

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA E
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM PACIENTES COM SINTOMATOLOGIA DE
SÍNDROME CORONARIANA AGUDA**

Maurício Montemezzo

**CURITIBA
2016**

MAURÍCIO MONTEMEZZO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA E
DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM PACIENTES COM SINTOMATOLOGIA DE
SÍNDROME CORONARIANA AGUDA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial para o título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr Dalton Bertolim Précoma

Co-Orientador: Prof. Dr. Jean Rodrigo Tafarel

**CURITIBA
2016**

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central

Montemezzo, Maurício
M777a Associação entre doença hepática gordurosa não-alcoólica e doença arterial
2016 coronariana em pacientes com sintomatologia de síndrome coronariana aguda
/ Maurício Montemezzo; orientador, Dalton Bertolim Précoma; co-orientador,
Jean Rodrigo Tafarel. -- 2016
48 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Curitiba, 2016.
Bibliografia: p. 40-45

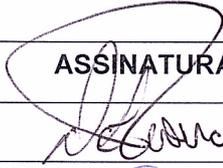
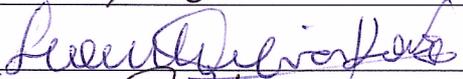
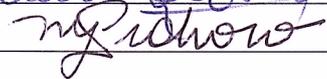
1. Fígado – Doenças. 2. Cirrose hepática. 3. Sistema cardiovascular -
Doenças. 4. Artérias coronárias. 5. Colesterol. I. Précoma, Dalton Bertolim. II.
Tafarel, Jean Rodrigo. III. Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDD 20. ed. – 616.36

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos doze dias do mês de maio de 2016, realizou-se a sessão pública de defesa de dissertação, “**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM PACIENTES COM SINTOMATOLOGIA DE SÍNDROME CORONARIANA AGUDA**” apresentado por **MAURICIO MONTEMEZZO** para obtenção do título de mestre; Área de Concentração: Medicina e áreas afins.

A Banca Examinadora foi composta pelos seguintes membros:

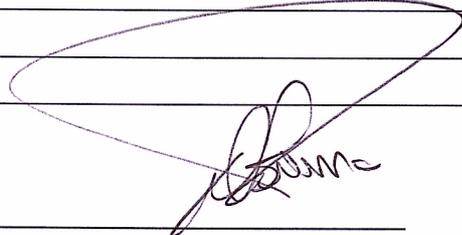
MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Dalton Bertolim Precoma (PUCPR)	
Prof. Dra. Lorete Maria da Silva Kotze (PUCPR)	
Prof. Dra. Maria Lucia Alves Pedroso (UFPR)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

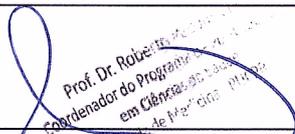
Prof. Dr. Dalton Bertolim Precoma (PUCPR) Conceito: APROVADO
 Prof. Dra. Lorete Maria da Silva Kotze (PUCPR) Conceito: aprovado
 Prof. Dra. Maria Lucia Alves Pedroso (UFPR) Conceito: aprovado

Parecer Final: aprovado

Observações da Banca Examinadora:



Prof. Dr. Dalton B. Precoma
Presidente da Banca Examinadora



Prof. Dr. Roberto Flavio Silva Pecoits -Filho
Coordenador do PPGCS PUCPR

Agradecimentos

Quero agradecer a minha esposa, que durante esta jornada esteve ao meu lado, apoiando-me e incentivando com amor e paciência em todos os momentos, para que este trabalho fosse desenvolvido com todo o empenho merecido.

Aos meus pais, que foram os motivadores para minha formação e que me ensinaram a nunca desistir dos meus sonhos, independente dos obstáculos que possam aparecer e que nunca mediram esforços para apoiar o caminho escolhido por mim e por meus irmãos.

Ao meu orientador, Dr. Dalton B. Prêcoma que me aceitou como aluno do mestrado e me deu todo o apoio e suporte necessário, por ter sido sempre acessível, cordial e por motivar-me no caminho a seguir na Cardiologia e se dispor em revisar cada detalhe do artigo.

Ao meu co-orientador, Dr. Jean Rodrigo Tafarel que foi a pessoa que lançou a idéia do trabalho, e que me ajuda desde meu egresso na Clínica Médica até os dias atuais, sempre de forma cordial. Obrigado pelos emails, telefonemas e reuniões que foram dedicadas a minha dissertação. Você é um espelho a ser admirado diariamente por toda sua dedicação cotidiana com alunos, pacientes e família.

Ao Dr. Fábio Lucio Stahlschmidt por ter disponibilizado seu tempo e aparelho para realizar todos os exames a beira do leito com toda paciência e dedicação que não terei como agradecer.

À professora Marcia Olandoski, por ter realizado a análise estatística com tanta dedicação e profissionalismo.

SUMÁRIO

Lista de Figuras	i
Lista de Tabelas.....	ii
Lista de Gráficos.....	iii
Abreviaturas.....	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	2
2.1 Objetivo Principal.....	2
2.2 Objetivos Específicos.....	2
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
3.1 Doença Hepática Gordurosa Não Alcólica (DHGNA).....	3
3.1.1 Fisiopatologia da DHGNA.....	3
3.2 Doença Arterial Coronariana (DAC)	5
3.2.1 Anatomia das Artérias Coronárias.....	5
3.3 Associação entre DHGNA e DAC.....	7
3.3.1 Resistência à Insulina.....	7
3.3.2 Distribuição de tecido adiposo ectópico.....	8
3.3.3 Adipopectina.....	8
3.3.4 Disfunção Endotelial.....	8
3.3.5 Dislipidemia.....	8
3.3.6 Estresse oxidativo e inflamação.....	9
3.4 DHGNA e sua relação com diabetes e síndrome metabólica.....	9
3.5 Prevalência de DHGNA e Doença Cardiovascular.....	10
4. MATERIAL E MÉTODOS	12
4.1 Delineamento	12
4.2 Elegibilidade.....	12

4.3 Critérios de Exclusão.....	12
4.4 Características da Amostra.....	13
4.4.1 Hospital	13
4.4.2 Pacientes.....	13
4.4.3 Procedimento do Estudo.....	15
4.4.4 Análise Estatística.....	15
5. RESULTADOS	17
5.1 Características Clínicas.....	17
5.2 Estatísticas descritivas gerais da amostra.....	17
5.3 Comparação dos grupos definidos pela DAC (sim ou não) em relação às variáveis do estudo, considerando pacientes com DHGNA e pacientes sem DHGNA.....	21
5.4 Avaliação de fatores associados à DAC (sim ou não).....	25
5.4.1 Avaliação da associação entre DHGNA e DAC.....	25
5.4.2 Correlação entre a presença de DHGNA e DAC.....	26
5.4.3 Variáveis quantitativas.....	27
5.5 Ajuste do modelo multivariado.....	29
5.5.1 Variável: creatinina.....	31
5.5.2 Variável: LOK Index.....	32
5.5.3 Variáveis explicativas: DHGNA (sim ou não), creatinina (quantitativa) e LOK index (quantitativa).....	33
5.5.4 Variáveis explicativas: DHGNA (sim ou não), creatinina ($\leq 0,85$ ou $> 0,85$) e LOK index ($\leq 0,32$ ou $> 0,32$).....	34
6. DISCUSSÃO	36
7. CONCLUSÃO	39
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 Demonstração ilustrativa da histologia de um fígado normal.....	4
Figura 2 Demonstração ilustrativa da histologia de um fígado com DHGNA.....	4
Figura 3 Anatomia das artérias coronarianas. Coração de um indivíduo normal.....	6
Figura 4 Anatomia das artérias coronarianas direita.....	6
Figura 5 Anatomia das artérias coronarianas esquerda.....	7

LISTA DE TABELAS

		Página
Tabela 1	Valores absolutos dos exames laboratoriais.....	20
Tabela 2	Valores absolutos dos escores.....	20
Tabela 3	Pacientes com DHGNA e sua associação com a presença ou ausência de DAC.....	22
Tabela 4	Avaliação dos escores em pacientes com DHGNA e sua associação na presença ou ausência de DAC.....	23
Tabela 5	Pacientes sem DHGNA e sua associação na presença ou ausência de DAC.....	24
Tabela 6	Avaliação dos escores em pacientes sem DHGNA e sua associação na presença ou ausência de DAC.....	25
Tabela 7	Associação entre a presença de DHGNA e a gravidade da DAC na população com SCA.....	25
Tabela 8	Correlação entre a gravidade da DAC e da DGHNA.....	26
Tabela 9	Correlação entre a presença de DAC e presença de DHGNA.	27
Tabela 10	Análise das variáveis quantitativas quanto a presença de DAC.....	28
Tabela 11	Análise quantitativa dos escores analisados frente a presença de DAC.....	29
Tabela 12	Coeficientes de correlação para as variáveis selecionadas.....	30
Tabela 13	Ajuste do modelo incluindo DAC com as variáveis correlacionadas.....	31
Tabela 14	Análise Multivariada para o Modelo 2.....	32
Tabela 15	Correlação dos valores de LOK Index com a presença ou ausência de DAC.....	33
Tabela 16	Análise multivariada para o Modelo 1.....	33
Tabela 17	Análise Multivariada para o Modelo 2.....	34
Tabela 18	Modelo de Probabilidade de DAC nos pacientes com SCA.....	35

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 1 Correlação entre a presença de DAC e sintomatologia sugestiva de SCA.....	18
Gráfico 2 Grau de obstrução coronariana na coronariografia.....	18
Gráfico 3 Avaliação da presença de DHGNA.....	19
Gráfico 4 Grau de DHGNA.....	19

ABREVIATURAS

APRI	<i>AST to platelet ratio index</i>
ANOVA	Análise de variância
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanino aminotransferase
BT	Bilirrubinas totais
CEPH	Comitê de ética em pesquisa em seres humanos
CT	Colesterol total
DCV	Doença cardiovascular
DHGNA	Doença hepática gordurosa não-alcoólica
DAC	Doença arterial coronariana
DM	Diabetes mellitus
FA	Fosfatase alcalina
FIB-4	<i>Fibrosis four score</i>
FMD	Dilatação fluxo-mediada prejudicando
GGT	Gama glutamil transferase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBA1C	Hemoglobina glicada
HSCC	Hospital Santa Casa de Curitiba
HDL	<i>High density lipoproteins</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IMC	Índice de massa corporal
LDL	<i>Low density lipoproteins</i>
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
NAFLD	<i>Non-alcoholic fatty liver disease</i>
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
OR	<i>Odds ratio</i>

SC	<i>Syntax score</i>
SM	Síndrome metabólica
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triglicerídeos
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

RESUMO

Fundamento: A doença hepática gordurosa não-alcóolica (DHGNA) apresenta associação com doença arterial coronariana (DAC) visto a extrema relação com a síndrome metabólica, porém a sua gravidade associada a outros marcadores como fator de risco para DAC permanece incerta. **Objetivo:** Investigar a associação entre DHGNA e a gravidade da DAC, assim como a correlação dos escores de fibrose hepática MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), APRI (*AST to platelet ratio index*), NAFLD (*Non-alcoholic fatty liver disease*), Fib-4 (*Fibrosis four score*), FORNS, LOK Index, ALT/AST (Aspartato aminotransferase / Alanino Aminotransferase) com a presença e/ou gravidade da DAC. **Métodos:** Estudo transversal, verificando a associação entre a gravidade da DHGNA com os achados de DAC em pacientes com fatores de risco cardiovasculares que foram submetidos a primeira coronariografia diagnóstica por síndrome coronariana aguda (SCA). Procedeu-se análise laboratorial (AST, ALT, plaquetas, bilirrubinas totais e frações, creatinina, *High density lipoproteins* (HDL), *Low density lipoproteins* (LDL), colesterol total, albumina, gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina, relação normatizada internacional do tempo de ação da protrombina (RNI), hemoglobina glicada e ultrassonografia de abdome superior para determinar a presença ou ausência de DHGNA. **Resultados:** Foram avaliados 139 pacientes, 83 (59,7%) homens com média de idade 58,1 anos. Na amostra 77%(107) apresentaram DAC, destes 45%(63) com lesões graves. DHGNA esteve presente em 55,2%(76), sendo 23,6%(18) com grau III. Na DAC grave, 60,53%(47) estavam associadas a DHGNA, assim como 83,33%(15) dos pacientes apresentavam DAC grave e DHGNA grau III pela ultrassonografia. **Conclusões:** O grau de DHGNA esteve associada à gravidade dos achados de cineangiocoronariografia na SCA. As variáveis creatinina, LOK Index e DHGNA se mostraram associados independentemente do risco aumentado de DAC. **Palavras-chave:** doença hepática gordurosa não-alcóolica, doença arterial coronariana, APRI, MELD, FIB-4, NAFLD, FORNS, LOK Index, ALT/AST.

