



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

Renata Savian Colvero de Oliveira

**Vitamina D sérica, produto cálcio-fósforo dietético e a relação com aterosclerose subclínica em adultos: uma análise transversal com dados do Estudo Longitudinal EpiFloripa Adultos**

Florianópolis

2022

**Vitamina D sérica, produto cálcio-fósforo dietético e a relação com aterosclerose subclínica em adultos: uma análise transversal com dados do Estudo Longitudinal EpiFloripa Adultos**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Francieli Cembranel,  
Dra.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Oliveira, Renata Savian Colvero de  
Vitamina D sérica, produto cálcio-fósforo dietético e a  
relação com aterosclerose subclínica em adultos: uma análise  
transversal com dados do Estudo Longitudinal EpiFloripa  
Adultos / Renata Savian Colvero de Oliveira ; orientador,  
Francieli Cembranel, 2022.  
154 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós  
Graduação em Saúde Coletiva, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Saúde Coletiva. 2. Aterosclerose Subclínica. 3.  
Vitamina D sérica. 4. Produto cálcio-fósforo dietético. 5.  
Estudo Transversal . I. Cembranel, Francieli. II.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós  
Graduação em Saúde Coletiva. III. Título.

Renata Savian Colvero de Oliveira

**Vitamina D sérica, produto cálcio-fósforo dietético e a relação com aterosclerose subclínica em adultos: uma análise transversal com dados do Estudo Longitudinal EpiFloripa Adultos**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Ione Jayce Ceola Schneider, Dra.

Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Katia Jakovljevic Pudla Wagner, Dra.

Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Francieli Cembranel, Dra., Orientadora

Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina.

---

Profa. Francieli Cembranel, Dra.  
Orientadora

---

Profa. Marta Inez Machado Verdi, Dra.  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

Florianópolis, 2022

## AGRADECIMENTOS

Chegando ao fim deste ciclo que se configura o mestrado, sinto-me extremamente grata e feliz por ter persistido em busca dos meus sonhos. Com o término da graduação senti-me perdida e pressionada a seguir a maioria, porém, com muita coragem, renunciei a um futuro que seria apenas para agradar a terceiros. Foi então que decidi ouvir o meu coração, entrar no mestrado e trilhar o meu caminho com meus próprios desejos. Por mais que eu não tenha recebido a aprovação de todos que gostaria, tive ajuda de pessoas muito importantes que agradeço a seguir.

Primeiramente a Deus, Jesus e sua Mãe, que me deram forças e mantiveram minha fé intacta em meio a tantas dores e dificuldades nestes 18 meses.

Agradeço a meu esposo, Carlos Alexandre Fernandes, por me entender e me apoiar em absolutamente tudo. Por me ouvir com atenção, ser generoso e oferecer palavras de amor e carinho quando eu mais precisava. Por fazer um esforço inexplicável para que eu conseguisse me dedicar exclusivamente ao mestrado.

Ao meu cachorro Manson, companheiro de todas as horas, sempre colocando um sorriso no meu rosto.

Agradeço a minha orientadora Francieli Cembranel, por todos os ensinamentos desde nossa primeira reunião. Além disso, agradeço pela paciência e por acreditar em mim quando, muitas vezes, nem eu acreditava. Ter sua orientação foi crucial para que eu desenvolvesse um trabalho do qual me orgulho. Admiro muito a pesquisadora que és e espero que trabalheemos muito juntas.

À professora Fátima Büchele por me ouvir, me acolher e acreditar em mim como pesquisadora. Tivemos uma conexão imediata, “de outras vidas”, como costumamos dizer. Foi uma honra conhecê-la, e espero que esta amizade se perpetue.

Gostaria de citar uma amiga em especial que entrou comigo no PPGSC e que pretendo levar para a vida toda: Jéssica Campos Matias, obrigada por todos os momentos em que você me ouviu e me apoiou, fazendo com que o mestrado se tornasse mais leve e proveitoso.

Agradeço às minhas amigas (Giovana, Juliana, Vanessa, Letícia e Adriane) por terem também acreditado em mim, entendido minha ausência e me apoiado acima de tudo.

Agradeço ao meu irmão Guilherme, irmã Rafaela e cunhada Luianne, por entenderem minha falta e depositarem confiança no meu sonho, por me incentivarem a seguir o que realmente almejo para minha vida. À Rafaela agradeço pela motivação e incentivo, quase que diários, para que eu acreditasse mais em mim. Agradeço ao meu pai pelo apoio financeiro durante este período.

Agradeço às minhas psicólogas por seu trabalho, sua escuta e compreensão.

Aos membros da banca, Ione e Kátia, que estiveram comigo desde a qualificação, por suas valiosas contribuições para que este trabalho fosse concluído com primor.

À Universidade Federal de Santa Catarina, por ser essa instituição pública de extrema qualidade. Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, aos outros programas de pós-graduação em que cursei disciplinas (Farmacologia e Bioquímica), e aos seus docentes, agradeço por todos os ensinamentos. Agradeço ainda, a secretária do PPGSC, Maria Júlia pela atenção com que sempre me auxiliou, mesmo que remotamente. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de estudo nos últimos meses da minha formação, com a qual foi possível a dedicação final na construção deste trabalho.

“Pode-se encontrar a felicidade mesmo nas horas mais sombrias, se a pessoa se lembrar  
de acender a luz”.

(Alvo Dumbledore)

## RESUMO

A Aterosclerose Subclínica (AS) é uma doença crônica, inflamatória, progressiva e silenciosa. Entre seus preditores, a literatura destaca o excesso dos micronutrientes cálcio e fósforo em combinação (produto cálcio-fósforo) e a deficiência sérica de vitamina D. O objetivo deste trabalho consistiu em avaliar a relação entre o produto cálcio-fósforo dietético, a concentração sérica de vitamina D com o diagnóstico de AS. Para tanto, foi realizada uma análise transversal com dados de uma subamostra de participantes (25-65 anos) do estudo longitudinal de base populacional - “*EpiFloripa Adultos*” - realizado em Florianópolis, Santa Catarina, Sul do Brasil. O desfecho avaliado foi a AS determinada pela espessura da íntima-média da carótida (EIMC)  $> 0,9$  mm. A EIMC foi obtida por meio de exame de ultrassonografia e resultou da média gerada entre a média das medidas da EIMC direita e a média das medidas da EIMC esquerda. As exposições principais foram o produto cálcio-fósforo dietético (em  $\text{mg}^2$ ) e a concentração sérica de vitamina D (em  $\text{ng/ml}$ ). Os dados a respeito da ingestão alimentar de cálcio e fósforo foram provenientes de dois Recordatórios Alimentares de 24 horas (R24h), aplicados na amostra em dias não consecutivos, usando o *Multiple Pass Method*. Após a obtenção, as médias brutas de ingestão foram ajustadas pela variabilidade interindividual e intraindividual e ingestão de energia a fim de se obter estimativas destes micronutrientes mais próximas da ingestão real dada a redução dos desvios padrão da ingestão após o emprego desta metodologia. A concentração da vitamina D sérica foi determinada pelo método de Quimioluminescência por micropartículas. Para a investigação de associações entre as exposições e o desfecho utilizou-se a Regressão Logística em quatro modelos de análise: (1) Regressão Logística Bruta (OR bruta); (2) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo e idade; (3) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo, idade, escolaridade e renda; (4) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo, idade, renda, circunferência da cintura, proteína C reativa, índice HOMA e diagnóstico autorreferido de doença cardiovascular. Os resultados deste estudo mostraram que a prevalência do desfecho foi de 1,89% (IC 95% 1,11;3,21;  $n=19$ ). Entre participantes com ingestão do produto cálcio-fósforo no tercil intermediário (OR 0,67;  $p$  valor do modelo = 0,004) houve



redução da probabilidade de AS, enquanto a ingestão no tercil superior elevou a probabilidade deste desfecho (OR 1,06; p valor do modelo = 0,004). Para a vitamina D sérica foi observado que aumentos de 1 ng/mL se mostraram associados a uma redução de 42% (OR 0,58, IC95% 0,45;0,74) na prevalência deste desfecho após ajuste para sexo, idade, renda, proteína C reativa (PCR), índice HOMA, circunferência da cintura (CC) e doença cardiovascular (DCV) autorreferida (modelo 4). Este é o primeiro estudo a construir e associar um novo parâmetro (produto cálcio-fósforo dietético) com AS, refletindo em grande relevância para a saúde pública, visto que a ingestão adequada destes micronutrientes e o monitoramento de níveis séricos de vitamina D são intervenções modificáveis e de baixo custo.

**Palavras-chave:** Vitamina D Sérica, Produto Cálcio-Fósforo Dietético, Aterosclerose Subclínica, Estudo Transversal.

## ABSTRACT

Subclinical Atherosclerosis (SA) is a chronic, inflammatory, progressive and a silent disease. Among its predictors, the combination of the micronutrients calcium and phosphorus (calcium-phosphorus product) and the serum vitamin D deficiency stand out. The aim of this study was to analyze the relationship between dietary calcium-phosphorus product and serum vitamin D concentration with the diagnosis of SA. A cross-sectional analysis was performed with a subsample of participants (25-65 years old) of a population-based longitudinal study - "EpiFloripa Adults" - carried out in Florianópolis, south of Brazil. The outcome evaluated was SA determined by carotid intima-media thickness (CIMT)  $> 0.9$  mm. The CIMT was obtained by ultrasonography and resulted from the average generated between the mean of the right CIMT measurements and the mean of the left CIMT measurements. The main exposures were dietary calcium-phosphorus product (in  $\text{mg}^2$ ) and serum vitamin D concentration (in  $\text{ng/ml}$ ). Calcium and phosphorus intake data came from 24-hour Food Record (R24h) applied to the sample on non-consecutive days using the Multiple Pass Method. Then, the crude means of food intake were adjusted for the inter-individual and intra-individual variability and energy intake to obtain estimates closer to the real intake of the individuals, reducing also the standard deviations of intake. Serum vitamin D levels were determined by the microparticle Chemiluminescence method. To investigate associations between exposures and outcome logistic regression was used in four analysis models: (1) Crude Logistic Regression (crude OR); (2) Adjusted Logistic Regression (adjusted OR) for sex and age; (3) Adjusted Logistic Regression (adjusted OR) for sex, age, education and income; (4) Adjusted Logistic Regression (adjusted OR) for sex, age, income, waist circumference, C-reactive protein, HOMA-IR, self reported cardiovascular disease. The results of this study showed that the prevalence of the outcome was 1.89% (95% IC 1.11;3.12;  $n=19$ ). Among participants with intake of the calcium-phosphorus product in the middle tertile there was a reduction in the probability of SA (OR 0.67;  $p$  model value = 0.004), while intake in the upper tertile increased the probability of this outcome (OR 1.06;  $p$  model value = 0.004). For serum vitamin D, it was observed that increases of 1  $\text{ng/ml}$  were associated with a 42% of

reduction (OR 0.58, 95%CI 0.45;0.74) in the prevalence of this outcome after adjusting for sex, age, income, C-reactive protein (CRP), HOMA index, waist circumference and self-reported cardiovascular disease (model 4). This is the first study to build and associate a new parameter (dietary calcium-phosphorus product) with SA, reflecting great relevance for public health, since adequate intake of these micronutrients and monitoring of serum vitamin D levels are modifiable interventions and have low cost.

**Keywords:** Serum Vitamin D, Dietary Calcium-Phosphorus Product, Subclinical Atherosclerosis, Cross-sectional Study.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estágios do desenvolvimento da aterosclerose. ....	33
<b>Figura 2.</b> Visão geral esquemática da EIM nas artérias carótidas e o local das medições utilizando Ultrassom.....	35
<b>Figura 3.</b> Número anual de mortes por doenças cardiovasculares por 100.000 pessoas em 2017.....	45
<b>Figura 4.</b> Óbitos por DCV estimados por Estados no Brasil em 2020 .....	47
<b>Figura 5.</b> Metabolismo e bioatividade da Vitamina D.....	55
<b>Figura 6.</b> Espessura das camadas íntima e média da artéria carótida comum.....	86

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1.** Bases bibliográficas eletrônicas, estratégias de busca e referências obtidas em março de 2021.....28
- Quadro 2.** Prevalência de aterosclerose subclínica (AS) em estudos pontuais realizados em diferentes países do mundo entre 2006 e 2021, utilizando a EIMC como método diagnóstico.....40
- Quadro 3.** Prevalência estimada de aumento da EIMC, placa carotídea e estenose carotídea em pessoas com idade entre 30-79 anos, por faixa etária e sexo.....49
- Quadro 4.** Quadro resumo do estado da arte entre a deficiência de vitamina D e a EIMC em amostras de adultos (estudos publicados entre 2009-2020).....59
- Quadro 5.** Estudos publicados entre 1997 e 2015 que avaliaram o cálcio e o fósforo séricos de forma independente como preditores de aumento do risco cardiovascular....70
- Quadro 6.** Ingestão dietética de referência de cálcio e fósforo para grupos de indivíduos de acordo com a necessidade média estimadas (EAR).....82
- Quadro 7.** Variáveis utilizadas para o desenvolvimento desta dissertação, de acordo com o ano da coleta de dados. Estudo EpiFloripa Adultos, ondas 2009, 2012 e 2014...85

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC/AHA <i>Association</i>	<i>American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association</i>
ACC	Artéria Carótida Comum
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AS	Aterosclerose Subclínica
BDTD	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações
CAC	Calcificação da Artéria Coronária
CARMELA	<i>Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America</i>
CC	Circunferência da cintura
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CV	Cardiovascular
DCV	Doenças Cardiovasculares
DEXA	Absortometria por dupla emissão de raios-x
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i>
EIM	Espessura da íntima-média
EIMC	Espessura da íntima-média da carótida
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
ETM	Erro técnico de medição em antropometria
EUA	Estados Unidos da América
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HDL	Lipoproteína de alta densidade

HNR	<i>Heinz Nixdorf Recall Study</i>
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
HU	Unidades <i>Hounsfeld</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
IDHM-M	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
ITB	Índice da relação tornozelo-braquial
LA	Lesão Arterial
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MASALA	<i>Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MESA	Estudo Multi Étnico sobre Aterosclerose
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
TSH	Hormônio tireoestimulante
NDLTD	<i>Networked Digital Library of Theses and Dissertations</i>
NOMAS	<i>Northern Manhattan Study</i>
OATD	<i>Open Access Theses and Dissertations</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PESA	<i>Progression of Early Subclinical Atherosclerosis</i>
PQDT Global	<i>ProQuest Dissertations &amp; Theses Global</i>
PTH	Paratormônio
PubMed	<i>National Institutes of Health US National Library of Medicine</i>

SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SciELO	<i>Scientific Eletronic Library Online</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
US	Ultrassom
UVB	Ultravioleta



## LISTA DE TERMOS RELEVANTES PARA A PESQUISA

**Aterosclerose Subclínica:** é uma doença crônica, inflamatória e progressiva (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020), que apresenta uma longa fase latente, de lesões clinicamente não aparentes (TORRES et al., 2015), dentre elas, o espessamento da camada íntima-média da artéria no local da lesão endotelial, podendo ser diagnosticada pela espessura da íntima-média da carótida (EIMC), um marcador confiável, não invasivo e detectado por ultrassom (US) (STEIN et al., 2008; BOTS, SUTTON-TYRRELL, 2012; TOUBOUL et al., 2012).

**Deficiência de Vitamina D:** é definida pela concentração sérica de 25(OH)D igual ou menor de 20 ng/mL (HOLICK et al., 2011).

**Produto Cálcio-Fósforo:** é calculado utilizando-se dados de cálcio e fósforo séricos, os quais são multiplicados e expressos, na sua fórmula original, por  $\text{mg}^2/\text{dL}^2$  (EKNOYAN, LEVIN, LEVIN, 2003). Há evidências de que este produto, bem como o cálcio e fósforo séricos, de forma isolada, possam ter relevância clínica sobre a saúde CV (Cardiovascular) (LIND et al., 1997, JORDE et al., 1999, DHINGRA et al., 2007, RUAN et al., 2010, CARRELI et al., 2011, CHOWDHURY et al., 2015). Nesta dissertação, houve a necessidade de adaptação da fórmula original para  $\text{mg}^2$ , visto que foram utilizados os valores dietéticos de cálcio e fósforo, por não terem sido coletadas os valores séricos no estudo de base populacional EpiFloripa Adultos. Destaca-se que tal construção levou em consideração que o fato de a concentração sérica ser um reflexo da quantidade ingerida destes micronutrientes.

**Adulto:** é todo indivíduo na faixa etária entre 20 a 59 anos de idade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995). Apesar desta definição, na presente dissertação, foram considerados como adultos todos os indivíduos com idade ente 25 e 65 anos, que participaram da terceira onda do estudo longitudinal, de base populacional EpiFloripa Adultos 2014, os quais na linha de base do estudo (em 2009) tinham idade compatível com a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS).

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	22
1.1 Justificativa.....	24
1.2 Objetivos.....	25
1.2.1 Objetivo Geral.....	25
1.2.2 Objetivos Específicos.....	25
1.3 Hipóteses.....	26
2. Referencial Teórico.....	27
2.1 Estratégias de Busca Bibliográfica.....	27
2.2 Aterosclerose Subclínica: definição e diagnóstico.....	32
2.3 Epidemiologia da aterosclerose subclínica.....	38
2.4 Fatores associados à aterosclerose subclínica.....	47
2.5 Concentração sérica de vitamina D e a aterosclerose subclínica.....	54
2.6 Produto cálcio-fósforo dietético e aterosclerose subclínica.....	66
2.6.1 Cálcio.....	66
2.6.2 Fósforo.....	66
2.6.3 Produto Cálcio-Fósforo.....	67
2.6.4 Ingestão e Suplementação de Cálcio e Fósforo.....	72
3. Método.....	75
3.1 Delineamento e inserção do Estudo .....	75
3.2 Estudo EpiFloripa Adultos.....	75

3.2.1 EpiFloripa Adulto 2009.....	75
3.2.1.1 Cálculo da Amostra.....	76
3.2.1.2 Processo de Seleção da Amostra.....	76
3.2.2 EpiFloripa Adulto 2012.....	78
3.2.2.1 Equipe do Estudo.....	79
3.2.2.2 Entrevistadores.....	79
3.2.2.3 Coleta de Dados.....	80
3.2.2.4 Critérios de Elegibilidade, perdas e recusas.....	80
3.2.2.5 Obtenção das Medidas de Consumo Alimentar.....	81
3.2.3 EpiFloripa Adultos 2014.....	82
3.2.4 Critérios Éticos da Pesquisa.....	83
3.2.5 Financiamento.....	84
3.3 Descrição dos Aspectos metodológicos do presente estudo como parte do EpiFloripa Adulto.....	84
3.3.1 Variáveis do Estudo.....	85
3.3.1.1 Variáveis Dependentes.....	85
3.3.1.2 Variáveis Independentes.....	87
3.3.1.2.1 Vitamina D sérica.....	87
3.3.1.2.2 Produto Cálcio-Fósforo.....	88
3.3.1.3 Variáveis de Ajuste.....	88
3.1.5 Procedimentos estatísticos.....	90

3.1.6 Limitações do Estudo.....	91
4. Resultados.....	92
5. Considerações Finais.....	121
5. Referências Bibliográficas.....	122
Anexos.....	148
ANEXO A - Questionários das três ondas do Estudo EpiFloripa Adultos ( <a href="https://www.epifloripa.ufsc.br/">https://www.epifloripa.ufsc.br/</a> )	
ANEXO B - Inquérito Recordatório Alimentar de 24 horas (R24h) utilizado no Estudo EpiFloripa Adultos 2012.....	149
ANEXO C - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC: Estudo EpiFloripa Adultos 2009.....	150
ANEXO D - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC: Estudo EpiFloripa Adultos 2012.....	151
ANEXO E – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos: Estudo EpiFloripa Adultos 2014.....	152



## 1 INTRODUÇÃO

A aterosclerose subclínica (AS) é uma doença que apresenta uma longa fase latente de lesões clinicamente não aparentes, assumindo a denominação de aterosclerose propriamente dita nos estágios mais avançados da doença, quando as manifestações agudas ou crônicas são perceptivelmente identificadas ou manifestas (TORRES et al., 2015; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2020).

No processo fisiopatológico da progressão da AS há a ocorrência do espessamento da camada íntima-média da artéria no local da lesão endotelial, sendo a espessura da íntima-média da carótida (EIMC) um marcador não invasivo, detectado por ultrassom (US) e muito confiável para o seu diagnóstico (STEIN et al., 2008; BOTS, SUTTON-TYRRELL, 2012; TOUBOUL et al., 2012). Para fins clínicos, valores da EIMC maiores que 0,9 mm são considerados pelos *Guidelines Europeus* (MANCIA et al., 2007; PIEPOLI et al., 2016) e pelas Diretrizes Brasileiras de 2020 (BARROSO et al., 2020) como anormais, sendo indicativos de risco cardiovascular (CV) aumentado. Em relação às diretrizes americanas, a *American Society of Echography* (Sociedade Americana de Ecografia) recomenda que valores de EIMC maiores ou iguais ao percentil 75 para a idade, sexo e raça/etnia do paciente sejam indicativos de risco aumentado de doença cardiovascular (DCV), podendo inclusive indicar a necessidade de intervenções mais agressivas para a redução do risco (STEIN et al., 2008).

Visto que em 2017, 42% da carga global de mortalidade foi atribuída às DCV (GLOBAL BURDEN OF DISEASE, 2017), que são a manifestação mais avançada da AS, monitorar a EIMC entre indivíduos onde seus fatores de risco estão presentes, como pressão arterial elevada (PSATY et al., 2006; NASEH et al., 2016), níveis glicêmicos elevados (JOHNSON et al., 2007), diabetes mellitus (KUPFER et al., 2017; WANG et al., 2018; GAN et al., 2019), colesterol elevado (ACEVEDO et al., 2012), tabagismo (McEVOY et al., 2015, KIANOUSH et al., 2017), consumo elevado de álcool (CHEVLI et al., 2020), obesidade (EICKEMBERG et al., 2019; JIN et al., 2018), sedentarismo/inatividade física (BERTONI et al., 2008, DIAZ et al., 2019; SANTOS

2020), má alimentação (consumo de ultraprocessados) (ACOSTA-NAVARRO et al., 2019) e proteína C reativa (PCR) elevada (SU et al., 2019), mostra-se essencial.

Além desses fatores, outro fator clínico vinculado à AS trata-se da vitamina D, que quando em concentração sérica deficiente contribui para o desequilíbrio da homeostase vascular, reduzindo a complacência arterial, contribuindo assim para a progressão da aterosclerose (TARCIN et al., 2009) e aumento da EIMC (KAMYCHEVA et al., 2013; CHAUDURI et al., 2017; SHOJAEIFARD et al., 2018; AYDIN et al., 2019; MOHAMMADZADEH et al., 2020). Em uma metanálise realizada com 21 estudos entre 2006 e 2016 a fim de avaliar o impacto da deficiência de vitamina D sobre a EIMC (totalizando 3.777 pacientes com deficiência de vitamina D e 4.792 controles), foi identificada que tanto a deficiência quanto a insuficiência desta vitamina se mostraram significativamente associadas à AS (LUPOLI et al., 2017). Adicionalmente, uma metanálise de 17 estudos observacionais publicada em 2020 por Säidifard et al., também identificou correlação inversa e significativa entre a vitamina D sérica e a EIMC (coeficiente de correlação z de Fisher = - 0,41, IC95% -0,63 a -0,19,  $p < 0,001$ ).

Além da vitamina D, outros micronutrientes, como cálcio e fósforo, também têm sido associados ao aumento do risco CV. Estudos de coorte (LIND et al., 1997; JORDE et al., 1999) e caso-controle (CHOWDHURY et al., 2015) realizados com adultos, encontraram que níveis de cálcio sérico elevados estiveram relacionados com infarto agudo do miocárdio (IAM), enquanto, níveis séricos aumentados de fósforo mostraram-se associados ao aumento da EIMC (RUAN et al., 2010; KIM et al., 2020) e do risco CV (DHINGRA et al., 2007). Quando avaliados em combinação, por sua vez, o único estudo de base populacional já publicado até o presente momento não encontrou associação significativa do produto desses micronutrientes com a AS determinada pela EIMC ( $\beta = 0,013$ ;  $p = 0,16$ ), todavia, evidenciou associação estatisticamente significativa entre esta exposição (produto cálcio-fósforo) e o número de placas ( $\beta = 0,359$ ;  $p = 0,03$ ) (CARRELLI et al., 2011). Adicionalmente, em um estudo pontual de base hospitalar, o produto cálcio-fósforo sérico mostrou-se relacionado a uma probabilidade 2,5 vezes maior de mortalidade, quando na admissão hospitalar seus

níveis apresentavam-se iguais ou superiores a  $45 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  (THONGPRAYOON et al., 2019).

Diante do exposto, e considerando uma lacuna no conhecimento científico, que é o desconhecimento de como alguns dos fatores preditores supracitados se relacionam com a EIMC em nosso meio, a presente dissertação teve como objetivo avaliar se existe associação entre marcadores biológicos (vitamina D sérica) e dietéticos (produto cálcio-fósforo) com a aterosclerose subclínica em adultos residentes no Sul do Brasil.

