.64 - 0.74; AMR for women: 0.23; 95% CI 0.18 - 0.29]. **CONCLUSION:** In individuals with higher body fat accumulation located in the lower limbs region, it seems to have a protective effect on the development of cardiovascular diseases even in the presence of trunk fat deposits. As women genetically have higher quantity of gluteofemoral fat in their body composition, a stronger protective effect compared to men was observed.

KEYWORDS: Body composition; Body fat distribution; Cardiovascular diseases; ELSA-Brasil.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|---|
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| CC | Circunferência da Cintura |
| CTM | Células-Tronco Mesenquimais |
| DCV | Doenças Cardiovasculares |
| DCNT | Doenças Crônicas Não Transmissíveis |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DM2 | Diabetes Mellitus tipo 2 |
| ELSA | Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto |
| FRS | <i>Framingham Risk Score</i> |
| HAS | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| HDL-c | <i>High Density Lipoproteins</i> |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IL-6 | Interleucina 6 |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| LDL-c | <i>Low Density Lipoproteins</i> |
| MGT | Massa Gorda do Tronco |
| MGMI | Massa Gorda dos Membros Inferiores |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PAI-1 | Inibidor do Ativador de Plasminogênio tipo 1 |
| PCR | Proteína C Reativa |
| PIB | Produto Interno Bruto |
| RPB4 | Proteína Ligadora do Retinol 4 |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TASA | Tecido Adiposo Subcutâneo Abdominal |
| TAV | Tecido Adiposo Visceral |
| TASG | Tecido Adiposo Subcutâneo Gluteofemoral |
| TG | Triglicérides |
| TNF- α | Fator de Necrose Tumoral Alfa |
| WHO | World Health Organization |

SUMÁRIO

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | APRESENTAÇÃO | 10 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA | 11 |
| 2.1 | <i>Doenças Cardiovasculares</i> | 11 |
| 2.2 | <i>Framingham Risk Score</i> | 14 |
| 2.3 | <i>Distribuição de Gordura Corporal e Risco Cardiovascular em homens e mulheres</i> | 17 |
| 3 | JUSTIFICATIVA | 23 |
| 4 | OBJETIVOS | 24 |
| 4.1 | <i>Objetivo Geral</i> | 24 |
| 4.2 | <i>Objetivos Específicos</i> | 24 |
| 5 | MÉTODOS | 25 |
| 5.1 | <i>Tipo de estudo</i> | 25 |
| 5.2 | <i>População do estudo</i> | 25 |
| 5.3 | <i>Coleta de dados</i> | 26 |
| 5.4 | <i>Variáveis do estudo</i> | 27 |
| 5.4.1 | <i>Variável resposta</i> | 27 |
| 5.4.2 | <i>Variável explicativa de interesse</i> | 28 |
| 5.4.3 | <i>Variáveis de ajuste</i> | 29 |
| 5.5 | <i>Análise Estatística</i> | 30 |
| 5.6 | <i>Aspectos Éticos</i> | 31 |
| 6 | ARTIGO ORIGINAL | 32 |
| | ABSTRACT | 33 |
| | BACKGROUND | 34 |
| | METHODS | 35 |
| | RESULTS | 39 |
| | DISCUSSION | 42 |
| | CONCLUSION | 46 |
| | REFERENCES | 47 |
| 7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 55 |
| | REFERÊNCIAS | 56 |
| | ANEXOS | 63 |

1 APRESENTAÇÃO

Este volume trata-se de uma dissertação desenvolvida no Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará (PPGSP-UFC), no eixo temático “Epidemiologia e Vigilância de Doenças/Agravos não Transmissíveis” e na linha de pesquisa “Obesidade e Doenças Cardiovasculares”, utilizando dados do Estudo Longitudinal de Saúde de Adulto (ELSA-Brasil).

O ELSA-Brasil é um estudo prospectivo multicêntrico, desenvolvido em instituições de ensino superior e pesquisa em seis capitais de estados brasileiros: Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória, tendo como principais objetivos investigar a incidência e a progressão do diabetes e das doenças cardiovasculares; e examinar os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e a suas complicações (AQUINO et al., 2012).

Esta dissertação é requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Saúde Pública, na área de concentração em Epidemiologia. Nesta dissertação foi investigada a associação da diferença entre a quantidade de gordura dos membros inferiores do corpo e do tronco com o risco para doenças cardiovasculares em participantes do ELSA-Brasil, independentemente de fatores de risco socioeconômicos, comportamentos e condições relacionadas à saúde. Além disso, investigamos se nesta relação há presença de modificação de efeito pelo sexo.

O volume está apresentado na forma de artigo científico e contém:

1. *Considerações iniciais*: apresentação da revisão de literatura e justificativa da dissertação.
2. *Objetivos*: apresentação dos objetivos da dissertação.
3. *Métodos*: apresentação detalhada da metodologia da dissertação.
4. *Resultados*: Artigo original contendo resumo, introdução, métodos, resultados, discussão, conclusão, referências e tabelas.
5. *Considerações finais*: discussão sobre aspectos relevantes do estudo e sua contribuição para a saúde pública.
6. *Anexo*: aprovação do projeto ELSA-Brasil pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) se destacam como um grave problema de saúde pública, tendo acarretado aproximadamente 58,5% das mortes e 45,9% da carga de doenças no mundo em 2017 (MOREIRA *et al*, 2018). Além disso, as DCNT são responsáveis por incapacidade laboral, redução da produtividade e, conseqüentemente, das rendas familiares (SIQUEIRA *et al*, 2017) e ainda são responsáveis pelos maiores gastos no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil (BIELEMANN *et al*, 2015; MELLO *et al*, 2017). Dos R\$ 3,6 bilhões gastos pelo SUS por ano com o tratamento das doenças crônicas não transmissíveis, R\$ 2,4 bilhões foram destinados ao tratamento hospitalar (68%) e R\$ 1,2 bilhões (32%) ao ambulatorial (BAHIA; ARAÚJO, 2014).

Dentre as DCNT, as doenças cardiovasculares (DCV) se destacam como um dos principais problemas mundiais de saúde e são a principal causa de morte em países desenvolvidos e em desenvolvimento (WHO, 2011). De acordo com a OMS, das 56 milhões de mortes ocorridas no mundo em 2012, mais de 17,5 milhões (31%) foram atribuídas às DCV, sendo 7,4 milhões (13%) causadas pelas doenças isquêmicas do coração e 6,7 milhões (12%), pelas doenças cerebrovasculares (WHO, 2015). No Brasil, em 2013, as DCV corresponderam a 28% do total de óbitos, sendo a segunda causa de morte entre as pessoas com 20 a 59 anos de idade, e a primeira causa entre pessoas com mais de 60 anos (SILVEIRA; JUNGER, 2018).

No Brasil, as DCV são responsáveis pelos maiores custos com internação hospitalar (MOREIRA *et al*, 2018; BRASIL, 2013) e por 67% dos custos com DCNT no SUS (BAHIA; ARAÚJO, 2014). Entre 2010 e 2015, os gastos públicos com internações hospitalares por DCV aumentaram 28%, sendo que a maior parte foi devido a internações para procedimentos cirúrgicos. Sabe-se que o envelhecimento está relacionado ao aumento da incidência de DCV e, conseqüentemente aos seus custos de forma exponencial (SIQUEIRA *et al*, 2017). Um exemplo disso é o aumento do custo com a insuficiência cardíaca congestiva entre os idosos com mais de 80 anos em cerca de 30%, em comparação a adultos e idosos mais jovens (SCHMIDT *et al*, 2011).

Além das internações hospitalares, os gastos estimados com consultas cardiológicas no SUS aumentaram aproximadamente de R\$ 1,2 para 1,5 bilhões de reais entre 2010 e 2015, e o gasto com medicamentos específicos aumentou 88% no mesmo período. Assim, o gasto direto total com internações e consultas por DCV no ano de 2015 atingiu aproximadamente R\$ 5,1 bilhões (SIQUEIRA *et al*, 2017). Os custos indiretos com as DCV também aumentaram no Brasil, situação essa que pode ser retratada por uma pesquisa, realizada entre 2011 e 2015, que constatou um aumento de 66% nos gastos da Previdência Social com aposentadorias e auxílio-doença por DCV comparado aos anos anteriores (BRASIL, 2016).

O aumento dos custos em saúde relacionados às DCV pode ser explicado, em parte, pela alta prevalência de fatores de risco associados a tais doenças, como: tabagismo, obesidade, consumo excessivo de álcool, sedentarismo, diabetes, dislipidemias e padrões alimentares que predis põem à hipertensão arterial sistêmica (HAS) (MEDEIROS FILHO, 2018; SOARES *et al*, 2014).

O impacto dos fatores de risco e de proteção na mortalidade por DCNT pode ser percebido pelo número de mortes atribuíveis a cada fator. De acordo com estimativas da OMS, publicadas em 2010, o consumo insuficiente de frutas, legumes e verduras é responsável, anualmente, por 2,7 milhões de mortes e por 31% das doenças isquêmicas do coração, 11% das doenças cerebrovasculares e 19% dos cânceres gastrointestinais ocorridos em todo o mundo. A hipertensão arterial, principal fator de risco para doenças cardiovasculares, causa cerca de 7,5 milhões de mortes/ ano (12,8% de todas as mortes). Ao tabagismo são atribuídas 6 milhões de mortes/ano, ao passo que a inatividade física, sobrepeso/obesidade, níveis séricos de colesterol elevados e consumo excessivo de álcool são responsáveis, respectivamente, por 3,2, 2,8, 2,6 e 2,3 milhões de mortes/ano.

Outro fator que, segundo a OMS, está relacionado ao aumento da incidência de DCV no Brasil e no mundo é a condição socioeconômica (WHO, 2017). As desigualdades no modo como os indivíduos nascem e se desenvolvem, e que se repercutem na educação, ocupação ou habitação, têm origem ao nível macro, nomeadamente nas políticas públicas, sociais e macroeconômicas, nos valores da sociedade e no contexto sociopolítico. Assim, as características socioeconômicas do indivíduo podem condicionar a exposição a situações que poderão influenciar o seu estado de saúde, afetar o estilo de vida e nas decisões que tomam e interferir no acesso aos cuidados de saúde (SOUSA, 2013). Todos estes fatores de risco são

considerados evitáveis por meio de ações de promoção da saúde e de prevenção primária, principalmente (WHO, 2011).

Têm-se estabelecido uma relação positiva entre as manifestações cardiovasculares e os fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida (ORTEGA *et al*, 2019; BRITTON *et al*, 2013; APPELMAN *et al*, 2015; BASTIEN *et al*, 2014). É importante ressaltar que o efeito da coexistência de múltiplos fatores de risco aumenta exponencialmente o risco de ocorrência dessas doenças (OLIVEIRA *et al*, 2009). Dessa forma, os modelos de previsão de risco cardiovascular são importantes na prevenção e no manejo das DCV. Estes modelos são utilizados na prática clínica para identificar e tratar populações de alto risco, bem como para comunicar o risco de forma eficaz (LLOYD-JONES, 2010).

Os fatores de risco cardiovasculares podem ser classificados em dois grupos: os não modificáveis, como hereditariedade, idade, raça e sexo, e os que podem ser modificados ou atenuados por mudanças nos hábitos de vida e/ou por medicamentos, como hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemias, diabetes, obesidade, sedentarismo, uso de medicamentos contraceptivos e estresse (GIROTTO *et al*, 2009).

Sabe-se que existem diferenças em relação às doenças cardiovasculares entre homens e mulheres (FAVA *et al*, 2019; TIFFE *et al*, 2017), seja na prevalência dos fatores de risco, como também na forma de surgimento, de diagnóstico, na evolução e no prognóstico da doença e na resposta à terapêutica (STRAMBA-BADIALE, 2006). O sexo masculino, em geral, agrega maior número de fatores de risco quando comparado ao sexo feminino, a exemplo da obesidade, hipertensão arterial, tabagismo, inatividade física. Além disso, a procura de atendimento à saúde, participação em ações coletivas, realização de consultas e exames preventivos é menor entre os homens (PEREIRA *et al*, 2009; CARVALHO, 2015). Já entre as mulheres em idade fértil, existe a proteção que os estrogênios conferem face à doença cardiovascular, mas tal proteção decai após a menopausa (MAFRA; OLIVEIRA, 2008). Tal fato destaca a importância de também conhecer o perfil de adoecimento das mulheres, uma vez que sua expectativa de vida é superior à dos homens, o que leva à maior prevalência de DCV entre as mulheres mais velhas em um futuro próximo (STRAMBA-BADIALE, 2006). Desse modo, faz-se importante a realização de estudos que promovam a compreensão do processo de desenvolvimento das DCV separadamente para homens e mulheres (MAFRA; OLIVEIRA, 2008).

2.2 FRAMINGHAM RISK SCORE

O risco de DCV aumenta proporcionalmente com o aumento do número de fatores de risco atuando simultaneamente (BELLI & ALTUN, 2017). Assim, a avaliação do efeito global de múltiplos fatores de risco no desenvolvimento de DCV é crucial para identificar com precisão os indivíduos com alto risco de adoecimento (BOO & FROELICHER, 2012) e planejar estratégias de prevenção e tratamento das morbidades associadas e de modificação do estilo de vida (HATA *et al*, 2017).