ABSTRACT

Background: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with coronary artery disease (CAD) considering extreme relationship with the metabolic syndrome, but its associated severity with other markers as risk factor for CAD remains uncertain.

Objective: Investigate the relationship between NAFLD and the severity of CAD, as well as the correlation of MELD (model for end-stage liver disease), APRI (AST to platelet ratio index), FIB-4 (fibrosis-4 score), NAFLD (non -alcoholic fatty liver disease), FORNS , LOK Index, ALT / AST (aspartate aminotransferase / alanine aminotransferase) with the presence and / or severity of CAD. **Methods:** Prospective cross-sectional study in patients during hospitalization due to acute coronary syndrome to perform diagnostic coronary angiography. Laboratory analysis: AST, ALT, platelet counts, total bilirubin, creatinine, high density lipoproteins, low density lipoproteins cholesterol, total cholesterol, albumin, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase, international normalized ratio, prothrombin time, glycosylated hemoglobin, and ultrasonography of the upper abdomen to determine the presence or absence of NAFLD. **Results:** 139 patients were evaluated, 83(59,7%) were male with average age of 59,7 years. In 107(77%) patients had CAD, 63(45%) with serious injury. Regarding the presence of NAFLD, 76(55,2%) had NAFLD between grade I, II, III, and 18(23,6%) with grade III. In severe CAD, 47(60,5%) are associated with NAFLD, and 15(83,3%) of the patients had severe CAD and NAFLD grade III. **Conclusions:** The severity of NAFLD is associated with the severity of coronary angiography findings in CAD. Creatinine, LOK Index and NAFLD are independently associated with increased risk of CAD.

Keywords: fatty liver disease nonalcoholic, coronary artery disease, APRI, MELD, FIB-4, NAFLD, FORNS, LOK Index, ALT/AST.

1. INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) é considerada a principal causa de óbito no mundo, com elevado impacto clínico e financeiro¹. Estima-se que no Brasil ocorram 300 a 400 mil casos anuais de infarto, com até um óbito a cada 7 eventos. Mesmo com os avanços da Cardiologia, a síndrome coronariana aguda (SCA) continua sendo uma das mais importantes causas de morbimortalidade neste país¹.

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) apresenta prevalência entre 10 e 39% na população geral, sendo que esta prevalência varia de 70 a 90% nos diabéticos, obesos e portadores de Síndrome Metabólica^{2,3,4}.

A gênese da lesão hepática gordurosa não-alcoólica não é plenamente conhecida, mas se sabe que há aumento do influxo de lipídeos no fígado e aumento da lipogênese, levando ao acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos^{4,5,12}.

Observa-se que a DHGNA associa-se aos fatores de risco cardiovascular e sua presença isolada também incrementa maior risco cardíaco aos pacientes⁵. Como exemplo, citam-se os níveis do Syntax Score (SC), utilizado para graduar as lesões coronarianas após o estudo hemodinâmico. Níveis elevados do SC em pacientes que apresentavam SCA foram associados à presença de DHGNA⁵. Em relação à lesão histológica da DHGNA, documentou-se que sua gravidade foi associada com risco aumentado de DCV e perfil lipídico aterogênico^{6,7}. A prevalência de DAC em indivíduos que evoluam com cirrose por DHGNA pode chegar a 3%^{8,9}.

Ao se analisar, de forma inversa, os pacientes com DAC que apresentavam DHGNA, observou-se, em estudos retrospectivos, associação em 6,63% dos pacientes com biópsia hepática demonstrando depósito de gordura de intensidade maior ou igual a I, independente da idade, sexo, índice de massa corporal e diabetes¹⁰.

Este trabalho visou correlacionar a gravidade da DHGNA com os achados de cineangiografiografia em pacientes com fatores de risco cardiovascular que foram submetidos ao primeiro cateterismo cardíaco diagnóstico.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Correlacionar o grau da Doença Hepática Gordurosa Não-alcoólica (DHGNA) com os achados de cineangiocoronariografia em pacientes que foram submetidos à cateterismo cardíaco pela primeira vez em vigência de Síndrome Coronariana Aguda (SCA).

2.2 Objetivos Específicos

1 - Avaliar a presença de Doença Hepática Gordurosa Não-alcoólica (DHGNA) e presença e/ou gravidade da Doença Arterial Coronariana (DAC).

2 - Avaliar a correlação dos escores MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), APRI (*AST to platelet ratio index*), NAFLD (*Non-alcoholic fatty liver disease*), Fib-4 (*Fibrosis four score*), FORNS, LOK Index, ALT/AST (Aspartato aminotransferase / Alanino Aminotransferase) nos pacientes com DHGNA, com a presença e/ou gravidade da Doença Arterial Coronariana (DAC).

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Doença Hepática Gordurosa Não Alcólica (DHGNA)

O termo DHGNA engloba desde a esteatose hepática até a cirrose.

A prevalência desta condição é elevada nos casos de resistência à insulina, como obesidade, diabetes mellitus do tipo 2 e dislipidemia¹¹. Isso sugere que a DHGNA possa ser a manifestação hepática da Síndrome Metabólica (SM)¹³.

3.1.1 Fisiopatologia da DHGNA

A teoria para explicar a gênese da DHGNA foi proposta por Day e James e possui duas fases¹⁴. Na primeira fase, há aumento dos níveis de insulina e de leptina. O primeiro, promove lipólise nos adipócitos e estímulo à síntese de ácidos graxos nos hepatócitos¹⁵. Estes por sua vez, não conseguem ser removidos no formato de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), devido a menor síntese da apolipoproteína B nestes pacientes. O resultado é o acúmulo de triglicerídeos (TG) e ésteres de colesterol no fígado. O aumento de leptina amplifica este processo, pois promove resistência à insulina nos hepatócitos, resultando em maior aumento da produção de ácidos graxos hepatocelulares⁸.

Na segunda fase, o estresse oxidativo leva ao esgotamento de antioxidantes e resulta em excesso de espécies oxidativas reativas dentro do hepatócito. Isso induz a liberação de fator de necrose (TNF), I-kappaB cinase beta e fator nuclear kappaB, o que pode permitir a progressão da esteatose para esteatohepatite. Nesta fase, pode ocorrer também elevação da ferritina e o excesso de ferro pode aumentar o estresse oxidativo.

As células estreladas são as principais responsáveis pela fibrinogênese e são o alvo principal das citocinas na fibrose hepática. A ativação das células estreladas é promovida por produtos de peroxidação dos lipídeos¹⁶. Nos pacientes com obesidade,

esta leva a disfunção da célula de Kupffer¹⁷, ocasionando diminuição da atividade fagocitária, alteração do perfil das citocinas e aumento da quantidade de fibrinogênio.

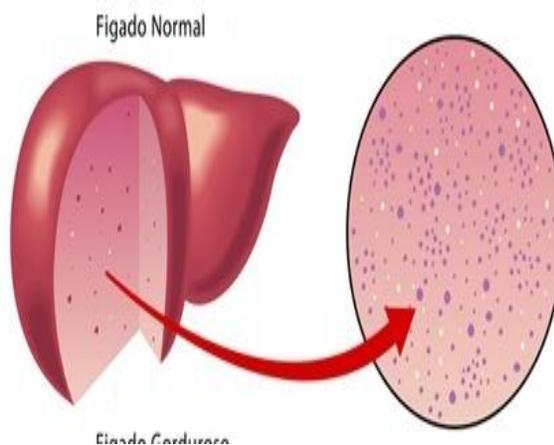


Figura 1. Demonstração ilustrativa da histológica de um fígado normal.

Homepage na internet [acesso em 2016 março 9] Disponível em: http://4.bp.blogspot.com/-Wmdmy_G3dMc/Ui8JeR/cEzhj6cDe94/s1600/esteatose+hepatica.jpg

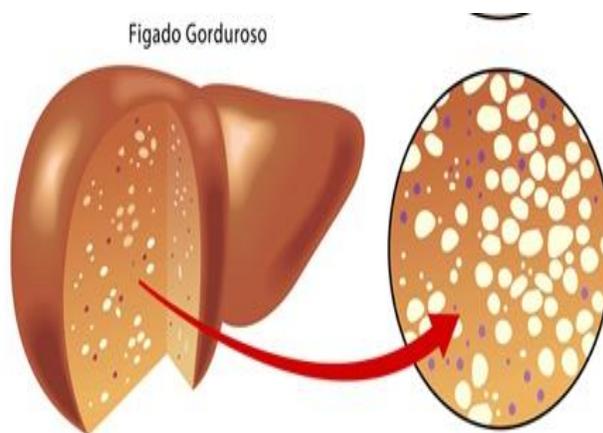


Figura 2. Demonstração ilustrativa da histologia de um fígado com DHGNA.

Homepage na internet [acesso em 2016 março 9] Disponível em: http://4.bp.blogspot.com/-Wmdmy_G3dMc/Ui8JeR/cEzhj6cDe94/s1600/esteatose+hepatica.jpg

3.2 Doença Arterial Coronariana (DAC)

A DAC tem sua origem a partir da aterosclerose, sendo esta caracterizada por alterações no revestimento da túnica íntima das artérias com eventual oclusão parcial ou total do lúmen, podendo resultar em infarto agudo do miocárdio (IAM)¹⁸.

A principal causa da DAC é a exposição aos fatores de risco que podem ser modificáveis (sedentarismo, obesidade, tabagismo, dieta rica em gordura saturada, pressão arterial elevada, dislipidemia, estresse psicossocial e diabetes mellitus (DM)) e não modificáveis (idade, sexo masculino, história familiar e/ou pessoal de DAC)^{19,20}.

A mortalidade pós-infarto vem diminuindo em indivíduos acima de 60 anos, aumentando assim o número de pacientes portadores de coronariopatias que precisam ser apresentados a programas de tratamento farmacológico e não-farmacológico com o propósito de reduzir as comorbidades e a mortalidade relacionada à doença.

3.2.1 Anatomia das Artérias Coronárias

Na figura 3 é demonstrado o panorama do coração estruturalmente normal com a distribuição das artérias coronárias e sua divisão global em artéria coronária direita, artéria coronária esquerda com suas divisões entre artéria circunflexa e descendente anterior.

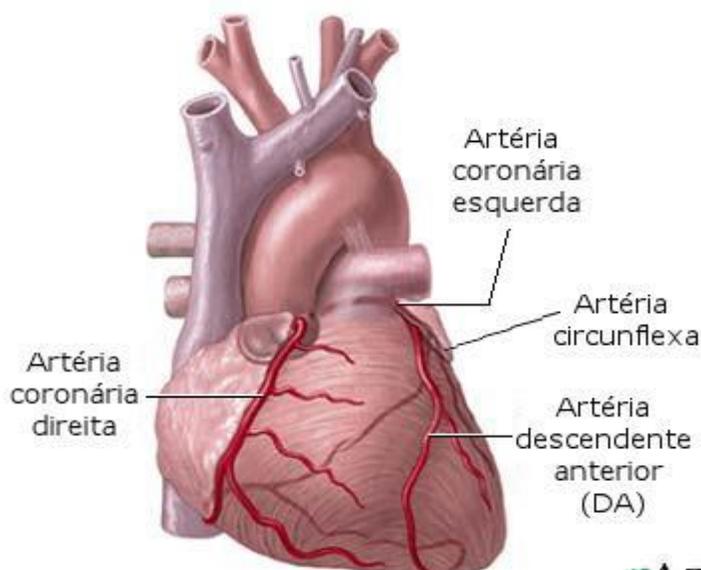


Figura 3. Anatomia das artérias coronárias. Coração de um indivíduo anatomicamente normal
 Fonte: <https://jmarcosrs.files.wordpress.com/2011/06/artc3a9riascoronc3a1rias.jpg>

Na figura 4 é demonstrado a artéria coronária direita com suas ramificações. Sendo dividida em artéria nodal sino-auricular, artéria do cone, artéria coronária direita proximal, ramo ventricular direito, artéria coronária direita média, artéria coronária marginal aguda, artéria coronária direita distal, artéria descendente posterior, artéria nodal auriculoventricular, artéria coronária distal a descendente posterior, ramos ventriculares esquerdos. Esta coronária e seus ramos são responsáveis pelo infarto agudo do miocárdico de parede inferior.