Por se tratar de um estudo transversal, recomendamos que os resultados encontrados por esta dissertação sejam inicialmente utilizados como base de evidência para novos estudos de caráter longitudinal, e caso ratificadas as associações descritas, recomendamos a realização adicional de estudos de caráter experimental objetivando a confirmação de consistência dos achados, para que futuramente, protocolos de rastreio da AS em populações com alto risco CV possam monitorar os preditores modificáveis em estudo, a saber a vitamina D sérica deficiente e a ingestão de cálcio e fósforo elevadas. Mesmo abrangendo apenas um número pequeno de preditores do desfecho em estudo, acreditamos na relevância desta análise exploratória inicial por estar pautada em fatores modificáveis de baixo custo e cujo impacto pode vir a se tornar importante caso considerados em ações preventivas em saúde coletiva.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento da presente dissertação justifica-se devido:

- À relevância clínica, visto que o estudo sugere que as DCV sejam investigadas no seu estágio inicial, ou seja, como AS, reduzindo assim, custos para os sujeitos e Estado quanto à tratamentos contínuos de longo prazo, custos de internação, e perdas com mortalidade e anos vividos com incapacidade;
- A ter potencial de contribuição com a prática clínica. Por se tratar de um de base populacional, consideramos que este estudo apresenta evidências preliminares promissoras sobre a temática em estudo, as quais poderão contribuir, caso ratificadas por outros delineamentos de estudo (longitudinais e experimentais)



com futuros protocolos de rastreio de AS em populações cujo risco CV se mostra elevado;

- Devido ao ineditismo desta investigação. De nosso conhecimento até o presente momento e por meio de revisão da literatura, este estudo é pioneiro no Brasil e no mundo com o objetivo de averiguar a relação entre o produto cálcio-fósforo dietético e a AS, incorporando assim um componente original e inédito à literatura científica, uma vez que o único estudo prévio usando a mesma exposição, a construiu com dados séricos de cálcio e fósforo;
- E, por ser um dos primeiros de base populacional no Sul global sobre a temática investigada.

## **1.2. OBJETIVOS**

### **1.2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar se existe associação entre a concentração sérica de vitamina D, o produto cálcio-fósforo dietético e a presença de AS em uma amostra de base populacional formada por indivíduos de 25-65 anos de idade de Florianópolis, Santa Catarina, Sul do Brasil.

### **1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Determinar a prevalência de AS na amostra em estudo com base na EIMC elevada;
- 2) Determinar a ingestão dietética média de cálcio e fósforo para determinação do produto e identificação daqueles com este parâmetro elevado;
- 3) Avaliar a associação entre a concentração sérica de vitamina D e a presença de AS, determinada pela EIMC elevada.
- 4) Avaliar a associação entre o produto cálcio-fósforo dietético e a presença de AS, determinada pela EIMC elevada.

### 1.3 HIPÓTESES

Com base na revisão de literatura, as hipóteses deste estudo foram:

H0<sub>1</sub>: Não existe diferença na presença da AS determinada pela EIMC elevada entre participantes com concentrações séricas deficientes e insuficientes de vitamina D quando comparados àqueles com concentrações séricas normais de vitamina D;

H1<sub>1</sub>: A presença da AS, determinada pela EIMC elevada, é maior entre participantes com concentrações séricas deficientes e insuficientes de vitamina D quando comparados com adultos com concentrações séricas normais de vitamina D;

H0<sub>2</sub>: Não existe diferença na presença da AS determinada pela EIMC elevada, entre participantes com produto cálcio-fósforo dietético elevado (tercil superior) em relação àqueles com um produto cálcio-fósforo dietético baixo e/ou intermediário.

H1<sub>2</sub>: A presença da AS determinada pela EIMC elevada é maior entre participantes com um maior produto cálcio-fósforo dietético (tercil superior) quando comparados com adultos com um produto cálcio-fósforo dietético baixo e/ou intermediário.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

Neste capítulo é apresentada a revisão da literatura que embasa a presente dissertação. A primeira parte refere-se às estratégias de busca bibliográfica utilizadas, seguida da caracterização da AS, incluindo sua definição, diagnóstico e as prevalências nos âmbitos internacional, nacional e local. Após, é abordada a associação entre a vitamina D e a EIMC elevada, e por fim, é descrita a relação entre o cálcio e fósforo séricos e a EIMC elevada, a fim de apresentar o efeito do produto cálcio-fósforo dietético sobre este desfecho.

### 2.1 Estratégias de Busca Bibliográfica

Para a construção teórica deste trabalho foi realizada uma busca sistemática na literatura científica de estudos sobre a temática de interesse, contando-se para tanto com o suporte técnico de uma bibliotecária da Biblioteca Universitária da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), a qual juntamente com a autora desta dissertação, orientou a elaboração das chaves de busca (Quadro 1) para cada uma das bases bibliográficas eletrônicas consultadas, a saber, a *National Institutes of Health US National Library of Medicine* (PubMed) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), a Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a Base de dados bibliográfica especializada na área de Enfermagem (BDNEF), a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), a *Web of Science*, a *Scopus*, a *COCHRANE Library*, a *EMBASE*, a *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), a *ProQuest Dissertations & Theses Global* (PQDT Global), a *Networked Digital Library of Theses and Dissertations* (NDLTD), a *Open Access Theses and Dissertations* (OATD), o Banco de Teses da Capes, a Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD) e o Google Acadêmico.

**Quadro 1.** Bases bibliográficas eletrônicas, estratégias de busca e referências obtidas em março de 2021.

Base bibliográfica eletrônica	Estratégia de busca	Referências obtidas
<b>Web of Science</b>	("Calcium phosphorus product" OR "Calciumxphosphorus product" OR "Calcium x phosphorus product" OR "Calcium-phosphorus product" OR "Calcium/phosphorus product" OR "Calcium phosphate product" OR "Calciumxphosphate" OR "Calcium x phosphate" OR "CaxPi" OR "Ca x Pi" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamin D" OR "25(OH)D") AND ("Subclinical Atherosclerosis" OR "Carotid Intima-Media Thickness" OR "cIMT" OR "IMT" OR "Carotid artery intima medial thickness" OR "Carotid artery intima-media thickness" OR "Carotid intima media thickness" OR "Carotid intima-medial thickness" OR "Carotid intimamedia thickness" OR "Carotid media-intima thickness" OR "Thickness of the intima-media of the carotid artery")	270(Todos os campos)  268 (Tópico)
<b>Scopus</b>	("Calcium phosphorus product" OR "Calciumxphosphorus product" OR "Calcium x phosphorus product" OR "Calcium-phosphorus product" OR "Calcium/phosphorus product" OR "Calcium phosphate product" OR "Calciumxphosphate" OR "Calcium x phosphate" OR "CaxPi" OR "Ca x Pi" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamin D" OR "25(OH)D") AND ("Subclinical Atherosclerosis" OR "Carotid Intima-Media Thickness" OR "cIMT" OR "IMT" OR "Carotid artery intima medial thickness" OR "Carotid artery intima-media thickness" OR "Carotid intima media thickness" OR "Carotid intima-medial thickness" OR "Carotid intimamedia thickness" OR "Carotid media-intima thickness" OR "Thickness of the intima-media of the carotid artery")	3854 (Todos os campos)  256 (título, resumo e palavras chave)
<b>COCHRANE Library</b>	("Calcium phosphorus product" OR "Calciumxphosphorus product" OR "Calcium x phosphorus product" OR "Calcium-phosphorus product" OR "Calcium/phosphorus product" OR "Calcium phosphate product" OR "Calciumxphosphate" OR "Calcium x phosphate" OR "CaxPi" OR "Ca x Pi" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamin D" OR "25(OH)D") AND ("Subclinical Atherosclerosis" OR "Carotid Intima-Media Thickness" OR "cIMT" OR "IMT" OR "Carotid artery intima medial thickness" OR "Carotid artery intima-media thickness" OR "Carotid intima media thickness" OR "Carotid intima-medial thickness" OR "Carotid intimamedia thickness" OR "Carotid media-intima thickness" OR "Thickness of the intima-media of the carotid artery")	75
<b>LILACS / BDEF</b>	("Calcium phosphorus product" OR "Calciumxphosphorus product" OR "Calcium x phosphorus product" OR "Calcium-phosphorus product" OR "Calcium/phosphorus product" OR "Calcium phosphate product" OR "Calciumxphosphate" OR "Calcium x phosphate" OR "CaxPi" OR "Ca x Pi" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamin D" OR "25(OH)D" OR "Produto cálciofósforo" OR "Produto cálcio x fósforo" OR "Produto cálcio-fósforo" OR "Produto cálcio/fósforo" OR "CaxP" OR "Ca x P" OR "Vitamina D" OR "Producto de cálcio fósforo" OR "Producto de calcio y fósforo" OR "Producto calcioxfósforo" OR "Producto de calcioxfósforo" OR "Producto calcio x fósforo" OR "Producto de calcio x fósforo" OR "Producto calcio/fósforo" OR "Producto de calcio/fósforo") AND ("Subclinical Atherosclerosis" OR "Carotid Intima-Media Thickness" OR "cIMT" OR "IMT" OR "Carotid artery intima medial thickness" OR "Carotid artery intima-media thickness" OR "Carotid intima media thickness" OR "Carotid intima-medial thickness" OR "Carotid intimamedia thickness" OR "Carotid media-intima thickness" OR "Thickness of the intima-media of the carotid artery" OR "Aterosclerose Subclínica" OR "Espessura Intima-Media Carotídea" OR "Espessura da Intima-Média da Carótida" OR "Espessura	LILACS: 6  BDEF: 0

continua

Base bibliográfica eletrônica	Estratégia de busca	Referências obtidas
	do Complexo Miointimal das Carótidas" OR "EIMC" OR "Aterosclerosis Subclínica" OR "Grosor Intima-Media Carotídeo" OR "Espesor Intima-Media Carotídeo" OR "GIMc")	
<b>SciELO</b>	("Calcium phosphorus product" OR "Calciumxphosphorus product" OR "Calcium x phosphorus product" OR "Calcium-phosphorus product" OR "Calcium/phosphorus product" OR "Calcium phosphate product" OR "Calciumxphosphate" OR "Calcium x phosphate" OR "CaxPi" OR "Ca x Pi" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamin D" OR "25(OH)D" OR "Produto cálcio-fósforo" OR "Produto cálcio x fósforo" OR "Produto cálcio-fósforo" OR "Produto cálcio/fósforo" OR "CaxP" OR "Ca x P" OR "Vitamina D" OR "Producto de cálcio fósforo" OR "Producto de calcio y fósforo" OR "Producto calcioxfósforo" OR "Producto de calcioxfósforo" OR "Producto calcio x fósforo" OR "Producto de calcio x fósforo" OR "Producto calcio/fósforo" OR "Producto de calcio/fósforo") AND ("Subclinical Atherosclerosis" OR "Carotid Intima-Media Thickness" OR "cIMT" OR "IMT" OR "Carotid artery intima medial thickness" OR "Carotid artery intima-media thickness" OR "Carotid intima media thickness" OR "Carotid intima-medial thickness" OR "Carotid intimamedia thickness" OR "Carotid media-intima thickness" OR "Thickness of the intima-media of the carotid artery" OR "Aterosclerose Subclínica" OR "Espessura Intima-Media Carotídea" OR "Espessura da Intima-Média da Carótida" OR "Espessura do Complexo Miointimal das Carótidas" OR "EIMC" OR "Aterosclerosis Subclínica" OR "Grosor Intima-Media Carotídeo" OR "Espesor Intima-Media Carotídeo" OR "GIMc")	3
<b>EMBASE</b>	("Calcium phosphorus product" OR "Calciumxphosphorus product" OR "Calcium x phosphorus product" OR "Calcium-phosphorus product" OR "Calcium/phosphorus product" OR "Calcium phosphate product" OR "Calciumxphosphate" OR "Calcium x phosphate" OR "CaxPi" OR "Ca x Pi" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamin D" OR "25(OH)D") AND ("Subclinical Atherosclerosis" OR "Carotid Intima-Media Thickness" OR "cIMT" OR "IMT" OR "Carotid artery intima medial thickness" OR "Carotid artery intima-media thickness" OR "Carotid intima media thickness" OR "Carotid intima-medial thickness" OR "Carotid intimamedia thickness" OR "Carotid media-intima thickness" OR "Thickness of the intima-media of the carotid artery")	432
<b>CINAHL</b>	("Calcium phosphorus product" OR "Calciumxphosphorus product" OR "Calcium x phosphorus product" OR "Calcium-phosphorus product" OR "Calcium/phosphorus product" OR "Calcium phosphate product" OR "Calciumxphosphate" OR "Calcium x phosphate" OR "CaxPi" OR "Ca x Pi" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamin D" OR "25(OH)D") AND ("Subclinical Atherosclerosis" OR "Carotid Intima-Media Thickness" OR "cIMT" OR "IMT" OR "Carotid artery intima medial thickness" OR "Carotid artery intima-media thickness" OR "Carotid intima media thickness" OR "Carotid intima-medial thickness" OR "Carotid intimamedia thickness" OR "Carotid media-intima thickness" OR "Thickness of the intima-media of the carotid artery")	52

continua

Base bibliográfica eletrônica	Estratégia de busca	Referências obtidas
<b>ProQuest Dissertations &amp; Theses Global (PQDT Global)</b>	("Calcium phosphorus product" OR "Calciumxphosphorus product" OR "Calcium x phosphorus product" OR "Calcium-phosphorus product" OR "Calcium/phosphorus product" OR "Calcium phosphate product" OR "Calciumxphosphate" OR "Calcium x phosphate" OR "CaxPi" OR "Ca x Pi" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamin D" OR "25(OH)D") AND ("Subclinical Atherosclerosis" OR "Carotid Intima-Media Thickness" OR "cIMT" OR "IMT" OR "Carotid artery intima medial thickness" OR "Carotid artery intima-media thickness" OR "Carotid intima media thickness" OR "Carotid intima-medial thickness" OR "Carotid intimamedia thickness" OR "Carotid media-intima thickness" OR "Thickness of the intima-media of the carotid artery")	646 (Busca em todos os campos)  7 (Busca no campo "Qualquer lugar, exceto texto completo – NOFT")
<b>PubMed/MEDLINE</b>	("Calcium phosphorus product" OR "Calciumxphosphorus product" OR "Calcium x phosphorus product" OR "Calcium-phosphorus product" OR "Calcium/phosphorus product" OR "Calcium phosphate product" OR "Calciumxphosphate" OR "Calcium x phosphate" OR "CaxPi" OR "Ca x Pi" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamin D"[Mesh] OR "Vitamin D" OR "25(OH)D") AND ("Subclinical Atherosclerosis" OR "Carotid Intima-Media Thickness"[Mesh] OR "Carotid Intima-Media Thickness" OR "cIMT" OR "IMT" OR "Carotid artery intima medial thickness" OR "Carotid artery intima-media thickness" OR "Carotid intima media thickness" OR "Carotid intima-medial thickness" OR "Carotid intimamedia thickness" OR "Carotid media-intima thickness" OR "Thickness of the intima-media of the carotid artery")	207
<b>NDLTD</b>	("Calcium phosphorus product" OR "Calciumxphosphorus product" OR "Calcium x phosphorus product" OR "Calcium-phosphorus product" OR "Calcium/phosphorus product" OR "Calcium phosphate product" OR "Calciumxphosphate" OR "Calcium x phosphate" OR "CaxPi" OR "Ca x Pi" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamin D" OR "25(OH)D") AND ("Subclinical Atherosclerosis" OR "Carotid Intima-Media Thickness" OR "cIMT" OR "IMT" OR "Carotid artery intima medial thickness" OR "Carotid artery intima-media thickness" OR "Carotid intima media thickness" OR "Carotid intima-medial thickness" OR "Carotid intimamedia thickness" OR "Carotid media-intima thickness" OR "Thickness of the intima-media of the carotid artery")	9
<b>Open Access Theses and Dissertations (OATD)</b>	("Calcium phosphorus product" OR "Calciumxphosphorus product" OR "Calcium x phosphorus product" OR "Calcium-phosphorus product" OR "Calcium/phosphorus product" OR "Calcium phosphate product" OR "Calciumxphosphate" OR "Calcium x phosphate" OR "CaxPi" OR "Ca x Pi" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamin D" OR "25(OH)D") AND ("Subclinical Atherosclerosis" OR "Carotid Intima-Media Thickness" OR "cIMT" OR "IMT" OR "Carotid artery intima medial thickness" OR "Carotid artery intima-media thickness" OR "Carotid intima media thickness" OR "Carotid intima-medial thickness" OR "Carotid intimamedia thickness" OR "Carotid media-intima thickness" OR "Thickness of the intima-media of the carotid artery")	0
<b>Banco de Teses da Capes</b>	("Produto cálcioxfósforo" OR "Produto cálcio x fósforo" OR "Produto cálcio-fósforo" OR "Produto cálcio/fósforo" OR "CaxP" OR "Ca x P" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamina D" OR "25(OH)D") AND ("Aterosclerose Subclínica" OR "Espessura Intima-Media Carotídea" OR "Espessura da Intima-Média da Carótida" OR "Espessura do Complexo Miointimal das Carótidas" OR "EIMC")	250
<b>Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD)</b>	("Produto cálcioxfósforo" OR "Produto cálcio x fósforo" OR "Produto cálcio-fósforo" OR "Produto cálcio/fósforo" OR "CaxP" OR "Ca x P" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamina D" OR "25(OH)D") AND ("Aterosclerose Subclínica" OR "Espessura Intima-Media Carotídea"	4

continua

Base bibliográfica eletrônica	Estratégia de busca	Referências obtidas
	OR "Espessura da Intima-Média da Carótida" OR "Espessura do Complexo Miointimal das Carótidas" OR "EIMC")	
Google Acadêmico	("Produto cálciofósforo" OR "Produto cálcio x fósforo" OR "Produto cálcio-fósforo" OR "Produto cálcio/fósforo" OR "CaxP" OR "Ca x P" OR "CaxPO4" OR "Ca x PO4" OR "Vitamina D" OR "25(OH)D") AND ("Aterosclerose Subclínica" OR "Espessura Intima-Média Carotídea" OR "Espessura da Intima-Média da Carótida" OR "Espessura do Complexo Miointimal das Carótidas" OR "EIMC")	0
Google Acadêmico	"Produto cálcio x fósforo" "Aterosclerose Subclínica"	3
Google Acadêmico	"CaxP" "Aterosclerose Subclínica"	2

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Como critérios de elegibilidade dos estudos, foram incluídos aqueles que abordaram a temática vitamina D relacionada a AS e à EIMC, e o produto cálcio-fósforo também relacionado a AS e à EIMC, bem como às DCV, em amostras de indivíduos adultos. Não houve restrições de data e de idioma. Concluída a busca, todas as referências resgatadas foram exportadas para um gerenciador bibliográfico, onde as duplicatas foram excluídas, e após, foram lidos os títulos e resumos dos artigos a fim de excluir todos que não estivessem alinhados aos objetivos deste trabalho. Foram excluídos ainda artigos apenas com o desfecho “placas”, com amostras de populações de crianças ou de idosos, com populações com doenças específicas como HIV, DM2, HAS, doença renal, doenças reumatológicas, distúrbios da tireoide, e com amostras formadas por grupos religiosos (Amish) e quilombolas (devido possuírem taxa de filtração glomerular reduzida, hipertensão e diabetes no estudo).

Esta revisão inicial ainda foi complementada por novas buscas realizadas até a proximidade da data de defesa, a fim de manter atualizado o referencial teórico.

## 2.2 Aterosclerose Subclínica: definição e diagnóstico

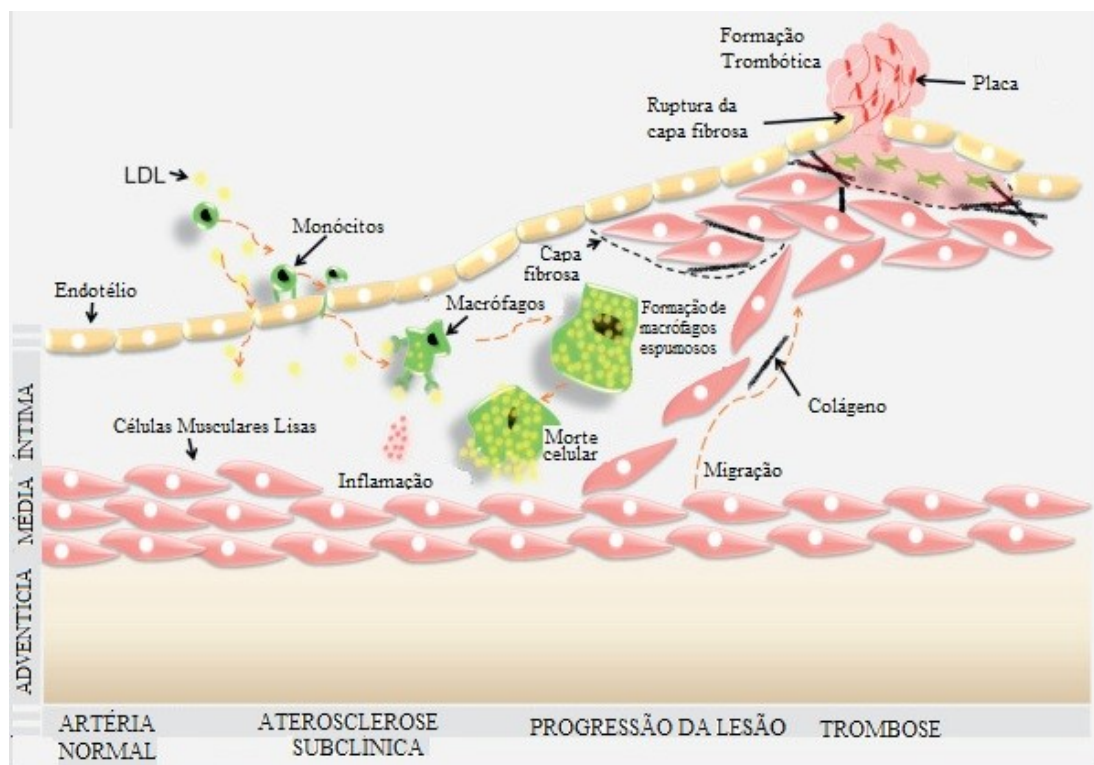
A aterosclerose é uma doença crônica, inflamatória e progressiva, que ocorre pelo estreitamento e endurecimento das artérias grandes ou médias, provocado pelo acúmulo de placas de gordura (depósitos) no interior das mesmas, que, em longo prazo

tende a reduzir o fluxo sanguíneo, e mais tarde bloquear totalmente este fluxo para órgãos vitais, como o coração, o cérebro, a pelve, intestino, braços, pernas ou rins (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Caracteriza-se também como uma doença que apresenta uma longa fase latente, de lesões clinicamente não aparentes. Nesse estágio inicial a aterosclerose é conhecida como AS, e somente assume a denominação de aterosclerose propriamente dita nos estágios mais avançados da doença, quando as manifestações agudas ou crônicas são perceptivelmente identificadas ou manifestas (TORRES et al., 2015).

Segundo Toth (2008), a aterogênese (formação de placas de gordura nas artérias) inicia nos locais em que há lesão endotelial. As lesões endoteliais podem resultar de vários fatores: forças de cisalhamento locais aumentadas pela hipertensão, altas concentrações plasmáticas de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e partículas de lipoproteínas remanescentes, toxinas químicas existentes na fumaça do cigarro, baixa concentração sérica de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade), resistência à insulina, entre outros (FUSTER et al., 1994; ZAMAN et al., 2000; TOTH, 2008). Tais fatores reduzem a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais, prejudicando a capacidade de vasodilatação, a barreira normal e as funções protetoras do endotélio vascular (HANSSON, 2005). Como resultado, macrófagos acumulam gradativamente nesses locais mais colesterol, assumindo a forma de uma célula espumosa carregada de lipídios. Gotículas de lipídios citosólicos também se formam (TOTH, 2008). Assim, a progressão da formação da placa inicia nas lesões subclínicas e culmina até à ruptura desta, levando a uma doença aguda, conforme pode ser observado na Figura 1 (AHMADI et al., 2019; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2020).



Figura 1 - Estágios do desenvolvimento da aterosclerose.



Fonte: adaptado de ATHANASIOU, FOTIADIS, LAMPROS (2017)

Outra característica importante no desenvolvimento desse processo que deve ser registrada é o espessamento da camada íntima-média da artéria no local da lesão endotelial. Segundo Stein et al. (2008), Bots e Sutton-Tyrrell (2012) e Touboul et al. (2012), a EIMC é um marcador não invasivo, detectado por ultrassom, e muito confiável para o diagnóstico da AS. Todavia, por não fazer parte das rotinas de rastreio, muito comumente não é detectada em seus estágios iniciais. Exemplo disso, é registrado em um estudo conduzido por Toth (2008), que identificou que 50% dos homens e 64% das mulheres nos EUA que evoluíram a óbito por morte cardíaca súbita não tinham quaisquer manifestações clínicas prévias a este desfecho. Outro estudo realizado no mesmo país, tentando identificar a prevalência da AS em pessoas jovens (18-37 anos) e saudáveis, utilizou dados de necropsias de 105 soldados que faleceram na Guerra do Vietnã, e identificou a presença da aterosclerose coronariana em cerca de 50% dos casos (MC NAMARA et al., 1971). Este achado é corroborado por outros dois estudos nos EUA. O primeiro realizou necropsias em 71 vítimas de morte cardíaca súbita (25-60 anos) sem nenhuma causa aparente de agosto de 2001 a julho de 2004, encontrando que

mais de 80% tinham doença coronária não diagnosticada previamente ao óbito. O estudo concluiu que a maioria dos indivíduos tinha doença coronária subclínica grave, apontando a importância de melhorias na detecção precoce destas doenças que não eram clinicamente aparentes (ADABAG et al., 2010). O segundo realizou necropsias em 3.832 soldados (idade média de 25,9 anos) entre outubro de 2001 e agosto de 2011, e encontrou uma prevalência de 8,5% de qualquer aterosclerose (mínima, moderada ou severa), 2,3% de aterosclerose coronariana severa, 4,7% de aterosclerose coronariana moderada e 1,5% com mínima aterosclerose coronariana (WEBBER et al., 2012). Adicionalmente, outro estudo (de coorte) nos EUA, conduzido de 1987 a 1993, com amostras de 7.289 mulheres e 5.552 homens de 45-64 anos sem DCV no início do estudo, encontrou valores mais elevados de EIMC (1 mm ou maior) naqueles que desenvolveram DCV ao longo do tempo do que aqueles que não desenvolveram ( $p < 0,0001$ ) (CHAMBLESS et al., 1997).