Um escore (ou modelo de predição) é uma escala de pontuação e o escore ideal deve ser de fácil obtenção, baixo custo para o sistema de saúde, não oferecer riscos adicionais aos indivíduos, apresentar bom desempenho discriminatório e calibração adequada, e ainda possuir uma estimativa absoluta de risco próxima do real (PETTERLE & POLANCZYK, 2011).

Atualmente, vários modelos de predição de risco cardiovascular estão disponíveis para uso em diferentes grupos populacionais, como a Prospective Cardiovascular Munster Score (PROCAM), (ASSMANN *et al*, 2002), Avaliação sistêmica de risco coronariano (SCORE) (CONROY *et al*, 2003; STONE *et al*, 2014), Organização Mundial da Saúde / International Society of Hypertension (WHO / ISH) (WHO, 2007), o Escore de Risco Cardiovascular desenvolvido para a população do Reino Unido (QRISK e QRISK2) (HIPPISEY-COX *et al*, 2008; HIPPISEY-COX *et al*, 2007) e o Escore de Risco de Framingham (FRS) (DAWBER & KANNEL, 1966).

O PROCAM é baseado em uma amostra de funcionários de indústrias e, por essa amostra ter um número reduzido de mulheres, não é considerado um bom escore de predição de risco para o sexo feminino (ASSMANN *et al*, 2002). Já o SCORE foi desenvolvido utilizando uma grande amostra composta por 205.000 pessoas, proveniente de 12 estudos europeus com delineamento longitudinal. No entanto, sua desvantagem está no fato de estimar apenas o risco de eventos fatais de DCV em 10 anos, enquanto os outros escores estimam o risco de desenvolvimento de DCV em 10 anos (CONROY *et al*, 2003).

Os gráficos de predição de risco da OMS / ISH (Organização Mundial da Saúde / Sociedade Internacional de Hipertensão) oferecem uma vantagem comparado aos demais escores, pois foram desenvolvidos para cada sub-região das Américas específicas da OMS, incluindo Região Andina, Caribe, Mesoamérica, Cone Sul, América do Norte e América do

Sul (WHO, 2007). Sua principal desvantagem é a metodologia, pois foram desenvolvidos com base na prevalência de fatores de risco da área, a partir de dados hipotéticos de cada região. Sua principal limitação é a ausência de validação externa em populações reais (PETTERLE & POLANCZYK, 2011).

Os escores QIntervention (QRISK e QRISK2) desenvolvidos no Reino Unido (HIPPISEY-COX et al, 2007; HIPPISEY-COX et al, 2008), utilizou informações de 1,28 milhão de pessoas (35 a 74 anos) participantes de estudo de coorte, sem história prévia de diabetes ou quaisquer doenças cardiovasculares entre os anos 1995 e 2001. Entretanto, os participantes não foram selecionados por meio de técnica de amostragem aleatória, não garantindo uma população representativa. Além disso, as informações sobre os fatores de risco foram obtidas em momentos distintos durante o período de observação, os métodos de aferição não foram padronizados e existem quantidades substanciais de dados ausentes, que foram imputados como parte da análise (GARCIA et al, 2017).

No entanto, muitos desses algoritmos de risco não foram desenvolvidos a partir de informações populacionais (BANSAL *et al*, 2015) e, quando aplicados à outras populações não apresentaram bom desempenho, com baixa validade externa, alargamento do intervalo de confiança e subestimação do risco (GARG et al, 2017). Uma exceção a esse desempenho insatisfatório é o Escore de Risco de Framingham (FRS).

O Escore de Risco de Framingham (FRS), além de ser o modelo de predição de risco cardiovascular mais utilizado, é também o mais extensivamente validado e foi desenvolvido em uma grande coorte com amostras representativas da população geral (COONEY *et al*, 2009). Trata-se de uma equação matemática que estima a probabilidade de desenvolvimento de um evento cardiovascular nos próximos 10 anos (BELLI & ALTUN, 2017).

Na década de 40, as doenças cardiovasculares haviam se tornado a principal causa de mortalidade entre os norte-americanos, representando uma em cada duas mortes ocorridas naquela época (DAWBER et al, 1951). A prevenção e o tratamento eram tão pouco compreendidos que a maioria dos norte-americanos abordava a morte precoce por doenças cardíacas como um evento inevitável. A ausência do conhecimento sobre a história natural das DCV fez com que um grupo de médicos propusesse ao Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos um estudo epidemiológico na cidade de Framingham, Massachusetts, com o

objetivo de identificar fatores individuais que poderiam estar relacionados ao desenvolvimento futuro dessas doenças (MAHMOOD *et al*, 2014).

O principal objetivo do estudo de Framingham (iniciado em 1948) é garantir dados epidemiológicos sobre a história natural, incidência e progressão das DCV (D'AGOSTINO *et al*, 2008). Originalmente, o estudo examinou a relação entre fatores de risco individuais para o desenvolvimento de DCV. No entanto, no decorrer da primeira década do estudo, ficou claro que os fatores de risco atuavam de forma conjunta e que a presença de múltiplas exposições potencializava a ocorrência das DCV (D'AGOSTINO *et al*, 2012). Esse foi o primeiro estudo longitudinal que incluiu um número representativo de mulheres na sua amostra, em contraste com estudos epidemiológicos contemporâneos que tinham um número muito pequeno de mulheres ou as excluía do estudo por completo (KANNEL *et al*, 1987).

O estudo de Framingham desempenhou um importante papel de liderança no desenvolvimento e disseminação de funções de predição de risco com grande validade e reprodutibilidade (D'AGOSTINO *et al*, 2008). Foram desenvolvidos algoritmos multivariáveis de predição de risco incorporando fatores de risco que podem ser usados por médicos da atenção primária para avaliação individual de risco global de desenvolver quaisquer manifestações de DCV incluindo doença coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca congestiva (D'AGOSTINO *et al*, 2013). A avaliação multivariada tem sido preconizada para estimar o risco absoluto de DCV e guiar o tratamento de fatores de risco (D'AGOSTINO *et al*, 2008).

A princípio, o FRS era baseado em funções matemáticas que incorporavam fatores de risco para DCV como sexo, idade, pressão arterial, colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), comportamento de fumar e estado de diabetes. (D'AGOSTINO *et al*, 2001). Em seguida, foi desenvolvido um modelo mais avançado e simplificado que incorpora apenas as informações sobre sexo, idade, colesterol total, HDL-c, pressão arterial sistólica, uso de medicamento anti-hipertensivo, diabetes e tabagismo (LOTUFO, 1998).

O escore de risco de Framingham apresenta superioridade quando comparado aos outros escores existentes por possuir bom desempenho quanto à validação interna e externa e calibração, o que lhe confere maior confiabilidade e capacidade preditiva de eventos cardiovasculares (COONEY *et al*, 2009).

Embora não seja validado para a população brasileira, a utilização do escore de Framingham é amplamente recomendada pelo Ministério da Saúde na atenção básica à saúde como estratégia de identificação de indivíduos em risco para doenças cardiovasculares (BRASIL, 2006) e classificação desses indivíduos em níveis de baixo, médio e alto risco. Essa ferramenta gera informações importantes que ajudam na tomada de decisões por gestores sobre investimentos e prioridades em saúde, auxiliando no processo de eficiência dos gastos, direcionamento de ações em saúde, realização de intervenções preventivas e terapêuticas com maior eficácia sobre o tratamento desses indivíduos e redução das complicações, custos e mortalidade (BAHIA; ARAÚJO, 2014).

2.3 DISTRIBUIÇÃO DE GORDURA CORPORAL E RISCO CARDIOVASCULAR EM HOMENS E MULHERES

A obesidade é um fator de risco estabelecido para múltiplas anormalidades metabólicas, incluindo hipertensão e doença cardiovascular (WU *et al*, 2018). O tecido adiposo, como órgão endócrino, não só secreta várias adipocinas, como adiponectina, proteína ligadora do retinol (RBP4), resistina e inibidor ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), como também promove a expressão de marcadores inflamatórios, tais como interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C-reativa (PCR) (WU *et al*, 2010). Todos esses biomarcadores são propostos para mediar os efeitos adversos da obesidade na patogênese das doenças cardiovasculares (ROSEN *et al*, 2006).

A quantidade de gordura corporal pode variar de acordo com o sexo, idade e raça, em indivíduos de mesmo índice de massa corporal (IMC) ou até de mesmo peso corporal (ITO *et al*, 2003). No entanto, diferenças na distribuição do tecido adiposo corporal também podem contribuir para heterogeneidade das manifestações clínicas e biológicas da obesidade (NEELAND *et al*, 2012). Dependendo de sua localização, os depósitos de gordura apresentam propriedades metabólicas distintas, diferentes estados de inflamação ou excreção de adiposidade, levando a grandes variações individuais em relação ao impacto da obesidade no risco cardiometabólico (do efeito protetor ao aumento do risco) (BASTIEN *et al*, 2014). Dessa forma, a distribuição de gordura corporal é um fator importante na determinação da saúde metabólica do indivíduo (CANO, 2014).

A obesidade central ou tecido adiposo abdominal inclui os compartimentos corporais de gordura do tórax e abdômen (sem braços e pescoço) e está intimamente relacionada ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares, como demonstram Lee e colaboradores (2017), em um subestudo na coorte Framingham Heart Study com 2.306 participantes, no qual observaram que maiores volumes de gordura subcutânea da parte superior do corpo foram associados com maiores índices de massa corporal, pressão arterial sistólica e diastólica, glicemia de jejum, triglicerídeos, prevalência de obesidade, diabetes e menor colesterol HDL, que são fatores de risco cardiometabólicos.

O acúmulo de gordura predominante na parte central do corpo, também conhecida como obesidade androide ou em forma de maçã, tem sido postulado como um fenótipo mais metabolicamente patogênico, em comparação com a obesidade predominante na parte inferior do corpo, incluindo obesidade ginoide ou em forma de pera (LEE *et al*, 2019).

A gordura gluteofemoral é denominada a gordura dos glúteos, pernas e quadris, medida pela circunferência da coxa, circunferência do quadril ou massa do tecido adiposo da perna, está independentemente associada a níveis mais baixos de lipoproteína total e de baixa densidade (LDL) e triglicérides (TG) e aumento dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) (YIM *et al*, 2008), como também a melhores perfis metabólicos e cardiovasculares (KARPE & PINNICK, 2015; WU *et al*, 2010; BOORSMA *et al*, 2008; GOODPASTER *et al*, 2005; PINNICK *et al*, 2014; SAKAI *et al*, 2005; VAN-PELT *et al*, 2005; GODSLAND *et al*, 2005; CHANDRA *et al*, 2014; CHANG *et al*, 2012).

Os adipócitos, células que formam o tecido adiposo por meio do armazenamento de gordura, são derivados de células-tronco mesenquimais (CTMs) através de um processo que envolve inicialmente a geração de precursores ou pré-adipócitos, seguido de diferenciação adipogênica que resulta na formação de adipócitos maduros. Acredita-se que as CTMs sejam originárias do mesoderma durante o desenvolvimento embrionário, com distintas regiões produzindo diferentes depósitos de tecido adiposo (BILLON & DANI, 2012). Ainda é incerto se as origens embrionárias do tecido adiposo subcutâneo abdominal e do tecido adiposo subcutâneo gluteofemoral são diferentes. No entanto, os padrões de expressão dos genes precoces do desenvolvimento nesses depósitos de tecido adiposo sugerem que eles possuem origens embrionárias divergentes (KARPE & PINNICK, 2015).

A gordura gluteofemoral subcutânea é considerada um "sumidouro metabólico" devido à sua baixa taxa de lipólise, absorção de ácidos graxos e menor fluxo sanguíneo

(MANOPOULOS *et al*, 2010) e por secretar citocinas atuantes em mecanismos responsáveis pela sensibilidade à insulina. Essas características distintas da gordura da parte inferior do corpo impedem a exposição crônica à alta concentração de lipídios (MANOPOULOS *et al*, 2012). Além disso, o nível do hormônio proteico adiponectina presente da gordura dos membros inferiores modula vários processos metabólicos, incluindo a regulação da glicemia e o catabolismo de ácidos graxos (GOOS & GOWER, 2012).

Em um estudo de experimental conduzido com 36 homens e mulheres adultos, com IMC eutrófico, observou-se que a incorporação de ácidos graxos derivados da dieta no depósito de gordura abdominal foi 50% maior do que no depósito de gordura femoral, após a administração de refeição marcada com oleato radiomarcado e posteriores biópsias seriadas de tecido adiposo abdominal e femoral. (PINNICK *et al*, 2012). Da mesma forma, um outro estudo experimental com humanos demonstrou que o tecido adiposo da coxa apresenta maior atividade de lipase lipoprotéica e também menor consumo de ácidos graxos da refeição em comparação com o tecido adiposo subcutâneo abdominal (ROMANSKY *et al*, 2000).