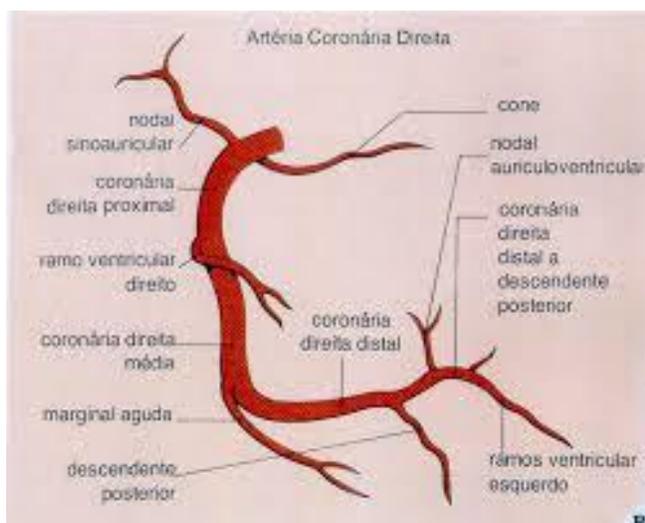


Figura 4. Anatomia da artéria coronariana direita com sua divisão em sub-ramos.

Na figura 5 é mostrado a anatomia coronariana esquerda com suas divisões em artéria descendente anterior esquerda proximal, primeiro ramo diagonal, descendente anterior, segundo ramo diagonal, ramo auricular, artéria circunflexa proximal, primeiro ramo perfurador septal, artéria circunflexa distal, artéria lateral posterior, artéria obtuso marginal, artéria descendente anterior esquerdo distal, artéria principal esquerda. Estas coronárias são responsáveis pelo infarto agudo do miocárdico com acometimento das paredes lateral, apical e anterior.

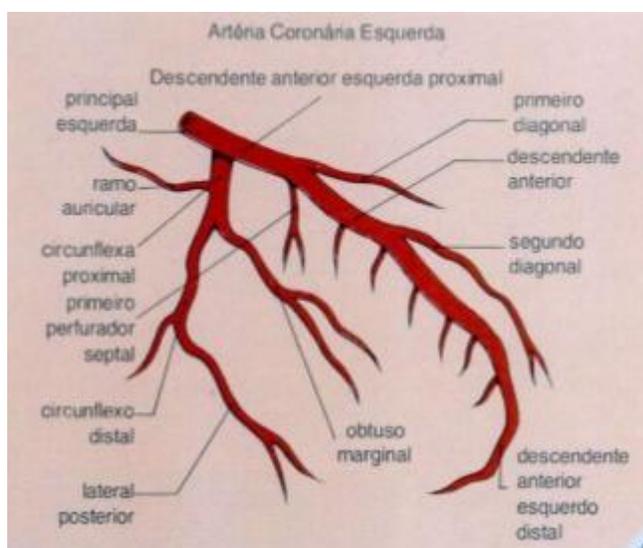


Figura 5. Anatomia da artéria coronária esquerda com sua divisão em sub-ramos.

3.3 Associação entre DHGNA e DAC

Os seguintes fatores são possíveis explicações dos mecanismos subjacentes da associação entre DCV e DHGNA.

3.3.1 Resistência à Insulina

A resistência à insulina é dos principais contribuintes para a DHGNA e SM. Na verdade, a presença de DHGNA é o melhor preditor independente de resistência à insulina no músculo esquelético, tecido adiposo e fígado²¹. A resistência à insulina promove aumento de ácidos graxos no fígado, o que promove a falta de supressão na

produção de glicose hepática endógena²². Portanto, DHGNA pode funcionar retroalimentando a resistência à insulina²³.

3.3.2 Distribuição de tecido adiposo ectópico

A gordura hepática ectópica correlaciona-se com gordura ectópica no coração e com a gordura visceral²⁴. Esta tem sido mostrada como fator de associação independente com DHGNA²⁵. Em uma meta-análise com 16 estudos (n = 2872), a espessura da gordura hepática ectópica foi associada com a presença de DAC^{26,27}.

3.3.3 Adiponectina

Adipócitos maduros agem como um órgão endócrino ativo que secretam um número crescente de fatores de crescimento que participam em diversos processos metabólicos, particularmente a resistência insulínica^{28,29,30}. Os pacientes com DHGNA tem níveis reduzidos de adiponectina que estão inversamente correlacionados com a gravidade dos achados histológicos da DHGNA³¹. A redução na produção de adiponectina associada com a obesidade podem contribuir para a progressão da esteatose hepática³².

3.3.4 Disfunção Endotelial

É reconhecida como o mais antigo componente detectável no desenvolvimento da aterosclerose. Em ambos os grupos de diabéticos e não-diabéticos, estudos tem mostrado uma associação independente entre dilatação fluxo-mediada prejudicando (FMD), endotélio e DHGNA.

O menor FMD foi observado em comparação com a DHGNA, confirmando a associação entre o aumento do risco cardiovascular com a gravidade da DHGNA^{33,34}.

3.3.5 Dislipidemia

Há 2 pontos importantes entre dislipidemia e DHGNA. O primeiro é a observação que lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (ox-LDL) e substâncias de

ácido tiobarbitúrico estão mais elevadas em pacientes com DHGNA, o que poderia explicar a aterosclerose precoce nestes pacientes¹⁹.

O segundo é a regulação positiva na transcrição do fator regulador de esteróis do ligante da proteína 1c (SREBP-1C), e a insulina, que sinergicamente estimula genes envolvidos na lipogênese. O SREBP-1C também causa inibição da oxidação dos ácidos graxos livres levando ao aumento do teor de lipídios hepáticos^{35,36}. Para compensar o aumento dos TG hepáticos, o fígado forma um perfil lipídico aterogênico, composto por níveis elevados de TG, *High density lipoproteins* (HDL), *low density lipoproteins* (LDL), VLDL, colesterol total (CT) e níveis de apo lipoproteínas B. Todos fortemente associados com efeitos adversos cardiovasculares^{37,38}.

3.3.6 Estresse oxidativo e inflamação

Alguns componentes do estresse oxidativo, talvez induzidos pelo processo da DHGNA, possam estar envolvidos na gênese da DCV. O estresse oxidativo desempenha um papel importante na progressão da DHGNA e esteatohepatite³⁹. A associação entre estresse oxidativo e DHGNA foi demonstrada em humanos pela detecção imuno-histoquímica do produto da peroxidação lipídica e 8-hidroxi-desoxiguanosina no plasma e nas biópsias hepáticas de pacientes com DHGNA⁴⁰.

A inflamação parece ser crucial na gênese da DHGNA e o tecido adiposo é ativo na produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , inteleucina-6, proteína C reativa e interleucina 8. Há também ativação de outras vias inflamatórias e mais estresse oxidativo. Um estudo transversal com 360 pessoas indicou que o aumento na PCR (OR=1,37; IC 95%: 1,06-1,77) por 1 desvio padrão (1,48mg/L) foi um fator de risco independente para DHGNA⁴⁰.

3.4 DHGNA e sua relação com diabetes e síndrome metabólica

Aproximadamente 90% dos pacientes com DHGNA tem pelo menos uma das características da síndrome metabólica⁴¹.

A resistência à insulina tem sido associada a até 95% de indivíduos com DHGNA. Dessa forma tanto a SM como a DHGNA estão associados a alta incidência de DCV, e a maioria das características da síndrome metabólica presente em indivíduos com DHGNA⁴².

Um estudo com 66 pacientes com DHGNA mostrou que 98% eram resistentes a insulina, e 39% destes eram diabéticos⁴³. Em outro estudo, que avaliava a presença dos componentes da SM em DHGNA para avaliar o papel da doença hepática na gênese da hiperinsulinemia periférica, demonstrou que 47% dos pacientes com DHGNA, mostraram características da SM, concluindo que a hiperinsulinemia e resistência à insulina ocorrem frequentemente em pacientes com DHGNA. O desarranjo da regulação da insulina, associada com a SM, podem desempenhar um papel causal na patogênese da DHGNA⁴⁴.

3.5 Prevalência de DHGNA e Doença Cardiovascular

A DAC e DHGNA possuem em sua gênese o processo inflamatório, mas não estão claros os mecanismos pelos quais a DHGNA contribua para a gênese da DAC. A idade de início dos eventos cardiovasculares em pacientes com DHGNA variam de 45 a 65 anos⁴⁵.

Em 2012 Domanski et al, compararam a prevalência de DAC em pacientes com esteatohepatite não-alcoólica comprovada por biópsia hepática em relação aquelas que possuíam apenas DHGNA. A prevalência global de DAC foi de 6,63% independente da idade, sexo, índice de massa corpórea e presença de diabetes. Destes, 219 pacientes tiveram biópsia que demonstraram a presença de pelo menos DHGNA grau I⁴⁶.

Outro estudo define a DHGNA como marcador silencioso de aterosclerose em carótidas⁴⁷.

Dois estudos transversais relataram uma relação entre exames laboratoriais ALT, AST e Gama glutamil transferase (GGT) com SM, diabetes e DHGNA, demonstrando um aumento dos valores desses exames de forma independente para o desenvolvimento de SM e DM, bem como DCV e mortalidade cardiovascular. Estas

associações podem ser parcialmente atribuídas a DHGNA e a resistência à insulina, e pode haver mecanismos subjacentes adicionais que contribuem para o aumento do risco cardiovascular, por exemplo, inflamação e estresse oxidativo. A associação de aumento nos valores de GGT com placa aterosclerótica é de suma importância em indivíduos com DHGNA^{48,49}.

Conforme mostrou o estudo transversal de Akin et al⁵⁰, envolvendo 157 crianças obesas, buscando investigar a associação entre DHGNA e aterosclerose subclínica através da avaliação da espessura da camada íntima média da carótida, identificou um risco de alterações ateroscleróticas precoce nesta população. Como apenas marcadores séricos não são suficientes para identificar os pacientes com DHGNA, a ultrassonografia pode ser considerada em todas as crianças e adolescentes obesos para avaliar DHGNA.

Catena et al⁵¹ estudaram pacientes hipertensos sem fator de risco adicional para DCV e mostraram que DHGNA está associada com resistência à insulina, mas não com aumento da rigidez arterial. Colak et al⁵² mostraram que a DHGNA está associada com disfunção endotelial em pacientes sabidamente portadores de aterosclerose, em comparação com indivíduos do grupo controle.

Com base nas evidências acima, sugere-se a associação entre DHGNA, alterações ateroscleróticas, dislipidemia e DAC. No entanto, os mecanismos exatos para esta relação complexa não estão claras. É provável que vários fatores estreitamente interligados contribuam para o reforço do risco de DM e SM em pessoas com DHGNA.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento

Estudo transversal prospectivo para verificar a associação entre a grau de DHGNA com os achados de DAC em pacientes submetidos ao cateterismo cardíaco diagnóstico pela primeira vez e cálculo dos escores MELD, APRI, Fib-4, LOK index, FORNS e ALT/AST nestes mesmos pacientes.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos (CEPH) da PUCPR na data 19/02/2014 com número de parecer 535.649.