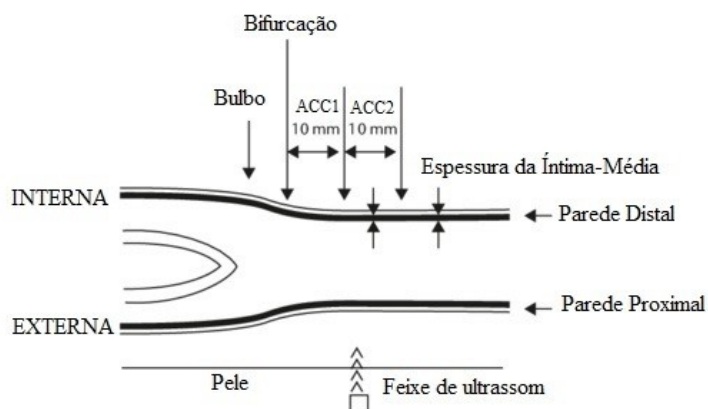
Frente a tais resultados monitorar a EIMC diante da presença de seus fatores de risco ou aos primeiros sinais de AS mostra-se essencial, sobretudo por ser considerada a principal causa de DCV e de mortes por este problema (42% da carga global de mortalidade em 2017) (TORRES et al., 2015; GLOBAL BURDEN OF DISEASE, 2017). Conforme afirmam Gatto e Prati (2020), o diagnóstico da AS em estágio inicial é de fundamental importância, pois permite a pronta implementação de medidas terapêuticas de prevenção secundária. O importante neste processo é que a medida da EIMC seja realizada por operadores experientes sob o uso de protocolos validados (PAPAGEORGIU et al., 2017), como o consenso de *Mannheim* e o da *American Society of Echocardiography*, que abordam a padronização das medidas da EIMC (TOUBOUL et al., 2012; STEIN et al., 2008).

Para fins clínicos, valores da EIMC maiores que 0,9 mm são adotados pelos *Guidelines* Europeus como indicativos de risco CV aumentado (O'LEARY et al., 1999; MANCIA et al., 2007; PIEPOLI et al., 2016). As Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2020) adotam o mesmo ponto de corte, considerando valores da EIMC maiores que 0,9 mm como alterados (BARROSO et al., 2020). A *American Society of Echocardiography* (Sociedade Americana de Ecografia) recomenda que valores de EIMC maiores ou iguais ao percentil 75 para a idade, sexo e raça/etnia do paciente sejam

indicativos de risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCV), podendo significar a necessidade de intervenções mais agressivas para a redução do risco (STEIN et al., 2008).

Cabe ressaltar que tal recomendação para uso das duas camadas juntas (íntima e média), baseia-se no fato de que o ultrassom não permite medições separadas confiáveis da camada íntima e da camada média. Além disso, a medida padrão é a espessura da parede oposta, ou distal ao feixe de ultrassom da carótida comum, como representado na . A EIM (espessura da íntima média) da parede distal da Artéria Carótida Comum (ACC), ou seja, a EIMC comum é medida como a distância da borda dianteira da primeira linha ecogênica (lúmen-íntima) até a borda dianteira da segunda linha (média-adventícia). A placa carotídea é ignorada para evitar a superestimação da EIMC real dos indivíduos (SU et al., 2007).

Figura 2 - Visão geral esquemática da Espessura da Íntima-Média nas artérias carótidas e o local das medições utilizando US. ACC1 e ACC2 são pontos localizados 0 a 1 cm e 1 a 2 cm, respectivamente, na ACC distal da bifurcação da carótida.



Fonte: adaptado de: SU et al. (2007)

Estudo de coorte, realizado na China com 2.956 adultos com pelo menos 30 anos, recrutados em 2007 e acompanhados até 2019, encontrou que indivíduos com  $EIMC \geq 2,0$  mm, tiveram um risco aumentado de morte por todas as causas (OR 1,79, IC95% 1,07-3,00) em comparação com aqueles com  $EIMC < 1,0$  mm (YANG et al.,

2020). Além disso, outro estudo que utilizou dados de 20.862 participantes, sendo 15.307 da coorte *Atherosclerosis Risk in Communities* (45 a 64 anos) e 5.555 da coorte *Cardiovascular Health Study* ( $\geq 65$  anos), concluiu que a EIMC aumentada se associou com morte cardíaca súbita em um acompanhamento médio superior a 13 anos, mesmo após ajuste para os fatores de risco tradicionais, sugerindo a adoção de intervenções terapêuticas precoces para prevenir este desfecho no futuro (SUZUKI et al., 2020).

Na prática clínica, entretanto, mesmo diante do conhecimento de que realizar a detecção precoce da AS seria benéfica para inúmeras pessoas, os protocolos atuais ainda não avançam nessa perspectiva, tendo em vista, o custo elevado dos exames de imagem. No Brasil, por exemplo, a ultrassonografia só é oferecida a pacientes que adentram a média e alta complexidade (SOLLA, CHIORO, 2012) e indicada apenas na presença de sopro carotídeo, sinais de doença cerebrovascular ou presença de doença aterosclerótica em outros locais, como a doença arterial periférica (BARROSO et al., 2020).

Deste modo, infere-se que a AS é majoritariamente detectada em estágios avançados, como na obstrução de artérias ou rompimento de placas, manifestações clínicas perceptíveis de DCV (FERNANDEZ-FRIERA et al., 2015).

Trata-se, portanto, de um cenário preocupante, diante a possibilidade de detecção precoce, uma vez que o processo aterosclerótico inicia, em geral, no ciclo adulto jovem e mantém-se subclínico na maioria dos casos por décadas, com manifestação quase sempre aparente na quinta ou sexta décadas de vida nos homens, e aproximadamente 10 anos mais tarde nas mulheres (FERNÁNDEZ-ORTIZ et al., 2013). Seus principais sinais clínicos tardios incluem AVC, ataque isquêmico transitório, demência vascular, IAM, angina (síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em quaisquer das seguintes regiões: tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, desencadeada ou agravada tipicamente com a atividade física ou estresse emocional) (CÉSAR, MANSUR, FERREIRA, 2015), aneurisma da aorta abdominal, ruptura ou dissecação da aorta torácica, piora da função renal, oclusão arterial periférica crônica ou súbita e isquemia aguda ou crônica das artérias mesentéricas superiores e inferiores (LIBBY et al., 2019).

A precipitação e ocorrência são condicionadas por fatores de risco diversos que atuam sobre o espessamento da EIMC, favorecendo a manifestação da DCV como

desfecho, entre os quais se destacam: sexo masculino (SUN et al., 2002; TAN et al., 2009), idade avançada (SONG, 2020), pressão arterial elevada (PSATY et al., 2006; NASEH et al., 2016), níveis glicêmicos elevados (JOHNSON et al., 2007), diabetes mellitus (KUPFER et al., 2017; WANG et al., 2018; GAN et al., 2019), colesterol elevado (ACEVEDO et al., 2012), tabagismo (McEVOY et al., 2015, KIANOUSH et al., 2017), consumo elevado de álcool (CHEVLI et al., 2020), obesidade (EICKEMBERG et al., 2019; JIN et al., 2018), sedentarismo/inatividade física (BERTONI et al., 2008, DIAZ et al., 2019; SANTOS 2020), má alimentação (consumo de ultraprocessados) (ACOSTA-NAVARRO et al., 2019), baixo nível de escolaridade (NASH et al., 2011; REDONDO-BRAVO et al., 2019) e proteína C reativa (PCR) elevada (SU et al., 2019).

Adicionalmente à EIMC, ressalta-se que a AS também pode ser detectada pelo uso de outras medidas, como por exemplo, pelo cálcio coronariano, cuja presença é identificada por meio de exames como tomografia computadorizada cardíaca sem contraste acompanhada de um eletrocardiograma e quantificado por meio da Pontuação de Agatston – uma ferramenta que calcula uma pontuação com base na extensão da calcificação da artéria coronária (CAC) permitindo a estratificação de risco precoce. A calcificação é definida como uma lesão hiperatenuante com intensidade de sinal acima de 130 unidades *Hounsfield* (HU) e área  $\geq 3$  pixels adjacentes (pelo menos 1 mm<sup>2</sup>) e pode ser calculada a partir da soma ponderada das densidades acima de 130 HU (NEVES, ANDRADE, MONÇÃO, 2017). Segundo Agatston et al., 1990, um escore total de cálcio maior que zero representa calcificação da artéria coronária. Em 2017, a “Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose” publicou que um escore de CAC > 100 AU (unidades de Agatston) representa um alto risco CV (FALUDI et al., 2017; PRECOMA et al., 2019). Contudo, evidências atuais reforçam que apesar de altos escores de CAC terem uma probabilidade significativa de estenose, um valor de CAC igual a zero não exclui aterosclerose, particularmente em pacientes com risco CV elevado (BERGSTRÖM et al., 2021).

Por fim, os índices da relação tornozelo-braquial (ITB) também são utilizados para detectar a AS. Realiza-se o cálculo do ITB por meio da razão entre a pressão arterial sistólica (PAS) do braço e a do tornozelo, tanto esquerdo quanto direito. A

relação PAS braço/PAS tornozelo normal é acima de 0,90. A obstrução leve caracteriza-se por ITB entre 0,71-0,90; moderada 0,41-0,70; e grave 0,00-0,40 (BARROSO et al., 2020). Conforme estudo que utilizou dados de duas coortes (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* - MESA e *Heinz Nixdorf Recall Study* - HNR), incluindo um total de 5.090 participantes de ambos os sexos, de 45 a 75 anos sem DCV, após os ajustes, o ITB diminuído foi associado a maior EIMC (BAUER et al., 2013).

### 2.3 Epidemiologia da Aterosclerose Subclínica

Apesar de o interesse deste tópico ser o de apresentar dados epidemiológicos mundiais, regionais e locais sobre a prevalência, morbidade e mortalidade por AS diagnosticada pela EIMC, os estudos acerca da prevalência, em populações de adultos, ainda são em pequeno número na literatura nacional e internacional (RICCIONI et al., 2009; LAING et al., 2015; KAUL et al., 2015; VARLETA et al., 2016; CHAUDURI et al., 2017; GJØDESEN et al., 2017; AL RIFAI et al., 2018; SU et al., 2019; MOHAMMADZADEH et al., 2020; TIAN et al., 2021), motivo pelo qual, apresentar-se-á, em grande parte desta sessão, dados sobre DCV, considerada o principal desfecho decorrente da AS.

No continente Americano, mais especificamente nos Estados Unidos, em 2008, a aterosclerose foi responsável por 33-40% de todas as causas de mortalidade em qualquer idade, resultando em gastos totais de 297,7 bilhões de dólares, valor este que na época incluiu custos diretos (custo de médicos e outros profissionais, serviços hospitalares, medicamentos prescritos, cuidados domiciliares, entre outros) e custos indiretos (perda de produtividade resultante da mortalidade). Em comparação, no mesmo ano, os custos diretos e indiretos estimados de todos os cânceres e neoplasias benignas foram de 228 bilhões de dólares, evidenciando que a aterosclerose possui um custo bem maior comparado a outros problemas de saúde igualmente importantes (ROGER et al., 2012).

De acordo com uma metanálise conduzida por Song et al., (2020), que analisou estudos sobre a prevalência global e regional de aterosclerose carotídea, totalizando 59

artigos, sendo 25 com relato de aumento da EIMC, 34 com placas carotídeas e 16 com estenose de carótidas, descobriu-se que 27,6% dos indivíduos (30-79 anos) em 2020 tinham uma espessura anormal da EIMC (1,0 mm ou maior), traduzindo-se em um pouco mais de um bilhão de pessoas (SONG et al, 2020). Destaca-se que esse alto número de estudos que utilizaram a EIMC é advindo de amostras específicas, como por exemplo, população aborígine australiana (BRADSHAW, WILKES, THOMPSON, 2007), idosos (KITAMURA et al., 2004), trabalhadores da indústria de ferro e aço “*Chongqing Iron and Steel Corporation*” (ZHANG et al., 2009), status dentário de pacientes idosos (TADA et al., 2017), pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico admitidos no Departamento de Neurologia de “*Kangji Xintu Hospital of Renqiu*” (GAO et al., 2014), entre outros, sendo escassos aqueles de base populacional.

De base populacional destacamos a metanálise de Lorenz et al. (2007) publicada com oito estudos que avaliaram a capacidade da EIMC prever futuros desfechos CVs. Estes oito estudos juntos alcançaram dados de um total de 37.197 pessoas, e revelaram que a cada diferença absoluta de 0,1 mm na EIMC, o risco futuro de IAM aumenta em 10-15%, e o de AVC aumenta em 13-18%.

No Quadro 2 são apresentadas as prevalências de AS obtidas a partir dos estudos com este desfecho localizados até julho de 2021.

Quadro 2. Prevalência de aterosclerose subclínica (AS) em estudos pontuais realizados em diferentes países do mundo entre 2006 e 2021, utilizando a EIMC como método diagnóstico.

Autor (ano)	País/ cidade	Delineamento do estudo	Tamanho da amostra	Faixa etária e sexo	Método de diagnóstico da AS	Prevalência da AS
<b>ESTUDOS DE COORTE</b>						
KAUL et al, 2015	Índia / Telangana	Coorte	1.392	40-98 anos. Homens e mulheres.	US de carótida. A EIMC > 0,8 mm foi considerada anormal	41%
LAING et al, 2015	EUA / Texas	Coorte	503	50,4 (±0,95 anos). Homens e mulheres.	US de carótida. A EIMC média foi categorizada sendo < ou ≥ percentil 75 para a idade e sexo. O US anormal da carótida foi definido como uma EIMC ≥ 75% para idade e sexo e/ou presença de placas.	31,8%
GJØDESEN et al, 2017	Dinamarca / Groelândia	Coorte	756	Amostra de 1987: homens de 25-40 anos e mulheres de 21-36 anos. Amostra de 2005-2010: homens de 40 a 57 anos e mulheres de 40-59 anos.	US de carótida. O desfecho foi categorizado como: sem evidências de AS (EIMC < 0,8 mm); alguma evidência de AS (0,8 mm ≤ EIMC ≤ 1,2 mm) e AS extensa (EIMC > 1,2 mm)	20,1% (EIMC ≥ 0,8 mm)
AL RIFAI et al, 2018	EUA/Baltimore, Maryland; Chicago, Illinois; Condado de Forsyth, Carolina do Norte; Los Angeles, California; Nova Iorque, Nova Iorque; e St. Paul, Minnesota; e, Brasil/São Paulo	Coorte	9.411 (5.639 do estudo MESA - <i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i> e 3.772 do estudo ELSA-Brasil - <i>The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health</i> )	57 (±11 anos). Homens e mulheres.	MESA: Tomografia Computadorizada de feixe de elétrons, Tomografia Computadorizada <i>Multislice</i> e US de carótida ELSA-Brasil: Tomografia Computadorizada <i>Multislice</i> e US de carótida. O desfecho foi avaliado por meio da EIMC (quartil superior)	18%

continua



Autor (ano)	País/ cidade	Delineamento do estudo	Tamanho da amostra	Faixa etária e sexo	Método de diagnóstico da AS	Prevalência da AS
<b>ESTUDOS TRANSVERSAIS</b>						
RICCIONI et al, 2009	Itália / Foggia	Transversal	640	Categorizada de acordo com a EIMC: EIMC < 0,8 mm: 47,48 ± 12,31 anos; 0,8 mm ≥ EIMC ≤ 1,2 mm: 60,98 ± 8,84 anos; EIMC > 1,2 mm: 65,33 ± 13,31 anos. Homens e mulheres	US de carótida. O desfecho foi categorizado como: sem evidências de AS (EIMC < 0,8 mm); alguma evidência de AS (0,8 mm ≥ EIMC ≤ 1,2 mm) e AS extensa (EIMC > 1,2 mm)	Dos 640, 232 tinham EIMC entre 0,8 e 1,2 mm, e 117 tinham EIMC maior que 1,2 mm, ou seja, 54,5% possuíam EIMC ≥ 0,8mm
VARLETA et al, 2016	Chile / Santiago	Transversal	203	47,2 ± 9,6 anos. Homens e mulheres.	US de carótida. O desfecho foi avaliado como EIMC elevada (um valor médio superior ao percentil 75 para a população chilena segundo idade e sexo) ou presença de placas carotídeas	33% da amostra tinha EIMC elevada. 15% tinha placas carotídeas
CHAUDURI et al, 2017	Hyderabad / Índia	Transversal	300	35 - 64 anos. Homens e mulheres.	Realizado US. EIMC ≤ 0,7 mm foi considerada normal e ≥ 0,8 mm foi considerada elevada	40,3%
SU et al, 2019	Tianjin/China	Transversal	5988 sem diabetes mellitus	Média de 49,8 anos. Homens e mulheres.	Realizado US. EIMC foi considerada aumentada quando ≥ 1mm na artéria carótida comum esquerda ou direita e EIMC ≥ 1,2 no seio carotídeo esquerdo ou direito	22,9%
MOHAMMAD ZADEH et al, 2020	Irã/ Zanjan	Transversal	100	20- 50 anos. Homens e mulheres.	US de carótida. A EIMC < 0,75 mm foi considerada normal. O desfecho foi avaliado como uma EIMC ≥ 0,75 mm	55%

continua

<b>Autor (ano)</b>	<b>País/ cidade</b>	<b>Delineamento do estudo</b>	<b>Tamanho da amostra</b>	<b>Faixa etária e sexo</b>	<b>Método de diagnóstico da AS</b>	<b>Prevalência da AS</b>
TIAN et al, 2021	China / Liaoning	Transversal	1.449	> 40 anos (54,7 ± 9,6). Homens e mulheres.	US de carótida. O desfecho foi avaliado como EIMC ≥ 1,0mm e/ou presença de placas carotídeas	23,4% apresentaram AS. Aproximadamente 5,66% apresentaram EIMC elevada (n=82). 23,2% possuíam placas. E 4,07% (n=59) possuíam os dois.

Fonte: Autora desta dissertação (2021)

De acordo com o quadro acima, a prevalência geral de AS em estudos de coorte, variou de 18,0-41,0% e de 23,4-55,0% em estudos transversais. Esta variação pode estar relacionada às características individuais pertencentes às diferentes populações em que a EIMC foi mensurada. Além disso, as diferentes prevalências distribuídas pelo quadro podem ter ocorrido também pelo fato de os estudos terem utilizado diferentes pontos de corte para a EIMC.

Ao realizar uma busca mais detalhada, a fim de explicar o porquê de tantos estudos utilizarem pontos de corte diferentes para a EIMC, encontrou-se que alguns estudos (RICCIONI et al., 2009; KAUL et al., 2015) citaram referências antigas de 1995 (CROUSE et al., 1995) e 1993 (POLAK et al., 1993), respectivamente. O estudo de Gjodesen et al. (2017) utilizou Riccioni et al. (2009) como referência para as medidas de EIMC (ambos adotando  $\geq 0,8$  mm como ponto de corte para AS). Outro estudo que também utilizou o ponto de corte  $\geq 0,8$  mm, foi Chauduri et al. (2017), que referenciou Kaul et al. (2015) e Bandaru et al. (2006) (ambos estudos provenientes da Índia), sendo que estes dois também utilizaram como fonte Polak et al. (1993). Ressalta-se que o estudo de Polak et al. (1993) realizou US de carótidas em 5.201 idosos com 65 anos ou mais nos EUA, a fim de descrever as lesões vasculares do ponto de vista ultrassonográfico, sem mencionar pontos de corte. Contudo, chegou-se à conclusão que a gravidade da estenose da artéria carótida interna associou-se ao espessamento da EIMC ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,0001$ ) e que a média da espessura máxima da parede da artéria carótida interna foi o parâmetro que possibilitou previsões mais consistentes de AVC.

Su et al. (2019), referenciou um estudo de 2017 realizado também na China (XU et al., 2017), que definiu uma EIMC aumentada quando  $\geq 1$  mm ou quando na bifurcação da carótida  $\geq 1,2$ mm, talvez o autor quisesse gerar resultados comparáveis para populações semelhantes. Mohammadzadeh et al. (2020) reforçou que há discrepância nos valores da EIMC em diferentes países com populações saudáveis e utilizou a metodologia do *Vita Project*, estudo italiano que também dividiu a EIMC em quintis (TOSETTO et al., 2005). Por fim, Tian et al. (2021), citou Touboul et al. (2012) e um estudo japonês (MIZUGUCHI et al., 2007), não tendo sido mencionada a origem específica do ponto de corte utilizado. Esta situação chama atenção para a importância de seguir um protocolo oficial, para que assim, os estudos possam tornar-se mais

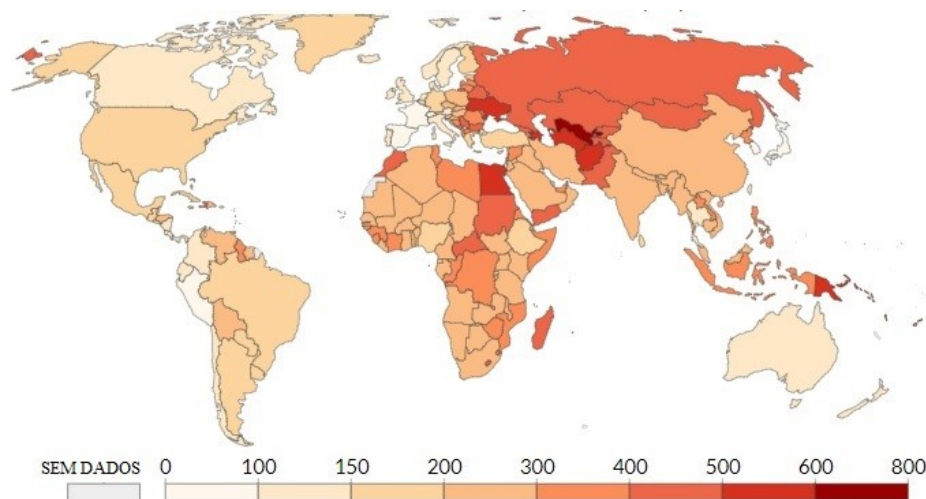
comparáveis gerando melhores análises e uso como parte de políticas públicas. Mohammadzadeh et al. (2020) atribuem essa discrepância nos valores de EIMC nos diferentes países aos mecanismos genéticos mais complexos que contribuem para o desenvolvimento da AS, que podem ser diversos em diferentes populações mundiais, posto que estudo sobre esta temática revelou que indivíduos com genótipos MMP3 6A6A (relacionado à transcrição de uma metaloproteinase envolvida na remodelação do tecido conjuntivo) apresentaram EIMC 8% maior ( $p = 0,044$ ) do que outros genótipos MMP3 combinados; indivíduos com genótipo IL6 GG (relacionado à inflamação) 11% ( $p = 0,034$ ) e os com genótipo HL CC (relacionado ao metabolismo de lipídios) 13% ( $p = 0,025$ ). Ainda, após o ajuste essas associações continuaram significativas, cada um explicando 19% da variância na EIMC (RUNDEK et al., 2002).

Além disso, é possível notar, de acordo com o quadro 2, que mesmo entre países de alta renda, temos diferentes prevalências de AS. Para corroborar esta afirmação, Sekikawa et al. (2007), por meio de estudo de base populacional, comparou os níveis de AS entre dois países de alta renda. O estudo reuniu 493 homens de 40 a 49 anos, 250 de Shiga no Japão e 243 da Pensilvânia nos EUA, de 2002 a 2005. O resultado do estudo evidenciou que os níveis de AS (avaliada por duas medidas diferentes, CAC e EIMC) eram menores nos Japoneses, apesar de níveis semelhantes de colesterol total e pressão arterial, porém com taxas significativamente mais altas de tabagismo entre os japoneses.

Quando não detectada e tratada precocemente, em seu estágio avançado a AS evolui normalmente para duas condições indesejáveis, IAM e AVC. Estima-se que em 2016, de todas as mortes globais por DCV, 85% tenham sido causadas por IAM e AVC (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Dados mais atuais evidenciam que entre 2000-2019, as mortes por IAM passaram de cerca de 2 milhões para 8,9 milhões (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Na Figura 3, é apresentada a distribuição da mortalidade por DCV em nível mundial.

Figura 3 - Número anual de mortes por doenças cardiovasculares por 100.000 pessoas em 2017.



Fonte: OUR WORLD IN DATA (2017)

Conforme o mapa da figura 3 se observa maior mortalidade no norte global, sobretudo na Rússia, onde segundo a OMS, a mortalidade por DCV alcança o percentual de 55% entre a população deste país (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Esses dados são corroborados por outro estudo realizado no norte global. Lakunchykova et al. (2020) ao comparar biomarcadores de DCV (fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B e troponina T de alta sensibilidade) em homens e mulheres de 40-69 anos, identificaram uma taxa de mortalidade por DCV na Noruega muito inferior a da Rússia, chegando a ser aproximadamente oito vezes menor na faixa etária de 35 a 69 anos, resultado muito provavelmente relacionado ao fato de o peptídeo natriurético tipo B e a troponina T de alta sensibilidade terem sido maiores entre os participantes da Rússia.

Além da Rússia, na África Subsaariana, sul global, a literatura descreve que devido o alto índice de mortalidade por outras causas como as doenças infecciosas (malária, HIV/AIDS), as DCV são frequentemente negligenciadas como uma questão de importância para a saúde (KEATES et al., 2017), fato que pode mascarar ou subestimar a real prevalência do problema no local, considerando que a OMS estima que mais de 80% das mortes por DCV ocorram em países de baixa e média renda (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

No Brasil, país de renda média, por exemplo, estima-se que as DCV sejam responsáveis por mais de um terço de todas as mortes (MALTA et al., 2020). Além disso, segundo o *ranking* das causas de morte no Brasil publicado pelo *Institute of Health Metrics and Evaluation*, que utiliza dados do *Global Burden of Disease* (GBD), o estágio avançado da AS, as DCV, ocuparam a primeira causa do total de mortes em 2019, para ambos os sexos e todas as idades (INSTITUTE OF HEALTH METRICS AND EVALUATION, 2021).