Além disso, a gordura gluteofemoral confere proteção cardiometabólica quando corrigida para a adiposidade geral, pois exibe um perfil transcricional distinto que sustenta a hipótese de que essa gordura é metabolicamente protetora (MALISOVA *et al*, 2014). O perfil transcricional do tecido adiposo subcutâneo abdominal (TASA) e do tecido adiposo subcutâneo gluteofemoral (TASG) difere marcadamente na obesidade. O TASG tem demonstrando um nível de “resistência” ao perfil de expressão pró-inflamatório e hipometabólico que acompanha a obesidade no TASA. Desse modo, a liberação de citocinas pró-inflamatórias é menor no TASG e sugere que essa variação regional nos depósitos de gordura corporal decorre de diferenças intrínsecas de desenvolvimento em populações de células que dão origem aos adipócitos. Este achado foi consistente para todos os traços associados à obesidade examinados e foi mais forte nos homens do que nas mulheres (PINNICK *et al*, 2014).

Um estudo de coorte realizado com 88 homens e 311 mulheres, com idade média de 53 e 49 anos, observou uma relação positiva entre o tecido adiposo visceral e os fatores de risco para doenças cardiovasculares. Em contrapartida, a gordura gluteofemoral foi independentemente associada a níveis mais baixos de lipoproteína total e de baixa densidade (LDL) e triglicérides (TG) e elevados níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), além de menor formação de calcificação na aórtica (CLIFTON, 2018). Resultados semelhantes foram

encontrados em um estudo transversal de base populacional com 1.150 chineses (sendo 479 homens e 671 mulheres), com idade entre 50 e 70 anos, no qual a massa gorda do tronco foi significativamente associada com níveis elevados de triglicerídeos, glicemia de jejum, e pressão arterial e menores níveis sanguíneos de colesterol HDL, em ambos os sexos. Por outro lado, o aumento da massa gorda das pernas foi significativamente associado a níveis mais baixos de glicose em jejum, hemoglobina A1c, triglicérides e pressão arterial diastólica e níveis mais elevados de colesterol HDL e adiponectinas. Tais resultados revelam um impacto favorável do tecido adiposo localizado nas pernas para síndrome metabólica (WU *et al*, 2010).

O Oxford BioBank é uma coorte populacional de 5.828 homens e mulheres saudáveis (ausência de DCV e DM2) com idade entre 29 e 59 anos, que foram submetidos à análise detalhada a composição corporal e avaliação de marcadores metabólicos. Nesse estudo, a circunferência da cintura, massa gorda andróide e massa adiposa visceral foram maiores no grupo de obesos metabolicamente não saudáveis, enquanto a massa gorda ginoide e a massa gorda da perna foram maiores no grupo de obesos metabolicamente saudáveis (PINNICK *et al*, 2014).

A distribuição de gordura corporal também é influenciada pelo avançar da idade. Com o envelhecimento, os tecidos adiposos passam por mudanças críticas em sua abundância, distribuição, composição celular, estado inflamatório, senescência celular, produção e ação dos hormônios derivados do tecido adiposo. Tais mudanças impactam diretamente na distribuição da gordura corporal, no qual há uma clara predominância para o acúmulo de gordura no tecido adiposo visceral (TAV) em detrimento do tecido adiposo subcutâneo (TASC) (PALMER & KIRKLAND, 2016). Tal perfil de distribuição de gordura corporal está relacionado ao aumento do risco de obesidade e do DM2 em indivíduos mais velhos (PALMER & KIRKLAND, 2016). Além disso, alterações estéticas podem ser observadas em consequência da perda de TASC, como bochechas afundadas, afinamento da pele nas mãos e pernas e aumento de rugas, além do encurtamento dos telômeros, o que pode contribuir para o aumento da carga celular senescente. Todos esses fatores estão associados a doenças relacionadas à idade e a redução da longevidade (FRANK *et al*, 2018).

Existem diferenças importantes entre homens e mulheres na distribuição do tecido adiposo. Homens acumulam maiores quantidades de tecido adiposo visceral, e as mulheres apresentam maior acúmulo de gordura subcutânea (KARASTERGIOU *et al*, 2012; KARPE & PINNICK, 2015).

A distribuição de gordura específica por sexo é influenciada por vários fatores, como alimentação e estado hormonal (KARASTERGIOU & FRIED, 2017; VASAN *et al*, 2018). Uma possível explicação para tal diferença entre homens e mulheres está na taxa de absorção direta de ácidos graxos pelos tecidos, um processo que ocorre independentemente da lipase lipoprotéica (a enzima responsável pela liberação de ácidos graxos das lipoproteínas).

Estudos realizados na década de 1980 forneceram evidências de que a adiposidade global, bem como a massa gorda subcutânea, tem uma herdabilidade de aproximadamente 30% (BOUCHARD *et al*, 1988). E algumas estimativas indicam que a herdabilidade da distribuição de gordura é maior em mulheres do que em homens (PULIT *et al*, 2017).

Uma abordagem para identificar os genes que contribuem para as diferenças sexuais no acúmulo e distribuição do tecido adiposo são os estudos de associação genômica ampla (GWAS) em grandes coortes humanas (ZORE *et al*, 2018). Essa abordagem digita variantes genéticas em todo o genoma e correlaciona sua ocorrência com um traço para identificar locos associados. O GWAS realizado em centenas de milhares de pessoas identificou mais de 100 loci genéticos que abrigam variantes genéticas comuns que influenciam a adiposidade. Essa análise revelou uma arquitetura genética distinta para os loci que afetam a adiposidade em homens e mulheres (KARADERI *et al*, 2015; GOODARZI, 2018). Esses loci representam um recurso rico para a identificação de fatores genéticos que influenciam na composição corporal e na distribuição de gordura de acordo com o sexo, embora, no momento, esses loci respondam por apenas alguns por cento da variância genética na adiposidade. Muito trabalho ainda precisa ser feito, incluindo a identificação das variantes causais em cada locus e seu mecanismo de ação para determinar a distribuição da adiposidade corporal (ZORE *et al*, 2018).

Apesar da influência da herdabilidade e dos aspectos genômicos, há evidências que sugerem que os hormônios sexuais são os principais determinantes da distribuição da gordura corporal (ZAHN *et al*, 2018). Os hormônios gonadais, por exemplo, têm efeitos importantes no armazenamento de gordura e doenças relacionadas e são provavelmente influenciados por inúmeras variáveis, incluindo níveis hormonais e níveis de estrogênio e de receptor de andrógeno (LIMA *et al*, 2012; FUENTE-MARTÍN *et al*, 2013). A consequente redução nos níveis de estrogênio e outros hormônios gonadais em mulheres após a menopausa implicam em uma mudança na deposição de gordura corporal. Dessa forma, assim como os homens, as mulheres pós-menopausa tendem a acumular mais gordura no abdômen, mesmo

após o ajuste para gordura corporal total, idade ou ambos (FRANK *et al*, 2018). Com isso, a prevalência de doenças metabólicas associadas à obesidade abdominal, como resistência à insulina, hiperlipidemias e DCV, também aumenta em mulheres na pós-menopausa (KARASTERGIOU *et al*, 2012; ZAHN *et al*, 2018).

A captação de ácidos graxos que são absorvidos diretamente pelo tecido adiposo é maior em mulheres que em homens (KOUTSARI *et al*, 2011). Sob certas circunstâncias, como atividade física moderada, parece haver o aumento dessa captação na gordura corporal nas mulheres. Conseqüentemente, tem sido sugerido que essa via de absorção de ácidos graxos desempenha um papel importante na redistribuição da gordura humana (KOUTSARI *et al*, 2012).

Wu e colaboradores (2018) em um estudo de coorte realizado no Japão com 148 mulheres e 59 homens adultos, encontrou um menor percentual de massa gorda total e maior percentual de massa gorda no tronco entre os homens e maior percentual de massa gorda na parte inferior do corpo entre as mulheres. Em ambos os sexos, a massa gorda dos membros inferiores foi relacionada a um perfil cardiometabólico mais favorável, como menores riscos de DCV e a massa gorda do tronco apresentou efeitos deletérios sobre o metabolismo de glicose e lipídios.

Também em comparação às mulheres, os homens exibiram um perfil cardiometabólico desfavorável caracterizado por um fenótipo de lipoproteína aterogênica seguida de hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, maiores quantidades de PAI-1, TNF- α , PCR, maior colesterol de partícula do tipo remanescente (RLP-C), níveis mais elevados de pressão arterial e maior rigidez arterial. Esses achados, juntamente com o fato de os homens terem um percentual de gordura total relativamente mais baixo comparado às mulheres, sugerem maior relevância às diferenças de gênero quanto ao padrão de distribuição de massa gorda influenciando nos fatores de risco cardiometabólico do que à quantidade ou conteúdo de massa gorda corporal total (WU *et al*, 2018).

3 JUSTIFICATIVA

O crescente aumento do sobrepeso e da obesidade na população brasileira é um grande problema de saúde pública. Segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde (2013), mais da metade da população brasileira tem sobrepeso (56,5% dos homens e 58,9% das mulheres), e 16,8% dos homens e 24,4% das mulheres já se encontram obesos. E, nos últimos 10 anos, o sobrepeso aumentou 27% e a obesidade em torno de 60%, mostrando um acelerado ritmo de crescimento nos índices e crescente necessidade em compreender seus efeitos sobre a saúde da população (VIGITEL, 2018).

Embora a obesidade central esteja intimamente relacionada ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares, a gordura da parte inferior do corpo está paradoxalmente associada a melhores perfis metabólicos e cardiovasculares. Por terem maior quantidade de gordura na região gluteofemoral, as mulheres teriam uma compensação e até um efeito protetor no risco para DCV em comparação aos homens, mesmo com o aumento da gordura do tronco devido ao estado de pós-menopausa. No entanto, os estudos prévios estimam os efeitos independentes das quantidades de gordura do tronco e dos membros inferiores do corpo, sendo que a combinação entre essas quantidades pode ser uma medida mais interessante quando se quer observar sua implicação no risco para doenças cardiovasculares. Além disso, poucos estudos observaram essa relação separadamente em homens e mulheres e após retirar o efeito de confundidores como características sociodemográficas, comportamentos e condições de saúde.

O ELSA-Brasil é um estudo de coorte multicêntrico composto por 15.105 servidores públicos ativos e aposentados, com idade entre 35 e 74 anos, desenvolvido em seis estados brasileiros. Os principais objetivos são investigar a incidência e a progressão de doenças cardiovasculares e do diabetes e os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais e psicossociais associados. O ELSA-Brasil apresenta uma oportunidade ímpar para tal investigação, uma vez que possui uma população heterogênea, de grande tamanho amostral e com minuciosa avaliação dos comportamentos, condições de saúde, o que permite fazer o ajustamento por essas variáveis. Com isso, o objetivo do presente estudo é investigar se a maior quantidade de gordura localizada na parte inferior do corpo em relação ao tronco está associada ao menor risco cardiovascular em adultos e se esse efeito é mais forte em mulheres comparado a homens.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Estimar a associação da razão entre a gordura dos membros inferiores do corpo e do tronco com o risco para doenças cardiovasculares e se existe modificação pelo sexo.

4.2 Objetivos Específicos

- Descrever a população de estudo quanto aos aspectos sociodemográficos, comportamentos em saúde, composição corporal e risco cardiovascular.
- Estratificar a quantidade de gordura dos membros inferiores e do tronco de acordo com as categorias de risco cardiovascular.
- Estimar a associação da razão entre quantidade de gordura dos membros inferiores e do tronco com o risco cardiovascular.
- Verificar se há presença de modificação de efeito do sexo na relação da razão entre a quantidade de gordura dos membros inferiores e do tronco no risco cardiovascular.

5 MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal que utilizou dados da segunda onda do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O ELSA-Brasil é uma coorte multicêntrica, que tem como principais objetivos investigar a incidência e a progressão de doenças cardiovasculares e do diabetes, bem como os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e a suas complicações, buscando compor um modelo causal que contemple suas inter-relações (AQUINO *et al.*, 2012; AQUINO *et al.*, 2013).

5.2 População do estudo

A população do ELSA-Brasil foi constituída por servidores públicos, ativos e aposentados, com idade entre 35 a 74 anos, de instituições de ensino superior e pesquisa, de seis cidades brasileiras: Belo Horizonte, São Paulo, Rio de Janeiro, Vitória, Salvador e Porto Alegre. Para o cálculo do tamanho da coorte do estudo foram realizadas estimativas levando em consideração a incidência dos dois desfechos principais do estudo, diabetes do tipo II e infarto agudo do miocárdio. Como essas incidências para a população brasileira não são conhecidas, foram realizadas estimativas levando em consideração os achados encontrados em estudos semelhantes realizados em outras populações. Considerou-se uma probabilidade de erro alfa de 5%, um poder estatístico de 80%, uma prevalência de exposição de 20% e um risco relativo de 2.0. Dessa forma, o tamanho da amostra foi estimado em 6.400 participantes. Como se esperava poder apresentar separadamente resultados para homens e mulheres, e considerando algumas perdas no acompanhamento da coorte, optou-se por recrutar 15.000 participantes, sendo que ao final da linha de base do estudo em 2010 foi alcançado o número total de 15.105 voluntários membros da coorte (AQUINO *et al.*, 2012; SCHMIDT *et al.*, 2013).