4.2 Elegibilidade

Foram selecionados os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com histórico recente de sintomas de SCA e todos foram inicialmente atendidos no Hospital Santa Casa de Curitiba (HSCC) e eram procedentes de Curitiba e região metropolitana no período de março de 2015 a março de 2016. Os mesmos que foram avaliados com o diagnóstico de IAMCSST, IAMSSST ou Angina Instável, foram submetidos ao cateterismo cardíaco diagnóstico pela primeira vez. Estes pacientes eram avaliados pela equipe médica plantonista da unidade de dor torácica que entravam em contato com os pesquisadores quando estes pacientes eram admitidos pelo diagnóstico acima avaliados.

4.3 Critérios de Exclusão

Ingestão de etanol mais que 10 gramas de etanol ou 2 vezes por semana, gestantes, doença terminal, tumor hepático, uso de estatinas, antiretrovirais, corticóides e presença de DAC conhecida por cateterismo cardíaco anterior,

4.4 Característica da Amostra

4.4.1 Pacientes

Definiram-se que o paciente era portador de SCA aqueles que apresentavam: infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnível do segmento ST (IAMCSST), IAM sem supradesnível do segmento ST (IAMSSST) quando o eletrocardiograma fosse alterado ou normal e com alteração nos marcadores de necrose miocárdica como troponina e CK-MB fração massa e e angina instável (AI) com eletrocardiograma normal ou alterado e três marcadores de necrose miocárdica negativos, porém com mais que 3 fatores de risco cardiovasculares e dor torácica típica.

Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para cada paciente do estudo na sua admissão após admissão na unidade de dor torácica.

4.4.2 Procedimento do Estudo

Foram obtidos dados quanto ao gênero, idade, presença de comorbidades e medicações em uso. Foram analisados exames laboratoriais coletados nas primeiras 24 horas da admissão: contagem de plaquetas, ureia, creatinina, AST, ALT, albumina, tempo de atividade da protombina (TAP), bilirrubinas totais (BT), gamagutiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), hemoglobina glicada (HBA1C), CT, LDL, HDL e TG.

Realizou-se ultrassonografia de abdome superior (à beira do leito) durante a internação nas 12 horas subsequentes a realização da coronariografia, para investigação de DHGNA, sempre pelo mesmo médico radiologista, o qual desconhecia dados clínicos e os achados do cateterismo cardíaco do paciente. Foi utilizado o aparelho Sonosite modelo M-Turbo 2009-2012.

Para classificação da DHGNA utilizou-se a classificação de Hamaguchi e Saadeh^{53,54}.

- DHGNA grau 0: ausência de DHGNA;
- DHGNA grau I: aumento mínimo na ecogenicidade hepática com visualização normal do diafragma e das bordas dos vasos intra-hepáticos;
- DHGNA grau II: aumento moderado na ecogenicidade hepática e visualização ligeiramente alterada dos vasos intra-hepáticos e do diafragma;
- DHGNA grau III: visualização insuficiente do segmento posterior do lobo direito e visualização bastante deficiente ou nula dos vasos hepáticos e do diafragma.

Foram também aplicados os seguintes escores hepáticos indiretos para avaliação do grau de fibrose:

- APRI: índice entre a determinação de contagem de aspartato aminotransferase e plaquetas. Fórmula: $\text{AST (vezes acima do valor superior normal da AST sendo diferenciado os valores para homem e mulher) / plaquetas (10}^9\text{/L) x 100}$
- FIB-4: marcador para investigar fibrose hepática. Calculado através da contagem de plaquetas, ALT, AST e idade. Fórmula: $\text{FIB-4} = \text{Idade} \times \text{AST} / \text{plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT}}$
- MELD: sistema de pontuação que avalia gravidade da doença hepática crônica, através da análise de bilirrubina total, INR e creatinina^{62,63,64}. Fórmula: $\text{MELD} = 3,78[\text{Ln bilirrubina sérica (mg/dL)}] + 11,2[\text{Ln INR}] + 9,57[\text{Ln creatinina sérica (mg/dL)}] + 6,43$. Apesar deste escore não ser utilizado para avaliar grau de fibrose, optou-se por usá-lo, pois atualmente possibilita estimar gravidade da cirrose, sendo utilizado para pontuação na fila de alocação para transplante hepático.

- FORNS: O índice é baseado na avaliação da contagem de plaquetas, GGT, idade, colesterol total⁵⁵.
- LOK Index: Inclui plaquetas, transaminases e TAP-INR. Dessa forma valores de LOK < 0,2 a cirrose é menos provável, LOK entre <0,2 e <0,5 é indeterminado e LOK > 0,5 cirrose é mais provável⁵⁶.
- AST/ALT : O índice é utilizado em distinguir cirróticos de pacientes não cirróticos, com uma sensibilidade de 53,2% e 80,7% de valor preditivo negativo⁵⁷.
- NAFLD: Escore de fibrose hepática que utiliza idade, IMC, diabetes, AST, ALT , Plaquetas, Albumina.

Os dados da coronariografia foram avaliados escolhendo a projeção angiográfica na qual a lesão coronariana se mostrou mais grave⁵⁸. Assim a SCA foi classificada em:

- Leve: 0% a 50% da circunferência do vaso;
- Moderada: 51% a 70%;
- Grave: maiores ou igual a 71%.

Foi criado um banco de dados utilizando Microsoft Excel® para armazenar as informações obtidas pela coleta de dados e análise dos exames laboratoriais analisados durante a pesquisa. Este banco de dados ficará à disposição do Serviço de Cardiologia do HSCC e do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica.

4.4.3. Análise Estatística

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões. Variáveis qualitativas foram descritas por frequências e percentuais. Em relação a variáveis quantitativas, para a comparação de dois grupos foi considerado o teste *t Student* para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, quando apropriado.

Para avaliação da associação entre duas variáveis qualitativas foi usado o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a análise multivariada foi ajustado um modelo de Regressão Logística, considerando-se o teste de Wald para avaliação da significância das variáveis explicativas. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Para a análise foi utilizado o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20

5. RESULTADOS

5.1 Características Clínicas

Foram avaliados 139 pacientes com sintomas de SCA, dos quais 83 (59,7%) do sexo masculino e 56 (40,3%) do sexo feminino. A média etária da população foi de $58,1 \pm 12,1$ anos. Entre os pacientes estudados, 29,1%(39) foram admitidos com o diagnóstico de IAMCSST, 36,6%(49) com IAMSSST e 34,3%(46) com AI. Na população do estudo 51,1% (71) eram hipertensos, 32,4%(45) eram diabéticos.

5.2 Estatísticas descritivas gerais da amostra

Dos 139 pacientes avaliados com sintomatologia sugestiva de DAC, 77% (107) apresentavam algum grau de DAC na coronariografia (gráfico 1).

O gráfico 2 representa o grau de obstrução coronariana nos pacientes com DAC, sendo que 45% (63) destes apresentaram lesões graves.

No gráfico 3, observa-se a presença de DHGNA nos pacientes avaliados neste estudo. Na amostra, 55,1% (76) dos pacientes apresentaram DHGNA ao ultrassom de abdome realizado à beira do leito. Destes, 26% (36) dos indivíduos possuíam esteatose hepática grau I, 16% (22) possuíam esteatose hepática grau II e 13% (18) pacientes possuíam esteatose hepática grau III (Gráfico 4).

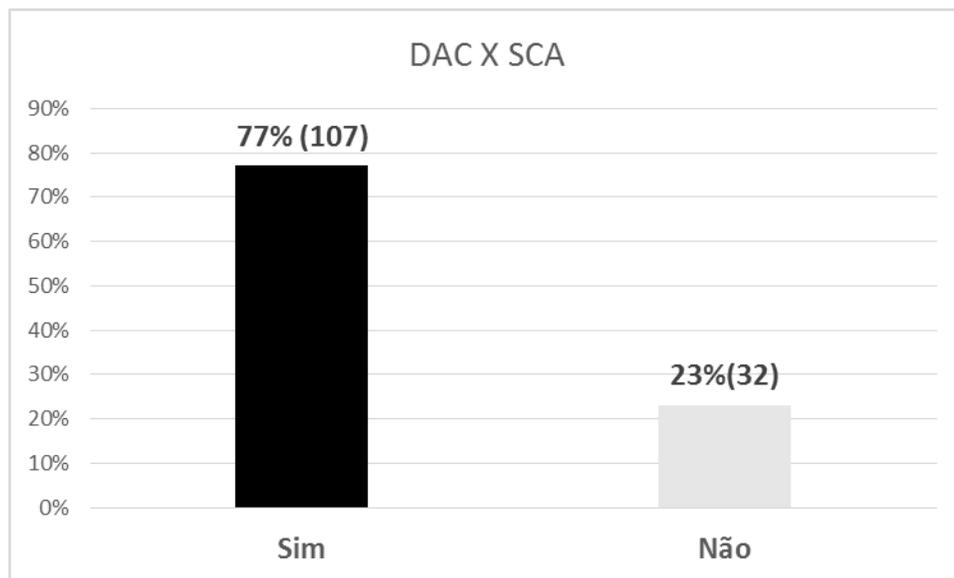


Gráfico 1 – Percentual de pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC) entre os casos com sintomatologia sugestiva de Síndrome Coronariana Aguda (SCA).

Fonte: Dados do autor, 2016

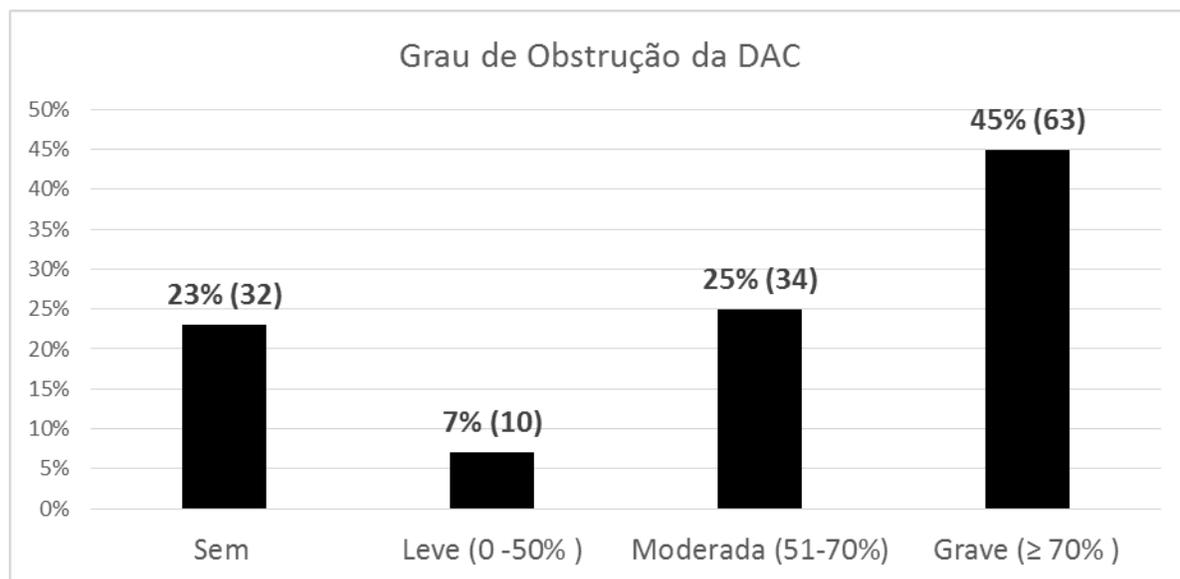


Gráfico 2 – Grau de obstrução coronariana na coronariografia. DAC= Doença arterial coronariana.