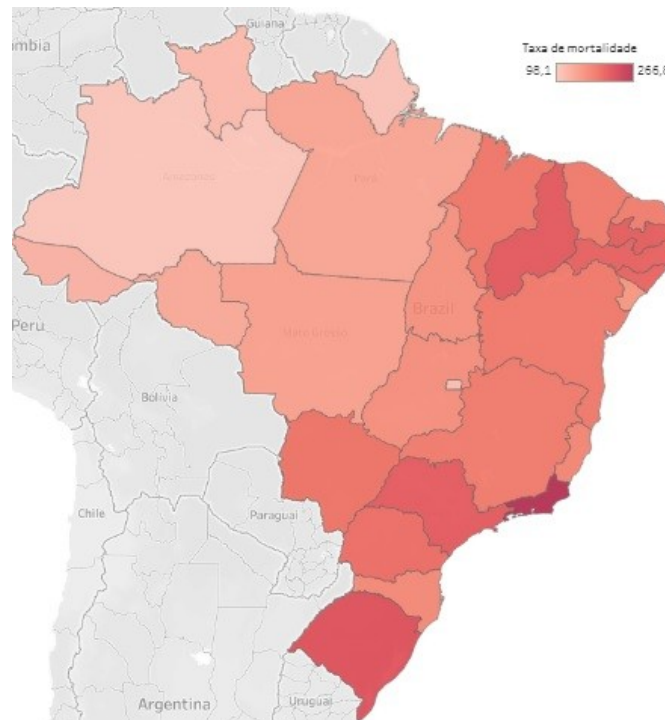
De acordo com o “Cardiômetro”, indicador do número de mortes por DCV no país, criado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), até a data de 23 de março de 2021, 89.955 pessoas perderam a vida por esta causa desde janeiro do mesmo ano. Além disso, são mais de 1.100 mortes por dia, cerca de 46 por hora e 1 morte a cada 90 segundos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2021).

Segundo Gaziano et al. (2010) a incidência persistente e ascendente de mortes por DCV entre populações de nações em desenvolvimento é motivo de extrema preocupação, tendo em vista seu impacto econômico para os países, indivíduos e os sistemas de saúde. No Brasil, os gastos com internações hospitalares por DCV entre 2010-2015 sofreram um incremento de 28%. Em 2015, os custos com a mortalidade foram estimados em quase 22 bilhões de reais e resultaram em 516.891 anos de vida perdidos nas mulheres e 807.857 nos homens (SIQUEIRA, SIQUEIRA-FILHO, LAND, 2017).

A nível local, um estudo ecológico realizado em Porto Alegre, cidade pertencente ao sul do Brasil, incluindo indivíduos de 45-64 anos, mostrou que a mortalidade por DCV entre 2000 e 2004 foi responsável por 28,5% dos óbitos totais (BASSANESI, AZAMBUJA, ACHUTTI, 2008).

A Figura 4 ilustra os óbitos devido as DCV ocorridos no Brasil no ano de 2020, sendo a maior taxa bruta de mortalidade observada no estado do Rio de Janeiro (266,8 óbitos por 100 mil habitantes). No Estado de Santa Catarina por sua vez, esta taxa correspondeu a 165,3/100 mil habitantes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2020).

Figura 4 - Óbitos por DCV estimados por Estados no Brasil em 2020.



Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2020)

Com o controle das doenças infecciosas e materno-infantis, o aumento da expectativa de vida e a crescente urbanização, a importância das DCV tende a crescer, principalmente nos países de baixa e média renda. A implementação de políticas de saúde como o estímulo a hábitos de vida saudáveis, o acesso às prevenções primária e secundária voltadas às DCV são essenciais para o controle (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Diante dos dados supracitados, não restam dúvidas de que a AS e sua evolução para DCV constitui um importante problema de saúde pública. Assim, conhecer os fatores etiológicos de sua manifestação e progressão parece ser fundamental para reduzir sua propagação e mesmo a prevenção de novos casos.

#### **2.4 Fatores associados à Aterosclerose Subclínica**

De acordo com a literatura científica, existem múltiplos fatores de risco que parecem predispor a AS, como sexo (SUN et al., 2002; TAN et al., 2009), idade avançada (SONG, 2020), pressão arterial elevada (PSATY et al., 2006; NASEH et al.,

2016), níveis glicêmicos elevados (JOHNSON et al., 2007), diabetes mellitus (KUPFER et al., 2017; WANG et al., 2018; GAN et al., 2019), colesterol elevado (ACEVEDO et al., 2012), tabagismo (McEVOY et al., 2015, KIANOUSH et al., 2017), consumo elevado de álcool (CHEVLI et al., 2020), obesidade (EICKEMBERG et al., 2019; JIN et al., 2018), sedentarismo/inatividade física (BERTONI et al., 2008, DIAZ et al., 2019; SANTOS 2020), má alimentação (consumo de ultraprocessados) (ACOSTA-NAVARRO et al., 2019), baixo nível de escolaridade (NASH et al., 2011; REDONDO-BRAVO et al., 2019) e PCR elevada (SU et al., 2019). A forma como cada uma dessas variáveis se relaciona com a EIMC encontra-se descrita a seguir:

- Sexo: Estudo observacional realizado de julho de 2006 a maio de 2007, com um total de 218 voluntários saudáveis (110 homens e 108 mulheres), de 18 a 65 anos, teve como objetivo investigar as diferenças entre homens e mulheres associadas à EIMC. A análise univariada revelou que a EIMC foi em média significativamente menor em mulheres do que em homens ( $p = 0,012$ ) (TAN et al., 2009). Os mesmos achados foram encontrados por Sun et al. (2002), em um estudo transversal em Taiwan, com 1781 pessoas assintomáticas (1131 homens e 650 mulheres) de 18-85 anos, onde os valores de EIMC mais altos também foram identificados no sexo masculino (OR 1,21; IC95% 1,00-1,47).
- Idade: De acordo com uma análise publicada por Song (2020) os valores da EIMC tendem a aumentar com o aumento da idade, reforçando a hipótese de que a aterosclerose é uma doença crônica com maior manifestação a partir da quinta e sexta décadas de vida, conforme pode ser observado no Quadro 3.



Quadro 3 – Prevalência estimada de aumento da EIMC, placa carotídea e estenose carotídea em pessoas com idade entre 30-79 anos, por faixa etária e sexo.

	Aumento da Espessura da Íntima-Média		Placa Carotídea		Estenose Carotídea	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
30-34 anos	11,7% (6,0-21,7)	6,9% (3,4-13,4)	7,5% (4,0-13,5)	4,1% (2,2-7,6)	0,5% (0,3-1,0)	0,3% (0,2-0,6)
35-39 anos	15,8% (8,3-28,1)	9,4% (4,8-17,9)	10,5% (5,7-18,3)	5,8% (3,1-10,6)	0,7% (0,4-1,2)	0,4% (0,2-0,7)
40-44 anos	21,0% (11,3-35,6)	12,9% (6,6-23,5)	14,5% (8,1-24,5)	8,2% (4,5-14,7)	0,9% (0,6-1,5)	0,6% (0,4-0,9)
45-49 anos	27,3% (15,3-43,8)	17,3% (9,1-30,2)	19,7% (11,3-31,9)	11,5% (6,3-19,9)	1,3% (0,8-1,9)	0,8% (0,5-1,1)
50-54 anos	34,7% (20,4-52,4)	22,8% (12,5-37,9)	26,1% (15,6-40,4)	15,8% (8,9-26,4)	1,7% (1,2-2,4)	1,0% (0,7-1,4)
55-59 anos	42,9% (26,6-60,8)	29,5% (16,8-46,4)	33,9% (21,1-49,5)	21,3% (12,4-34,2)	2,2% (1,7-3,0)	1,3% (1,0-1,8)
60-64 anos	51,5% (33,9-68,7)	37,1% (22,2-55,0)	42,5% (27,9-58,6)	28,1% (17,0-42,9)	3,0% (2,3-3,9)	1,8% (1,4-2,4)
65-69 anos	60,0% (42,0-75,7)	45,5% (28,7-63,4)	51,7% (35,8-67,2)	36,2% (22,8-52,1)	4,0% (3,1-5,1)	2,4% (1,9-3,1)
70-74 anos	68,0% (50,6-81,5)	54,2% (36,3-71,0)	60,8% (44,7-74,8)	45,0% (30,0-61,1)	5,3% (4,0-6,8)	3,2% (2,4-4,2)
75-79 anos	75,0% (59,1-86,2)	62,6% (44,5-77,7)	69,1% (53,9-81,1)	54,2% (38,2-69,4)	6,9% (5,2-9,3)	4,3% (3,1-5,8)
Total (30-79 anos) em 2020	32,1% (20,2-46,7)	23,2% (13,7-35,9)	25,2% (16,1-36,7)	17,1% (10,4-26,5)	1,8% (1,3-2,6)	1,2% (0,8-1,6)

(Fonte: Adaptado de: SONG et al., 2020). \*Os dados são prevalência com 95% do intervalo de confiança entre parêntesis.

- Pressão Arterial Elevada: Dados provenientes de um “Estudo Multiétnico sobre Aterosclerose (MESA)” mostraram que a pressão arterial quando elevada está associada a presença e gravidade da AS. No estudo observou-se associação entre valores aumentados da pressão arterial sistólica e a EIMC aumentada. Para homens, o coeficiente de regressão ajustado foi de 0,058 mm por 1 DP (21 mmHg, IC95% 0,045 a 0,070) e para mulheres 0,043 mm (IC95% 0,033 a 0,052) (PSATY et al., 2006). Em outro estudo realizado no Irã em 2010, observou-se que a EIMC foi maior em pacientes hipertensos do que entre participantes do grupo controle não hipertensos (NASEH et al., 2016).
- Níveis Glicêmicos Elevados: Em um estudo longitudinal com amostra birracial intitulado “*Bougalusa Heart Study*”, que analisou a história natural da aterosclerose em 336 adultos jovens, com idade média de  $32,3 \pm 3,0$  anos de uma comunidade rural de Bougalusa, que fica na Louisiana, EUA, observou-se que a progressão da EIMC esteve significativamente associada à glicemia de jejum elevada ( $p = 0,025$  nos homens; na amostra de 1995-1996 =  $81,4 \pm 9,4$  mg/dl; na amostra de 2000-2001 =  $87,6 \pm 15,6$ mg/dl) (JOHNSON et al., 2007).
- Diabetes mellitus: De acordo com uma Revisão Sistemática e Meta-Análise que avaliou a presença de AS em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1), a EIMC foi significativamente maior em pacientes com esta comorbidade em comparação com os controles sem DM1 (WANG et al., 2018). Complementarmente a este dado, estudo transversal realizado no Rio de Janeiro, Brasil, analisou dados de 45 mulheres com DM1 atendidas em um ambulatório de diabetes do “Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione”. Como resultado este estudo identificou que a resistência à insulina se constituiu importante preditora clínica para a AS no grupo avaliado (KUPFER et al., 2017). Em relação à diabetes mellitus tipo 2 (DM2), estudo prospectivo realizado na China entre 2004 e 2008, intitulado como “*China Kadoorie*”, com 160 mil participantes adultos de 30-79 anos, observou que a presença de DM2 associou-se a uma maior EIMC ( $\beta = 0,015$ ; IC95%: 0,009-0,025) (GAN et al., 2019).

- **Colesterol Elevado:** Dados provenientes do estudo transversal “*Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA)*”, realizado com população urbana de Santiago, Chile, entre 2004 e 2006, com 770 homens e 854 mulheres de idade de  $45 \pm 11$  anos, sem história pregressa de AS, mostraram que indivíduos com níveis de lipídicos séricos acima do percentil 75 apresentaram maior risco de aterosclerose. Além disso, todos os marcadores lipídicos, como colesterol total, colesterol HDL baixo, triglicerídeos, colesterol LDL e colesterol não HDL, foram significativamente correlacionados com a EIMC, apontando mais uma vez para a necessidade de diagnóstico e tratamento precoce da AS (ACEVEDO et al., 2012).
- **Tabagismo:** Dados do estudo MESA, realizado nos EUA com 6.814 participantes para avaliar os determinantes e a progressão da AS em quatro grupos étnicos de ambos os sexos (entre 45 e 84 anos), mostraram que o tabagismo corrente nas amostras esteve associado a marcadores precoces de lesão CV, dentre eles, níveis mais elevados da EIMC (McEVOY et al., 2015). No Brasil, dados provenientes do estudo “ELSA” (Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto Brasileiro), um estudo de coorte prospectivo multicêntrico envolvendo 15.105 servidores públicos com idades entre 35-74 anos de seis cidades do país (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória) evidenciou aumento importante na EIMC entre os sujeitos fumantes da amostra, mesmo sem registro prévio de DCV. Hipotetiza-se que o tabagismo favoreça o espessamento da íntima-média da carótida por promover elevação dos níveis séricos da Proteína C Reativa (PCR) (KIANOUSH et al., 2017).
- **Consumo elevado de álcool:** Estudo utilizando dados da coorte “*Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA)*”, com 906 participantes sul-asiáticos, com idade média de  $55 \pm 9$  anos, concluiu que o consumo elevado de álcool foi associado a maior EIMC. Além disso, o consumo de álcool maior de sete doses por semana foi associado a um aumento da EIMC de 0,096 mm (CHEVLI et al., 2020).

- **Obesidade:** Estudo transversal, realizado na Coreia do Sul, com amostra de 982 adultos, trabalhadores de escritórios coreanos, com idade entre 21 e 60 anos, identificou que a presença de obesidade geral e central conferiram risco significativamente maior de ter a EIMC elevada, mesmo após ajustes para idade, sexo, tabagismo, consumo de álcool, pressão arterial e histórico de comorbidades, em comparação àqueles que não eram obesos (JIN et al., 2018). Ainda em relação a obesidade abdominal, estudo transversal com dados do ELSA-Brasil, utilizando dados de 8.449 participantes de 35 a 74 anos, concluiu que a adiposidade abdominal foi associada à EIMC em ambos os sexos, com destaque para o indicador antropométrico tradicional CC (EICKEMBERG et al., 2019).
- **Sedentarismo/Inatividade física:** Dados provenientes do “*The Jackson Heart Study*” nos Estados Unidos, estudo de base populacional sobre DCV entre adultos afro-americanos (n = 3410) identificou associação entre o maior tempo assistindo TV e medidas mais elevadas da EIMC (DIAZ et al., 2019). Ainda são poucos os estudos que relacionam o efeito da inatividade física com a AS, porém, dados advindos do estudo MESA com 6482 adultos norte-americanos de idade entre 45-84 anos sem DCV prévia, mostraram que o aumento da atividade física total e a atividade física moderada, para ambos os sexos foi associado com menor EIMC (BERTONI et al., 2008). Adicionalmente, estudo prévio com a mesma amostra desta dissertação, com 670 adultos de idade entre 20-59 anos, concluiu que, passar a ser ativo (realizar atividades físicas de intensidade leve e moderada por pelo menos 30 minutos em cinco ou mais dias da semana) ou manter-se ativo esteve relacionado com menor prevalência para AS, independentemente do número de fatores de risco associados (SANTOS, 2020).
- **Má alimentação/Consumo de Ultraprocessados:** Alimentos ultraprocessados, como biscoitos recheados, salgadinhos “de pacote”, refrigerantes e macarrão “instantâneo”, são considerados formulações alimentícias nutricionalmente desbalanceados, por conterem elevado teor de gorduras trans ou saturadas, açúcares ou sódio, e, muitas vezes, simultaneamente todos esses componentes. Além disso, tendem a ser pobres em fibras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

De acordo com um estudo de base populacional realizado na França, com 105.159 participantes de 18 anos ou mais, após 5,2 anos de acompanhamento identificou-se associação entre o consumo elevado de ultraprocessados e o maior risco de DCV (SROUR et al., 2019). Esses dados são corroborados por outros estudos, como o “*Aragon Workers Health Study*”, um estudo de coorte espanhol realizado com 1876 trabalhadores de montadoras de automóveis que concluiu que uma ingestão diária aproximada de 500g de alimentos ultraprocessados esteve associada a uma prevalência duas vezes maior de AS do que o consumo de 100g por dia ou menos, independentemente da presença de outros fatores de risco CV bem definidos, como hiperlipidemia, hipertensão e obesidade (MONTERO-SALAZAR et al., 2020). Moreira et al. (2015), também enfatizam que a redução do consumo de produtos processados e ultraprocessados no Reino Unido pode resultar em reduções de 10% a até 13% no número de mortes por DCV.

- Baixo nível de escolaridade: Além dos fatores supracitados, estudos sugerem que o nível socioeconômico (definido como a combinação de escolaridade, nível de renda e ocupação) também está diretamente relacionado à AS. Dados dos estudos “*Epidemiology of Hearing Loss Study*” e “*Beaver Dam Eye Study*”, por exemplo, mostram que em longo prazo a escolaridade mais baixa pode favorecer a AS pelo aumento da EIMC (NASH et al., 2011) por ser um fator limitante para o autocuidado em saúde. Outro estudo, o PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*), que avaliou 4.025 indivíduos com idade entre 40-54 anos sem DCV prévia, concluiu que o nível de escolaridade mais baixo pode acelerar a AS, mediado principalmente pelo maior e mais frequente uso de tabaco e piores escolhas alimentares (REDONDO-BRAVO et al., 2019).
- PCR elevada: Um estudo com uma amostra transversal retirada da Coorte *Tianjin Chronic Low-grade Systemic Inflammation and Health*, realizado na China, avaliou a relação entre a PCR e a AS estratificada por diferentes estados metabólicos de glicose em uma população geral. Após ajustes para fatores de confusão (idade, sexo, IMC, tabagismo, etilismo, hipertensão, hiperlipidemia, síndrome metabólica e história familiar de doença cardiovascular, hipertensão e

diabetes) no modelo multivariado final, as OR (IC95%) para EIMC nos quartis de PCR foram: 1,0 (referência), 1,1 (0,88-1,38), 1,08 (0,86-1,66) (p tendência = 0,011) (SU et al., 2019).

Além destes fatores, estudos mais recentes ainda vêm relacionando os aumentos da EIMC com marcadores biológicos em concentrações séricas insuficientes e deficientes, a saber, a vitamina D, e também à ingestão de micronutrientes em excesso, como cálcio e fósforo, por exemplo.

## **2.5 Concentração Sérica de Vitamina D e Aterosclerose Subclínica**

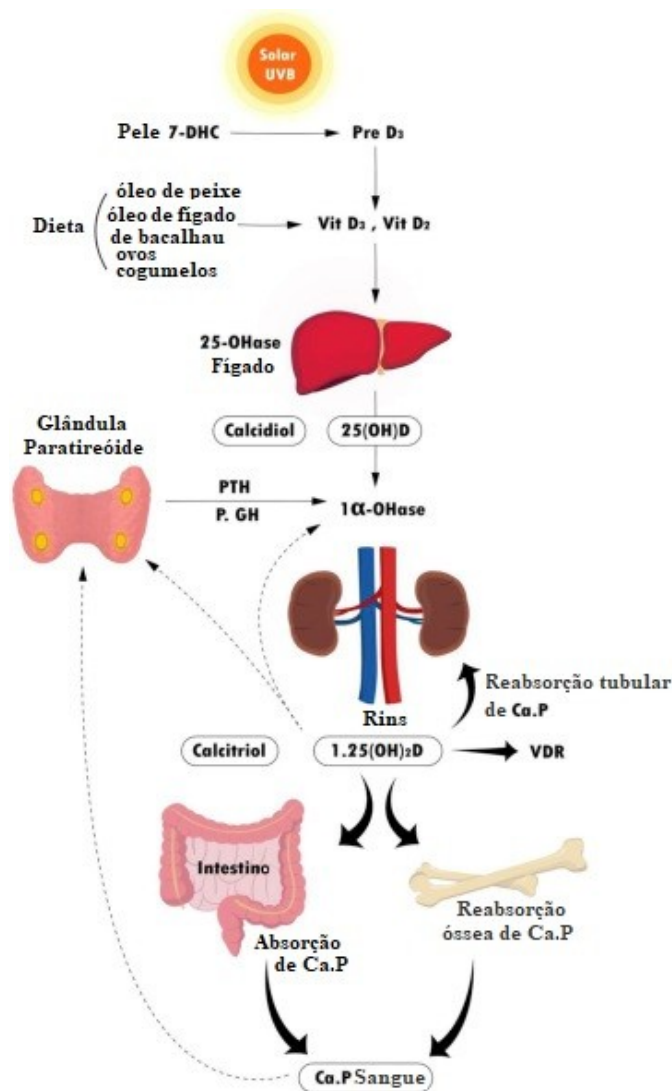
A vitamina D é um micronutriente importante e essencial para uma saúde ótima ao longo da vida. Pesquisas recentes sugerem que a vitamina D possui uma ampla gama de efeitos biológicos para além de sua função classicamente conhecida na homeostase óssea e mineral, a saber, inibição da progressão do câncer, efeitos no sistema CV, e efeitos imunomoduladores em certas doenças autoimunes (HOLICK, 2007; CHRISTAKOS et al., 2016).

Ainda em relação a seu efeito no organismo, vários fatores de risco CV (hipertensão, diabetes, obesidade, triglicerídeos elevados e microalbuminúria) têm tido sua manifestação atrelada a níveis mais baixos de vitamina D (MARTINS et al., 2007). Além disso, níveis reduzidos deste micronutriente também têm sido associados à manifestação de comprometimento cognitivo, demência, psicose e autismo (MADDOCK et al., 2017).

Em termos nutricionais, trata-se de uma vitamina lipossolúvel, presente em poucos alimentos. Suas fontes principais são peixes oleosos, como sardinhas, arenque, atum, cavala e salmão. Também está presente no óleo de fígado de bacalhau, na gema de ovos, em cogumelos shiitake e no fígado de bovinos e aves. Outra fonte, ou a principal, é a síntese dérmica após exposição da pele à radiação ultravioleta-B (UVB), respondendo por mais de 85% da vitamina D circulante no organismo (ANTONUCCI et al., 2018).

Na Figura 5 é apresentado de forma sucinta o metabolismo da vitamina D no organismo.

Figura 5 - Metabolismo e bioatividade da Vitamina D.



Fonte: Adaptado de CHANG, LEE (2019)

Na Figura 5, é possível observar os diferentes mecanismos de síntese da vitamina D no organismo humano. Uma das vias, conforme supracitado, trata-se de sua síntese a partir do 7-desidrocolesterol (7-DHC) nas células epidérmicas da pele. Após a exposição à radiação UVB o 7-DHC é convertido em pré-vitamina D3 (colecalciferol). Outro mecanismo de obtenção se dá pela dieta, onde a vitamina D encontra-se como D2 (ergocalciferol) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005). Ambas, D3 e D2, assim que sintetizadas são biologicamente inativas, necessitando de uma conversão enzimática para ativarem-se. Esse processo ocorre tanto no fígado

quanto nos rins. No fígado a 25-hidroxilase é convertida em 25(OH)D ou calcidiol, a principal forma circulante de vitamina D, que em seguida, é convertida nos rins por meio da 1-alfa-hidroxilase em sua forma mais ativa, 1,25(OH)<sub>2</sub>D ou calcitriol. Esse processo é regulado entre outros mediadores pelo hormônio da paratireoide, o paratormônio (PTH) (MISRA et al., 2008; ADAMS, HEWISON, 2010; CHANG, LEE, 2019).

O calcitriol funciona por meio de um receptor de vitamina D (VDR) que tem como papel biológico mais importante promover a diferenciação dos enterócitos e a absorção intestinal de cálcio, facilitando a homeostase deste último. No momento da hipocalcemia, o nível plasmático de cálcio ionizado cai, o que é detectado pelos receptores de cálcio da glândula paratireoide. O PTH é secretado pela glândula paratireoide, que estimula a 1-alfa-hidroxilação nos rins a produzir mais calcitriol a partir do calcidiol circulante. A elevação do calcitriol aumenta o transporte de cálcio dentro dos intestinos, ossos e rins e regula ainda a atividade dos osteoblastos e osteoclastos. À medida que o cálcio plasmático volta ao normal, a secreção adicional de PTH diminui. Esta alça fisiológica da vitamina D e homeostase do cálcio demonstra que o calcidiol circulante é essencial para manter a síntese de calcitriol. No entanto, a deficiência de vitamina D pode resultar em circulação inadequada de calcidiol, o que diminui a síntese de calcitriol e a absorção de cálcio (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005; CHANG, LEE, 2019).

Na prática clínica, a quantificação da concentração sérica de vitamina D é realizada por meio da dosagem da 25(OH)D, que embora não seja a forma mais ativa da vitamina, representa sua forma circulante e presente em maior quantidade, com meia vida de cerca de duas semanas (MARQUES et al., 2010; PREMAOR, FURLANETTO, 2006). A diretriz clínica internacional da *Endocrine Society* institui que em adultos quando igual ou menor de 20 ng/mL que a concentração sérica de 25(OH)D seja definida como deficiente; a insuficiência, de 21 a 29 ng/mL e a suficiência quando os valores são iguais ou superiores a 30 e até 100 ng/mL (HOLICK et al., 2011). Destaca-se que para a conversão da concentração de 25(OH)D de ng/mL para nmol/L, utiliza-se o fator de multiplicação 2,5 (MAEDA et al., 2014).



Em todo o mundo, diversos países relatam prevalências significativas de baixo status de vitamina D (AMREIN et al., 2020). Cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo têm deficiência de vitamina D, enquanto 50% da população tem insuficiência desta vitamina (HOLICK, CHEN, 2008). Dados mais recentes de uma metanálise de 195 estudos realizada com objetivo de relatar os padrões mundiais dos níveis de vitamina D constatou que 88,1% das amostras apresentaram valores médios abaixo de 30ng/ml e 37,3% abaixo de 20 ng/ml (HILGER et al., 2014). Nos Estados Unidos, por exemplo, estima-se que cerca de 35% dos adultos tenham algum nível de deficiência de vitamina D, prevalência esta que pode se mostrar acima de 80% em regiões do mundo como Paquistão, Índia e Bangladesh (SIZAR et al., 2021).

A prevalência da deficiência grave desta vitamina é definida por valores de 25(OH)D < 12 ng/ml (ou 30 nmol/l) e é estimada em 5,9% nos EUA (SCHLEICHER et al., 2016), 7,4% no Canadá (SARAFIN, 2015) e 13% na Europa (CASHMAN et al., 2016). Estes dados variam de modo geral entre as diferentes faixas etárias, sendo mais altos na infância e em idosos (CASHMAN, 2020), e em indivíduos não brancos (CASHMAN et al., 2016; CASHMAN, 2020). No Brasil, a prevalência de deficiência de vitamina D é superior a 50%, resultado este visto também em outros países como Dinamarca e Alemanha (JORGE et al., 2018).