A primeira etapa do recrutamento visou à sensibilização e envolvimento da comunidade acadêmica, por meio de visitas a unidades de ensino e outros órgãos, com o objetivo de divulgar o estudo e sensibilizar os gestores para a pesquisa, além de agregar

peessoas para apoiar a equipe operacional. Outras estratégias incluíram outdoors, faixas e cartazes nas instituições, distribuição de folders, inserção de matérias em boletins e jornais, além de reportagens em emissoras de rádio e TV, entre outros. Foi criado o website oficial do ELSA-Brasil, que continha informações sobre o estudo e conhecimentos científicos sobre diabetes e doenças cardiovasculares direcionados para a população. Além disso, também foi distribuído um folder que continha uma ficha destacável para inscrição, onde os voluntários registravam dados que permitissem sua localização para o recrutamento (AQUINO *et al.*, 2013).

A linha de base foi realizada entre agosto de 2008 e dezembro de 2010, sendo alcançado o número total de 15.105 participantes. Os critérios de exclusão para o estudo foram mulheres grávidas ou em período de até quatro meses após o parto, participantes com grave comprometimento cognitivo ou de comunicação que impedissem a realização da entrevista, aposentados que residiam em cidade localizada fora da região metropolitana das sedes do projeto e aqueles que tinham intenção de deixar o emprego em um futuro próximo (AQUINO *et al.*, 2013).

A segunda visita para entrevistas e exames foi realizada entre 2012-2014. Ao final da segunda visita, informações completas de seguimento estavam disponíveis para 14.014 participantes (203 óbitos, 640 recusas e 248 informações incompletas de seguimento) (AQUINO *et al.*, 2013).

Para a presente análise foram elegíveis 10.225 participantes da segunda onda do ELSA-Brasil, após exclusão dos participantes que relataram ter diagnóstico médico de doenças cardiovasculares ($n=877$), com IMC inferior a $18,5 \text{ kg/m}^2$ ($n=95$) e idosos com idade igual ou maior que 65 anos ($n=2.125$). A exclusão dos indivíduos com baixo peso e idosos é devido à específica composição corporal que influencia de maneira diferente no risco cardiovascular.

5.3 Coleta de dados

Na linha de base e segunda visita, a coleta de dados foi precedida pela leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e assinatura pelo participante.

Foram realizadas entrevistas, exames laboratoriais, clínicos, e de imagem, e aferição de medidas antropométricas. A entrevista foi realizada face-a-face, por meio de um

questionário padronizado, previamente testado, que abordava aspectos sociodemográficos, história médica pregressa, história ocupacional, história familiar de doenças, fatores psicossociais, comportamentos relacionados à saúde, consumo alimentar, função cognitiva e saúde mental.

Todos os procedimentos de coleta de dados foram padronizados e realizados por profissionais treinados, certificados antes do início e ao longo do estudo. Supervisores de todos os centros de Pesquisa participantes do ELSA-Brasil foram certificados centralmente para posteriormente treinar e certificar a equipe local. Os instrumentos de coleta de dados foram submetidos a pré-testes e avaliados por estudos pilotos que antecederam o início do estudo.

5.4 Variáveis do estudo

5.4.1 Variável resposta

A variável resposta foi o percentual de risco para doenças cardiovasculares em 10 anos por meio do cálculo do escore de risco de Framingham (FRS). O FRS estima a probabilidade de desenvolver, em 10 anos, pelo menos um dos seguintes eventos: doença arterial coronariana (morte por doença coronária, infarto do miocárdio, insuficiência coronariana e angina), eventos cerebrovasculares (acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico e ataque isquêmico transitório), doença arterial periférica (claudicação intermitente) e insuficiência cardíaca (CUPPLES & D'AGOSTINO, 1987; (D'AGOSTINO *et al.*, 2008). O FRS é específico por sexo e considera na sua composição: idade, colesterol total, colesterol HDL, pressão arterial sistólica, diabetes, tabagismo e uso de medicamentos anti-hipertensivos (D'AGOSTINO *et al.*, 2008). Tais parâmetros foram mensurados no ELSA-Brasil, a saber:

- 1) A idade agrupada nas seguintes faixas etárias: ≤ 39 anos; 40 – 44 anos; 45 – 49 anos; 50 – 54 anos; 55 – 59 anos; e 60 – 64 anos.
- 2) O colesterol total foi analisado por meio de ensaio colorimétrico enzimático (ADVIA Chemistry) utilizando as amostras de sangue coletado em jejum (SCHMIDT *et al.*, 2015) e agrupado nas seguintes faixas: <160 mg/dL; 160 – 199 mg/dL; 200 – 239 mg/dL; 240 – 279 mg/dL; ≥ 280 mg/dL;

- 3) O colesterol HDL foi analisado pelo mesmo método do colesterol total e agrupado nas seguintes faixas: ≥ 60 mg/dL; 50 – 59 mg/dL; 45 – 49 mg/dL; 35 – 44 mg/dL; <35 mg/dL.
- 4) Diabetes foi definido da mesma forma que a usada originalmente para a construção do escore de Framingham: uso de medicamento para o tratamento do diabetes (insulina ou hipoglicemiantes) ou glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL. A glicemia de jejum foi determinada pelo método enzimático (hexoquinase) utilizando o aparelho ADIVA 1200. O uso de medicamentos para diabetes foi obtido a partir de autorrelato e verificação de prescrições médicas e caixas de medicamentos. Os medicamentos no ELSA-Brasil foram classificados de acordo com critérios da Anatomical Therapeutic Chemical.
- 5) A pressão arterial foi mensurada com o dispositivo oscilométrico validado Omron HEM 705CPINT (Omron Co, Kyoto, Japão), após um descanso de cinco minutos, em posição sentada, em sala com temperatura controlada (20-24°C) e utilizada a média das duas últimas das três aferições realizadas, com intervalo de um minuto entre as medidas, também obtida em jejum. Foram utilizados os seguintes pontos de corte para pressão arterial sistólica: <120 mmHg; 120-129mmHg; 130-139mmHg; 140-149mmHg; 150-159mmHg e ≥ 160 mmHg. O uso de medicamentos anti-hipertensivos foi obtido da mesma forma que o uso de medicamentos para diabetes.
- 6) Os participantes que declararam terem fumado pelo menos 100 cigarros ao longo da vida e que relataram fumar atualmente foram categorizados como “fumantes”. Aqueles que relataram não fumar atualmente foram classificados como “não fumantes”. Foram utilizadas as seguintes perguntas para definir o status de fumante: “O (a) senhor (a) é ou já foi fumante, ou seja, já fumou pelo menos 100 cigarros (cinco maços de cigarros) ao longo da vida? O(a) senhor(a) fuma cigarros atualmente?”.

Após o somatório de pontos, utilizou-se como variável resposta o escore total do FRS de forma contínua e categórica cujas categorias foram propostas por D’Agostino *et al.* (2008): 0 a $< 6\%$ (baixo risco), 6 a 20% (médio risco) e $> 20\%$ (alto risco).

5.4.2 Variável explicativa de interesse

As quantidades de gorduras dos membros inferiores e do tronco, em quilogramas (kg), foram determinadas por um aparelho de bioimpedância elétrica (BIA) multifrequência

segmentar direta vertical (InBody 230; BioSpace, Seul, Coréia do Sul). O equipamento utiliza o sistema multifrequencial (10 medidas de impedância na frequência de 20 e 100 kHz) de eletrodos tetrapolares com um eletrodo tátil de oito pontos.

No dia das mensurações da BIA, os voluntários foram instruídos estar em jejum por no mínimo 4 horas, esvaziar a bexiga previamente, abster-se de exercícios extenuantes e de bebidas alcoólicas 24 horas antes do teste, e não usar acessórios metálicos (por exemplo, relógios, anéis, brincos) durante o teste. Durante a avaliação, os participantes permaneceram no equipamento com o uniforme do estudo para a determinação do peso corporal, em quilogramas; e em seguida posicionaram as mãos e os pés nos eletrodos táteis do instrumento para a medição da impedância, de acordo com as instruções do fabricante. Dentre os valores fornecidos como resultados da BIA estão a gordura dos membros inferiores e do tronco em quilogramas, e razão entre eles foi utilizada como variável explicativa principal na presente análise.

5.4. 3 Variáveis de ajuste

As seguintes variáveis foram consideradas para ajustamento por terem relação tanto com a exposição como com o desfecho:

Sociodemográficas

- *Idade*: contínua em anos.
- *Escolaridade atual*: obtida por meio da pergunta “Qual o seu grau de instrução?”, classificada em: ensino superior completo (>15 anos), ensino médio completo (11-14 anos), ensino fundamental completo (8-10 anos) e ensino fundamental incompleto (0-7 anos).
- *Raça/cor autorreferida*: obtida pela pergunta “O Censo Brasileiro (IBGE) usa os termos ‘preta’, ‘parda’, ‘branca’, ‘amarela’ e ‘indígena’ para classificar a cor ou raça das pessoas. Se o(a) Sr(a) tivesse que responder ao Censo do IBGE hoje, como se classificaria a respeito de sua cor ou raça?”, classificada em branca, parda, preta, amarela e indígena.

Comportamentos relacionados à saúde

- *Atividade Física*: a atividade física no lazer foi mensurada utilizando a versão longa do *International Physical Activity Questionnaire* - IPAQ (IPAQ, 2005). Categorizou-se em atividade física forte, sendo incluídos os participantes que realizaram atividade física 7 dias por semana, equivalente a ≥ 3000 MET com intensidade de caminhada, moderada ou vigorosa;

atividade física moderada, sendo incluídos os participantes que realizaram atividade física ≥ 3 dias, durante 20 minutos/dia, de intensidade vigorosa; os participantes que realizaram atividade física ≥ 3 dias, durante 30 minutos/dia com intensidade moderada e/ou caminhada; ou > 5 dias, ≥ 600 MET com intensidade de caminhada, moderada ou vigorosa; ou > 3 dias com ≥ 1500 MET e intensidade vigorosa; e atividade física leve, agrupando todos os indivíduos que não preencheram os critérios para atividade moderada ou forte.

- *Consumo de bebidas alcólicas*: foi investigado o consumo de cerveja, chope, vinho, uísque, cachaça, ou outros destilados, licores, batidas ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica. Obteve-se a quantidade e a frequência do consumo de cada tipo de bebida e posteriormente transformados em quantidade de álcool puro ingerido por semana, em gramas. Os participantes foram categorizados em: não bebe, bebe moderadamente (homens, consumo < 210 g de álcool e mulheres, consumo < 140 g de álcool por semana) e bebe excessivamente (homens, consumo ≥ 210 g de álcool e mulheres, consumo ≥ 140 g de álcool por semana).

Condições de saúde

- *Uso de medicamento hipolipemiante*: não e sim. O uso de medicamentos hipolipemiantes foi obtido a partir de autorrelato e verificação de prescrições médicas e caixas de medicamentos. Os medicamentos no ELSA-Brasil foram classificados de acordo com critérios da Anatomical Therapeutic Chemical.

- *Status de menopausa*: foi mensurado por meio das perguntas “Na primeira visita menstruava?” e “Ainda menstrua?” sendo consideradas em menopausa aquelas que informaram não menstruar na primeira visita ou que não menstruavam mais na segunda visita.

5.5 Análise Estatística

Todas as análises foram estratificadas por sexo. As características da população do estudo, os componentes do FRS e o percentual de risco do FRS foram comparados entre homens e mulheres, sendo realizado o teste de qui-quadrado de Pearson para as variáveis qualitativas, análise de variância (ANOVA) para variáveis quantitativas com distribuição normal e o teste de Wilcoxon para variáveis quantitativas com distribuição assimétrica. Foi realizada a comparação das médias (DP) das quantidades de gordura dos membros inferiores e do tronco e sua razão por categoria de risco do FRS utilizando de ANOVA.

Investigou-se a associação da razão entre a quantidade da gordura dos membros inferiores e do tronco com o percentual de risco de doença cardiovascular em 10 anos de Framingham por meio de modelos lineares generalizados (MLG). O MLG é uma classe de modelos de regressão que generalizam o modelo linear com erros normais. A distribuição gama é adequada para modelar dados positivos e contínuos que apresentam assimetria, como no caso da nossa variável resposta. Quando a função logarítmica é utilizada, o modelo resultante é um modelo de efeitos multiplicativos para a média, assim, o exponencial do coeficiente de regressão (β) representa a razão de médias aritméticas (RMA) ajustada pelas demais variáveis explicativas. A principal vantagem do modelo de regressão gama com ligação logarítmica é sua interpretação em termos de média aritmética, em contraponto com o modelo de regressão linear com resposta log-transformada, em que a interpretação é feita na média geométrica. As magnitudes dessas associações foram estimadas pelas razões da média aritmética e os seus intervalos de confiança de 95%.

Foram construídos 4 modelos. Inicialmente investigou-se a associação apenas da razão entre a quantidade de gordura dos membros inferiores e do tronco com o FRS (Modelo 1), em seguida, incorporamos ajustamentos sequenciais, pela idade, raça/cor auto referida e escolaridade atual (Modelo 2), consumo de bebidas alcóolicas e prática de atividade física no lazer (Modelo 3), por fim, uso de medicamento hipolipemiante, e status de menopausa somente para mulheres (Modelo 4). Posteriormente, mensurou a associação da razão entre a quantidade de gordura dos membros inferiores e do tronco com os componentes individuais do FRS, utilizando de regressão linear (pressão arterial sistólica, colesterol total e HDL-colesterol) e regressão logística (diabetes, tabagismo e uso de medicamento anti-hipertensivo) conforme característica de cada variável resposta. As análises foram realizadas usando o Stata 15.0 (Stata Corporation, College Station, EUA).