Fonte: Dados do autor, 2016

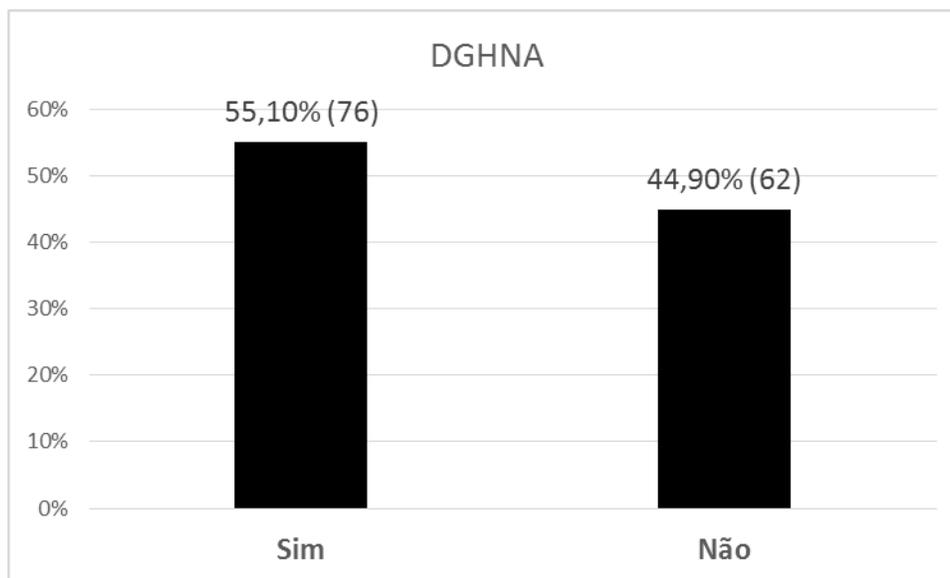


Gráfico 3 - Avaliação da presença de DHGNA nos pacientes com sintomatologia de SCA.

Fonte: Dados do autor, 2016.

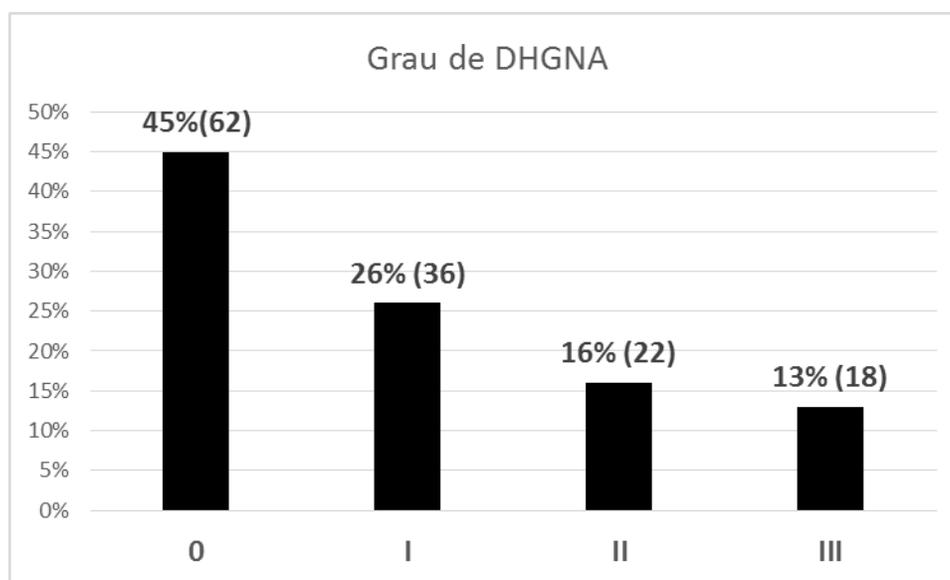


Gráfico 4 - Grau de DHGNA de acordo com avaliação ecográfica dos pacientes pela classificação de Hamaguchi⁵³.

Fonte: Dados do autor, 2016.

A avaliação laboratorial e dos escores utilizados foram demonstrados em valores absolutos conforme consta nas Tabelas 1 e 2. Os valores de AST, ALT, FA, GGT foram expressos através de sua relação com os valores de normalidade relacionados ao gênero.

Tabela 1 – Valores absolutos dos exames laboratoriais.

Exame laboratorial	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
AST*	138	5,27	0,8	0,24	234,0	26,57
ALT*	138	0,91	0,6	0,15	10,9	1,07
GGT*	138	1,19	0,8	0,20	14,1	1,54
FA*	138	0,60	0,5	0,23	2,0	0,27
HBA1C	137	7,12	6	4,89	4	2,29
LDL	138	98,35	84	21	203	39,42
HDL	139	38,06	35	21	81	11,25
TG	139	186,26	160	32	736	115,74
CT	139	175,99	170	86	367	49,25
Plaquetas	139	208.763	200.000	86.000	599.000	80.293
RNI	139	1,10	1,1	0,83	1,6	0,14
Albumina	138	3,01	3,3	0,83	4,8	1,07
BT	139	0,69	0,6	0,10	2,4	0,32
Creatinina	139	0,93	0,8	0,50	2,8	0,38
Ureia	138	43,18	35	18	140	22,74

*Os exames AST, ALT, GGT, FA estão demonstrados através de sua relação com o valor de normalidade com base no gênero e kit laboratorial utilizado para dosagem.

Tabela 2 – Valores absolutos dos escores.

Variável	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
MELD	138	8,30	8,00	6,0	16,0	2,02
APRI	138	0,87	0,41	0,1	8,9	1,31
FIB4	138	2,73	1,68	0,4	19,3	3,34
NAFLD	115	1,41	1,13	2,5	7,4	1,66
FORNS	116	5,88	5,85	1,6	9,1	1,52
ALT/AST	116	1,38	0,95	0,2	17,9	1,90
LOK index	116	0,38	0,29	0,0	1,0	0,25

MELD= *Model for End-stage Liver Disease*, APRI= *AST to platelet ratio index*, FIB4= *fibrosis four score*, NAFLD.

5.3 Comparação entre DAC em relação às variáveis do estudo, considerando pacientes com DHGNA e pacientes sem DHGNA.

Para cada uma das variáveis que atenderam a condição de normalidade, testou-se a hipótese nula de que as médias são iguais para pacientes com DAC e pacientes sem DAC, *versus* a hipótese alternativa de médias diferentes.

Nas Tabela 3 são apresentadas estatísticas descritivas das variáveis de acordo com os grupos (com DAC e sem DAC) e os valores de p dos testes estatísticos.

Tabela 3 – Pacientes com DHGNA e sua associação com a presença ou ausência de DAC.

Variável	DAC	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p^*
Idade	Não	5	57,4	51,0	50,0	73,0	10,31	0,628
	Sim	71	60,2	60,0	34,0	87,0	12,52	
AST	Não	5	0,8	0,7	0,3	1,3	0,41	0,108
	Sim	71	6,9	1,0	0,3	234,0	31,77	
ALT	Não	5	1,0	1,0	0,4	1,7	0,52	0,898
	Sim	71	1,0	0,6	0,2	10,9	1,40	
GGT	Não	5	1,4	1,0	0,3	3,2	1,11	0,368
	Sim	71	0,9	0,8	0,2	3,4	0,64	
FA	Não	5	0,5	0,5	0,3	0,7	0,15	0,935
	Sim	71	0,6	0,5	0,3	1,1	0,18	
HBA1C	Não	5	8,6	4	5,1	13,5	3,78	0,396
	Sim	70	7,0	6,0	5,0	11,6	1,94	
LDL	Não	5	97,4	77,0	43,0	203,0	64,15	0,976
	Sim	70	96,8	83,0	21,0	203,0	39,86	
HDL	Não	5	31,6	32,0	28,0	35,0	3,05	0,004
	Sim	71	38,0	34,0	22,0	81,0	11,54	
TG	Não	5	266,2	,0	204,0	342,0	56,09	0,144
	Sim	71	183,5	154,0	32,0	736,0	123,59	
CT	Não	5	197,0	184,0	138,0	288,0	55,52	0,320
	Sim	71	174,0	163,0	86,0	367,0	49,24	
Plaquetas	Não	5	176.600	209.000	102.000	223.000	58.054	0,402
	Sim	71	207.000	198.000	100.000	599.000	78.893	
RNI	Não	5	1,0	1,0	0,9	1,1	0,07	0,166
	Sim	71	1,1	1,1	0,8	1,6	0,13	
Albumina	Não	5	3,5	4,0	1,0	4,8	1,46	0,140
	Sim	71	3,0	3,3	0,8	4,7	1,05	
BT	Não	5	0,6	0,6	0,6	0,,7	0,05	0,984
	SIM	71	0,7	0,6	0,3	1,4	0,26	
Creatinina	Não	5	0,8	0,8	0,7	1,0	0,13	0,153
	Sim	71	0,9	0,8	0,5	2,1	0,39	
Ureia	Não	5	41,0	34,0	26,0	75,0	19,49	0,948
	Sim	71	40,4	35,0	18,0	132,0	20,84	

*Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Tabela 4 – Avaliação dos escores em pacientes com DHGNA e sua associação na presença ou ausência de DAC.

Variável	DAC	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p^*
MELD	Não	5	6,6	7,0	6,0	7,0	0,55	<0,001
	Sim	71	8,2	8,0	6,0	14,0	2,04	
APRI	Não	5	0,5	0,6	0,1	0,6	0,19	0,684
	Sim	71	1,1	0,5	0,1	8,9	1,43	
FIB4	Não	5	1,4	1,5	0,6	2,0	0,55	0,001
	Sim	71	3,2	2,0	0,4	17,9	3,44	
NAFLD	Não	4	1,3	1,2	0,4	2,6	0,95	0,602
	Sim	56	1,8	1,7	-2,5	7,4	1,78	
FORNS	Não	4	5,8	5,3	4,3	8,5	1,97	0,829
	Sim	57	6,0	6,1	2,1	8,9	1,49	
ALT/AST	Não	4	0,7	0,6	0,2	1,5	0,53	0,026
	Sim	57	1,7	1,1	0,3	17,9	2,50	
LOK index	Não	4	0,3	0,2	0,2	0,4	0,10	0,226
	Sim	57	0,4	0,4	0,0	1,0	0,28	

*Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Tabela 5 – Pacientes **sem** DHGNA e sua associação na presença ou ausência de DAC.

Variável	DAC	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p^*
Idade	Não	27	54,0	54,0	35,0	74,0	12,0	0,306
	Sim	35	57,0	58,0	37,00	77,0	11,07	
AST	Não	26	0,8	0,6	0,2	3,0	0,6	0,272
	Sim	35	5,9	0,7	0,30	162,0	27,24	
ALT	Não	26	0,8	0,6	0,2	2,4	0,5	0,690
	Sim	35	0,7	0,6	0,15	2,3	0,51	
GGT	Não	26	1,8	0,8	0,2	14,1	3,0	0,680
	Sim	35	1,2	0,9	0,20	6,3	1,28	
FA	Não	26	0,7	0,5	0,4	1,8	0,4	0,188
	Sim	35	0,6	0,5	0,23	2,0	0,32	
HBA1C	Não	26	7,4	6,0	5,0	14,0	2,7	0,678
	Sim	35	7,1	5,8	4,89	13,3	2,42	
LDL	Não	27	92,4	80,0	35,0	167,0	33,4	0,170
	Sim	35	105,7	105,0	44,00	203,0	40,08	
HDL	Não	27	41,0	40,0	27,0	73,0	11,3	0,134
	Sim	35	36,7	34,0	21,00	81,0	11,22	
TG	Não	27	181,6	149,0	83,0	348,0	81,7	0,829
	Sim	35	187,4	152,0	39,00	736,0	126,63	
CT	Não	27	177,8	177,0	113,0	367,0	54,9	0,887
	Sim	35	175,9	175,0	114,00	288,0	45,86	
Plaquetas	Não	27	225.481	200000	102.000	599.000	105.443	0,352
	Sim	35	203.857	200.000	86.000	360.000	63.619	
RNI	Não	27	1,1	1,1	0,9	1,6	0,2	0,549
	Sim	35	1,1	1,1	0,90	1,6	0,14	
Albumina	Não	26	2,9	3,3	0,9	4,0	1,1	0,960
	Sim	35	3,0	3,3	0,99	4,3	1,03	
BT	Não	27	0,7	0,6	0,1	1,5	0,4	0,241
	Sim	35	0,7	0,5	0,30	2,4	0,40	
Creatinina	Não	27	0,8	0,7	0,5	1,4	0,3	0,037
	Sim	35	1,0	0,9	0,50	2,8	0,41	
Ureia	Não	26	44,7	37,0	20,0	98,0	21,1	0,578
	Sim	35	48,4	39,0	19,00	140,0	27,72	

*Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Tabela 6 – Avaliação dos escores em pacientes sem DHGNA e sua associação na presença ou ausência de DAC.