De acordo com estudos prévios na literatura, a gravidade com esse cenário não é apenas a deficiência de vitamina D em si, mas a sua relação com uma série de doenças, incluindo as DCV (HOLICK, 2004; WANG et al., 2008; SOUBERBIELLE et al., 2010). Além de ter influência sobre as células endoteliais ou do músculo liso, a vitamina D está envolvida na modulação imunológica e inflamatória, contribuindo para um desequilíbrio da homeostase vascular, reduzindo a complacência arterial, contribuindo desse modo para o desenvolvimento ou progressão da aterosclerose (TARCIN et al., 2009). Especificamente em relação à associação entre a vitamina D deficiente e a EIMC aumentada, os resultados de estudos já publicados de modo geral ainda são inconsistentes.

Por exemplo, em uma metanálise de 21 estudos (maioria transversais e caso-controles) de 2006 a 2016 conduzida por Lupoli et al. (2017) para avaliar o impacto da deficiência de vitamina D sobre a EIMC (3.777 pacientes e 4.792 controles), foi

identificada que tanto a deficiência quanto a insuficiência desta vitamina se mostraram significativamente associadas à AS.

Säidifard et al. (2020), em metanálise publicada no período mais recente também identificaram uma correlação inversa e significativa entre a vitamina D sérica e a EIMC (coeficiente de correlação z de Fisher = - 0,41, IC95% -0,63 a -0,19,  $p < 0,001$ ) após a análise de 17 coeficientes de relação (17 estudos observacionais).

Apesar dessas evidências, efeito nulo foi relatado por estudo transversal, o “*pSoBid*”, realizado com participantes de Glasgow, na Escócia, vivendo em extremos do espectro socioeconômico (N = 625 participantes com idades compreendidas entre os 35-64 anos). Segundo os autores deste estudo, no grupo de espectro socioeconômico mais favorecido, 15% dos entrevistados possuíam deficiência de 25(OH)D, contra 30,8% no grupo mais carente. Apesar dessas diferenças, o estudo concluiu não existir associação entre a 25(OH)D e a EIMC elevada e a presença de placas, apesar da forte evidência de a 25(OH)D associar-se a privação socioeconômica (KNOX et al., 2012).

Frente ao exposto, em sua maioria, as conclusões mostram-se consistentes em afirmar que níveis circulantes baixos de vitamina D favorecem e/ou associam-se à valores mais altos da EIMC.

No Quadro 4 são apresentados os resultados dos estudos pontuais identificados até abril de 2021 que avaliaram a relação entre a deficiência de vitamina D e a AS determinada pela EIMC.

Quadro 4. Quadro resumo do estado da arte entre a deficiência de vitamina D e a EIMC em amostras de adultos (estudos publicados entre 2009-2020)

Autor (ano)	País/ cidade	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Faixa etária e sexo	Mensuração da concentração de vitamina D	Mensuração da EIMC	Variáveis de ajuste	Resultado final do estudo
<b>ESTUDOS DE BASE POPULACIONAL</b>								
KAMYCHEVA et al, 2013	Tronso / Noruega	Coorte	4.194	Homens e mulheres. 55-74 anos	A Vitamina D foi dividida em: < 12 ng/ml; 12-19 ng/ml; 20-29 ng/ml; 30-40 ng/ml; e > 40 ng/ml	A EIMC foi dividida em quartis: Q1: <0,76 mm Q2: 0,76mm-0,87mm Q3: 0,88-1,00mm Q4: >1,0mm	Idade, IMC, pressão arterial sistólica, colesterol total, tabagismo e estação do ano da coleta da amostra de vitamina D	Um aumento de um DP na 25(OH)D esteve independentemente associado com uma odds aumentada de estar no quartil mais alto de EIMC em homens (OR 1,30, IC95% 1,12, 1,51)
<b>ESTUDOS NÃO BASE POPULACIONAL</b>								
REIS et al, 2009	EUA/ Califórnia	Transversal	654	Homens e Mulheres. 55-96 anos	A vitamina D variou de 10-50 ng/ml e na análise de associação foi avaliada como variável contínua (média em quintis 25(OH)D): Q1: <32 ng/ml Q2: 32-37,9 ng/ml Q3: 38-43 ng/ml Q4:43,1-49 ng/ml Q5: > 49 ng/ml	Realizado US de ambas carótidas comuns e internas (direita e esquerda). Não há informações sobre medidas	Idade, sexo, tabagismo, consumo de álcool, proporção cintura-quadril, exercício, diabetes, hipertensão e quando (ocasião) a coleta de sangue foi realizada	Houve associação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e a EIMC interna (p tendência 0,022) e não houve associação com a EIMC comum (p tendência 0,834)

continua

Autor (ano)	País/ cidade	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Faixa etária e sexo	Mensuração da concentração s de vitamina D	Mensuração da EIMC	Variáveis de ajuste	Resultado final do estudo
CARRELLI et al, 2011	EUA / Manhattan	Coorte	203	Homens e mulheres de 50-93 anos	25 (OH) D <20 ng/ml foi considerado deficiência; 20-30 ng/ml foi considerado insuficiência	EIMC acima de 0,9 mm foi considerada anormal	Idade, sexo, tabagismo, IMC, depuração de creatinina, LDL, HDL, hipertensão, diabetes, história de doença cardíaca, uso de álcool e função renal	Naqueles com placa carotídea, a 25(OH)D foi inversamente relacionada à EIMC ( $\beta = -0,01$ por aumento de 10 ng / ml; $p = 0,05$ )
DELESKOG et al, 2013	Finlândia / Suíça, Países Baixos, França e Itália	Coorte	3.430	Homens e Mulheres de 54-80	25(OH)D em deficiente <10 ng/ml; insuficiente 10-30 ng/ml; suficiente >30 ng/ml	Utilizou a média da espessura da íntima média máxima das artérias carótidas comuns (EIMC média e EIMC máxima). Não especificou o ponto de corte adotado	Idade, sexo, latitude, quadril, alto nível de atividade física, tabagismo, taxa de filtração glomerular, diabetes mellitus, tratamento com estatinas	Não encontrou relação independente e consistente entre os níveis de 25(OH)D e as medidas de EIMC

continua

Autor (ano)	País/ cidade	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Faixa etária e sexo	Mensuração da concentração de vitamina D	Mensuração da EIMC	Variáveis de ajuste	Resultado final do estudo
CARNEVALE et al, 2014	Foggia/ Itália	Transversal	168	Homens e mulheres de 64,05 ± 11,57 anos	A 25(OH)D média variou de 13,20±8,60 ng/ml. A mediana da 25(OH)D foi distribuída de acordo com os tercis da EIMC: O 1º tercil da EIMC de 0,72 mm: 11,30 ng/ml; 2º tercil da EIMC de 0,90mm: 12,15 ng/ml; 3º tercil da EIMC de 1,20 mm: 10,00 ng/ml	O limite superior da EIMC foi definido em 0,9 mm e placa carotídea foi definida como espessamento focal de 1,5 mm. A EIMC foi dividida em tercis:  1º tercil 0,72mm 2º tercil 0,90mm 3º tercil 1,20mm	Idade, IMC, TFG, diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo, uso oral de hipoglicemiantes ou insulina, anti-hipertensivos, estatinas, 25(OH)D ou PTH ou a razão de PTH/ 25OHD	A EIMC não se mostrou associada a 25(OH)D
CHOI et al, 2016	Coreia do Sul	Transversal	71	Homens e mulheres. 55,0 ± 9,1 anos	Deficiência foi definida como 25(OH)D <20ng/ml. Os autores dividiram em deficiência e não deficiência	EIMC acima de 0,9 mm foi considerada elevada	Modelo 1: idade e sexo Modelo 2: tabagismo, consumo de álcool, IMC, taxa de filtração glomerular, variação sazonal dos níveis de vitamina D Modelo 3: história prévia de diabetes, hipertensão e dislipidemia	Não houve associação com os valores da EIMC. A deficiência de vitamina D associou-se com a presença de placas (OR ajustado: 9,25 IC 95%: 1,52–56,3; p = 0,016).

continua

Autor (ano)	País/ cidade	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Faixa etária e sexo	Mensuração da concentração de vitamina D	Mensuração da EIMC	Variáveis de ajuste	Resultado final do estudo
KANG et al, 2016	Gyeonggi /Coreia do Sul	Transversal	1.504	Homens e Mulheres de 40-88 anos	A 25(OH) foi dividida em tercís: Q1: 20 ng/ml Q2: 21-29 ng/ml Q3: 30 ng/ml	A EIMC foi dividida em tercís para homens e mulheres. Homens: Q1: 0,75 ± 0,01 mm Q2: 0,76 ± 0,01 mm Q3: 0,74 ± 0,01 mm Mulheres: Q1: 0,70 ± 0,01 mm Q2: 0,69 ± 0,01 mm Q3: 0,70 ± 0,02 mm	Idade, pressão sistólica e diastólica, glicemia de jejum, colesterol total, LDL, HDL, triglicérides, velocidade de onda de pulso tornozelo-braquial, EIMC	Não houve associação entre a 25(OH)D e a EIMC
CHAUDURI et al, 2017	Hyderabad / Índia	Transversal	300	Homens e mulheres. 35 - 64 anos	25(OH)D ≤20 ng/ml foi considerado deficiência e >20 ng/ml como normal	EIMC ≤0,7 mm foi considerado normal e ≥0,8 mm foi considerado elevado	Os autores não mencionam no artigo terem realizado ajuste para fatores de confusão.	Após análise multivariada a deficiência de 25(OH)D associou-se independentemente a EIMC elevada (OR: 2,14; IC 95%: 1,29-3,55)
SHOJAEIFARD et al, 2018	Iran, Theran	Transversal	341	Homens e mulheres de 32-85 anos	A deficiência de vitamina D foi definida como <20 ng/ml	A EIMC foi medida nas carótidas comuns direita e esquerda. Os resultados foram	Os autores não mencionam no artigo terem realizado ajuste para fatores de confusão	A deficiência de vitamina D levou a um aumento da EIMC. A taxa de prevalência de deficiência de

continua

Autor (ano)	País/ cidade	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Faixa etária e sexo	Mensuração da concentração de vitamina D	Mensuração da EIMC	Variáveis de ajuste	Resultado final do estudo
						apresentados como média $\pm$ desvio padrão para as variáveis quantitativas com distribuição normal. Não foi especificado o ponto de corte da EIMC adotado.		vitamina D foi maior no grupo com alteração da EIMC (88,6%, $p=0,039$ )
AYDIN et al, 2019	Esmirna / Turquia	Caso-controle	52 pacientes com deficiência de vitamina D e 82 pacientes do grupo controle	Homens e Mulheres. Grupo com deficiência de vitamina D: $54,28 \pm 8,77$ anos. Grupo controle: $56,40 \pm 7,90$ anos	Deficiência foi definida como $25(OH) < 20$ ng/ml. No grupo com deficiência, a vitamina D variou $11 \pm 2,4$ ng/mL e no grupo controle $53 \pm 4,2$ ng/mL	Na análise qui-quadrado as medidas de EIMC foram divididas entre $< 1$ mm e $\geq 1$ mm	Os autores não mencionam no artigo terem realizado ajuste para fatores de confusão	A EIMC teve valores maiores nos pacientes com deficiência de vitamina D do que no grupo controle ( $0,75 \pm 0,17$ mm para $0,70 \pm 0,22$ mm para a carótida esquerda e $0,75 \pm 0,14$ mm para $0,67 \pm 0,19$ mm para a carótida direita, $p < 0,05$ )
MOHAMMADZADEH et al, 2020	Iran, Zanjan	Transversal	100	Homens e mulheres de 20-50 anos	A deficiência de vitamina D foi definida como $< 20$ ng/ml, insuficiência definida como 20-32 ng/ml, e níveis ótimos $> 40$ ng/ml	A EIMC normal foi considerada $< 0,75$ mm. O estudo considerou AS, uma EIMC $\geq 0,75$ mm	Idade, glicemia de jejum, IMC, colesterol	A EIMC teve maiores valores no grupo com deficiência severa de vitamina D comparado com os indivíduos com insuficiência e

continua

Autor (ano)	País/ cidade	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Faixa etária e sexo	Mensuração da concentração de vitamina D	Mensuração da EIMC	Variáveis de ajuste	Resultado final do estudo
								níveis normais de vitamina D (ANOVA P<0,001). A prevalência ajustada por idade de hipovitaminose D foi maior nos homens do que nas mulheres (12,30 ± 9,60 versus 19,70 ± 16,95, P < 0,001). Houve uma correlação negativa entre a EIMC e a vitamina D (r=-0,539, p<0,001)

Fonte: Autora desta dissertação (2021)



Em todos os estudos foram realizados US de carótidas. No estudo original de Deleskog et al. (2013), as medidas de 25(OH) foram expressas em nmol/l, sugerindo sua conversão para ng/ml dividindo-se os valores por 2,5, para fins de comparabilidade. A mesma conversão foi realizada no estudo de Kamycheva et al. (2013). Por mais que alguns estudos tenham incluído idosos em suas amostras, a decisão de mantê-los neste referencial foi por serem de base populacional (KAMYCHEVA et al., 2013) ou abrangerem o mínimo de cinco anos dentro da faixa etária de interesse (REIS et al., 2009; CARRELLI et al., 2011; KAMYCHEVA et al., 2013; CARNEVALE et al., 2014). No estudo de CHAUDURI et al. (2017), a EIMC foi utilizada em cm, porém, para melhor comparabilidade, a medida foi convertida para mm. Foram excluídos estudos realizados com pacientes pertencentes apenas a um único sexo (masculino ou feminino) ou pertencentes a grupos específicos como: HIV, DM2, HAS, doença renal, grupos religiosos (Amish) e quilombolas. A motivação para isso se deve ao fato de tais estudos não serem de base-populacional e incluírem amostras de pacientes de centros de saúde e hospitais.

## **2.6 Produto Cálcio-Fósforo Dietético e Aterosclerose Subclínica**

### **2.6.1 Cálcio**

Além das funções supracitadas, outra ação clássica da vitamina D é a regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo por meio do controle dos processos de absorção intestinal e reabsorção renal desses micronutrientes, mantendo-os em concentrações plasmáticas suficientes para assegurar a adequada mineralização e o crescimento ósseo em crianças e adolescentes, e a saúde óssea global em todas as etapas da vida (CASTRO, 2011). Cerca de 99% do cálcio corporal total é encontrado como hidroxapatita de cálcio, em ossos e dentes, sendo reservatório e fonte para as necessidades metabólicas. O restante encontra-se no sistema circulatório, fluido extracelular, músculo e outros tecidos (INSTITUTE OF MEDICINE, 2011). Segundo Reid, Bristow e Bolland (2015), a concentração de cálcio extracelular afeta diretamente a membrana celular e, portanto, tem impacto significativo sobre a função do sistema

nervoso e cardíaco, visto que o cálcio serve como um mensageiro para a contração dos músculos, incluindo o miocárdio.

Os níveis séricos de cálcio devem ser mantidos dentro de uma estreita faixa de variação, que vai de 8,5 a 10,5 mg/dl (4,3 a 5,3 mEq/l ou 2,2 a 2,7 mmol/l) em adultos, sendo que os valores normais e os intervalos de referência podem variar entre os laboratórios em até 0,5 mg/dl (GOLDSTEIN et al., 1990). Qualquer tendência à queda (hipocalcemia) é imediatamente percebida pela paratireoide, que induz a liberação do PTH, o qual desencadeia uma cascata de reações com o objetivo de elevar a calcemia seja pela mobilização do cálcio ósseo ou pela captação do cálcio urinário (HOLICK, 1995; PIZAURO, 2002; MOREIRA, DUARTE e FARIAS, 2004). Já na hipercalcemia a reabsorção óssea é aumentada, podendo ainda estar associada a absorção gastrointestinal aumentada ou a excreção renal diminuída. O hiperparatireoidismo primário e a malignidade são responsáveis por mais de 90% dos casos de hipercalcemia (CARROLL, SCHADE, 2003).

### **2.6.2 Fósforo**

O fósforo é mais amplamente distribuído do que o cálcio e também desempenha uma variedade de funções biológicas no organismo humano. 85% apresenta-se como hidroxapatita e 15% é distribuído entre locais extra esqueléticos como fosfoproteínas, fosfolípidios e ácidos nucleicos (BRUDER, GUISE, MUNDY, 2001; SHAKER, DEFTOS, 2018).

Em termos fisiológicos o fósforo também é absorvido no intestino (60-80%), principalmente por transporte passivo, porém o transporte ativo também ocorre sendo estimulado pela vitamina D. O rim tem papel predominante em controlar os níveis de fósforo no plasma. Aproximadamente 80-95% do fósforo filtrado é reabsorvido no rim por transportadores de sódio/fosfato que são regulados pelo PTH e o fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23) (LEVI et al., 2019), sendo que este último controla o equilíbrio do fósforo modulando sua excreção urinária e, também, sua absorção intestinal (PRIÉ, FRIEDLANDER, 2010).

A concentração sérica normal do fósforo é 3,4 a 4,5 mg/dl (1,12 a 1,45 mmol/l), podendo variar de acordo com o consumo pela dieta e a idade (é mais alto em crianças do que em adultos). Além disso, há uma variação diurna, que atinge seu nível mais baixo entre 8 e 11 horas da manhã (BANSAL, 1990).

### **2.6.3 Produto Cálcio-Fósforo**

Indo de encontro à importância destes elementos para o nosso organismo, há evidências de que o fósforo e o cálcio sérico de forma isolada possam ter relevância clínica sobre a saúde CV.

Existem alguns mecanismos fisiológicos que podem explicar a associação dos níveis de fósforo sérico ao maior risco CV. Primeiro, sabe-se que altos níveis de fósforo inibem a síntese de vitamina D (PORTALE et al, 1986; PORTALE, HALLORAN, MORRIS, 1989), e baixos níveis de vitamina D estão associados com maior risco de DCV (WANG et al, 2008; KILKKINEN et al, 2009). Além disso, seus níveis séricos elevados aumentam a propensão de deposição mineral nas células do músculo liso vascular in vitro (JONO et al., 2000). Por último, o acréscimo sérico do fósforo também aumenta os níveis circulantes de PTH (SILVERBERG et al., 1986), os quais podem ser pró-inflamatórios, pois há relatos de que o PTH induz a produção de IL-6 (interleucina 6) via reabsorção óssea (GREY et al., 1999) ou por aumento da síntese hepática (MITNICK et al., 2001), promovendo assim o aumento do risco de DCV (DHINGRA et al., 2007).

Em relação ao cálcio, seus níveis séricos elevados, estão diretamente relacionados a deposição nos tecidos vasculares, resultando em calcificação (SHIN et al, 2012; KWAK et al., 2014). Além disso, a elevação de seus níveis séricos, pode aumentar a pressão sanguínea (NILSSON et al., 2001; JORDE et al., 1999; CHARUMATHI, SHANKAR, 2011), uma explicação plausível para o aumento do influxo do cálcio no músculo liso vascular, que leva ao aumento do tônus muscular com um conseqüente aumento da resistência vascular periférica, aumentando a pressão arterial (MARONE, BERETTA-PICCOLI, WEIDMANN, 1981; SIMONETTI, MOHAUPT, 2007).

Estudo transversal prévio, único de nosso conhecimento até o momento, que utilizou frações séricas do produto cálcio-fósforo relacionando-o diretamente com a EIMC (> 0,9 mm foi considerada alterada), e realizado nos EUA com 203 indivíduos (50 a 93 anos) pertencentes a coorte multiétnica *The Northern Manhattan Study* - NOMAS, revelou após o ajuste para fatores de risco CV (idade, sexo, tabagismo, IMC, depuração de creatinina, níveis de lipídios, hipertensão, diabetes mellitus, história de doença cardíaca e uso de álcool), associação entre o número de placas carotídeas e os níveis séricos de fósforo ( $\beta = 0,39$  por 1 mg/dl de aumento;  $p = 0,02$ ) e com o produto cálcio-fósforo sérico ( $\beta = 0,36$  por 10 unidades de aumento;  $p = 0,03$ ). Para a EIMC, por sua vez, apesar de aumentos de 10 unidades do produto cálcio-fósforo associarem-se a aumentos de 0,013 mm na espessura deste desfecho, os resultados não foram estatisticamente significativos ( $p = 0,16$ ). Mesmo assim, os autores concluíram que o produto cálcio-fósforo associou-se com uma maior carga de AS, por incluírem placas em seu diagnóstico (CARRELLI et al., 2011).

Devido não terem sido encontrados estudos que avaliaram o produto cálcio-fósforo dietético com a EIMC ou com DCV, esta seção da dissertação teve como base de referencial teórico a literatura descrita no Quadro 5, que mostra que o cálcio e o fósforo séricos quando em quantidades elevadas, e de forma independente, podem atuar como preditores de aumento do risco CV. Além disso, esta dissertação apresenta um grau de ineditismo ao adotar a construção do produto cálcio-fósforo usando dados dietéticos ao invés de valores séricos, decisão esta que exigirá a necessidade de adaptação da fórmula original proposta por Eknoyan, Levin e Levin (2003), de  $\text{mg}^2/\text{dl}^2$  para  $\text{mg}^2$ . Ressalta-se que por mais que esta seja uma maneira inovadora de construir o produto, a concentração sérica é um reflexo da quantidade ingerida destes micronutrientes. Destaca-se, que de acordo com o Requerimento Médio Estimado, do inglês *Estimated Average Requirement (EAR)*, a ingestão média diária de cálcio por um indivíduo ou grupo deve ser de pelo menos 800 mg/dia por homens de 19 a 70 anos, de 800 mg/dia por mulheres de 19 a 50 anos e de 1000 mg/dia por mulheres de 51 anos ou mais. Para o fósforo, a EAR está estabelecida em 580 mg/dia para homens e mulheres (INSTITUTE OF MEDICINE, 2006; INSTITUTE OF MEDICINE, 2011). Dada a ausência de estudos que pré-estabeçam um ponto de corte validado dos valores de

cálcio e fósforo que cursam com o aumento da EIMC indicativo de AS, no presente estudo, nas análises de associação, considerar-se-á como categoria de risco o tercil superior de ingestão do produto cálcio-fósforo dietético.

Quadro 5. Estudos publicados entre 1997 e 2015 que avaliaram o cálcio e o fósforo séricos de forma independente como preditores de aumento do risco cardiovascular.

Autor (ano)	País/ cidade	Delineamento do estudo	Tamanho da amostra	Faixa etária e sexo	Resultados encontrados
<b>CÁLCIO SÉRICO</b>					
LIND et al, 1997	Suécia/ Uppsala	Coorte	2.183	50 anos. Homens	Após seguimento de 18 anos, o cálcio sérico mostrou-se fator de risco independente para o IAM (OR 2,33, IC 95% 1,21-4,51, P=0,01). Os níveis de cálcio sérico foram mais elevados no início do estudo nos indivíduos que sofreram IAM quando comparados com o restante da coorte (2,37mmol/l ± 0,09 DP versus 2,35mmol/l ± 0,09 DP, p<0,03)
JORDE et al, 1999	Noruega/ Tronso	Coorte de base populacional	12.865 homens e 14.293 mulheres	25 a 97 anos. Homens e mulheres	Homens e mulheres com história de IAM apresentaram níveis mais elevados de cálcio sérico, mesmo que dentro da faixa normal, em comparação aos participantes sem IAM. Após ajuste para a idade, a diferença permaneceu significativa (P<0,0001) somente para homens, mas não para as mulheres
CHOWDHURY et al, 2015	Bangladesh/ Daca	Caso-controle	50 indivíduos diagnosticados com IAM e 50 indivíduos sem IAM	Grupo com a doença: 53,30 ± 6,74 anos e o grupo sem a doença: 51,86 ± 7,30 anos. Homens e Mulheres	O nível de cálcio sérico foi significativamente maior (p=0,001) nos casos (2,61 ± 0,15 mmol/l) quando comparado com os controles (2,13 ± 0,15 mmol/l). Além disso, houve correlação positiva significativa com o IAM (rho = 0,585, p = 0,001). Os autores concluíram que o cálcio sérico aumentado foi associado ao IAM

continua

FÓSFORO SÉRICO					
RUAN et al, 2010	EUA/ Louisiana	Transversal, com dados do estudo de base populacional <i>Bogalusa Heart Study</i>	856 participantes brancos e 354 negros	24 a 44 anos. Homens e mulheres	Nas análises de regressão multivariada, a EIMC esteve significativamente associada com o fósforo sérico ( $\beta = 0,028$ , $p < 0,001$ ). Neste estudo o fósforo sérico esteve próximo ao limite superior e foi positivamente relacionado à AS
DHINGRA et al, 2007*	EUA/ Massachusetts	Coorte de Base populacional <i>Framingham Offspring Study</i>	3.368	Idade média de 44 anos. Homens e mulheres	Após o ajuste, houve um aumento significativo no risco de DCV conforme o aumento dos níveis de fósforo sérico. O produto cálcio/fósforo sérico também esteve positivamente relacionado ao risco de DCV (RR= 1,12 de aumento por incremento de 1 DP; IC 95% 1,02-1,24, $p=0,02$ )
KIM et al, 2020	Coréia do Sul/Seul	Transversal	353	55 a 66 anos. Mulheres	A EIMC foi significativamente correlacionada com os níveis séricos de fósforo ( $\beta = 0,273$ , $p=0,022$ ) em mulheres assintomáticas na menopausa e foi detectado aumento da EIMC (1,5mm) mesmo com o fósforo sérico dentro da normalidade (2,8-4,5 mg/dl). O estudo sugere que se suspeite de DCV por níveis séricos de fósforo superiores a 3,7mg/dl em mulheres na pós-menopausa assintomáticas

Fonte: Autora desta dissertação (2021)

\* Justifica-se que este estudo não foi considerado como referência direta de comparação com o nosso estudo, por avaliar diretamente como desfecho as DCV e não a EIMC, assim conforme feito com o estudo de Carelli et al (2011).