5.6 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) por meio da carta de aprovação de N°976/2006 (Anexo), atendendo à Resolução 196/96a e a outras complementares – a Resolução CNS 346/05 e a Resolução CNS 347/05. A pesquisa foi aprovada nos comitês de ética em pesquisa das seis instituições envolvidas. Todos os

participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização de entrevistas e exames.

6 ARTIGO ORIGINAL

BODY FAT DISTRIBUTION RELATED TO RISK FOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN 10 YEARS: LONGITUDINAL ADULT HEALTH STUDY (ELSA- BRASIL)

Bárbara Bruna Rodrigues de Oliveira, MSc¹; Carolina Gomes Coelho, PhD²; Sandhi Maria Barreto, PhD,²* Luana Giatti, PhD²; Larissa Fortunato Araújo, PhD^{1,2}.

¹ Postgraduate Program in Public Health, Department of Public Health – Federal University of Ceara, Brazil

² Research Group on Epidemiology on Chronic and Occupational Diseases (GERMINAL) –Federal University of Minas Gerais, Brazil.

* Corresponding author. Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, 30130-100. E-mail: sandhi.barreto@gmail.com

ABSTRACT

BACKGROUND: Lower body limbs fat are related to low lipolysis rate, fatty acid absorption, and blood flow. Otherwise, abdominal fat has been shown to be pathogenic and leading to a metabolic disorder. To estimate the association among ratio between lower body limb fat and trunk fat with the risk for cardiovascular disease and whether there is sex effect modification. **METHODS:** A total of 10,225 participants from the second wave of ELSA-Brasil were eligible for this analysis. The outcome variable was the percentage of risk for cardiovascular disease at 10 years. The exposure variable was the ratio between lower body limb fat and trunk fat. The magnitudes of these associations were estimated by the arithmetic mean (AMR) ratios and their 95% confidence intervals using generalized linear models. All analyses were stratified by sex, and sequential adjustments were made by age, self-reported race/skin color, educational attainment, alcohol consumption, leisure physical activity, hypolipidemic drug use and menopausal status for women. **RESULTS:** In the present study 55.72% were women, with a mean age of 52.7 (SD = 6.57) years. After completed adjustment, we observed that the higher lower body limb fat /trunk fat ratio, the lower the cardiovascular risk [AMR for men: 6.9; 95% CI 6.4 - 7.4; AMR for women: 2.3; 95% CI 1.8 - 2.9]. **CONCLUSION:** Fat accumulation in the lower body limbs seems to have a protective effect on cardiovascular disease even in the presence of fat in the abdominal region, and this effect is stronger in women compared to men.

KEYWORDS: Body composition. Body fat distribution. Cardiovascular diseases. ELSA-Brasil.

KEY MESSAGES

- The higher fat amount in lower body limbs compared to the trunk was associated with a lower risk for cardiovascular disease.
- This relationship was stronger in women than men.
- The associations remained significant after adjustment for sociodemographic characteristics, health behaviors, and conditions.

BACKGROUND

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide, corresponding to 31% (17.7 million) of deaths in 2015 ^[1]. Overweight and obesity are strongly related to many risk factors for CVD, as well as body composition and body fat location ^[2,3,4,5,6,7,8]. The adipose tissue located in the abdominal area has been shown to be pathogenic and leading to metabolic disorders ^[9,10]. However, the lower body limbs fat is considered a "metabolic sink" due to its low lipolysis rate, fatty acid absorption, and blood flow ^[11], besides being the most insulin sensitive adipose tissue ^[12]. Thus, it is inversely associated with metabolic risk factors, including hyperinsulinemia, dyslipidemia, and hypertension, as well as directly associated with the reduction in the incidence of type 2 diabetes mellitus and the occurrence of CVD ^[13,14].

Individual body composition is influenced by gonadal hormones ^[15]. Women usually accumulate fat at lower body limbs although men tend to cumulate it in the abdominal region. In addition, men add more risk factors for CVD, such as, hypertension, smoking, alcohol consumption, and physical inactivity ^[16,17]. In contrast, women have estrogens protection against cardiovascular disease during childbearing age, but this protection declines after menopause ^[18].

Most previous studies investigated the independent relationship of different body fat regions, without concerning the combination of them, and considering the presence of isolated risk factors for cardiovascular disease ^[19,4,20,21,12,9,22,23]. Furthermore, those studies which evaluated the fat ratio between body regions did not perform separately among men and women ^[24,25,12], making impossible to confirm whether there is sex effect modification. Thus, the present study aims to investigate if the higher fat ratio between lower body limbs

and trunk fat is associated with a lower risk for cardiovascular disease in adults and whether this relationship is stronger in women compared to men.

METHODS

Study Type and Population

A cross-sectional study was carried out using data from the second wave of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). ELSA-Brasil is a multicentre cohort of active and retired civil servants aged between 35 and 74 years, from universities and research institutions located in six states of Brasil: Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia, and the Rio Grande do Sul. The main objective was to investigate the incidence and progression of cardiovascular diseases and diabetes and their social, behavioral, biological and environmental determinants. More detailed information about ELSA-Brasil has been previously published ^[26,27].

The baseline was conducted between August 2008 and December 2010, reaching a total of 15.105 participants. The second visit for interviews and exams was held between 2012-2014, and complete follow-up information was available for 14.014 participants (203 deaths, 640 refusals, and 248 incomplete follow-up information) ^[27]. Those who reported medical diagnosis for cardiovascular disease (n = 877), Body mass index below 18.5 kg / m² (n = 95), and aged equal or above 65 years old (n = 2.125) were excluded, thus, 10.225 participants are eligible for the present study. The exclusion of underweight and elderly individuals is due to the specific body composition that influences cardiovascular risk differently.

Response Variable

The response variable was the percentage of risk for cardiovascular disease in 10 years by calculating the Framingham risk score (FRS). FRS is gender-specific and considers in its composition: age, total cholesterol, High Density Level (HDL) cholesterol, systolic blood pressure, diabetes, smoking, and the use of antihypertensive drugs [28]. These parameters were measured in ELSA-Brasil, as follows:

1) The age in categories: ≤ 39 ; 40 to 44; 45 to 49; 50 to 54; 55 to 59; and 60 to 64 years old.

2) Total cholesterol was analyzed by enzymatic colorimetric assay (ADVIA Chemistry) using fasting blood samples [26] and grouped into the following ranges: <160 ; 160 to 199; 200 to 239; 240 to 279; and ≥ 280 mg / dL;

3) HDL cholesterol was analyzed by the same method as total cholesterol and grouped into the following ranges: ≥ 60 ; 50 to 59; 45 to 49; 35 to 44; <35 mg / dL.

4) Diabetes was defined in the same way as originally used to construct the Framingham score: use of medication to treat diabetes (insulin or hypoglycemic drugs) or fasting blood glucose ≥ 126 mg / dL. Fasting blood glucose was determined by the enzymatic method (hexokinase) using the ADIVA 1200 device. The use of diabetes drugs was obtained from self-report and verification of medical prescriptions and medication boxes. The drugs were classified according to Anatomical Therapeutic Chemical criteria.

5) Blood pressure was measured with the validated Omron HEM 705CPINT oscillometric device (Omron Co, Kyoto, Japan) after a five-minute rest in a sitting position in a controlled temperature room (20-24°C) and used the mean from the last two of the three measurements performed, with a one-minute interval between measurements, also obtained in the fasting period. The following cutoff points for systolic blood pressure were used: <120 ;

120 to 129; 130 to 139; 140 to 149; 150 to 159 and ≥ 160 mmHg. The use of antihypertensive drugs was obtained in the same way as diabetes drugs.

6) Participants who reported smoking at least 100-lifetime cigarettes and who reported currently smoking were categorized as “smokers”. Those who reported not currently smoking were classified as non-smokers. The following questions were used to define smoker status: “Are you or have you ever been a smoker, i.e., have you smoked at least 100 cigarettes (five packs of cigarettes) in your lifetime? Do you currently smoke cigarettes? ”.

The total point of the FRS score was used as continuous and categorical variables considering cutoff proposed by D'Agostino et al. ^[28]: 0 to < 6% (low risk), 6 to 20% (medium risk) and > 20% (high risk).

Explanatory variable of interest

The fat of lower body limbs and trunk, in kilograms (Kg), were determined by a vertical direct segmental multifrequency electrical impedance (BIA) device (InBody 230; BioSpace, Seoul, South Korea). The equipment uses the multifrequency system (10 impedance measurements at 20 and 100 kHz frequency) of tetrapolar electrodes with an eight-point tactile electrode. On the day of BIA measurements, the volunteers were instructed to fast for at least 4 hours, previously empty the bladder, refrain from strenuous exercise and alcohol 24 hours prior to the test, and not use metallic fittings (e.g., watches, rings, earrings) during the test. During the evaluation, the participants remained in the study uniform equipment to determine body weight in kilograms; and then placed their hands and feet on the instrument's tactile electrodes for impedance measurement according to the manufacturer's instructions. In the present analysis, exposure was investigated by the fat ratio between lower body limbs and trunk.

Covariables

The following variables were considered for adjustment: age as categories in descriptive analysis (≤ 39 ; 40 to 44; 45 to 49; 50 to 54; 55 to 59; and 60 to 64 years old) and as continuous in multivariate analysis to removes residual confounding, educational attainment [university degree or more (> 15 years), high school (11-14 years), complete elementary school (8-10 years) and incomplete elementary school (0-7 years)], self-reported race/skin color (White, Brown or “Pardo”, Black, Asian and Indigenous); leisure physical activity (light, moderate and intense); alcohol consumption (moderate, nonuser and excessive); use of hypolipidemic medication (no and yes); menopause status (no and yes).

Statistical analysis

All analyses were stratified by sex. The characteristics of the study population, the FRS components and the percentage of FRS were compared between men and women. Pearson's chi-square test was performed when qualitative variables, analysis of variance (ANOVA) when quantitative variables with normal distribution, and Wilcoxon test when quantitative variables with the asymmetric distribution. The mean (SD) fat amounts of lower body limbs, trunk and its ratio were compared by category of FRS using ANOVA.

We used a generalized linear model (GLM) with a logarithmic link and gamma distribution to measure the association of fat ratio between lower body limbs and trunk with Framingham risk score for cardiovascular disease. We chose to use GLM instead of a linear regression model with a log-transformed response because the interpretation of the parameters generated by the analysis is much easier than the geometric means created by back transforming log-linear regression parameters. In a GLM, the exponentiation of the mean

response represents the ratio of the arithmetic means (AMR) of the compared categories which are in the same scale of the original response variable, i.e., percentage of FRS [29].

First, we performed an unadjusted analysis of fat ratio between lower body limb and trunk and the Framingham Risk Score (FRS) (Model 1). Next the association was adjusted for age, self-reported race/skin color, educational attainment (Model 2), alcohol consumption, leisure physical activity (Model 3), and finally for hypolipidemic medication use, and menopause status for women (Model 4). Subsequently, we measured the association between the ratio of lower limb and trunk fat content with individual FRS components using linear regression (systolic blood pressure, total cholesterol and HDL-cholesterol) and logistic regression (diabetes, smoking and use of antihypertensive medication) according to the characteristics of each response variable. Analyzes were performed using Stata 15.0 (Stata Corporation, College Station, USA).

Ethical aspects

The project was approved by the National Research Ethics Commission (CONEP) by letter of approval No. 976/2006 (Annex 1), in compliance with Resolution 196 / 96a and other complementary ones - Resolution CNS 346/05 and Resolution CNS 347/05. The research was approved by the research ethics committees of the six institutions involved. All participants signed the Informed Consent Form before conducting interviews and examinations.

RESULTS

From 10,225 participants, men represented 44.28% of the total population, were younger, lower educated, had higher frequency self-reported race/skin color as brown

or “*pardo*”, excessive alcohol use, diabetes and intense leisure physical activity, higher levels of systolic blood pressure, total cholesterol, percentage of risk for cardiovascular disease and lower levels of HDL cholesterol compared to women (Table 1).