Variável	DAC	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p^*
MELD	Não	26	8,7	8,0	6,0	14,0	2,1	0,684
	Sim	35	8,5	8,0	6,00	16,0	1,96	
APRI	Não	26	0,5	0,3	0,1	2,9	0,5	0,500
	Sim	35	0,9	0,3	0,12	6,3	1,49	
FIB4	Não	26	1,5	1,1	4	7,1	1,3	0,081
	Sim	35	2,9	1,8	0,55	19,3	4,16	
NAFLD	Não	24	0,6	0,7	-2,5	2,9	1,4	0,081
	Sim	30	1,3	1,1	-0,82	6,5	1,58	
FORNS	Não	24	5,7	5,4	1,6	8,9	1,7	0,764
	Sim	30	5,8	5,6	2,71	9,1	1,45	
ALT/AST	Não	24	0,8	0,6	0,3	1,9	0,5	0,043
	Sim	30	1,3	1,1	0,40	6,6	1,14	
LOK index	Não	24	0,3	0,3	0,0	0,7	0,1	0,043
	Sim	30	0,4	0,3	0,06	1,0	0,24	

*Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

5.4 Avaliação da correlação entre a gravidade da DAC e da DHGNA.

5.4.1 Avaliação da associação entre a gravidade da DAC e a presença de DHGNA

Testou-se a hipótese nula de independência entre a presença da DHGNA e a gravidade da DAC, *versus* a hipótese alternativa de dependência. Na Tabela 7 são apresentados os resultados obtidos.

Tabela 7 – Associação entre a presença de DHGNA e a gravidade da DAC na população com SCA.

DAC	DHGNA	
	Sim	Não
Sem	6,58%(5)	43,55%(27)
Leve	6,58%(5)	8,06% (5)
Moderada	26,32% (20)	20,97% (13)
Grave	60,53%(46)	27,42% (17)

O resultado do teste estatístico indicou a rejeição da hipótese nula ($p < 0,001$). Sendo assim, há evidências de que existe associação entre a presença de DHGNA e a gravidade da DAC. Observa-se na Tabela 7 que a presença de DHGNA está associada às classificações de maior gravidade de DAC.

Na Tabela 8 correlacionou-se a gravidade da DAC com a gravidade da DHGNA.

Tabela 8 – Correlação entre a gravidade da DAC e grau de DGHNA de acordo com ultrassonografia.

DAC	DHGNA			
	Sem DHGNA	1	2	3
Sem	43,5% (27)	5,5% (2)	9,0%(2)	5,56%(1)
Leve	8,0% (5)	11,1% (4)	4,5%(1)	0,00%
Moderada	20,9% (13)	44,4% (16)	9,0%(2)	11,1% (2)
Grave	27,4% (17)	38,8%(14)	77,2%(17)	83,33% (15)

Testou-se a hipótese nula de independência entre a gravidade da DHGNA e a gravidade da DAC, versus a hipótese alternativa de dependência. Na Tabela 8 são apresentados os resultados obtidos. O resultado do teste estatístico indicou a rejeição da hipótese nula ($p < 0,001$). Sendo assim, há evidências de que existe associação entre as gravidades da DHGNA e da DAC.

5.4.2 Correlação entre a presença de DHGNA e DAC

Testou-se a hipótese nula de independência entre a presença de esteatose hepática e presença de DAC, versus a hipótese alternativa de dependência. Na Tabela 9 são apresentados os resultados obtidos.

Tabela 9 – Correlação entre a presença de DAC e presença de DHGNA.

DAC	DHGNA	
	Sim	Não
Não	6,58% (5)	43,55%(27)
Sim	93,42%(71)	56,45%(35)

5.4.3 Variáveis quantitativas

Para cada um das variáveis quantitativas que atenderam a condição de normalidade, testou-se a hipótese nula de que a média para pacientes com DAC é igual à média para pacientes sem DAC, *versus* a hipótese alternativa de médias diferentes.

Para cada uma das variáveis que não atenderam a condição de normalidade, testou-se a hipótese nula de que os resultados para pacientes com DAC são iguais aos resultados para pacientes sem DAC, *versus* a hipótese alternativa de resultados diferentes.

Na Tabela 10 são apresentados os resultados obtidos, assim como na Tabela 11 o resultado com os escores avaliados.

Tabela 10 – Análise das variáveis quantitativas quanto a presença de DAC.

Variável	DAC	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p^*
Idade	Não	32	54,50	52,50	35,00	74,00	11,67	0,858
	Sim	107	59,22	59,00	34,00	87,00	12,07	
AST	Não	31	0,80	0,63	0,24	3,00	0,56	<0,001
	Sim	107	6,56	0,86	0,30	234,00	30,08	
ALT	Não	31	0,79	0,59	0,19	2,40	0,51	<0,001
	Sim	107	0,94	0,62	0,15	10,90	1,18	
GGT	Não	31	1,76	0,79	0,23	14,10	2,75	0,329
	Sim	107	1,02	0,78	0,20	6,27	0,90	
FA	Não	31	0,66	0,53	0,33	1,84	0,36	0,350
	Sim	107	0,58	0,52	0,23	2,01	0,24	
HBA1C	Não	31	7,55	6,06	5,02	14,00	2,87	0,021
	Sim	106	6,99	5,91	4,89	13,30	2,10	
LDL	Não	32	93,22	79,00	35,00	203,00	38,35	0,842
	Sim	106	99,90	87,50	21,00	203,00	39,79	
HDL	Não	32	39,56	36,50	27,00	73,00	10,97	0,859
	Sim	107	37,61	34,00	21,00	81,00	11,35	
TG	Não	32	194,84	181,00	83,00	348,00	83,53	0,014
	Sim	107	183,69	152,00	32,00	736,00	123,97	
CT	Não	32	180,78	177,50	113,00	367,00	54,59	0,316
	Sim	107	174,55	167,00	86,00	367,00	47,72	
Plaquetas	Não	32	217.844	204.500	102.000	599.000	100.424	0,021
	Sim	107	206.047	200.000	86.000	599.000	73.562	
RNI	Não	32	1,11	1,07	0,90	1,57	0,17	0,136
	Sim	107	1,10	1,06	0,83	1,57	0,13	
Albumina	Não	31	2,96	3,40	0,92	4,80	1,18	0,883
	Sim	107	3,02	3,30	0,83	4,70	1,04	
BT	Não	32	0,71	0,6	0,10	1,50	0,34	0,512
	Sim	107	0,69	0,60	0,30	2,40	0,31	
Creatinina	Não	32	0,81	0,72	0,50	1,40	0,27	0,015
	Sim	107	0,96	0,90	0,50	2,80	0,40	
Ureia	Não	31	44,13	35,00	20,00	98,00	20,56	0,418
	Sim	107	42,91	35,00	18,00	140,00	23,42	

*Teste *t* de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Tabela 11 – Análise quantitativa dos escores analisados frente a presença de DAC.

Variável	DAC	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p^*
MELD	Não	31	8,39	8,00	6,00	14,00	2,12	0,637
	Sim	107	8,28	8,00	6,00	16,00	2,00	
APRI	Não		0,45	0,31	0,1	2,94	0,50	0,027
	Sim	107	0,99	0,42	0,07	8,91	1,44	
FIB4	Não	31	1,50	1,10	0,40	7,11	1,24	<0,001
	Sim	107	3,09	2,00	0,39	19,26	3,66	
NAFLD	Não	28	0,71	0,81	-2,50	2,89	1,32	0,127
	Sim	87	1,63	1,35	-2,50	7,40	1,71	
FORNS	Não	28	5,70	5,41	1,61	8,86	1,71	0,285
	Sim	88	5,94	5,94	2,11	9,10	1,46	
ALT/AST	Não	28	0,78	0,63	0,21	1,88	0,46	<0,001
	Sim	88	1,57	1,05	0,31	17,94	2,13	
LOK index	Não	28	0,26	0,27	0,02	0,68	0,14	<0,001
	Sim	88	0,41	0,33	0,01	1,00	0,26	

*Teste *t* de *Student* para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

5.5 Ajuste do modelo multivariado

A partir das análises univariadas, as seguintes variáveis tiveram indicação para entrar no modelo multivariado por terem associação significativa com a presença ou não de DAC: MELD (diferença dentro do grupo com DHGNA), AST, ALT, HBA1C, TG, plaquetas, creatinina, APRI, FIB4, ALT/AST e LOK index.

A análise da correlação entre as variáveis acima indicou haver correlação significativa entre algumas delas. Na Tabela 12 são apresentados os coeficientes de correlação e valores de *p* para a significância dessas correlações.

Tabela 12 - Coeficientes de correlação para as variáveis selecionadas.

Variáveis	Coeficiente de correlação de Pearson	Valor de p
AST x APRI	0,44	<0,001
AST x FIB4	0,30	0,001
AST x ALT/AST	0,10	0,288
AST x LOK index	0,29	0,002
ALT x APRI	0,59	<0,001
ALT x FIB4	0,44	<0,001
ALT x ALT/AST	0,14	0,127
ALT x LOK index	0,16	0,077
Creatinina x APRI	0,01	0,941
Creatinina x FIB4	0,03	0,716
Creatinina x ALT/AST	-0,08	0,412
Creatinina x LOK index	-0,08	0,388
APRI x FIB4	0,93	<0,001
APRI x ALT/AST	0,49	<0,001
APRI x LOK index	0,71	<0,001
FIB4 x ALT/AST	0,56	<0,001
FIB4 x LOK index	0,81	<0,001
ALT/AST x LOK index	0,61	<0,001

Observa-se que as variáveis AST, APRI, FIB4, ALT/AST e LOK index estão fortemente correlacionadas, pois possuem variáveis semelhantes. Sendo assim, não entrariam simultaneamente no modelo multivariado.

Na Tabela 13 foi realizado o ajuste de modelos incluindo DHGNA e cada uma das variáveis explicativas acima.

Tabela 13 - Ajuste do modelo incluindo DAC com as variáveis correlacionadas.

Variáveis no modelo	Valor de p^*
Idade e DHGNA	0,254
MELD e DHGNA	0,646
AST e DHGNA	0,141
ALT e DHGNA	0,906
HbA1c e DHGNA	0,280
TG e DHGNA	0,549
Plaquetas e DHGNA	0,610
Creatinina e DHGNA	0,038
APRI e DHGNA	0,161
FIB4 e DHGNA	0,101
ALT/AST e DHGNA	0,016
LOK index e DHGNA	0,030

*Modelo de Regressão Logística (cada variável e DHGNA), $p < 0,05$

Em relação às variáveis creatinina e LOK index, foram determinados pontos de corte associados à DAC. Para tanto foram ajustadas curvas ROC.

5.5.1 Variável: creatinina

A área abaixo da curva foi igual a 0,612 com tendência a significância estatística ($p=0,055$). Isto indica que há uma tendência de que creatinina discrimine bem entre ter ou não DAC. O ponto de corte indicado pelo ajuste foi igual a 0,85. Sendo assim, valores de creatinina $> 0,85$ estão associados à presença de DAC e valores de creatinina $\leq 0,85$ estão associados à ausência de DAC. A sensibilidade para este ponto de corte foi estimada em 51,4% e a especificidade foi estimada em 71,9%.

Na Tabela 14 estão os resultados do cruzamento de creatinina com DAC considerando o ponto de corte de 0,85.

Tabela 14 - Correlação dos valores de creatinina com a presença ou ausência de DAC.

DAC	Creatinina	
	≤ 0,85	> 0,85
Não	30,67%(23)	14,06%(9)
Sim	69,33%(52)	85,94% (55)

Valor de $p=0,026$

5.5.2 Variável: LOK Index

A área abaixo da curva foi igual a 0,649 com significância estatística ($p=0,018$). Isto indica que LOK Index discrimina bem entre ter ou não DAC. O ponto de corte indicado pelo ajuste foi igual a 0,32. Sendo assim, valores de LOK Index > 0,32 estão associados à presença de DAC e valores de LOK Index ≤ 0,32 estão associados à ausência de DAC. A sensibilidade para este ponto de corte foi estimada em 52,3% e a especificidade foi estimada em 78,6%.