Ressalta-se que além dos estudos apresentados no quadro acima, outros estudos também já avaliaram esta relação mensurada pela CAC (SHIN et al, 2012, KWAK et al, 2014, GRØNHØJ et al, 2016) mas não pela EIMC, evidenciando também uma associação significativa.

#### **2.6.4 Ingestão Alimentar e Suplementação de Cálcio e Fósforo**

Em relação aos possíveis efeitos deletérios destes micronutrientes em excesso para o organismo, estudo de coorte prospectivo envolvendo 9.686 adultos de 20 a 80 anos saudáveis, do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) com o objetivo investigar a ingestão de fósforo e as causas de mortalidade geral e CV, identificou após 14,7 anos de acompanhamento, que a maioria dos indivíduos (83,4%) ingeria em média 700 mg/dia (ingestão dietética recomendada) deste mineral, e que 35,1% ingeriam duas vezes o valor recomendado. Após o ajuste para dados demográficos, fatores de risco CV, função renal e ingestão de energia, uma ingestão de fósforo > 1400 mg/dia foi associada a maior mortalidade por todas as causas ( $p = 0,003$ ). Em análises que usaram a densidade de fósforo como exposição, quantidades > 0,35 mg/kcal associaram-se com um maior risco de mortalidade CV ( $p = 0,01$ ) (CHANG et al., 2014).

Nesta mesma perspectiva, Itkonen et al. (2013), por meio de estudo transversal, chamam a atenção, que a alta ingestão de fósforo, especialmente a sua ingestão como “aditivo alimentar” em carne processada, salsichas, queijos processados e bebidas a base de cola, entre outros, deve ser levada em consideração como potencial fonte de risco CV, não só em pacientes com doença renal, mas também na população em geral. Este estudo finlandês reuniu 546 indivíduos de 37-47 anos, de ambos os sexos, e realizou associações entre a ingestão de fósforo total, a ingestão de fósforo advindo de aditivos alimentares e a EIMC por meio de análise de covariância em quintis (para a ingestão total de fósforo) e sextis (para o fósforo advindo de aditivos alimentares) usando sexo, idade, proporção de LDL/HDL, tabagismo e classes de ultrassonografistas como covariáveis. A ingestão média total de fósforo identificada nesta amostra foi de 1617 mg/dia  $\pm$  428, a ingestão média de fósforo advindo de aditivos alimentares, a qual foi determinada por meio de pontuação (score) decorrente de um cálculo baseado em dados de frequência alimentar por um mês foi de 3,2  $\pm$  1,4, e a EIMC



média foi de  $0,55 \text{ mm} \pm 0,069$ . Observou-se ainda tendência linear positiva e significativa entre a ingestão de fósforo advindo de aditivos alimentares e a EIMC, resultado que fortalece a hipótese de que a alta ingestão deste micronutriente pode estar associada ao aumento da EIMC em uma população saudável.

Em relação à ingestão elevada de cálcio as evidências se contrapõem. De acordo com Seely (1991) há evidências de que o seu alto consumo possa levar à hipercalcemia e calcificação vascular, aumentando o risco CV. De acordo com o artigo, a propriedade do cálcio que pode tornar a ingestão excessiva um perigo para a saúde é provavelmente a sua tendência de precipitar-se nos tecidos moles. Seu depósito na aorta, por exemplo, representa um sério risco, visto que os depósitos tendem a enrijecer os tecidos ao redor e a elasticidade desta artéria é um requisito vital.

Em contrapartida, estudo de coorte prospectivo realizado com 1.278 indivíduos de 36-83 anos provenientes do *Framingham Offspring Study*, que preencheram questionários de frequência alimentar entre 1998 e 2001 e submeteram-se a tomografias computadorizadas em 2002-2005 para realizar a medida da CAC, não encontrou relação entre a ingestão de cálcio pela dieta, e a AS, refutando a hipótese de que a ingestão deste micronutriente aumentaria a calcificação da artéria coronária (SAMELSON et al., 2012). Ainda em relação à contradição do cálcio dietético, estudo com 23.336 participantes de uma coorte de base populacional formada por homens suecos de 45-79 anos, após 10 anos de acompanhamento, observou associações inversas entre a ingestão de cálcio ajustada por energia e o risco de mortalidade por DCV. Além disso, aqueles no tercil superior tiveram 25% (IC95%: 0,63,0,88;  $p < 0,001$ ) menos risco de mortalidade por todas as causas. A ingestão média de cálcio na dieta foi de 990 mg/dia no tercil mais baixo e de 1953 mg/dia no tercil mais alto (KALUZA et al., 2010).

Por mais que não seja o objetivo desta dissertação avaliar ou indicar a suplementação dietética, julgou-se importante apresentar as evidências existentes na literatura a fim de expor o possível efeito danoso na prática do excesso destes micronutrientes para o organismo. Pautamo-nos nos achados de Thongprayoon et al. (2019) para esta afirmação e explanação. Segundo estes autores, após realizar um estudo com 14.772 pacientes com e sem doença renal na admissão hospitalar, foi registrada uma probabilidade 2,5 vezes maior de mortalidade quando os níveis séricos do produto cálcio-fósforo na admissão eram  $\geq 45 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ . 2.787 tinham como diagnóstico principal na admissão hospitalar causa CV e 4.590 faziam

suplementação com cálcio antes da internação, e além disso, foi identificado que 31,07% da amostra fazia uso de cálcio via oral, e esta pode ser considerada uma evidência do não benefício da suplementação (THONGPRAYOON et al., 2019).

### **3. MÉTODO**

Neste capítulo encontra-se descrita a metodologia que fora adotada para o desenvolvimento da presente dissertação, incluindo o delineamento e a inserção do estudo, a apresentação do estudo longitudinal EpiFloripa Adultos (ondas 2009, 2012 e 2014) e todos os aspectos metodológicos relativos a investigação entre a vitamina D sérica, o produto cálcio-fósforo dietético e a AS determinada pela EIMC elevada.

#### **3.1 Delineamento e inserção deste estudo**

Este estudo caracteriza-se como epidemiológico observacional analítico transversal, e foi desenvolvido com dados extraídos das ondas 2009, 2012 e 2014 do estudo longitudinal, de base populacional, EpiFloripa Adultos.

#### **3.2 Estudo EpiFloripa Adultos**

O EpiFloripa Adultos caracteriza-se como um estudo longitudinal, de base populacional e domiciliar, originalmente intitulado “Condições de saúde da população adulta do município de Florianópolis (SC): estudo de base populacional”, desenvolvido a fim de identificar fatores de risco e proteção para a saúde na população adulta de Florianópolis e assim gerar evidências de grande importância para a implementação de políticas, ações e serviços de saúde. A primeira onda do EpiFloripa Adultos foi realizada em 2009, quando adultos de todas as regiões da cidade foram visitados em seus domicílios. Em 2012, visando dar continuidade à investigação, foi realizada a segunda onda do EpiFloripa Adultos, e subsequentemente a terceira onda ocorreu em 2014.

##### **3.2.1 EpiFloripa Adultos 2009**

A população do EpiFloripa Adultos na linha de base (em 2009), foi constituída por adultos de ambos os sexos, na faixa etária de 20 a 59 anos de idade, residentes na área urbana do município de Florianópolis. Florianópolis é a capital do estado de Santa Catarina, e

localiza-se na região Sul do Brasil. No ano de 2009, Florianópolis possuía uma população de aproximadamente 408.161 habitantes, dos quais 249.530 eram adultos de 20 a 59 anos de idade, representando cerca de 60% da população total do município naquele ano (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2009). Conhecida também como Ilha de Santa Catarina, em 2013 Florianópolis recebeu a titulação de capital brasileira com o melhor Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M: 0,847) do país (PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO, 2013). Florianópolis ainda chama a atenção no cenário nacional por possuir características socioeconômicas que a assemelham a cidades de países desenvolvidos, como por exemplo, o alto nível de escolaridade e de renda verificado entre sua população, atributos que colocam o município em destaque também no cenário internacional (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2009; PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO, 2013).

### **3.2.1.1 Cálculo da amostra**

O cálculo do tamanho da amostra do EpiFloripa Adultos na linha de base foi realizado considerando os seguintes parâmetros: população de referência estimada em 249.530 adultos, nível de confiança de 95%, prevalência para os desfechos desconhecidos de 50% (devido aos múltiplos desfechos do estudo), erro amostral de 3,5 pontos percentuais, efeito de delineamento (*deff*) de 2,0 (devido à amostragem por conglomerados) e acréscimo de 10% para possíveis perdas e/ou recusas. Considerando ainda que o EpiFloripa Adultos tinha por objetivo avaliar diferentes associações, as quais precisariam de ajuste para fatores de confusão, acrescentou-se mais 15% ao tamanho final da amostra. Assim, o tamanho final da amostra necessária foi estimado em 2.016 adultos. O programa EpiInfo versão 6.04 de domínio público foi utilizado para o cálculo (DEAN et al., 1994).

### **3.2.1.2 Processo de seleção da amostra**

Depois de estimado o tamanho de amostra mínimo necessário ( $n = 2.016$  adultos), o processo de amostragem foi realizado por conglomerados em dois estágios. No primeiro

estágio, foram identificados com base em dados do IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA) todos os setores censitários urbanos da cidade de Florianópolis (unidades de recenseamento do IBGE, ou seja, 420 setores censitários no total), os quais foram ordenados de acordo com os decis de renda do chefe da família (R\$ 192,80 a R\$ 13.209,50). A partir dessa ordenação foram então selecionados sistematicamente seis setores censitários em cada decil de renda (fração amostral igual a sete), totalizando ao final 60 setores censitários selecionados para o estudo. Todo esse processo foi realizado visando assegurar a representatividade socioeconômica da amostra. Adicionalmente, considerando que também seria realizado um estudo piloto, mais dois setores censitários foram sorteados, sendo um do primeiro decil e outro do decil superior de renda.

Definidos os setores censitários para o estudo, a etapa seguinte consistiu de identificação no mapa do município de cada um dos 60 setores sorteados. Esta etapa foi necessária para que se pudesse realizar na sequência a atualização do número de domicílios habitados em cada setor sorteado (as unidades do segundo estágio). Isso porque o EpiFloripa Adultos foi realizado no ano de 2009, e as informações do IBGE a esse respeito (domicílios habitados) datavam do ano 2000 (último censo populacional antes da pesquisa).

Para essa atualização, os supervisores do estudo, discentes dos programas de pós-graduação em Saúde Coletiva, Educação Física e Nutrição da UFSC, percorreram todos os 60 setores sorteados, contando com o auxílio de mapas fornecidos pelo IBGE, do *Google Maps* e *Google Earth*. A contagem do número de domicílios habitados foi realizada considerando como início de cada setor a extremidade inferior direita, e todos os setores foram percorridos no sentido horário. O número final de domicílios habitados contados variou de 61 a 810 em cada setor censitário.

Diante da grande variabilidade do número de domicílios habitados em cada setor (61 a 810), procedeu-se a uma fusão (dos menores) e divisão de alguns setores censitários (maiores), respeitando-se o decil de renda e a proximidade geográfica das unidades, o que resultou em 63 setores censitários. Esse processo permitiu não só a obtenção de uma amostra autoajustada, como também a redução do coeficiente de variabilidade, de 55% (n = 60 setores) para 32% (n = 63 setores). Assim, dos 16.755 domicílios habitados nos 63 setores censitários, 1.134 domicílios foram sistematicamente sorteados para a seleção da amostra (média de 18 domicílios em cada setor censitário).

Para o início do trabalho de campo, o primeiro domicílio de cada setor foi selecionado a partir de um sorteio casual simples. Por exemplo, considerando um setor que tivesse 330 domicílios e que o número necessário de domicílios a serem visitados fosse de 15 para se encontrar os adultos proporcionalmente ao tamanho do setor ( $330/15 = 22$ ), para o início do trabalho de campo seria sorteado um número entre 1 e 22, e a partir desse número seriam realizados “pulos” de 22 domicílios sucessivamente, percorrendo o trajeto no sentido horário. Este procedimento foi adotado para a seleção dos domicílios em cada um dos 63 setores censitários sorteados para o estudo.

### **3.2.2 EpiFloripa Adultos 2012**

No ano de 2012 foi realizada a segunda coleta de dados do EpiFloripa Adultos, objetivando investigar novamente os 1.720 adultos que fizeram parte da linha de base do estudo em 2009. Para tanto, inicialmente foi enviado aos participantes um e-mail com os principais resultados encontrados em 2009. Esse primeiro contato teve por objetivo não somente dar um retorno da participação no estudo, mas incentivar a adesão à nova etapa da pesquisa.

Em seguida, todos os participantes foram contatados por telefone e informados sobre a nova etapa da pesquisa que seria realizada no ano seguinte (2012), utilizando-se para tanto as informações presentes no banco de dados da linha de base. Por meio dessa estratégia, 90% dos participantes da linha de base foram alcançados, sendo seus endereços e telefones confirmados e/ou atualizados. Adicionalmente, outras estratégias de localização também foram utilizadas, considerando-se que 10% da amostra não havia sido localizada durante o contato telefônico. Entre as principais estratégias de localização, destacam-se a busca ativa dos participantes em redes sociais e/ou listas telefônicas, além da solicitação de informações a antigos vizinhos e/ou amigos. Utilizou-se também como última estratégia de busca uma consulta ao sistema de prontuários eletrônicos da Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis, o INFOSAÚDE, com a devida autorização formal.

Além dessas estratégias, ainda houve ampla divulgação do EpiFloripa Adultos 2012 nos meios de comunicação, como programas de rádio, televisão e jornais impressos e na página da pesquisa na internet ([www.epifloripa.ufsc.br](http://www.epifloripa.ufsc.br)).

### **3.2.2.1 Equipe do Estudo**

Em 2012, o EpiFloripa Adultos, como em 2009, foi coordenado pelo Professor Doutor Marco Aurélio de Anselmo Peres, e a equipe do estudo contou mais uma vez com a participação de professores do Departamento de Saúde Pública da UFSC, em parceria com professores de outros departamentos da mesma instituição (Nutrição, Educação Física e Odontologia), além de alunos de mestrado e doutorado vinculados a esses professores.

### **3.2.2.2 Entrevistadores**

Na segunda onda do EpiFloripa Adultos, a equipe de entrevistadores foi formada por dentistas, visto que o estudo previa entre outros objetivos a realização de um exame de saúde bucal. O processo de treinamento para o trabalho de campo foi organizado e realizado de forma minuciosa, com duração de duas semanas em fevereiro de 2012, a fim de esclarecer quaisquer dúvidas sobre cada um dos blocos de perguntas do questionário e as demais avaliações (tomada de medidas antropométricas, obtenção dos dados de consumo alimentar e o exame de saúde bucal).

Na primeira semana de treinamento, os entrevistadores foram capacitados quanto às perguntas do questionário e a forma de coletar as medidas antropométricas (peso corporal e CC). Nesta etapa, os entrevistadores também realizaram treinamento minucioso sobre a forma como deveriam aplicar o Recordatório alimentar de 24 horas (R24h) para a obtenção dos dados de consumo alimentar, considerando que eram todos dentistas e não tinham qualquer familiaridade com o instrumento. Um manual de instruções foi elaborado especificamente para esta etapa e ministrado por nutricionistas experientes.

Na segunda semana foi realizada a parte prática do treinamento, que incluiu a padronização para obtenção das medidas antropométricas, além da padronização para realização do exame de saúde bucal. Nesta etapa um nutricionista e um cirurgião dentista, ambos experientes, atuaram como padrões-ouro, e o erro técnico de medida em antropometria (ETM) foi calculado. O máximo ETM encontrado para a CC foi de 1,12 % para o erro intra-avaliador, e de 1,69 % para o erro inter-avaliador, resultados considerados adequados segundo a literatura (HABICHT, 1974). Findado o processo de treinamento e padronização dos 15

entrevistadores inicialmente selecionados, seis foram aprovados para o trabalho de campo. Em seguida ao treinamento, todos os entrevistadores foram submetidos a simulações de entrevistas completas sob supervisão dos coordenadores e supervisores do estudo. Cada entrevistador foi acompanhado em pelo menos cinco entrevistas com voluntários, a fim de que fossem corrigidos possíveis erros na coleta dos dados, minimizando assim a possibilidade de vieses no estudo. Esta etapa adicionalmente também serviu para capacitar os entrevistadores quanto ao uso do PDA (do inglês: *Personal Digital Assistants*), que também foi utilizado nas entrevistas de 2012. As informações obtidas durante o estudo piloto não foram incorporadas ao banco de dados do estudo.

### **3.2.2.3 Coleta de dados**

A coleta de dados do EpiFloripa Adultos 2012 também foi realizada no domicílio dos participantes, por meio de entrevistas individuais face a face, usando o PDA para o registro das informações. A exceção foram os dados de consumo alimentar, cujo registro foi feito em instrumento impresso (ANEXO B).

Para dar início as entrevistas, cada participante foi inicialmente contatado por telefone por uma equipe de supervisores do estudo. Durante a ligação telefônica, o participante era recordado sobre a pesquisa e a entrevista agendada em dia e horário escolhido pelo próprio participante.

Nos casos de insucesso no agendamento telefônico (telefonema não atendido após pelo menos quatro tentativas em dias e horários diferentes ou telefone inexistente), uma listagem resumida contendo o nome e endereço dos participantes era entregue para cada entrevistador, a fim de que estes se dirigissem pessoalmente aos domicílios com o intuito de localizar tais participantes e agendar ou realizar no mesmo momento a entrevista.

### **3.2.2.4 Critérios de elegibilidade, perdas e recusas**

Foram considerados elegíveis para compor a amostra do EpiFloripa Adultos em 2012 todos os participantes entrevistados em 2009. Em 2012, todos os participantes não localizados após quatro tentativas de contato por telefone, ou quatro tentativas pessoalmente no domicílio



(sendo pelo menos uma visita no final de semana e outra no período noturno) foram considerados perdas. Todos os participantes que não aceitaram responder a nova entrevista, mesmo após o esclarecimento da pesquisa, foram considerados recusas. Desse modo, ao término do trabalho de campo, que seguiu entre os anos de 2012 e início de 2013 (segunda onda) foram computados dados de 1.222 adultos, representando 71% da amostra da linha de base (n = 1.720).

### **3.2.2.5 Obtenção das Medidas de Consumo Alimentar**

A fim de obter as informações detalhadas sobre o consumo alimentar, foram aplicados dois R24h do dia anterior à entrevista (um em dia da semana e outro em dia de final de semana). Este método possibilitou a obtenção detalhada das informações referentes ao consumo alimentar dos indivíduos, incluindo o modo de preparo, adições de sal, açúcar, temperos e a marca comercial (CONWAY, INGWERSEN, MOSHFEGH, 2004; VASCONCELOS, 2008; FISBERG, MARCHIONI, COLUCCI, 2009). Além disso, a coleta de dados nesta configuração permitiu o ajuste do consumo alimentar pela variabilidade intraindividual e interindividual (DODD et al., 2006; HOFFMANN et al., 2002). Ressalta-se que o segundo R24h não foi respondido por toda a amostra, e sim por apenas 40%, seguindo-se para tanto a metodologia proposta por Verly-Junior et al. (2012), que infere que a aplicação de um segundo R24h em uma subamostra da população em estudo (> 25% ou 40%) gera estatísticas suficientemente confiáveis sem comprometimento da análise em comparação a aplicação em 100% da amostra.

Após a coleta dos dados, todas as informações dos dois R24h foram transferidas para o *software Nutrition Data System for Research* (NDSR), seguindo para tanto uma padronização para inquéritos brasileiros. As variáveis dietéticas obtidas após esta etapa, e de interesse deste estudo, a saber o cálcio e o fósforo, foram transferidas para o software Stata 14.0, onde foram ajustadas pela variabilidade intraindividual e interindividual a fim de se obter estimativas mais acuradas da ingestão alimentar destes micronutrientes pela redução dos desvios padrão da ingestão, empregando-se entre outros passos intermediários, a fórmula:

Ingestão Ajustada = [(média do sujeito - média do grupo) x (desvio padrão interpessoal/desvio padrão observado)] + média grupo (WILLETT, 1997; DODD et al., 2006; INSTITUTE OF MEDICINE, 2006).

Além desse ajuste pela variabilidade intraindividual e interindividual, as variáveis cálcio e fósforo foram ainda ajustadas também para a ingestão de energia pela dieta, empregando-se o método de ajuste por resíduos, proposto por Willett (1997).

Detalhes adicionais de obtenção dessas variáveis, bem como da metodologia de ajuste pela variabilidade intra e interindividual e pela ingestão energética estão descritos em trabalho prévio publicado na literatura, a saber, em tese do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da UFSC, intitulada “Deficiências no Consumo de Micronutrientes e sua Associação com Indicadores de Obesidade Geral e Abdominal em Nível Populacional – Estudo EpiFloripa Adultos” (CEMBRANEL, 2016). Adicionalmente no Quadro 6, encontram-se os valores de referência de ingestão de cálcio e fósforo, conforme proposto pela *Estimated Average Requirement* (EAR) da *Dietary Reference Intakes* (DRI) e que foram utilizados nesta dissertação para a discussão dos resultados.

Quadro 6. Ingestão dietética de referência de cálcio e fósforo para grupos de indivíduos de acordo com a necessidade média estimada (EAR).

	Cálcio (mg/dia)	Fósforo (mg/dia)
Faixas etárias por sexo		
Homens		
19-30 anos	800	580
31-50 anos	800	580
51-70 anos	800	580
Mulheres		
19-30 anos	800	580
31-50 anos	800	580
51-70 anos	1000	580

Fonte: INSTITUTE OF MEDICINE, 2006; INSTITUTE OF MEDICINE, 2011.

### 3.2.3 EpiFloripa Adultos 2014

A terceira onda do EpiFloripa Adultos foi realizada em 2014, e diferente das ondas anteriores, teve sua coleta de dados realizada nas dependências da UFSC.

A amostra foi composta por 862 adultos, representando 50,1% da linha de base. Mediante agendamento prévio por telefone, os participantes foram convidados a comparecer às dependências da UFSC para realizar exames diversos, participar das avaliações antropométricas, de pressão arterial, de atividade física, entre outras, e claro responder às perguntas do questionário. Ao chegar, antes da realização dos exames, o primeiro passo consistiu da leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os exames realizados foram: absorptometria por dupla emissão de raios-x (DEXA); ultrassonografia de carótida; exames bioquímicos de sangue; medida da força de preensão manual verificada por meio de um dinamômetro mecânico e recebimento do acelerômetro (sensores que captam o movimento realizado pelo indivíduo em três planos, para medir e monitorar o nível de atividade física) por parte do paciente.

Após os exames supracitados, os participantes eram conduzidos para a realização de ultrassom da carótida, exame que foi realizado utilizando o equipamento Ultrassom Portátil da marca Toshiba, com o uso de transdutor setorial. A avaliação foi realizada mediante a determinação de três medidas da espessura da íntima-média carotídea. A equipe responsável por esta coleta realizou treinamento com uma especialista na área para padronização das medidas que foram realizadas. Ambos os equipamentos densitômetro e ultrassom foram adquiridos para uso em pesquisas deste tipo mediante os editais ProEquipamentos 2011 e 2012.

Quanto aos exames bioquímicos, estes foram realizados por profissionais capacitados do Hospital Universitário/UFSC (técnicos de enfermagem e bioquímicas). Foram coletados em torno de 60ml de sangue para as análises em laboratório. Para este exame foi necessário jejum de, no mínimo, oito, e máximo 12 horas. Foi avaliado o perfil lipídico, colesterol total, triglicerídeos, HDL e LDL, glicose de jejum, hemoglobina glicada, proteína C reativa, ácido fólico, vitamina B12, vitamina D e hemograma completo.

Ao término das avaliações, cada participante do estudo recebeu uma caneca alusiva ao EpiFloripa Adultos como forma de agradecimento, e um reembolso no valor de R\$20,00 devido a despesa pessoal de transporte até a UFSC.

### **3.2.4 Critérios Éticos da Pesquisa**

O estudo EpiFloripa Adultos foi realizado em todas as ondas em conformidade com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/1996, sendo aprovado em 2009 pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, sob o protocolo de número 351/2008, de 15 de dezembro de 2008. Em 2012 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, sob o protocolo de número 1772/2011, de 28 de fevereiro de 2011. E em 2014, a aprovação foi dada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade do Estado de Santa Catarina, obtida em 22 de julho de 2014 (parecer 724.824).

Além disso, todos os participantes foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa e assinaram o TCLE na concordância de participar.

### **3.2.5 Financiamento**

O estudo EpiFloripa Adultos foi financiado na linha de base pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob o Edital Universal 2007 (nº 485327/2007-4), no valor de R\$ 63.295,32. Em 2012 foi obtido novo recurso do CNPq no valor de R\$ 101.000,00 (edital Universal 2010, nº 477061/2010-9). E em 2014, CAPES *Visiting Researcher* A020/2013.

## **3.3 Descrição dos Aspectos metodológicos do presente estudo como parte do EpiFloripa Adultos**

Considerando que a presente dissertação de mestrado é parte do estudo EpiFloripa Adultos, foram utilizadas para o seu desenvolvimento variáveis provenientes das ondas de 2009, 2012 e 2014, as quais foram analisadas de forma transversal:

Quadro 7. Variáveis utilizadas para o desenvolvimento desta dissertação, de acordo com o ano da coleta de dados. Estudo EpiFloripa Adultos, ondas 2009, 2012 e 2014.