Table 1. Study population characteristics, Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

| Variables | Men | Women |
|---|---------------|---------------|
| <i>Sex</i> , N (%) | 4.528 (44.28) | 5.697 (55.72) |
| <i>Age (years)</i> , N (%) * | | |
| < 39 | 98 (2.16) | 110 (1.93) |
| 40 – 44 | 518 (11.44) | 588 (10.32) |
| 45 – 49 | 999 (22.06) | 1.179 (20.70) |
| 50 – 54 | 1.138 (25.13) | 1.463 (25.68) |
| 55 – 59 | 990 (21.86) | 1.297 (22.77) |
| 60 – 64 | 785 (17.34) | 1.060 (18.61) |
| <i>Race/Color Self-reported</i> , N (%) ** | | |
| White | 2.288 (51.16) | 2.900 (51.35) |
| Brown or “ <i>pardo</i> ” | 1.415 (31.64) | 1.531 (27.11) |
| Black | 636 (14.22) | 1.010 (17.89) |
| Asian decent | 76 (1.70) | 161 (2.85) |
| Indigenous | 57 (1.27) | 45 (0.80) |
| <i>Educational attainment</i> , N (%) ** | | |
| University degree or more | 2.436 (53.86) | 3.497 (61.39) |
| High school | 1.494 (33.03) | 1.860 (32.65) |
| Complete elementary school | 314 (6.94) | 223 (3.92) |
| Incomplete elementary school | 279 (6.17) | 116 (2.04) |
| <i>Alcohol consumption</i> , N (%) ** | | |
| Moderate | 2.691 (59.55) | 3.209 (56.39) |
| Non user | 1.226 (27.13) | 2.232 (39.22) |
| Excessive | 602 (13.32) | 250 (4.39) |
| <i>Physical activity</i> , N (%) ** | | |
| Light | 3.212 (71.06) | 4.456 (78.27) |
| Moderate | 795 (17.59) | 885 (15.55) |
| Intense | 513 (11.35) | 352 (6.18) |
| <i>Use of hypolipidemic</i> , N (%) | | |
| No | 3.753 (83.40) | 4.701 (82.76) |
| Yes | 747 (16.60) | 979 (17.24) |
| <i>Menopause Status</i> , N (%) | | |
| No | - | 1.916 (33.63) |
| Yes | - | 3.781 (66.37) |
| <i>Smoking</i> , N (%) | | |
| No | 3.971 (87.82) | 5.066 (88.96) |
| Yes | 551 (12.18) | 629 (11.04) |
| <i>Systolic blood pressure (mg/dL)</i> , N (%) ** | | |
| < 120 | 2.015 (44.50) | 3.672 (64.45) |
| 120-129 | 1.213 (26.79) | 1.132 (19.87) |
| 130-139 | 691 (15.26) | 513 (9.00) |
| 140-149 | 341 (7.53) | 232 (4.07) |
| 150-159 | 152 (3.36) | 91 (1.60) |
| ≥ 160 | 116 (2.56) | 57 (1.00) |

| | | |
|--|----------------------|--------------------|
| <i>Use of antihypertensive medication, N (%)</i> | | |
| No | 3.118 (68.95) | 3.925 (68.93) |
| Yes | 1.404 (31.05) | 1.769 (31.07) |
| <i>Cholesterol HDL (mg/dL), N (%) **</i> | | |
| ≥ 60 | 590 (13.05) | 2.370 (41.67) |
| 50-59 | 1.089 (24.09) | 1.778 (31.26) |
| 45-49 | 869 (19.23) | 769 (13.52) |
| 35-44 | 1.663 (36.79) | 695 (12.22) |
| < 35 | 309 (6.84) | 75 (1.32) |
| <i>Total Cholesterol (mg/dL), N (%) **</i> | | |
| < 160 | 710 (15.71) | 721 (12.68) |
| 160-199 | 1.861 (41.17) | 2.262 (39.77) |
| 200-239 | 1.443 (31.92) | 1.937 (34.06) |
| 240-279 | 407 (9.00) | 622 (10.94) |
| ≥ 280 | 99 (2.19) | 145 (2.55) |
| <i>Diabetes N (%) **</i> | | |
| No | 3.719 (82.26) | 4.943 (86.92) |
| Yes | 802 (17.74) | 744 (13.08) |
| <i>Framingham Risk Score (Percentage),</i> | | |
| <i>Median (1st - 3rd quartile) **</i> | 10.86 (6.83 – 17.66) | 4.31 (2.65 – 7.19) |

*p-value<0.05 and **p-value<0.01. Performed Pearson's chi-square test in qualitative variables, ANOVA in quantitative variables with normal distribution, and Wilcoxon test in quantitative variables with asymmetric distribution.

In both sexes, participants at high risk for cardiovascular disease had higher means (in kilograms) of lower body limbs fat and trunk fat compared to individuals at low and medium risk for cardiovascular disease (p-value <0.01). It is also important to highlight that women had higher means of fat amounts of lower body limbs and trunk in all cardiovascular risk categories when compared to men. Further, those with low risk for cardiovascular disease had higher difference between lower body limbs fat and trunk fat (p-value <0.01), also this relationship was more elevated in women compared to men (Table 2).

Table 2. Description of fat amounts of lower body limbs and trunk according to categories of risk for cardiovascular disease, Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

| | Men | Women |
|---------------|--|--------------|
| FRS | Lower Body Limbs (kg), mean (SD)* | |
| <i>Low</i> | 5.49 (1.91) | 7.65 (2.53) |
| <i>Medium</i> | 6.32 (2.16) | 8.51 (2.71) |
| <i>High</i> | 6.96 (2.26) | 8.68 (2.89) |
| FRS | Trunk (kg), mean (SD)* | |
| <i>Low</i> | 10.55 (4.38) | 13.76 (4.71) |
| <i>Medium</i> | 12.59 (4.70) | 15.73 (4.73) |
| <i>High</i> | 14.18 (4.73) | 16.15 (5.05) |
| FRS | Ratio of lower limb fat and trunk fat (kg), mean(SD)* | |
| <i>Low</i> | 0.54 (0.09) | 0.56 (0.06) |
| <i>Medium</i> | 0.51 (0.12) | 0.54 (0.06) |
| <i>High</i> | 0.50 (0.07) | 0.54 (0.07) |

Abbreviation: FRS = Framingham Risk Score; Kg = kilograms. SD = Standard Deviation

* Performed ANOVA.

The associations of the ratio between lower body fat and trunk fat with risk for cardiovascular disease are shown in Table 3 (Table 3). In unadjusted model (Model 1), the one-unit increase in the fat ratio between lower body limbs and trunk reduces the risk for cardiovascular disease by 38% in men (AMR: 0.62; 95% CI 0.56-0.68) and 82% in women (AMR: 0.18; 95% CI 0.13-0.24). After completed adjustment (Model 4) we observed small changes in association magnitudes (AMR for men: 0.69; 95% CI 0.64-0.74; AMR for women: 0.23; 95% CI 0.18-0.29).

Table 3. Associations of fat ratio between lower body limbs and trunk with risk for cardiovascular disease, Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

| | Men | Women |
|----------------|--------------------|--------------------|
| | AMR (95% CI) | AMR (95% CI) |
| <i>Model 1</i> | 0.62 (0.56 – 0.68) | 0.18 (0.13 – 0.24) |
| <i>Model 2</i> | 0.68 (0.63 – 0.73) | 0.22 (0.17 – 0.27) |
| <i>Model 3</i> | 0.69 (0.64 – 0.74) | 0.23 (0.18 – 0.29) |
| <i>Model 4</i> | 0.69 (0.64 – 0.74) | 0.23 (0.18 – 0.29) |

Performed generalized linear model with logarithmic link and gamma distribution. Model 1: unadjusted analysis; Model 2: Model 1 + adjustment for age, self-reported race-skin color and educational attainment; Model 3: Model 2 + alcohol consumption and leisure physical activity; and Model 4: Model 3 + hypolipidemic drug use and menopausal status (for women); Abbreviations: AMR = Arithmetic Mean Ratio, CI = Confidence Interval.

The table 4 shows the association between the fat ratio of lower body limb and trunk with each individual component of FRS among men and women. The one-unit increasing in the difference between the fat locations was associated with a reduction in systolic blood pressure, total cholesterol, and antihypertensive drug use, also an increasing on HDL-cholesterol in both sexes, but this relationship was stronger in women. In addition, it was also significantly associated with protective effect to diabetes and smoking only in women.

Table 4. Associations of fat ratio between lower body limbs and trunk with cardiovascular risk factors, Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

| | Men | Women |
|---|----------------------------|-----------------------------|
| | Coefficient (95% CI) | Coefficient (95% CI) |
| <i>Total Cholesterol</i> ^a | - 39.83 (- 49.78 – -29.88) | - 53.35 (- 67.12 – - 39.58) |
| <i>Cholesterol HDL</i> ^a | 18.61 (15.93 – 21.28) | 31.04 (26.06 – 36.02) |
| <i>Systolic blood pressur</i> ^a | - 12.78 (- 16.62 – - 8.93) | - 15.16 (- 20.57 – - 9.74) |
| <i>Antihypertensive medication</i> ^b | 0.03 (0.01 – 0.12) | 0.37 (0.14 – 0.99) |
| <i>Diabetes</i> ^b | 1.03 (0.37 – 2.86) | 0.04 (0.01 – 0.19) |
| <i>Smoking</i> ^b | 1.76 (0.94 – 3.29) | 0.10 (0.02 – 0.47) |

^a Performed linear regression. ^b Performed logistic regression. Adjusted for age, self-reported race-skin color and educational attainment; alcohol consumption and leisure physical activity; hypolipidemic drug use and menopausal status (for women); Abbreviations: CI = Confidence Interval.

DISCUSSION

In the present study, we observed that the higher fat amount in lower body limbs compared to the trunk was associated with a lower risk for cardiovascular disease and this relationship was stronger in women. Further, the associations remained significant after adjustment for sociodemographic characteristics, health behaviors, and conditions.

Previous studies reinforce the evidence of higher fat in the lower body limbs has a protective effect for cardiovascular disease [25,20,30,31], while a higher amount located in the trunk increases its occurrence [22,32,33,34,10]. For example, in a longitudinal study using data from 15.686 individuals of National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) without history of CVD, the highest ratio between lower body limb/trunk fat were related to

lower waist circumference, blood pressure, glucose levels, insulin resistance, LDL cholesterol and triglycerides, higher HDL cholesterol levels and better glomerular filtration rate ^[20].

In our study, women had a higher ratio of lower body limbs/trunk fat in all cardiovascular risk categories compared to men. Although the protective effect of lower body limbs fat remained statically significant in both sexes, a stronger relationship was observed among women. Similar results were also found in the Characteristics and Course of Heart Failure Stages A-B and Determinants of Progression (STAAB) Cohort Study conducted with 980 participants (30 to 79 years old), who used the SCORE algorithm to estimate cardiovascular risk at 10 years. Women had a higher prevalence of general obesity, but a lower risk for cardiovascular disease in 10 years ^[35]. A higher association magnitude was also found among women compared to men in a cross-sectional study of 4,256 Japanese (20 to 79 years), in which the higher fat amount of lower body limbs was associated with lower cardiovascular risk ^[36].

The same was observed in 4,950 participants (2119 men and 2831 women) aged 29 to 55 at the Oxford Biobank. In which women presented higher amounts of fat in the lower limbs, while men in the trunk. An increase in lower limb mass at any trunk fat level was generally associated with lower fasting glucose, triglycerides, HOMA-IR, and mean blood pressure, which had a protective effect on cardiovascular risk and this relationship was somewhat stronger in women ^[34]. However, other studies have found significant associations only among men ^[37,38,39]. Such studies included adults and elderlies and the absence of statistical significance in women may be due to a large number of older women and a lack of adjustment for menopause status.

Our results were not affected by these factors, as the analyses were adjusted for the presence of menopause, and people aged 65 or over were excluded from our study

population, removing the possibility of a possible confounding or effect modification by advanced ages. Even if women have some protection from cardiovascular disease due to increased fat accumulation in the lower body limbs, there is a decline in sex hormones (estrogen and progesterone) after menopause, leading to increased fat in the trunk region and consequently increased risk for the CVD ^[40, 41]. However, a favorable and low-risk profile on cardiovascular disease in postmenopausal women using hormone replacement therapy was observed in the previous study ^[42,43,44,45,46,47,48,49,50].

Nevertheless, in the Women's Health Initiative (WHI) cohort study of 2.683 postmenopausal US women (50 to 79 years old), without cardiovascular disease at baseline, with normal weight (Body mass index: 18.5 to 24.9 kg/m²) and using hormone replacement therapy, the higher amount of trunk fat mass compared to lower body limbs was associated higher blood pressure, insulin resistance, HOMA-IR, adipokines (leptin and adiponectin), inflammatory markers [leukocyte count, high sensitivity C-reactive protein (CRP) and interleukin-6], lipids (triglycerides and LDL cholesterol). Thus, postmenopausal women with a higher trunk fat and lower body limbs fat had a three times higher risk of CVD compared to those with opposite amounts of these measures, i.e., high lower limb body fat and lower trunk fat, even when considering adjustment for hormone replacement therapy ^[51].

A systematic review study concluded that the sex chromosome might influence factors underlying metabolic disorders such as obesity, dyslipidemia, and inflammation. It is well known that gonadal hormones have substantial effects on fat storage and susceptibility to cardiovascular disease and type 2 diabetes among men and women. Thus, there are essential differences between the sexes in the distribution of adipose tissue in the body, with men accumulating higher amounts of visceral adipose tissue and women typically with higher fat accumulation in the subcutaneous (lower body limbs) deposits ^[52].

Specific associations between body fat regions and risk factors for CVD are plausible, as the upper and lower body contain divergent fat deposits with profoundly distinct biological functions ^[51,13]. Several mechanisms potentially responsible for these adipose deposition-dependent associations have been proposed, including regional differences in the severity of adipose inflammation, lipid storage and renewal, adipokine release, and endocrine effects ^[12,13,53]. Even for similar types of fat, leg adipose tissue was less susceptible to the unregulated release of free fatty acids, resulting in lipotoxicity than abdominal subcutaneous adipose tissue, reinforcing the hypothesis that lower body deposits are the ideal site for fat storage ^[51,54]. Recent study results have shown that lower amounts of gluteofemoral fat and higher amounts of abdominal fat were associated with increased risk of cardiovascular disease and other metabolic disorders ^[55].