Na Tabela 15 abaixo estão os resultados do cruzamento de LOK Index com DAC considerando o ponto de corte de 0,32.

Tabela 15 - Correlação dos valores de LOK Index com a presença ou ausência de DAC.

DAC	LOK Index	
	≤ 0,32	> 0,32
Não	34,38%(22)	11,54% (6)
Sim	65,63% (42)	88,46% (46)

Valor de $p= 0,005$

Para o ajuste do modelo multivariado para DAC, foram incluídas como variáveis explicativas a DHGNA, creatinina e LOK Index.

5.5.3 Variáveis explicativas: DHGNA (sim ou não), creatinina (quantitativa) e LOK index (quantitativa).

Para cada uma das variáveis, na presença das demais, testou-se a hipótese nula de que a variável não está associada à DAC, *versus* a hipótese alternativa de que a variável está associada a DAC. Na tabela 16 são apresentados os valores de p dos testes estatísticos e os valores de odds ratio (OR) com respectivos intervalos de 95% de confiança.

Tabela 16 – Análise multivariada para o Modelo 1.

Variáveis	Valor de p	OR (IC 95%)
DHGNA (sim ou não)	<0,001	10,8 (3,2 – 36,4)
Creatinina (quantitativa)	0,038	1,25 (1,01 – 1,54)
LOK Index	0,016	1,50 (1,07 – 2,09)

Os resultados indicam que:

-Independente da creatinina e de LOK Index, ter esteatose está significativamente associada à presença de DAC. Estima-se que a odds ratio para DAC de um paciente com esteatose é 10,8 vezes a odds ratio de um paciente sem esteatose.

-Independente do LOK Index e de ter ou não esteatose, a creatinina está significativamente associada à presença de DAC. Estima-se que a cada 0,1 a mais na creatinina, há um aumento de 25% na odds ratio para DAC.

-Independente da creatinina e de ter ou não esteatose, o LOK Index está significativamente associado à presença de DAC. Estima-se que a cada 0,1 a mais no LOK Index, há um aumento de 50% na odds ratio para DAC.

5.5.4 Variáveis explicativas: DHGNA (sim ou não), creatinina ($\leq 0,85$ ou $> 0,85$) e LOK index ($\leq 0,32$ ou $> 0,32$).

Para cada uma das variáveis, na presença das demais, testou-se a hipótese nula de que a variável não está associada à DAC, *versus* a hipótese alternativa de que a variável está associada a DAC. Na tabela abaixo são apresentados os valores de p dos testes estatísticos e os valores de odds ratio (OR) com respectivos intervalos de 95% de confiança.

Tabela 17 – Análise Multivariada para o Modelo 2.

Variáveis	Valor de p	OR (IC 95%)
DHGNA (sim ou não)	<0,001	10,3 (3,1 – 34,3)
Creatinina (<0,85 ->0,85)	0,044	2,99 (1,02 – 8,77)
LOK Index	0,017	3,93 (1,27 – 12,16)

Os resultados indicam que:

-Independente do valor de creatinina e de LOK Index, ter DHGNA está significativamente associada à presença de DAC. Estima-se que a odds ratio para DAC de um paciente com DHGNA é 10,3 vezes a odds ratio de um pacientes sem DHGNA.

-Independente do LOK Index e de ter ou não esteatose, ter creatinina $> 0,85$ está significativamente associada à presença de DAC. Estima-se que a odds ratio para

DAC de um paciente com creatinina > 0,85 é 2,99 vezes a odds ratio de um paciente com creatinina ≤ 0,85.

-Independente da creatinina e de ter ou não esteatose, o LOK Index está significativamente associado à presença de DAC. Estima-se que a odds ratio para DAC de um paciente com LOK Index > 0,32 é 3,93 vezes a odds ratio de um paciente com LOK Index ≤ 0,32.

Para o cálculo da probabilidade de DAC de acordo com o perfil do paciente quanto a DHGNA (sim ou não), valor de creatinina e valor de LOK index, foram considerados os coeficientes estimados do modelo de Regressão Logística ajustado (β_0 : -2,9547; β_{DHGNA} : 2,3798; β_{creat} : 2,2208; $\beta_{LOK\ index}$: 4,0435).

Por exemplo, para um paciente com esteatose, com creatinina igual a 0,7 e LOK index igual a 0,19, a probabilidade estimada de ter DAC é dada por:

Probab de DAC = $e^{(-2,9547 + 2,3798 \times 1 + 2,2209 \times 0,7 + 4,0435 \times 0,19)} / [1 + e^{(-2,9547 + 2,3798 \times 1 + 2,2209 \times 0,7 + 4,0435 \times 0,19)}] = 85,2\%$. O cálculo foi implementado em planilha Excel.

Na Tabela 18 são apresentados os valores estimados da probabilidade do paciente ter DAC, considerando a presença ou não de DHGNA, o valor da creatinina (≤ 0,85 ou > 0,85) e o valor do LOK index (≤ 0,32 ou > 0,32).

Tabela 18 – Modelo de Probabilidade de DAC nos pacientes com SCA.

DHGNA	Creatinina	LOK index	Probabilidade de DAC
Não	≤ 0,85	≤ 0,32	34,1%
Não	> 0,85	≤ 0,32	60,8%
Não	≤ 0,85	> 0,32	67,1%
Não	> 0,85	> 0,32	85,9%
Sim	≤ 0,85	≤ 0,32	84,2%
Sim	> 0,85	≤ 0,32	94,1%
Sim	≤ 0,85	> 0,32	95,4%
Sim	> 0,85	> 0,32	98,4%

6. DISCUSSÃO

Relação de DHGNA, DAC, Síndrome Metabólica (SM).

A DHGNA e a síndrome metabólica são condições cada vez mais relacionadas. Rocha *et al* no Brasil, estudando a associação de indicadores antropométricos em pacientes com DHGNA e sua associação com a resistência a insulina, SM e os achados histológicos, identificou em 81 pacientes com DHGNA que 98% apresentavam resistência à insulina, sendo 39% diabéticos⁴³. Na presente investigação 32,4% eram diabéticos, 51,1% tinham HAS, corroborando o diagnóstico de síndrome metabólica.

Considerando, assim, que a DHGNA seja manifestação hepática da síndrome metabólica, sugere-se que o aumento de DHGNA resulte em aumento no risco cardiovascular e mortalidade^{59,60}. No estudo em questão existe a correlação direta entre DAC e DHGNA com valor de $p < 0,001$. No entanto, quando se avaliou isoladamente as condições que compõe a SM, não se encontrou diferença na presença destas nos grupos com e sem alterações na coronariografia.

Relação presença de DAC e presença de DHGNA

Choi *et al*, estudando 134 pacientes coreanos submetidos à coronariografia por angina instável para investigar se a DHGNA afeta a DAC, relataram que 61,2% tinham ultrassonografia com DHGNA em algum grau e, naqueles que apresentaram DAC, 80,4% tinham evidência de DHGNA. Na regressão logística a DHGNA foi um preditor independente de DAC ($p=003$, OR = 1,685; IC: 95%: 1,051-2,702)⁶¹. Dados desta pesquisa corroboram os achados destes autores, pois também se encontrou que a presença de DHGNA seja um fator de risco independente para DAC. Pois a *odds ratio* para DAC de um paciente com DHGNA é 10,8 vezes a *odds ratio* de um paciente sem DHGNA no modelo multivariado 1.

No entanto, para os mesmos autores o risco de DAC avaliado no acometimento de um, dois ou três vasos também esteve associado com níveis elevados de glicose, HBA1C e IMC. Estes dados não foram confirmados no presente estudo.

Watanabe S, *et al* no Japão, correlacionaram a presença de DAC através do escore de calcificação coronariana com os achados de *doppler* de carótidas, achados ao eletrocardiograma e a presença de DHGNA por ultrassonografia. Através da análise de 3.166 pacientes diabéticos, encontraram correlação entre DAC, DHGNA e doença aterosclerótica coronariana, encefálica e periférica com OR: 1,49 (95% CI 1.1-2.0), $p=0,032^{60}$. De modo diferente, o estudo a qual apresentamos avaliou a gravidade frente à presença de síndrome coronariana aguda por classificação visual na avaliação hemodinâmica e a relação direta com a grau de DHGNA por ultrassonografia, sendo que a população com DAC e DHGNA foi de 93,42%(71) ($p<0,001$), demonstrando que, apesar de técnicas diferentes, ambos evidenciaram forte associação entre DAC e DHGNA.

Relação gravidade de DAC e grau de DHGNA

Identificou-se a relação direta entre a gravidade de DHGNA e a gravidade de DAC. Neste estudo, 43,5% dos pacientes que não apresentavam DAC também não apresentaram DHGNA. Já nos pacientes com DHGNA grau III, 83,3% apresentaram lesões graves na coronariografia. Da mesma forma, quando se avaliou a associação entre a presença de DHGNA e a gravidade de DAC na vigência de SCA encontrou-se em 60,5% de DAC grave. Nos pacientes sem DAC 6,5% apresentavam DHGNA.

Açukel et al⁶² na Turquia, correlacionaram a ultrassonografia para identificação de DHGNA com a presença de DAC, demonstrando que nos pacientes com DHGNA grau II e III a gravidade de DAC foi de 85%, porém essa correlação não foi constatada quando os pacientes sem DHGNA apresentaram 70% de DAC e os pacientes com DHGNA grau I apresentaram 60%.

Neste contexto deve-se refletir se os achados do presente estudo firmam a real correlação entre a gravidade de DHGNA grau III com lesões mais graves evidenciados

na coronariografia. Os dados apontam para uma estreita relação entre a ausência de DAC e ausência de DHGNA na vigência de SCA.

Quando se avaliou a associação entre os escores MELD, APRI e FIB-4, LOK Index, AST/ALT com DAC, verificou-se que APRI, FIB-4 e LOK Index apresentavam correlação estatística. Deste modo, o ponto a ser discutido é que como existe a possibilidade de associação entre escores como APRI, FIB-4 e LOK Index que utilizam exames laboratoriais e DAC, pode-se propor uma maneira de estratificação do paciente por meio não invasivo que possibilitará uma melhor avaliação do risco de ter DAC frente à sintomatologia de SCA.

Da mesma forma, a gravidade de DAC apresentou relação com os valores encontrados nos escores LOK index, APRI e FIB-4, mostrando que os pacientes com valores progressivos de LOK Index e FIB-4 tinham maior gravidade nos achados de DAC. Estes achados até o presente momento, não são relatados na literatura, o que ressalva sua importância, bem como a necessidade de estudos maiores em outros centros.

Algumas limitações devem ser comentadas no presente estudo. Em primeiro lugar, o estudo foi conduzido em um único centro de referência, devendo ser reavaliado em outros centros. Em segundo ponto, a análise da presença e gravidade da DHGNA não foi baseada em biópsia hepática e sim na avaliação por ultrassonografia. Essa técnica pode não evidenciar infiltração gordurosa hepática em até 30%⁵⁴, embora seja um método seguro, específico e não invasivo.

Em resumo, curiosamente avaliamos que a partir dos achados de significância entre creatinina, DHGNA e LOK index, um modelo multivariado da associação de DAC no paciente com SCA que seja formatado em uma calculadora, facilitando a prática clínica da equipe de saúde na avaliação dos paciente com SCA.

Este tipo de modelo pode ser preconizado nos serviços de emergência de dor torácica, relocando os pacientes mais graves para investigação complementar mais acurada e não-invasiva.

7. CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu concluir:

1. O grau de DHGNA esteve associada à gravidade dos achados de cineangiocoronariografia em paciente com SCA.
2. As variáveis creatinina, LOK Index e DHGNA estão associados independentemente a risco aumentado de DAC.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Indicadores de saúde. DATASUS. Sistema de Informação sobre Mortalidade e Internações no Brasil e Região Sul. Disponível em: www.datasus.gov.br (acesso em 03/07/13).
2. Szczepaniak L S, Nurenberg P, Leonard D, et al. “Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population”. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; vol. 288: 462–468.
3. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. “Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy”. *Ann Intern Med* 2000; vol. 132: 112–117.
4. Hamaguchi M, Kojima T, Takaeda N, et al. “The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease”. *Ann Intern Med* 2005; vol.143: 722-728.
5. Targher G, Marra F, Marchesini G, et al. “Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease; causal effect or epiphenomenon”. *Diabetology* 2008; vol. 51:1947-1953.
6. Agac, M T, Korkmaz L, Cavusoglu G, et al. “Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease complexity in patients with acute coronary syndrome: a pilot study”. *Angiology* 2013; vol. 64: 604-608.
7. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann M B K, et al. “Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients”. *Scand J Gastroenterol* 2009; vol. 44:1236–1243.
8. Park S H, et al. “Association between alcohol consumption and metabolic syndrome among Korean adults: Nondrinker versus lifetime abstainer as a reference group”. *Subst Use Misuse* 2012; vol. 47:442-449.
9. Moller S, Bernardi M, et al. “Interactions of the heart and the liver”. *Eur Heart Journal* 2013; vol. 34: 2804–2811.

10. Alkhoury N, Tamimi T A R, Yerian L, et al. "The inflamed liver and atherosclerosis: A link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk". *Dig Dis Sci* 2010; vol. 55: 2644-2650.
11. Utzschneider K M, Kahn S E. "Review: the role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease". *J Clin Endocrinol Metab* 2006; vol. 91: 4753-4761.
12. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. "Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications". *Hepatology* 2010; vol. 51: 679-689.
13. Collantes RS, Ong JP, Younossi ZM. "The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease". *Panminerva Med* 2006; vol. 48:41-48.
14. Day C, James O. "Steatohepatitis: a tale of two "hits"?". *Gastroenterology* 1998; vol. 114: 842-845.
15. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al: "Non-alcoholic steatohepatitis insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association". *Hepatology* 2002; vol. 35: 367-372.
16. Harrison S A, Kadakia S, Lang K A, et al. "Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium". *Am J Gastroenterol* 2002; vol. 97: 2714-2724.
17. Yang S Q, Lin H Z, Lane M D, et al. "Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: Implications for pathogenesis of steatohepatitis". *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; vol. 94: 2557-2562.
18. *American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation*. Compêndio de programas de reabilitação cardíaca: promovendo saúde e prevenindo a doença. Editora Roca, São Paulo, 2003.
19. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et. al. "Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 Countries (the interheart study): case-control study". *Lancet* 2004; vol. 364: 937-952.
20. Piegas L S, Avezum A, Pereira J C, et. al. "Risk factors for myocardial infarction in Brazil". *Am Heart J* 2003; vol 146: 331-338.

21. Akin L, Kurtoglu S, Yikilmaz A, Kendirci M, et al. "Fatty liver is a good indicator of subclinical atherosclerosis risk in obese children and adolescents regardless of liver enzyme elevation". *Acta Paediatr* 2013; vol. 102: 107-113.
22. Severova M M, Saginova E A, Galliamov M G, et al. "Clinicopathogenetic characteristics of cardiorenal syndrome in non-alcoholic fatty liver disease". *Ter Arkh* 2012; vol. 84: 15-20.
23. Hashizume H, Sato K, Yamazaki Y, et al. "A prospective study of long-term outcomes in female patients with nonalcoholic steatohepatitis using age and body mass index-matched cohorts". *Acta Med Okayama* 2013; vol. 67: 45-53.
24. Bhatia L S, Curzen N P, Calder P C, et al. "Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor?". *Eur Heart J* 2012; vol. 33: 1190-1200.
25. Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N. "Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease". *Semin Liver Dis* 2012; vol. 32: 22-29.
26. Blackett P R, Sanghera D K. "Genetic determinants of cardiometabolic risk: a proposed model for phenotype association and interaction". *J Clin Lipidol* 2013; vol 7: 65-81.
27. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams L A, et al. "The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease". *Liver Int* 2012; vol 32: 945-950.
28. Williams K H, Shackel N A, Gorrell M D, et al. "Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo". *Endocr Rev* 2013; vol. 34: 84-129.
29. Kim D, Choi S Y, Park E H, et al". Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012; vol. 56: 605-613.
30. Stepanova M, Younossi Z M. "Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population". *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; vol. 10: 646-650.
31. Li G, Hu H, Shi W, et al. "Elevated hematocrit in nonalcoholic fatty liver disease: a potential cause for the increased risk of cardiovascular disease?". *Clin Hemorheol Microcirc* 2012; vol. 51: 59-68.

32. Zoppini G, Barbieri E, Targher G. "Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes". *Diabetes Care* 2012; vol. 35: 389-395.
33. Rivera R, Vanaclocha F. "Nonalcoholic fatty liver disease and psoriasis". *Actas Dermosifiliogr* 2010; vol. 101: 657-658.
34. Roitberg G E, Sharkhun O O, Ushakova T I. "Non-alcoholic fatty liver disease as an atherosclerosis risk factor". *Eksp Klin Gastroenterol* 2010; vol. 7: 20-24.
35. Ahmed M H, Abu E O, Byrne C D. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): new challenge for general practitioners and important burden for health authorities?". *Prim Care Diabetes* 2010; vol. 4: 129-137.
36. Dogru T, Genc H, Tapan S, et al. "Elevated asymmetric dimethylarginine in plasma: an early marker for endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease?". *Diabetes Res Clin Pract* 2012; vol. 96: 47-52.
37. Alkhouri N, Kistangari G, Campbell C, et al. "Mean platelet volume as a marker of increased cardiovascular risk in patients with nonalcoholic steatohepatitis". *Hepatology* 2012; vol. 55: 331.
38. Gawrieh S, Baye T M, Carless M, et al. "Hepatic gene networks in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease". *Obes Surg* 2010; vol. 20: 1698-1709.
39. Colak Y, Senates E, Yesil A, et al. "Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease". *Endocrine* 2013; vol.43: 100-107.
40. Bhatia L S, Curzen N P, Byrne C D. "Nonalcoholic fatty liver disease and vascular risk". *Curr Opin Cardiol* 2012; vol.27: 420-428.
41. Kucukazman M, Ata N, Yavuz B, et al. "Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease". *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; vol.25: 147-151.
42. Ahmed M H, Byrne C D. "Modulation of sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) as potential treatments for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)". *Drug Discov Today* 2007; vol.12: 740-747.

43. Rocha R, Cotrim H P, Carvalho F M, et al. "Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease," *J Hum Nutr and Diet* 2005; vol. 18: 365–370, 2005.
44. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. "Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association," *Hepatology* 2002; vol. 35: 367–372.
45. Feitosa M F, Reiner A P, Wojczynski M K, et al. "Sex-influenced association of nonalcoholic fatty liver disease with coronary heart disease". *Atherosclerosis* 2013; vol.227: 420-424.
46. Domanski J P, Park S J, Harrison S A. "Cardiovascular disease and nonalcoholic fatty liver disease: does histologic severity matter?" *J Clin Gastroenterol* 2012; vol. 46: 427–430.
47. Ramilli S, Pretolani S, Muscari A, et al. "Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease," *World J Gastroenterol* 2009; vol. 15: 4770–4774.
48. McCullough A J, "The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease," *Clin Liver Dis* 2004; vol. 8: 521–533.
49. Tolman K G, Fonseca V, Tan M H, et al. "Narrative review: Hepatobiliary disease in type 2 diabetes mellitus," *Ann Intern Med* 2004; vol. 141: 946–956.
50. Akin L, Kurtoglu S, Yikilmaz A, et al. "Fatty liver is a good indicator of subclinical atherosclerosis risk in obese children and adolescents regardless of liver enzyme elevation". *Acta Paediatr* 2013; vol. 102: 107-113.
51. Catena C, Bernardi S, Sabato N, et al. "Ambulatory arterial stiffness indices and non-alcoholic fatty liver disease in essential hypertension". *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; vol.23: 389-393.
52. Colak Y, Senates E, Yesil A, et al. "Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease". *Endocrine* 2013; vol. 43: 100-107.
53. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y et al. "The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation". *Am J Gastroenterol* 2007; vol. 102: 2708-2715.

54. Sanswh S, Younossi Z M, Remer E M, et al. "The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease". *Gastroenterology* 2002; vol.123: 745-750.
55. Forns X, Ampurdanes S, Lovet JM, et al. "Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model". *Hepatology* 2002; vol.36: 986-92.
56. Lok A S, Ghany M G, Goodman Z D, et. al. "Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort". *Hepatology*. 2005; vol. 42:282-92.
57. Sheth S G, Flamm S L, Gordon F D, et al. "AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection". *Am J Gastroenterol*. 1998; vol.93:44-48.
58. Herbert C, Bleakley A C, Robert E D , "A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis". *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1995; vol 15:1512-1531.
59. Edens M A, Kuipers F, Stoolk R P, et al. "Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular disease risk markers". *Obes Rev* 2009; vol.10: 412-419.
60. Watanabe S, Yaginuma R, Ikejima K, et al. "Liver diseases and metabolic syndrome". *J Gastroenterol* 2008; vol. 43: 509-518.
61. Choi D H, Lee S J, Lee J W et al. "Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery disease in Koreans". *World J Gastroenterol* 2013; vol. 14: 6453-6457.
62. Açıkel M, Sunay S, Koplay M, et al. "Evaluation of ultrasonographic fatty liver and severity of coronary atherosclerosis, and obesity in patients undergoing coronary angiography". *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009; vol. 9: 273-279.

**ANEXO 01- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO -
TCLE**

Você está sendo convidado a participar em uma pesquisa. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão em participar deve ser sua. Para tanto, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se você não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você. Se concordar em participar basta preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Qualquer dúvida que tiver alguma dúvida pode esclarecê-la com o responsável pela pesquisa. Obrigado(a) pela atenção, compreensão e apoio.

Eu, _____),
residente _____ e domiciliado
(_____), portador da Carteira
de Identidade, RG (_____), nascido(a) em ____/____/_____, concordo de
livre e espontânea vontade *em participar como voluntário* da pesquisa
**(CORRELAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA
NÃO-ALCÓOLICA E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA)**. Declaro que obtive
todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos
quanto às dúvidas por mim apresentadas. Estou ciente que:

1. O estudo se refere a definir dados demográficos, clínicos e presença de fatores de risco cardiovasculares nos pacientes que irão se submeter a cateterismo cardíaco para correlacionar os achados deste exame com a gravidade da esteatose hepática por meios de exames laboratoriais e ultrassonográficos.
2. O participante do estudo será convidado a realizar uma ultrassonografia de abdome total de forma voluntária, sem custo associado, a ser realizado em

outra instituição, para verificar a presença ou não de doença hepática gordurosa não-alcóolica, assim como sua gravidade.

3. O trabalho será de coleta de informações com o paciente ou seu responsável legal, sendo que o paciente não sofrerá nenhuma intervenção cardíaca ou mudará seu tratamento em virtude deste questionário. Este será convidado para realizar um exame não invasivo (ultrassonografia de abdome total) em outra data a ser agendada juntamente com o participante, para que de forma voluntária opte por colaborar com a pesquisa.
4. Tenho a liberdade de não participar ou interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação. A desistência não causará nenhum prejuízo a minha saúde ou bem estar físico, nem interferirá no meu tratamento médico. As informações obtidas neste estudo serão mantidas em sigilo e; em caso de divulgação em publicações científicas, os meus dados pessoais não serão mencionados.

DECLARO, outrossim, que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto voluntariamente em participar (ou que meu dependente legal participe) desta pesquisa e assino o presente documento em duas vias de igual teor e forma, ficando uma em minha posse.

Curitiba , _____ de _____ de _____

(nome e assinatura do sujeito da pesquisa e/ou responsável legal)

(testemunha)

Orientador do projeto: _____

Dr. Jean Tafarel

Endereço: Pc Rui Barbosa, 694 - Centro Curitiba - PR, 80010-030
(0xx)41 3320-3500

Pesquisador: _____

Endereço para contato: Pc Rui Barbosa, 694 - Centro Curitiba - PR, 80010-030
(0xx)41 3320-3500