<b>Estudo EpiFloripa Adultos 2009</b>	<b>Variáveis</b>
Bloco de identificação e condição Socioeconômica	Número de identificação Data de nascimento Idade Sexo Escolaridade
Bloco morbidades autorreferidas	Doença cardiovascular autorreferida
<b>Estudo EpiFloripa Adultos 2012</b>	<b>Variáveis</b>
Bloco de identificação e condição socioeconômica	Número de identificação Idade Cor da pele autorreferida Renda familiar per capita
Bloco de consumo alimentar (R24h) (um único recordatório para toda a amostra + um segundo recordatório de 40% dos participantes)	Ingestão alimentar de cálcio Ingestão alimentar de fósforo
<b>Estudo EpiFloripa Adultos 2014</b>	<b>Variáveis</b>
Bloco de identificação e condição socioeconômica	Número de identificação Idade
Bloco de medidas antropométricas	Altura Aferida Peso aferido Circunferência da cintura aferida
Exames de imagem	Ultrassom de Carótida (EIMC)
Exames bioquímicos	Concentração sérica de vitamina D PCR Glicemia de jejum Concentração sérica de insulina

### 3.3.1 Variáveis do Estudo

#### 3.3.1.1 Variáveis Dependentes

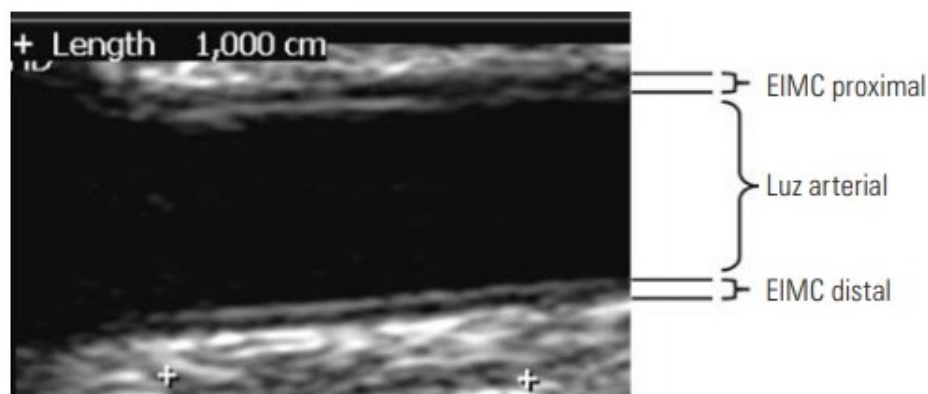
Para responder ao objetivo principal desta dissertação que é “avaliar se existe relação entre a vitamina D sérica, o produto cálcio-fósforo dietético e a aterosclerose subclínica”, a variável dependente foi a AS determinada pela EIMC elevada.

Para a construção desta variável utilizou-se a medida da EIMC, obtida dos participantes do EpiFloripa Adultos na onda de 2014 por meio de US, do tipo portátil, da marca Toshiba®, modelo Viamo®, Japão, com o uso de transdutor setorial (aparelho que emite e detecta ondas sonoras que captam o movimento do sangue nos vasos) de 7,5 MHz, e profundidade de 4 cm.

Para a análise estatística, este desfecho foi explorado de forma categórica dicotômica, adotando-se o ponto de corte recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e os *guidelines* Europeus, que consideram valores de EIMC  $\leq 0,9$  mm representativos de ausência de AS, e valores de EIMC  $> 0,9$  mm indicativos de elevação deste marcador e portanto da presença de AS (MANCIA et al., 2007; PIEPOLI et al., 2016; BARROSO et al., 2020).

Destaca-se que a medida da EIMC foi determinada considerando o espaço compreendido entre as duas linhas da EIMC distal apresentadas na Figura 6, correspondendo à soma das camadas íntima e média da parede posterior ou distal (mais afastada do transdutor) da artéria carótida comum. Esta medida foi tomada de cada participante três vezes, a fim de minimizar possíveis ETM.

Figura 6 - Espessura das camadas íntima e média da artéria carótida comum. EIMC: espessura das camadas íntima e média da carótida.



Fonte: Adaptado de TORRES et al. (2007)

O critério para adoção da medida da parede posterior ou distal da artéria foi baseado em resultados de estudos que compararam os achados de US com a histologia, indicando que as medidas da parede posterior são mais indicativas da real espessura da parede do vaso (PIGNOLI et al., 1986, WENDELHAG et al., 1991, WONG et al., 1993, PERSSON et al.,

1994), além de serem mais reprodutíveis (STENSLAND-BUGGE, BONAA, JOAKIMSEN, 1997).

Os responsáveis pela realização do ultrassom e coleta das medidas foram dois docentes médicos da UFSC. Os exames foram realizados em ambiente com luz semiapagada e temperatura controlada, com indivíduos em decúbito dorsal, com a cabeça voltada para o lado oposto ao examinado.

Após adquirir a imagem perfeitamente horizontal da artéria carótida direita e esquerda por meio do modo bidimensional, estas foram salvas e transferidas para o software “*Intelligence in Medical Technologies*”, específico para a determinação da medida da EIMC. Nesta etapa foram seguidos os protocolos *The recommendations of the Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force* (STEIN et al., 2008), permitindo assim a emissão de laudos referente à espessura das camadas íntima-média das carótidas.

Neste estudo, os valores da EIMC são apresentados em mm (média gerada entre a média das medidas da EIMC direita e a média das medidas da EIMC esquerda) considerando-se com AS participantes com a EIMC > 0,9 mm (PIEPOLI et al., 2016). Participantes com presença de placa carotídea, ou seja, espessamento da parede focal pelo menos 50% maior do que a parede do vaso circundante ou uma região focal com uma EIMC > 1,5 mm que se projeta para o lúmen (TOUBOUL et al., 2012; STEIN et al., 2008) foram excluídos das análises.

### **3.3.1.2 Variáveis Independentes**

#### **3.3.1.2.1 Vitamina D sérica**

Os valores provenientes das dosagens em ng/ml foram analisados no presente estudo tanto como variável contínua (em ng/mL), quanto categórica (25(OH)D  $\leq$  20 ng/ml= deficiência; de 21-29 ng/ml= insuficiência; e  $\geq$  30-100 ng/ml= suficiência) (HOLICK et al., 2011). A concentração sérica de 25(OH)D foi determinada pelo método de Quimioluminescência por partículas (Centauro® Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, EUA). Ressalta-se que as amostras de sangue dos participantes foram coletadas

considerando um período de oito a 12 horas de jejum e armazenadas a uma temperatura de -80°C até a sua análise, seguindo protocolo do laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário da UFSC (PRADO, GELBCKE, 2013).

### **3.3.1.2 Produto Cálcio-Fósforo Dietético**

O produto cálcio-fósforo segundo proposição original na literatura científica é obtido multiplicando-se as concentrações séricas de ambos micronutrientes, sendo expresso em  $\text{mg}^2/\text{dl}^2$  (EKNOYAN, LEVI, LEVIN, 2003). No presente estudo, como o objetivo foi realizar o cálculo do produto utilizando-se o cálcio e fósforo dietéticos e não os níveis séricos, imprimindo-se assim um grau de ineditismo a esta dissertação, a fórmula original foi adaptada para comportar esta modificação, sendo seu resultado expresso em  $\text{mg}^2$ , que, nas análises deste estudo foi avaliada tanto como variável contínua (em  $\text{mg}^2$ ) quanto como variável categórica em tercís, sendo o tercil superior considerado a categoria de risco para o desenvolvimento/presença da AS.

### **3.3.1.3 Variáveis de Ajuste**

As variáveis de ajuste foram sexo, idade, cor da pele autorreferida, escolaridade, renda familiar per capita, CC, PCR, diagnóstico autorreferido de DCV e índice HOMA.

- Sexo: esta variável foi utilizada nas análises como variável categórica dicotômica (masculino e feminino), assim conforme foi coletada;
- Idade: coletada como anos completos no momento da entrevista, no presente estudo esta variável foi utilizada como variável categórica politômica ordinal em faixas etárias (20-29; 30-39; 40-49; 50-59; 60-65). Ressalta-se que a última categoria desta variável avançou da idade adulta considerando o aumento natural da idade dos participantes ao longo das ondas do estudo: 2009: 20 a 59 anos; 2012: 22 a 63 anos; e 2014: 25 a 65 anos.
- Cor da pele autorreferida: neste estudo a cor da pele foi tratada como variável categórica dicotômica nominal, categorizada em branca ou preta/parda e foi coletada



como variável categórica politômica nominal conforme metodologia usada pelo IBGE (branca, parda, preta, amarela e indígena) (2009).

- Escolaridade: foi tratada neste estudo como variável categórica politômica ordinal (0-8 anos, 9-11 anos, 12 anos ou mais de estudo) e coletada como variável numérica discreta (anos completos de estudo com sucesso no momento da entrevista).
- Renda familiar per capita: neste estudo a renda familiar per capita foi calculada empregando-se a soma total da renda bruta no mês de todos aqueles que compõem a família, dividida pelo número de seus integrantes e categorizada em tercís (1º tercís = inferior  $\leq$  R\$ 666,70; 2º tercís = intermediário  $>$  R\$ 666,70 a  $\leq$  R\$ 2.050,00; 3º tercís = superior  $>$  R\$ 2.050,00; salário vigente em 2012 em reais = R\$ 622,00). Esta variável foi coletada como numérica contínua (soma dos rendimentos de todas as pessoas da família do entrevistado, incluindo as diversas fontes de renda).
- PCR: Neste estudo a PCR, em mg/l, foi utilizada como variável numérica contínua. A concentração sérica foi obtida por citometria de fluxo, usando kit Cytometric Bead Array (CBA) Human Inflammatory (BS-Bioscience®-San Diego/CA/EUA). As concentrações de cada amostra foram calculadas usando o programa FCAP 78 array v.1.0.2 (BD-Biosciences®-Osasco/SP/Brasil). Destaca-se que as amostras de sangue foram coletadas após um período de 8-12 horas de jejum, seguindo protocolo padronizado do Hospital Universitário da UFSC (PRADO E GELBCKE, 2013) para coleta, estocagem ( $-80^{\circ}\text{C}$ ) e dosagem das concentrações séricas.
- Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR): este é um método baseado na glicemia de jejum e nos níveis plasmáticos de insulina (MATTHEWS et al, 1985) para definir a resistência à insulina. O índice HOMA-IR, em  $\mu\text{U/ml}$ , foi obtido através do cálculo:  $\text{Glicemia (mmol)} \times \text{Insulina (ui/ml)} \div 22,5$  e utilizado como variável numérica contínua.
  - Glicemia de jejum: Foi determinada através de uma adaptação do método hexoquinase-glicose-6-fosfato desidrogenase utilizando-se kit cartucho Flex® Reagent Cartridge GLUC e auto-analisador Dimension® Clinical Chemistry System - Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Newark, DE 19714, U.S.A.

- Insulina: A concentração sérica de insulina foi determinada pelo método de Quimioluminescência por partículas (Centauro Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, USA).
- Diagnóstico autorreferido de DCV: no presente estudo, esta variável foi mensurada como categórica dicotômica, presente no bloco de morbidades autorreferidas na onda de 2012 sendo obtida por meio da seguinte pergunta: “Algum médico ou profissional de saúde já disse que o senhor/senhora tem doença cardiovascular”? (sim; não);
- CC: esta variável foi mensurada como variável numérica contínua. Estes dados foram provenientes da onda 2014, quando a medida foi realizada pelo sistema de duplicata (único avaliador), utilizando fita inelástica (Sanny®, São Bernardo do Campo, Brasil) com precisão/ resolução de 1mm. A medida da CC foi realizada na região mais estreita da cintura, ou, quando não aparente, no ponto médio entre a última costela e a parte superior da crista ilíaca. Para a aferição destas medidas os examinadores foram instruídos a manter a fita em contato com a pele, sem comprimir os tecidos moles.

### 3.1.5 Procedimentos estatísticos

A análise dos dados foi realizada no software Stata 14.0 (StataCorp, Texas, USA).

Para a descrição das variáveis categóricas utilizou-se o teste de Qui-Quadrado com Correção de Rao-Scott (RAO, SCOTT, 1981). As variáveis contínuas por sua vez encontram-se descritas como médias com seus respectivos desvio-padrão ou em mediana e intervalo-intertercil, de acordo com suas distribuições individuais.

Para estimar a força de associação entre cada exposição (como variável contínua) e o desfecho em estudo utilizou-se a Regressão Logística em quatro modelos de análise: (1) Regressão Logística Bruta (OR bruta); (2) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo e idade; (3) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo, idade, escolaridade e renda; (4) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo, idade, renda, CC, PCR, índice HOMA e diagnóstico autorreferido de DCV. Após rodar cada comando de regressão foram aplicados os pacotes *probit* e *estat class* para respectivamente identificar o % de mudança do desfecho atribuído à exposição e a probabilidade de acerto do modelo.

Adicionalmente, a regressão logística ainda foi utilizada em uma segunda análise para expressar de uma forma gráfica a força de associação entre cada categoria das variáveis de exposição e a AS (em OR).

Consideraram-se como estatisticamente significantes em todas as análises realizadas valores de  $p < 0,05$ . Destaca-se que todas as análises foram modeladas usando pesos amostrais, considerando o efeito do delineamento da amostra na linha de base (primeira onda) e a probabilidade de localização dos participantes em cada setor censitário (*cluster*) na segunda e na terceira ondas do estudo.

Pesos amostrais foram usados em todas as análises por meio do comando *svy* do Stata, com a finalidade de combinar o desenho da amostra na linha de base e a probabilidade de localização dos participantes em 2014 em cada setor censitário. Para tanto, os pesos amostrais originais de 2009 foram recalculados para a população estimada de Florianópolis em 2014, visando manter a representatividade da amostra.

### **3.1.6 Limitações do estudo**

Em relação às limitações do presente estudo, destacamos as análises em caráter transversal, limitando assim a possibilidade de determinação de causalidade nas associações testadas. Além disso, na obtenção dos dados de consumo alimentar não foi utilizado álbum fotográfico de alimentos e bebidas para um relato mais preciso das porções consumidas. Todavia, diversos procedimentos metodológicos foram adotados visando minimizar esta limitação conforme pode ser visto em publicação prévia (CEMBANEL et al., 2017).

## 4 RESULTADOS

Os resultados e a discussão do estudo estão apresentados nesta dissertação no formato de um artigo original, que posteriormente será formatado e submetido a um periódico científico internacional ou nacional de qualis no mínimo A2 na área da Saúde Coletiva.

### 4.1 Artigo Original

**Título:** Produto cálcio-fósforo dietético e vitamina D sérica como preditores de Aterosclerose Subclínica em indivíduos de 25-65 anos de idade.

**Autores:** Renata Savian Colvero de Oliveira<sup>1</sup>, Yara Maria Franco Moreno<sup>2</sup>, Carlos Alexandre Ortiz Raifone Fernandes<sup>3</sup>, Francieli Cembranel<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

<sup>2</sup> Professora Associada do Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

<sup>3</sup> Mestrando do Programa de Pós-graduação em Educação Física, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

<sup>4</sup> Professora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

### Resumo

**Introdução:** A aterosclerose subclínica (AS) é uma doença crônica, inflamatória, progressiva e silenciosa. Entre as suas causas destacam-se o consumo em excesso dos micronutrientes cálcio e fósforo e a deficiência de vitamina D. **Objetivo:** Avaliar a relação do produto cálcio-fósforo dietético e da concentração sérica de vitamina D com AS em adultos do Sul do Brasil. **Método:** Estudo transversal com uma subamostra de participantes (25-65 anos) de um estudo longitudinal de base populacional - “*EpiFloripa Adultos*”- realizado em Florianópolis, Santa Catarina, Sul do Brasil. O desfecho avaliado foi a AS determinada pela espessura da íntima-

média da carótida (EIMC > 0,9 mm). As exposições principais foram o produto cálcio-fósforo dietético (em mg<sup>2</sup>) e a concentração sérica de vitamina D (em ng/ml). Nos modelos de análise foi utilizada a regressão logística. Resultados: A prevalência do desfecho foi de 1,89% (IC 95% 1,11;3,21; n=19). Entre participantes com ingestão do produto cálcio-fósforo no tercil intermediário (OR 0,67; p valor do modelo = 0,004) observou-se redução da probabilidade de AS, enquanto a ingestão no tercil superior elevou a probabilidade deste desfecho (OR 1,06; p valor do modelo = 0,004). Para a vitamina D sérica foi observado que aumentos de 1 ng/ml se mostraram associados a uma redução de 42% (OR 0,58, IC 95% 0,45;0,74) na probabilidade deste desfecho após ajuste para co-variáveis. Considerações finais: este é o primeiro estudo a construir e associar um novo parâmetro (produto cálcio-fósforo dietético) com AS, refletindo em grande relevância para a saúde pública, visto que promover a ingestão de cálcio e fósforo dentro dos limites recomendados e assim como o monitoramento dos níveis séricos de vitamina D são intervenções modificáveis e de baixo custo.

Palavras-chave: vitamina D sérica, produto cálcio-fósforo dietético, aterosclerose subclínica, doença cardiovascular, estudo transversal.

## **Introdução**

A aterosclerose subclínica (AS) é uma doença crônica, inflamatória e progressiva, que apresenta uma longa fase latente de lesões clinicamente não aparentes (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2020). Por ser uma doença silenciosa, muitas vezes, é somente detectada em estágios mais avançados, como na obstrução de artérias, rompimento de placas, ou em manifestações clínicas perceptíveis de doença cardiovascular (DCV) (HERRINGTON et al, 2016). Em 2017, 42% da carga global de mortalidade foi atribuída às DCV (GLOBAL BURDEN OF DISEASE, 2017). Por isso, seu diagnóstico em um estágio inicial é de fundamental importância, pois permite a pronta implementação de medidas de prevenção primária (GATTO e PRATI, 2020). Dentre os distintos recursos diagnósticos, a AS pode ser precocemente detectada pela espessura da camada da íntima-média da artéria carótida (EIMC), um marcador confiável, não invasivo e detectado por ultrassom (US), conforme proposto pelos consensos de *Mannheim* e da *American Society of Echocardiography* (STEIN et al., 2008; TOUBOUL et al., 2012).

A progressão da AS é condicionada por fatores de risco diversos, entre os quais se destacam pressão arterial elevada (PSATY et al., 2006), diabetes mellitus (WANG et al., 2018; GAN et al., 2019), colesterol elevado (ACEVEDO et al., 2012), tabagismo (KIANOUSH et al., 2017), consumo elevado de álcool (CHEVLI et al., 2020), obesidade (EICKEMBERG et al., 2019) e inatividade física (SANTOS 2020).

Além dos fatores supracitados, evidências epidemiológicas apontam que a deficiência de vitamina D também é um fator determinante para a progressão da AS (CHAUDURI et al., 2017; SHOJAEIFARD et al., 2018; AYDIN et al., 2019; MOHAMMADZADEH et al., 2020). Paralelamente aos seus níveis séricos reduzidos comportarem-se como fator de risco, Säidifard et al. (2020) encontraram, por meio de metanálise de 17 estudos observacionais, que a vitamina D está inversamente associada à EIMC ( $p < 0,001$ ).

Outra ação da vitamina D é a regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo por meio do controle dos processos de absorção intestinal e reabsorção renal desses minerais (CASTRO, 2011). Indo de encontro à importância destes micronutrientes para o nosso organismo, estudos de coorte (LIND et al., 1997; JORDE et al., 1999) e caso-controle (CHOWDHURY et al., 2015) realizados com adultos, encontraram que níveis de cálcio sérico elevados estiveram relacionados com infarto agudo do miocárdio (IAM), enquanto, níveis séricos aumentados de fósforo mostraram-se associados ao aumento da EIMC (RUAN et al., 2010; KIM et al., 2020) e do risco cardiovascular (DHINGRA et al., 2007). Estudo transversal nos EUA, ao avaliar a associação do produto desses micronutrientes, construído utilizando frações séricas (EKNOYAN, LEVI, LEVIN, 2003), evidenciou que aumentos de 10 unidades na concentração sérica deste produto associaram-se a aumentos de 0,359 no número de placas ( $p = 0,03$ ) e de 0,013mm na EIMC, contudo este último resultado não foi estatisticamente significativo ( $p=0,016$ ) (CARRELLI et al., 2011).

Considerando que até o presente momento não foram identificados estudos no sul global sobre esta temática e que, inclusive, no norte global o único estudo com objetivo similar ao deste estudo foi o publicado por Carrelli et al (2011), utilizando dados de exposição séricos e não dietéticos, investigar esta particular associação em nosso meio mostra-se importante, a fim de reduzir custos para os sujeitos e o Estado quanto a tratamento de longo prazo, custos de internação, anos vividos com incapacidade, perdas com mortalidade e, sobretudo, pelo potencial de se prevenir a evolução da AS para DCV, considerando que as exposições em

estudo são modificáveis. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a relação do produto cálcio-fósforo dietético e da vitamina D sérica com a presença de AS entre indivíduos de 25-65 anos de Florianópolis, Santa Catarina, Sul do Brasil.

## **Método**

### Desenho do estudo, população e local

Estudo transversal com dados do estudo de coorte de base populacional *EpiFloripa Adultos*, realizado com residentes da área urbana do município de Florianópolis, Santa Catarina, região Sul do Brasil. A primeira onda do *EpiFloripa Adultos* foi realizada em 2009 abrangendo uma amostra de 1.720 indivíduos com idades entre 20-59 anos. A segunda e terceira ondas do estudo, realizadas em 2012 e 2014, abrangeram amostras de 1.222 e 825 participantes da linha de base, com idades entre 22-63 anos e 25-65 anos, respectivamente.

Cada uma destas ondas foi planejada para investigar condições de vida e de saúde em geral de adultos de Florianópolis. Florianópolis é a capital do estado de Santa Catarina, localizado no Sul do Brasil, e destaca-se nacionalmente por apresentar características semelhantes à de países de renda alta, como por exemplo, sua baixa taxa de analfabetismo (2,1%) e seu alto Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (o terceiro melhor do Brasil; IDH-M = 0,847) (UNITED NATIONS DEVELOPMENT, 2010).

### Cálculo do tamanho da amostra

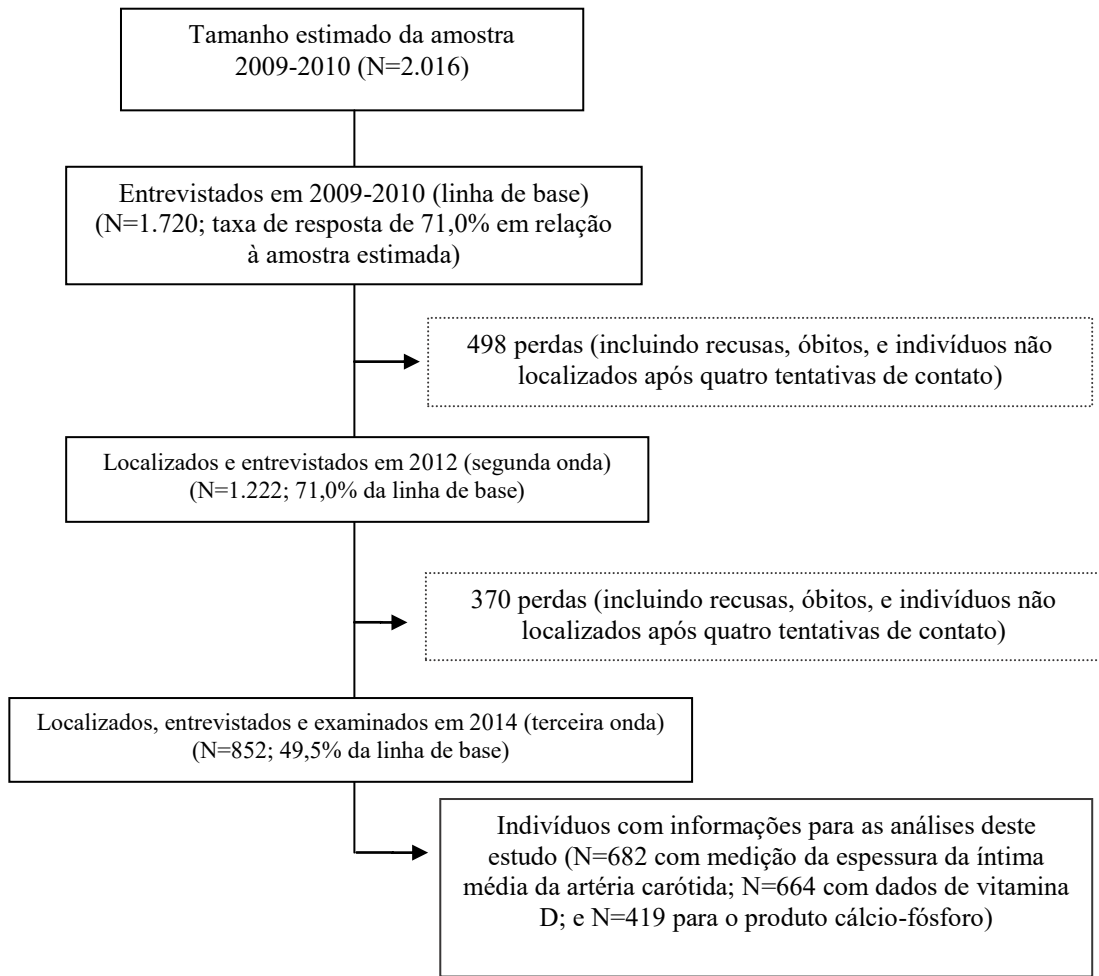
O software EpiInfo versão 6.04 foi usado para calcular o tamanho da amostra do *EpiFloripa Adultos* na linha de base (2009-2010). Para o cálculo, os seguintes parâmetros foram considerados: população de referência de 249.530 adultos de 20 a 59 anos; intervalo de confiança de 95%; prevalência de 50% para desfechos desconhecidos; erro amostral de 3,5pp; efeito de delineamento de 2,0 (devido à amostragem por conglomerados); percentual de perdas de 10%, mais um adicional de 15% para ajustes por fatores de confusão, perfazendo assim uma amostra estimada de 2016 adultos.

### Amostragem

A amostragem foi realizada por conglomerados em dois estágios. No primeiro estágio, 63 dos 420 setores censitários urbanos de Florianópolis foram sistematicamente selecionados de acordo com a renda média mensal do chefe da família (R\$192.80 a R\$13,209.50; o equivalente a US\$113.41 a US\$7,770.29; em 2009 R\$1.70 era equivalente a US\$1.00). No segundo estágio foram selecionados os domicílios, 18 em cada setor censitário (1,134 domicílios no total, com uma média de 1,7 adultos por domicílio). Todos os residentes de 20 a 59 anos foram considerados elegíveis, exceto aqueles acamados, amputados ou com problemas de saúde mental devido a limitação imposta por essas condições na obtenção das variáveis do estudo. Assim, 1,720 adultos foram efetivamente entrevistados em 2009-2010.