Some limitations need to be considered when interpreting our results. First, because it is a cross-sectional analysis, we have no temporality between body composition and FRS components, and cannot claim causality. Although the DEXA method is the gold standard for measuring body composition, bioelectrical impedance is a cheaper and less invasive method. It is also noteworthy that our study was conducted in a multicenter study population with a large sample size and geographic diversity, which allowed us to include subjects with different biological characteristics in the analysis. In addition, it was developed in a low-and middle-income country with a high and growing prevalence of overweight and obese people, which is a current public health problem, and understand how fat location acts on risk for cardiovascular disease is of utmost importance. The analysis was stratified by sex, allowing verifying the differences between men and women in the pattern of fat accumulation that lead to higher or lower risk for developing cardiovascular diseases. Moreover, we

removed effects from potential confounders of this relationship such as sociodemographic characteristics, health behaviors and conditions.

CONCLUSION

Our results suggest that the higher fat amount of lower body limbs in relation to the trunk exerts a protective effect on cardiovascular disease and that this relationship is stronger in women compared to men. It is essential to understand the different patterns of body fat accumulation and their different ways of impacting the development of CVD in a population with an epidemic of overweight and obesity is emphasized, as well as allowing subsidies to optimize health spending, targeting specific actions for at-risk populations and reduce morbidity and mortality.

FUNDING

This work was supported by the Brazilian Ministry of Health (Department of Science and Technology) and the Brazilian Ministry of Science, Technology and Innovation (Financiadora de Estudos e Projetos, FINEP; and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq), through grant nos. 01 06 0010.00 RS, 01 06 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 MG, 01 06 0115.00 SP and 01 06 0071.00 RJ. This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the staff and participants of the Elsa Study for their important contributions.

REFERENCES

1. World Health Organization. World Health Statistics 2017: Monitoring health for the Sustainable Development Statistics Goals. Geneva: WHO; 2017. 1-116.
2. Bahia L, Araújo DV. Impacto econômico da obesidade no Brasil. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto*. 2014;13(1).
3. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014;56(4):369–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2013.10.016>
4. Santi Cano MJ. Obesity and Cardiovascular Risk Factors. *Obes Control Ther Open Access*. 2013;1(1):1–9.
5. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019;11(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0468-0>
6. Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, Ayers CR, Rohatgi A, Das SR, et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: Observations from the Dallas heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):997–1002.
7. Sato F, Maeda N, Yamada T, Namazui H, Fukuda S, Natsukawa T, et al. Association of epicardial, visceral, and subcutaneous fat with cardiometabolic diseases. *Circ J*. 2018;82(2):502–8.
8. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Localization of fat depots and cardiovascular risk. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1).
9. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Berry JD, Rohatgi A, Das SR, et al. Body fat distribution and incident cardiovascular disease in obese adults. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015;65(19):2150–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.061>

10. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes* [Internet]. 2010;34(6):949–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2009.286>
11. Hornby C, Botfield H, O'Reilly MW, Westgate C, Mitchell J, Mollan SP, et al. Evaluating the Fat Distribution in Idiopathic Intracranial Hypertension Using Dual-Energy X-ray Absorptiometry Scanning. *Neuro-Ophthalmology* [Internet]. 2018;42(2):99–104. Available from: <https://doi.org/10.1080/01658107.2017.1334218>
12. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue - Link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2015;11(2):90–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2014.185>
13. Tchkonina T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen MD, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab* [Internet]. 2013;17(5):644–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.008>
14. Peters SAE, Huxley RR, Sattar N, Woodward M. Sex Differences in the Excess Risk of Cardiovascular Diseases Associated with Type 2 Diabetes: Potential Explanations and Clinical Implications. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2015;9(7):1–7.
15. Wagner KJP, Bastos JLD, Navarro A, Gonzalez-Chica DA, Boing AF. Posição socioeconômica na infância e obesidade em adultos: estudo de base populacional. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2018;52(15):1–10. Available from: <http://www.rsp.fsp.usp.br/>
16. Medeiros Filho RDA, Maciel APF, Pimenta HB, Caldeira AP. Prevalence of behaviors and risk factors for cardiovascular diseases in hypertensive population in the north of Minas Gerais, Brazil / Prevalência de comportamentos e fatores de risco para doenças

- cardiovasculares em população de hipertensos no norte de M. *Rev Pesqui Cuid é Fundam Online*. 2018;10(1):90.
17. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, Borodulin K, Männistö S, Jula A, et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: Population based observational study. *BMJ*. 2016;352:1–8.
 18. Manson JE, Bassuk SS. Biomarkers of cardiovascular disease risk in women. *Metabolism [Internet]*. 2015;64(3):S33–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.028>
 19. Wu H, Qi Q, Yu Z, Sun Q, Wang J, Franco OH, et al. Independent and opposite associations of trunk and leg fat depots with adipokines, inflammatory markers, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4389–98.
 20. Han E, Lee Y ho, Lee BW, Kang ES, Lee IK, Cha BS. Anatomic fat depots and cardiovascular risk: A focus on the leg fat using nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):1–11.
 21. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):921–5.
 22. Lee JJ, Pedley A, Therkelsen KE, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, et al. Upper Body Subcutaneous Fat Is Associated with Cardiometabolic Risk Factors. *Am J Med [Internet]*. 2017;130(8):958-966.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.044>
 23. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older

- men and women. *Arch Intern Med.* 2005;165(7):777–83.
24. Yim JE, Heshka S, Albu JB, Heymsfield S, Gallagher D. Femoral-gluteal subcutaneous and intermuscular adipose tissues have independent and opposing relationships with CVD risk. *J Appl Physiol.* 2008;104(3):700–7.
25. Mališová L, Rossmeislová L, Kováčová Z, Kračmerová J, Tencerová M, Langin D, et al. Expression of inflammation-related genes in gluteal and abdominal subcutaneous adipose tissue during weight-reducing dietary intervention in obese women. *Physiol Res.* 2014;63(1):73–82.
26. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2012;175(4):315–24.
27. Aquino EML, Araujo MJ, da Conceição C Almeida M, Conceição P, de Andrade CR, Cade NV, et al. Participants recruitment in ELSA Brasil (Brazilian longitudinal study for adult health). *Rev Saude Publica.* 2013;47(2):10–8.
28. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation.* 2008;117(6):743–53.
29. Lindsey JK, Jones B. Choosing among generalized linear models applied to medical data. *Stat Med.* 1998;17(1):59–68.
30. Ofori EK, Intiful FD, Asante M, Asare GA, Adjei PK, Steele-Dadzie RK, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among students of a tertiary institution in Ghana. *Food Sci Nutr.* 2018;6(2):381–7.
31. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: An update. *Circulation.* 2012;126(10):1301–13.

32. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the framingham heart study. *Circulation*. 2007;116(1):39–48.
33. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116(11):1234–41.
34. Vasan SK, Osmond C, Canoy D, Christodoulides C, Neville MJ, Di Gravio C, et al. Comparison of regional fat measurements by dual-energy X-ray absorptiometry and conventional anthropometry and their association with markers of diabetes and cardiovascular disease risk. *Int J Obes [Internet]*. 2018;42(4):850–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2017.289>
35. Tiffe T, Wagner M, Rücker V, Morbach C, Gelbrich G, Störk S, et al. Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population- findings from the STAAB cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):1–12.
36. Sakai Y, Ito H, Egami Y, Ohoto N, Hijii C, Yanagawa M, et al. Favourable association of leg fat with cardiovascular risk factors. *J Intern Med*. 2005;257(2):194–200.
37. Wiklund P, Toss F, Jansson JH, Eliasson M, Hallmans G, Nordström A, et al. Abdominal and gynoid adipose distribution and incident myocardial infarction in women and men. *Int J Obes*. 2010;34(12):1752–8.
38. Mohebi R, Bozorgmanesh M, Azizi F, Hadaegh F. Effects of obesity on the impact of short-term changes in anthropometric measurements on coronary heart disease in women. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2013;88(5):487–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.014>

39. Lotta LA, Wittemans LBL, Zuber V, Stewart ID, Sharp SJ, Luan J, et al. Association of Genetic Variants Related to Gluteofemoral vs Abdominal Fat Distribution with Type 2 Diabetes, Coronary Disease, and Cardiovascular Risk Factors. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(24):2553–63.
40. Appelman Y, van Rijn BB, ten Haaf ME, Boersma E, Peters SAE. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis* [Internet]. 2014;241(1):211–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.027>
41. Van Pelt RE, Evans EM, Schechtman KB, Ehsani AA, Kohrt WM. Contributions of total and regional fat mass to risk for cardiovascular disease in older women. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2002;282(5 45-5):1023–8.
42. Villa, Amar, Shachor, Cipolla, Ingravalle, Scambia. Cardiovascular Risk/Benefit Profile of MHT. *Medicina (B Aires).* 2019;55(9):571.
43. Chester RC, Kling JM, Manson JAE. What the Women’s Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol.* 2018;41(2):247–52.
44. Langer RD. The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric* [Internet]. 2017;20(2):91–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1280251>
45. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause.* 2015;22(9):976–83.
46. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. *BMJ.* 2012;345(7881).
47. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JA V., et al.

- Treatment of symptoms of the menopause: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):3975–4011.
48. Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;161(4):249–60.
49. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Hormone Therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women US preventive services task force recommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(22):2224–33.
50. Society AU. Committee opinion. *Obs Gynecol* 2014. 2014;123(603):1403–7.
51. Chen G-C, Arthur R, Iyengar NM, Kamensky V, Xue X, Wassertheil-Smoller S, et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *Eur Heart J.* 2019;40(34):2849–55.
52. Zore T, Palafox M, Reue K. Sex differences in obesity, lipid metabolism, and inflammation—A role for the sex chromosomes? *Mol Metab* [Internet]. 2018;15:35–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.04.003>
53. Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab.* 2017;26(2):292–300.
54. Lüscher TF. Novel insights into body fat distribution and cardiometabolic risk. *Eur Heart J.* 2019;40(34):2833–6.
55. Lotta LA, Wittemans LBL, Zuber V, Stewart ID, Sharp SJ, Luan J, et al. Association of Genetic Variants Related to Gluteofemoral vs Abdominal Fat Distribution with Type 2 Diabetes, Coronary Disease, and Cardiovascular Risk Factors. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(24):2553–63.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo consistiu na investigação da relação entre a razão da gordura dos membros inferiores do corpo e do tronco com o risco para doenças cardiovascular e após considerar ajustamento por potenciais fatores de confusão. Adicionalmente, verificamos a presença de modificação de efeito pelo sexo nesta relação. Observamos que a maior quantidade de gordura nos membros inferiores em relação ao tronco está associada ao menor risco para doenças cardiovasculares em 10 anos, e que esse efeito é maior em mulheres, devido à sua composição corporal com maior acúmulo de gordura na região gluteofemoral que no tronco, quando comparadas aos homens.

Acreditamos que nossos resultados apresentam contribuições para a compreensão da relação entre a distribuição da gordura corporal e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em adultos e as diferenças dessa relação entre homens e mulheres. Considerando o impacto da obesidade na saúde dos indivíduos em geral e sua relação com outros agravos crônicos e distúrbios metabólicos, nossos resultados são capazes de direcionar novas estratégias no âmbito da saúde coletiva que subsidiem ações de saúde principalmente em homens obesos, no tocante à prevenção de doenças crônicas e agravos relacionados às populações de risco, além de atuação nos fatores determinantes, como o acesso aos cuidados em saúde e promoção da equidade no estado de saúde de modo individual, cultural e socioeconômico. Estudos que englobem a discussão outros potenciais fatores associados ao maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares futuras são necessários.

8 REFERÊNCIAS

- APPELMAN, Y. et al. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. **Atherosclerosis**. 2015.
- AQUINO, E. M. et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. **American Journal of Epidemiology** v. 175, n. 4, p. 315-24, 2012.
- AQUINO, E. M. L. et al. Ethical issues in longitudinal studies: the case of ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 2, p. 19-26, 2013.
- ASSMANN, G. et al. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. **Circulation**. v 105, 310–315, 2002.
- BAHIA, L. R.; ARAÚJO, D. V. Impacto econômico da obesidade no Brasil. **Revista HUPE**. v.13, n.1, p. 13-17. 2014.
- BANSAL, M. et al. Relationship between different cardiovascular risk scores and measures of subclinical atherosclerosis in an Indian population. **Indian Heart Journal**. n 67, p. 332-340. 2015.
- BASTIEN, M. et al. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease. **Progress in Cardiovascular Diseases**. v 56. 369-381, 2014.
- BELLI, A. A.; ALTUN, I. Assessment of Framingham risk score and systemic coronary risk evaluation in rosácea patients. **Dermatologia Sinica**. v 35. 127-130, 2017.
- BIELEMANN, R. M. et al. Burden of physical inactivity and hospitalization costs due to chronic diseases. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, 5 out. 2015.
- BILLON, N.; DANI, C. Developmental origins of the adipocyte lineage: new insights from genetics and genomics studies. **Stem Cell Reviews**. 8, 55–66, 2012.
- BOO, S.; FROELICHER, E. S. Cardiovascular risk factors and 10-year risk of coronary heart disease in Korean women. **Asian Nursing Research**. v 6. 1-8, 2012.
- BOORSMA, W. et al. Body composition, insulin sensitivity, and cardiovascular disease profile in healthy europeans. **Obesity** v 16: p 2696–2701, 2008.
- BOUCHARD, C. et al. Inheritance of the amount and distribution of human body fat. **International Journal of Obesity** 12(3): 205–215. 1988.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2018. Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico /Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Available at: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2018.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Prevenção clínica de doença cardiovascular, cerebrovascular e renal crônica. Brasília; (Coleção Cadernos de Atenção Básica, 14. Série A), 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde. DATAPREV (dados abertos) - Benefícios por Incapacidade Concedidos por Classificação Internacional de Doenças (CID). Empresa de Tecnologia e Informações da Previdência Social; 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Departamento de Análise de Situações de Saúde. Percepção do Estado de Saúde, Estilos de Vida e Doenças Crônicas; 2013.

BRITTON, K. A. et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer and all-cause mortality. **Journal of the American College of Cardiology**. v 62, n 10, 2013.

CANO, M. J. S. Obesity and cardiovascular risk factors. **Obesity Control Therapy** 1(1): 1-9, 2014.

CARVALHO, C. A. et al. Associação entre fatores de risco cardiovascular e indicadores antropométricos de obesidade em universitários de São Luís, Maranhão, Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v 20. n 2. p 479 – 490. 2015.

CHANDRA, M. D. A. et al. The Relationship of Body Mass and Fat Distribution With Incident Hypertension. **Journal of the American College Cardiology**. v 64, n 10, 2014.

CHANG, S.H., et al., A systematic review of body fat distribution and mortality in older people, **Maturitas**. v 72, n 3, 175–191, 2012.

CLIFTON, P. M. Relationship between changes in fat and lean depots following weight loss and changes in cardiovascular disease risk markers. **Journal of the American Heart Association**. 2018.

CONROY, R. M. et al. Estimation of tenyear risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the score project. *Eur Heart J*. 2003;24:987e1003.

COONEY, M. T. et al. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk. **Journal of the American College of Cardiology**. v 54. n 14, 2009.

D'AGOSTINO, R. B. et al. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores - Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. **American Medical Association**. V 286, n 2, 2011.

D'AGOSTINO, R. B. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. **Circulation**. v 117, 743–753, 2008.

D'AGOSTINO, R. B. et al. Quantifying discrimination of Framingham risk functions with different survival C statistics. **Statistics in Medicine**. v 31, 1543–1553, 2012.

- D'AGOSTINO, R. B. et al. Cardiovascular disease risk assessment: insights from Framingham. **Global Heart**. v 8, n 1, 11-23, 2013.
- DAWBBER, T. R. et al. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham study. **American Journal of Public Health** 41: 279, 1951.
- FAVA, S. et al. Obesity and cardio-metabolic health. **British Journal of Hospital Medicine**. v 80. n 8. 2019.
- FRANK, A. P. et al. Determinants of body fat distribution in humans may provide insight about obesity-related health risks. **Journal of Lipid Research**. 2018.
- FUENTE-MARTÍN, E. et al. Sex differences in adipose tissue. **Adipocyte** v 2, n 3, 128–134. 2013.
- GARCIA, G. T. et al. Grau de concordância entre instrumentos de estratificação de risco cardiovascular. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. N 108, v 5, 427-435, 2017.
- GARG, N. et al. Comparison of different cardiovascular risk score calculators for cardiovascular risk prediction and guideline recommended statin uses. **Indian Heart Journal**. N 69, p 458-463, 2017.
- GIROTTO, E. et al. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares em hipertensos cadastrados em unidade de saúde da família. **Acta Scientiarum. Health Sciences**. v. 31, n. 1, p. 77-82, 2009.
- GODSLAND, I.F. et al. Hemostatic risk factors and insulin sensitivity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** . 90:190–197. 2005.
- GOODARZI, M.O. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. **The Lancet Diabetes & Endocrinology** 6(3): 223–236, 2018.
- GOODPASTER, B.H. et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. **Archives of Internal Medicine**. v 165, 777-783, 2005.
- GOSS, A.M., GOWER, B.A. Insulin sensitivity is associated with thigh adipose tissue distribution in healthy postmenopausal women. **Metabolism: Clinical and Experimental**. v 61, n 12, 1817–1823, 2012.
- HATA, J. et al. Risk prediction models of mortality in patients with cardiovascular disease: the BioBank Japan Project. **Journal of Epidemiology**. v 27. 571-576, 2017.
- HIPPISLEY-COX, J. et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. **The British Medical Journal**. 335:136, 2007.

HIPPISLEY-COX, J. et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. **The British Medical Journal**. 336:1475– 82, 2008.

IPAQ. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms, revised on November 2005. Disponível em: <<https://sites.google.com/site/theipaq/home>>

ITO, H. et al. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy X-ray absorptiometry in Japanese individuals. **International Journal of Obesity**. v 27, 232-237, 2003.

KANNEL, W. B. et al. Sudden death risk in overt coronary heart disease: the Framingham Study. **American Heart Journal**. v 113, n 3, 799-804, 1987.

KARADERI, T., et al. Insights into the genetic susceptibility to type 2 diabetes from genome-wide association studies of obesity related traits. **Current Diabetes Reports** 15(10): 83, 2015.

KARPE, F.; PINNICK, K. E. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes. **Nature Reviews – Endocrinology**. v 11. 2015.

KARASTERGIOU, K. et al. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. **Biology of Sex Differences** v 3, n 1, p 13, 2012.

KARASTERGIOU, K.; FRIED, S.K. Cellular mechanisms driving sex differences in adipose tissue biology and body shape in humans and mouse models. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, vol. 1043. p. 29–51. 2017.

KOUTSARI, C. et al. Storage rates of circulating free fatty acid into adipose tissue during eating or walking in humans. **Diabetes**. v. 61, 329–338, 2012.

LEE, J. J. et al. Upper body subcutaneous fat is associated with cardiometabolic risk factors. **The American Journal of Medicine**. v 130, n 8, p 958-966. 2017.

LEE, J. W. et al. Prognostic Significance of Abdominal-to-Gluteofemoral Adipose Tissue Distribution in Patients with Breast Cancer. **Journal of Clinical Medicine**. v.8, 2019.

LIMA, R., et al. Hypertension in Postmenopausal Women. **Current Hypertension Reports** v 14, n 3, p 254–260, 2012.

LLOYD-JONES, D.M. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. **Circulation** 2010;121:1768–77.

LOTUFO, P. A. Mortalidade prematura por doenças cardíacas no Brasil. Uma comparação com outros países. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. V 70, n 5 , p 321–325, 1998.

MAFRA, F.; OLIVEIRA, H. Avaliação do risco cardiovascular – metodologias e suas implicações na prática clínica. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**. v. 24. P 391-400, 2008.

MAHMOOD, S. S., et al. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. National Institute of Health (NIH). **The Lancet**. 383, 999-1008. 2014.

MALISOVA, L. et al. Expression of inflammation-related genes in gluteal and abdominal subcutaneous adipose tissue during weight-reducing dietary intervention in obese women. **Physiological Research**. 63, 73–82, 2014.

MANOLOPOULOS, K.N. et al. Marked resistance of femoral adipose tissue blood flow and lipolysis to adrenaline in vivo. **Diabetologia**. v 55, p 3029– 3037, 2012.

MANOLOPOULOS, K.N. et al. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. **International Journal of Obesity**. v 34, n 6, p 949–59, 2010.

MEDEIROS-FILHO, R.A. et al. Prevalência de comportamentos e fatores de risco para doenças cardiovasculares em população de hipertensos no norte de Minas Gerais, Brasil. **Rev Fundamental Care Online**. n 10, v 1, p 90-96, 2018.

MELLO, J. M. et al. Hospitalizations for ambulatory care sensitive noncommunicable diseases of the circulatory system. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v.26, n. 1,2017.

MOREIRA, M. M. et al. Inadequação no consumo de sódio e o impacto nos custos de internações por doenças cardiovasculares. **Revista Brasileira de Educação e Cultura**. v 19. p 140-148, 2018

NEELAND, I.J. et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. **JAMA** v 308, p 1150–1159, 2012.

OLIVEIRA, M. A. M. et al. Relação de indicadores antropométricos com fatores de risco para doença cardiovascular. **Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. 2009.

ORTEGA, F. B. et al. Obesity and cardiovascular disease. **Circulation**. v 118. p 1752-1770. 2019.

PALMER, A. K.; KIRKLAND, J. L. Aging and adipose tissue: potential interventions for diabetes and regenerative medicine. **Experimental Gerontology Journal**. v 86, p 97-105. 2016.

PEREIRA, J.C. et al. Perfil de risco cardiovascular e autoavaliação da saúde no Brasil: estudo de base populacional. **Revista Panam Salud Publica**. v 25. n 6. p. 491–498, 2009.

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

PINNICK, K. E. et al. Distinct Developmental Profile of Lower-Body Adipose Tissue Defines Resistance Against Obesity-Associated Metabolic Complications. **Diabetes**. Vol. 63. 2014.

PINNICK, K.E. et al. Gluteofemoral adipose tissue plays a major role in production of the lipokine palmitoleate in humans. **Diabetes**. v 61, p 1399–1403, 2012.

PULIT, S.L. et al. Sexual dimorphisms in genetic loci linked to body fat distribution. **Bioscience Reports**. v 37, n 1, 2017.

ROMANSKI, S.A. et al. Meal fatty acid uptake in adipose tissue: gender effects in nonobese humans. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**. v 279: 455–462, 2000.

ROSEN, E. D., SPIEGELMAN, B. M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. **Nature**. v 444, p 847–853, 2006.

SAKAI, Y. et al. Favourable association of leg fat with cardiovascular risk factors. **Journal of Internal Medicine**. 257:194–200, 2005.

SCHMIDT, M. I. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**. v 377, n 9781, p 1949-1961, 2011.

SCHMIDT, M. I. et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47 Supplmento 2, p. 105–112, 2013.

SCHMIDT, M. I. et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **International Journal of Epidemiology**. 2015.

SILVEIRA, I. H.; JUNGER W. L. Espaços verdes e mortalidade por doenças cardiovasculares no município do Rio de Janeiro. **Revista de Saúde Pública**. v 52. n 49, 2018.

SIQUEIRA, A. S. E. et al. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. v 109, n 1, 39-46, 2017.

SOARES, T. S. et al. Hábitos alimentares, atividade física e escore de risco global de Framingham na síndrome metabólica. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. 2014.

SOUSA, P. Desigualdades socioeconômicas e doenças cardiovasculares. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. v 32. n 11. 855-856, 2013.

STONE, N.J. et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1eS45.

STRAMBA-BADIALE M. et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*; v 27 n 8: p 994-1005, 2006.

TIFFE, T. et al. Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population—findings from the STAAB cohort study. ***BMC Cardiovascular Disorders*** v 17 n 276, 2017.

VAN-PELT, R.E. et al. Lower-body adiposity and metabolic protection in postmenopausal women. ***The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism***. 90:4573–4578. 2005.

VASAN, S. K. et al. Comparison of regional fat measurements by dual-energy X-ray absorptiometry and conventional anthropometry and their association with markers of diabetes and cardiovascular disease risk. ***International Journal of Obesity***, 2018.

WHO, World Health Organization. *World Health Statistics 2017: Monitoring health for the Sustainable Development Statistics Goals*. Geneva: World Health Organization; 2007. 116p.

WHO, World Health Organization. *Global status report on non communicable diseases 2010*. Geneva: World Health Organization; 2011. 176p.

WHO, World Health Organization. *World Health Statistics. Library Cataloguing in Publication Data*: Luxembourg. 2015. 164p.

WU, B. et al. Different Associations of Trunk and Lower-Body Fat Mass Distribution with Cardiometabolic Risk Factors between Healthy Middle-Aged Men and Women. ***International Journal of Endocrinology***. Vol 2018, pages 1-10. 2018.

WU, H. et al. Independent and Opposite Associations of Trunk and Leg Fat Depots with Adipokines, Inflammatory Markers, and Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Older Chinese Men and Women. ***The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism***. v 95, n 9. p 4389-4398, 2010.

YIM, J.E. et al. Femoral gluteal subcutaneous and intermuscular adipose tissues have independent and opposing relationships with CVD risk. ***Journal of Applied Physiology***. 104:700–707, 2008.

ZAHN, K. et al. Body fat distribution and risk of incident ischemic stroke in men and women aged 50 to 74 years from the general population. The KORA Augsburg cohort study. ***Plos One***. v 13. n 2. 2018.

ZORE, T. et al. Sex differences in obesity, lipid metabolism, and inflammation – a role for the sex chromosomes? ***Molecular Metabolism***. 2018.

ANEXO

ANEXO 1 - Aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

Fls. n.º 109
 Rubrica f



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

CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS

Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

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

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


Fls. nº 110
 Rubrica f

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

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

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

Atenciosamente ,



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

À Sua Senhoria

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

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