Em 2012 (segunda onda) a taxa de resposta foi de 71%, quando 1,222 participantes foram localizados e reentrevistados em seus domicílios. Na terceira onda, realizada em 2014, 852 participantes da coorte original foram avaliados nas dependências da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) visando complementar a entrevista do estudo com coleta de material biológico (amostras de sangue) e realização de exames de imagem (ultrassonografia de carótida). Na Figura 1 é apresentado o fluxograma de acompanhamentos da amostra do *EpiFloripa Adultos* em suas três ondas, e detalhes adicionais sobre os aspectos metodológicos do *EpiFloripa Adultos* podem ser consultados em publicação prévia (BOING et al., 2014).





**Figura 1.** Fluxograma de acompanhamento da amostra em estudo (ondas 2009-2010, 2012, 2014). Estudo longitudinal *EpiFloripa Adultos*. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

## Aspectos Éticos

O *EpiFloripa Adultos* foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina na linha de base (parecer 351/2008) e na onda de 2012 (1.772/2011), e pelo CEPSH da Universidade do Estado de Santa Catarina em 2014 (parecer 724.824/2014). Além disso, o protocolo do estudo está em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque de 1975 e todos os participantes foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido na concordância de participar.

## Variáveis do estudo:

### *Desfecho*

Aterosclerose Subclínica: desfecho categórico dicotômico gerado a partir EIMC. A EIMC foi obtida dos participantes do estudo por meio de exame de ultrassonografia, usando aparelho Toshiba, modelo Viamo®, Japão, com transdutor linear de 7,5 MHz, e profundidade de 4 cm. As ultrassonografias foram realizadas em ambiente com luz semiapagada e temperatura controlada, com indivíduos em decúbito dorsal, com a cabeça voltada para o lado oposto ao examinado. Após adquirir imagens bidimensionais da artéria carótida direita e esquerda (três medidas de cada), estas foram salvas e transferidas para um software específico para o laudo das imagens, seguindo protocolo proposto por Stein e colaboradores (2008) publicado como “*The recommendations of the Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force*”. Neste estudo os valores da EIMC são apresentados em mm (média gerada entre a média das medidas da EIMC direita e a média das medidas da EIMC esquerda) considerando-se como indicativos de AS aqueles  $> 0,9$  mm, de acordo com o ponto de corte proposto pelo “*2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*” (PIEPOLI et al., 2016). Àqueles com presença de placa carotídea (espessamento da parede focal pelo menos 50% maior do que a parede do vaso circundante ou uma região focal com uma EIMC  $>1,5$  mm que se

projeta para o lúmen) (TOUBOUL et al., 2012; STEIN et al., 2008) foram excluídos das análises.

### *Exposições*

Concentração sérica de vitamina D (25(OH)D): os valores provenientes das dosagens de vitamina D foram analisados no presente estudo tanto como variável contínua (em ng/ml), quanto categórica (25(OH)D  $\leq$  20 ng/ml = deficiência; de 21-29 ng/ml = insuficiência; e  $\geq$ 30-100 ng/ml = suficiência) (HOLICK et al., 2011). A concentração sérica de 25(OH)D foi determinada pelo método de Quimioluminescência por micropartículas (Centaur® Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, EUA). Ressalta-se que as amostras de sangue dos participantes foram coletadas considerando um período de 8 a 12 horas de jejum e armazenadas a uma temperatura de -80°C até a sua análise, seguindo protocolo do laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário da UFSC (PRADO, GELBCKE, 2013).

Produto cálcio-fósforo dietético: no presente estudo esta variável de exposição foi gerada a partir de uma adaptação da fórmula original proposta por Eknoyan, Levi, Levin (2003) para frações séricas de micronutrientes. Assim, neste estudo, o produto cálcio-fósforo dietético foi gerado multiplicando-se as quantidades de cálcio (em mg) e de fósforo (em mg), ambas obtidas de avaliação dietética da amostra. Como resultado chegou-se a uma variável produto cálcio-fósforo dietético em mg<sup>2</sup>, que nas análises deste estudo foi avaliada tanto como variável contínua (em mg<sup>2</sup>) quanto como variável categórica em tercís, sendo o tercil superior considerado a categoria de risco para o desenvolvimento/presença de AS. Detalhes sobre a avaliação do consumo alimentar da amostra que geraram as variáveis cálcio e fósforo dietéticos, ajustadas pela variabilidade intraindividual, interindividual e pela ingestão de energia encontram-se descritos em publicações prévias (CEMBRANEL, GONZÁLEZ-CHICA, D'ORSI, 2016; CEMBRANEL et al., 2017).

### *Co-variáveis*

Após revisão da literatura (PSATY et al., 2006; ACEVEDO et al., 2012; KIANOUSH et al., 2017; WANG et al., 2018; CEMBRANEL et al., 2019; EICKEMBERG et al., 2019; GAN et al., 2019; CHEVLI et al., 2020; SANTOS 2020), foram adotadas como co-variáveis nas análises do presente estudo as variáveis sexo (feminino, masculino), idade (em anos completos), cor da pele (branca, outras), escolaridade (em anos completos de estudo), renda familiar per capita em Reais (R\$), circunferência da cintura (cm), PCR (mg/l), diagnóstico autorreferido de doença cardiovascular (sim, não) e um indicador de determinação da resistência à insulina, a saber o índice HOMA ( $\mu\text{U/ml}$ ).

### Análise dos dados

A análise dos dados foi realizada no software Stata 14.0 (StataCorp, Texas, USA).

Para a descrição das variáveis categóricas utilizou-se o teste de Qui-Quadrado com Correção de Rao-Scott. As variáveis contínuas por sua vez encontram-se descritas como médias com seus respectivos desvio-padrão ou em mediana e intervalo-intertercil, de acordo com suas distribuições individuais.

Para estimar a força de associação entre cada exposição (como variável contínua) e o desfecho em estudo utilizou-se a Regressão Logística em quatro modelos de análise: (1) Regressão Logística Bruta (OR bruta); (2) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo e idade; (3) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo, idade, escolaridade e renda; (4) Regressão Logística Ajustada (OR ajustada) para sexo, idade, renda, circunferência da cintura, PCR, índice HOMA e diagnóstico autorreferido de doença cardiovascular. Após rodar cada comando de regressão foram aplicados os pacotes *probit* e *estat class* para respectivamente identificar o % de mudança do desfecho atribuído à exposição e a probabilidade de acerto do modelo. Adicionalmente, a regressão logística ainda foi utilizada em uma segunda análise para expressar de uma forma gráfica a força de associação entre cada categoria das variáveis de exposição e a AS (em OR). Ressalta-se que em todas as análises não foram considerados os sujeitos em uso de suplementação dos micronutrientes em estudo (menos de 5% da amostra).

Consideraram-se como estatisticamente significantes em todas as análises realizadas valores de  $p < 0,05$ . Destaca-se que todas as análises foram modeladas usando pesos

amostrais, considerando o efeito do delineamento da amostra na linha de base (primeira onda) e a probabilidade de localização dos participantes em cada setor censitário (*cluster*) na segunda e na terceira ondas do estudo.

## **Resultados**

Os dados para as análises deste estudo foram provenientes de uma subamostra da terceira onda do *EpiFloripa Adultos*. De acordo com a Tabela 1, é possível observar que mesmo diante a redução do tamanho da amostra durante o período de seguimento, que as características sociodemográficas se mantiveram semelhantes nas três ondas, a exceção da renda familiar per capita que aumentou, o que é esperado diante a inflação monetária ao longo do tempo.

Quanto ao desfecho em estudo, apesar de ter sido avaliado somente na terceira onda, sua prevalência se mostrou baixa na amostra avaliada, igual 1,89% (IC 95% 1,11;3,21 ; n=19) (dado não apresentado em tabelas).

**Tabela 1.** Comparação das características da amostra entre a linha de base (2009-2010) e os seguimentos de 2012 e 2014. Estudo longitudinal *EpiFloripa Adultos*, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

<b>Características</b>	<b>Entrevistados na linha de base (N=1720)</b>	<b>Entrevistados em 2012 (N=1222)</b>	<b>Entrevistados em 2014 (N=852)</b>
Sexo (feminino) - %	55.8	57.3	57.5
Idade (anos) - Média±DP	38.0±11.6	41.9±11.3	44.7±11.4
Cor da pele (branca) - %	89.6	84.0	89.4
Escolaridade (anos de estudo) - Média±DP	11.7±4.6	11.7±4.7	12.9±5.6
Renda familiar per capita (em R\$) - Mediana (p25-p75)	875(500-1733)	1125(667-2050)	1500(793-3000)

DP = Desvio-padrão;

R\$ = moeda brasileira (US\$1.00 equivalente a R\$1.70 in 2009, e R\$2.16 em 2014);

p25-p75 = intervalo interquartil.

A tabela 2 apresenta os resultados das análises de associação brutas e ajustadas entre as exposições como variáveis contínuas e a AS. Nenhuma associação estatisticamente significativa foi observada nas análises envolvendo os modelos brutos, modelos 2 e modelos 3, com exceção dos modelos tendo a vitamina D como exposição principal. Para a vitamina D foi possível observar que aumentos de 1 ng/ml se mostraram associados a uma redução na prevalência da AS de 25% no modelo 2 (OR 0,75, IC95% 0,57;0,99), de 22% no modelo 3 (OR 0,78, IC95% 0,63;0,96) e de 42% no modelo 4 (OR 0,58, IC95% 0,45;0,74). Para o produto cálcio-fósforo dietético, a associação mostrou-se nula em todos os modelos, evidenciando que o produto dietético quando analisado como variável contínua não possui quaisquer efeitos sobre a AS (modelo 4: OR 0,99, IC95% 0,99;0,99). Por sua vez, quando as exposições foram categorizadas (Figura 2), o produto cálcio-fósforo no tercil intermediário - compatível com uma ingestão recomendada desses micronutrientes pela DRI - diminuiu a probabilidade do desfecho em 33% (OR 0,67; p valor do modelo = 0,004), enquanto a ingestão no tercil superior - compatível com uma ingestão elevada desses micronutrientes - elevou a probabilidade de AS em 6% (OR 1,06; p valor do modelo = 0,004). Para a vitamina D, também se observou aumento da probabilidade de AS, com uma OR de 1,01 entre sujeitos com insuficiência e de 3,19 entre sujeitos com deficiência sérica de vitamina D (p valor do modelo = 0,033).

Ainda conforme a Tabela 2, foi possível identificar pelo modelo 4, que neste estudo, a vitamina D foi capaz de explicar 60,6% da variabilidade do desfecho, evidenciando que ainda existem outros fatores além dos analisados envolvidos na presença da AS, já que todos os modelos analisados apresentaram probabilidade de acerto de mais de 97%. Destaca-se por fim que um quinto modelo de análise também foi testado incluindo-se no ajuste além das variáveis já descritas na tabela 2, as exposições: fumo, álcool, nível de atividade física, colesterol LDL, triglicérides e IMC, todavia, tais resultados não foram incluídos na Tabela 2, tendo em vista a nulidade da medida de associação encontrada, em razão da baixa prevalência do desfecho na amostra.

**Tabela 2.** Odds ratio bruta e ajustada entre a vitamina D, produto cálcio-fósforo dietético e a aterosclerose subclínica. Estudo EpiFloripa Adultos, subamostra da terceira onda, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Exposições	Aterosclerose Subclínica			
	OR bruta (95%CI)	OR ajustada (95%CI)	OR ajustada (95%CI)	OR ajustada (95%CI)
	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
<b>Vitamina D</b> (ng/ml)	0.88 (0.73;1.07)	0.75 (0.57;0.99)	0.78 (0.63;0.96)	0.58(0.45;0.74) §
<i>p</i> -valor	0.203	<b>0.045</b>	<b>0.020</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>Pseudo R2</i>	6.2	25.6	33.3	60.6
<i>Probabilidade de acerto</i>	97.5%	98.2%	98.2%	98.2%
<b>Produto</b>	1.00 (0.99;1.00)	1.00 (0.99;1.00)	1.00 (0.99;1.00) ‡	0.99 (0.99;0.99) †
<b>Cálcio-Fósforo</b> (mg <sup>2</sup> )				
<i>p</i> -valor	0.461	0.624	0.626	<b>0.010</b>
<i>Pseudo R2</i>	0.00	1.5	10.2	45.5
<i>Probabilidade de acerto</i>	97.0%	97.3%	97.3%	98.5%

Modelo1 = OR bruta;

Modelo2 = OR ajustada por sexo e idade;

Modelo3 = OR ajustada por sexo, idade, renda e escolaridade;

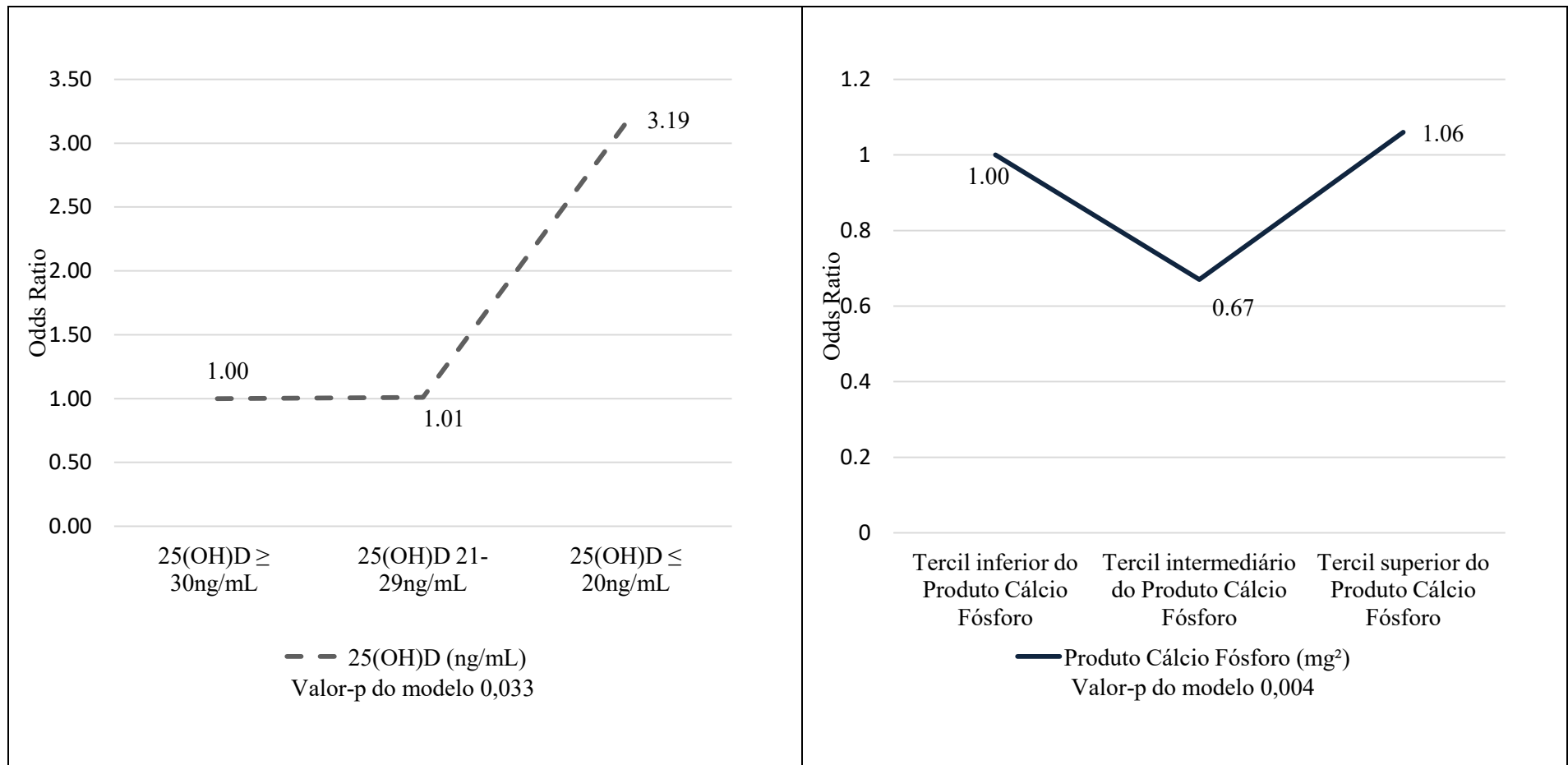
‡ Modelo3 = OR ajustada por sexo, idade, renda;

§ Modelo4 = OR ajustada por sexo, idade, renda, escolaridade, PCR, índice HOMA e doença cardiovascular autorreferida;

† Modelo4 = OR ajustada por sexo, idade, renda, PCR, índice HOMA, circunferência da cintura e doença cardiovascular autorreferida.



**Figura 2.** Odds ratio bruta entre a vitamina D categorizada, produto cálcio-fósforo dietético categorizado e a aterosclerose subclínica. Estudo EpiFloripa Adultos, subamostra da terceira onda, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.



## Discussão

Até o presente momento, este é o primeiro estudo transversal de base populacional em país de renda média a avaliar a relação entre um marcador sérico e um produto construído a partir de dados dietéticos com AS determinada pela EIMC. Entre os resultados encontrados, observou-se evidência significativa de redução do desfecho associado ao aumento da concentração sérica de vitamina D, assim como aumento da probabilidade de AS associada à ingestão dietética elevada e combinada de cálcio e fósforo dietéticos, ou seja, do produto cálcio-fósforo.

Nossos resultados estão alinhados com a literatura, considerando que a única referência prévia de nosso conhecimento até o presente momento (CARRELLI et al., 2011), utilizando objetivo similar e o mesmo ponto de corte da EIMC, também encontrou associação na mesma direção. O estudo de Carrelli et al. (2011) foi realizado nos EUA, com amostra de 203 indivíduos (50 a 93 anos) pertencentes a coorte multiétnica *The Northern Manhattan Study*, e procedeu suas análises ajustadas, encontrando associação significativa entre o fósforo sérico isolado e a presença de placas carotídeas ( $\beta = 0,394$  para cada aumento de 1 mg/dl;  $p = 0,02$ ) e do produto cálcio-fósforo sérico com o mesmo desfecho ( $\beta = 0,359$  para cada aumento de 10 unidades;  $p = 0,03$ ). Para a EIMC, por sua vez, apesar de aumentos de 10 unidades do produto cálcio-fósforo associarem-se a aumentos de 0,013mm na espessura deste desfecho, os resultados não foram estatisticamente significativos ( $p = 0,16$ ). Algumas hipóteses podem ser adotadas para explicar essa diferença encontrada entre o estudo de Carrelli et al. (2011) e o nosso em relação à EIMC: 1) o menor tamanho de amostra no estudo de Carrelli et al. (2011) fato que diminui o poder das investigações causais; 2) a maior idade dos participantes, que pode ter refletido na maior presença de placas, devido a sua manifestação ser mais comum em idosos do que em adultos jovens; 3) a construção do produto utilizando frações séricas, as quais podem sofrer a influência dentre outros fatores, da dieta, da capacidade absorptiva individual (que diminui com a idade), do metabolismo e do estado fisiológico individual. Por conseguinte, isto faz do nosso estudo o primeiro a investigar e encontrar associação entre o produto cálcio-fósforo dietético e AS.

Fisiologicamente, a associação entre o produto cálcio-fósforo e a AS pode ser explicada por alguns mecanismos já bem estabelecidos na literatura: 1) Sabe-se que quando

elevado, o cálcio passa a ser autodepositado nos tecidos vasculares, resultando em calcificação, a qual pode contribuir para a progressão da aterosclerose e consequente aumento na mortalidade por esta causa (KWAK et al., 2014). Uma metanálise realizada com nove estudos de coorte mostrando as relações entre o cálcio sérico na linha de base e a mortalidade subsequente ao longo de um acompanhamento médio de 13,4 anos, revelou que o risco de mortalidade elevou-se em 13% para cada aumento de um desvio padrão na concentração de sérica deste micronutriente (REID, GAMBLE, BOLLAND, 2016); 2) A elevação dos níveis séricos de cálcio pode aumentar a pressão sanguínea (CHARUMATHI, SHANKAR, 2011); 3) No caso do fósforo, quando presente acima das concentrações recomendadas, este aumenta os níveis circulantes de paratormônio (PTH) (SILVERBERG et al., 1986), o qual passa a se comportar como um agente pró-inflamatório, seja pela via do próprio PTH que induz a produção de interleucina 6 via reabsorção óssea (GREY et al., 1999) ou por aumento da síntese hepática (MITNICK et al., 2001), promovendo assim o aumento do risco de DCV (DHINGRA et al., 2007); 4) Quando o fósforo encontra-se em excesso, inibe a síntese de vitamina D (PORTALE et al., 1986), e baixos níveis desta vitamina também estão associados com maior risco de mortalidade por DCV (GHOLAMI et al., 2019); 5) Estudos *in vitro* demonstraram que o fósforo sérico quando elevado também pode aumentar o risco cardiovascular por meio calcificação vascular, uma vez que estimula as células musculares lisas aórticas a sofrerem alterações que predispõe à calcificação (JONO et al., 2000); 6) Cristais de fosfato de cálcio (hidroxiapatita) em excesso geram uma resposta inflamatória pelos macrófagos, que irão secretar citocinas pró-inflamatórias: fator de necrose tumoral, interleucina 1 e interleucina 8, gerando a progressão da aterosclerose (NADRA et al., 2005).

Diante do exposto, partindo do pressuposto que quanto maior a ingestão dietética, maior será a concentração sérica (BRISTOW et al., 2015), maiores os riscos de AS e sua progressão para DCV. Em nosso estudo observamos que a ingestão de fósforo na amostra apresentou uma amplitude de 1.287 mg (p25) a 1.945,7 mg (p75), e a partir do percentil 75, correspondeu a mais do que o dobro (1.945,7 mg) da recomendação indicada pela *Dietary Reference Intakes* (580 mg) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2006; INSTITUTE OF MEDICINE, 2011) (dados não mostrados em tabelas). Para o cálcio, o consumo no percentil 75 não se mostrou elevado (852 mg) em relação à recomendação diária para adultos de até 50 anos de idade (800 mg), homens de 50 a 71 anos (800 mg) e mulheres de 51 a 70 anos (1000

mg) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2006; INSTITUTE OF MEDICINE, 2011), porém, ao analisar a amplitude, a ingestão superior foi de 2.168 mg (p100), quase três vezes mais o indicado (INSTITUTE OF MEDICINE, 2006).

O consumo elevado em relação às recomendações deve servir como alerta, como mostram resultados de uma metanálise de 11 estudos envolvendo 757.304 participantes, que encontrou uma associação não linear entre a ingestão dietética de cálcio e risco de mortalidade por DCV ( $p < 0,01$ ) e todas as causas ( $p < 0,01$ ). Nesta metanálise, ingestões acima de 800 mg/dia relacionaram-se a um maior risco de mortalidade cardiovascular (1.200mg/dia: RR 1,05, IC95% 1,01-1,09; 1.400mg/dia: RR 1,10, IC95% 1,02-1,18), enquanto ingestões em torno de 800mg/dia conferiram menor risco de mortalidade por esta causa (WANG et al., 2014). Para o fósforo, resultados semelhantes foram encontrados em estudo de base populacional com 9.686 adultos saudáveis que encontrou maior risco de mortalidade por todas as causas (OR ajustada: 2,23; IC95%: 1,09-4,5,  $p = 0,03$ ), e para causas cardiovasculares ( $p = 0,01$ ) entre indivíduos que ingeriam mais de 1.400 mg/dia (CHANG et al., 2014). Estas evidências corroboram a hipótese de que é plausível uma potencialização do risco cardiovascular quando há quantidade elevada da combinação do consumo destes dois micronutrientes, justificando-se a associação encontrada neste estudo por uma parcela significativa da amostra com a ingestão dietética desses minerais acima das recomendações oficiais (INSTITUTE OF MEDICINE, 2006; INSTITUTE OF MEDICINE, 2011).

Paralelamente aos achados para o produto cálcio-fósforo, neste estudo também evidenciamos que concentrações séricas deficientes e insuficientes de vitamina D (CHAUDURI et al., 2017; LUPOLI et al., 2017; AYDIN et al., 2019; MOHAMMADZADEH et al., 2020) associaram-se à AS. Esta é uma questão de extrema relevância para a saúde pública, pois a prevalência geral de AS em estudos de coorte (KAUL et al., 2015; AL RIFAI et al., 2018), varia de 18,0-41,0% e de 23,4-55,0% em estudos transversais (CHAUDURI et al., 2017; MOHAMMADZADEH et al., 2020; TIAN et al., 2021). Destaca-se que a variação nas prevalências pode estar relacionada às características individuais pertencentes às diferentes populações analisadas e a utilização de diferentes pontos de corte para a EIMC. Além da alta prevalência de AS ser preocupante, metanálise de 195 estudos realizada com objetivo de relatar os padrões mundiais dos níveis de vitamina D constatou que 88,1% das amostras apresentaram valores médios abaixo de 30 ng/ml e 37,3% abaixo de 20 ng/ml

(HILGER et al., 2014). Nos Estados Unidos estima-se que cerca de 35% dos adultos tenham algum nível de deficiência de vitamina D, prevalência esta que pode se mostrar acima de 80% em regiões do mundo como Paquistão, Índia e Bangladesh (SIZAR et al., 2021). No Brasil, a prevalência de deficiência de vitamina D foi estimada como superior a 50%, resultado este visto também em outros países como Dinamarca e Alemanha (JORGE et al., 2018). Especificamente em nossa amostra, a prevalência de deficiência de vitamina D sérica foi de 25,5% (dado não apresentado em tabelas). Estudo prévio também com a mesma amostra (CEMBRANEL et al., 2017) encontrou entre aqueles avaliados na onda de 2012, uma prevalência de inadequação na ingestão alimentar de vitamina D superior a 99%. Juntos os resultados destes dois estudos oriundos do EpiFloripa Adultos perfazem-se preocupantes, porque além de a ingestão alimentar ser insuficiente, a exposição solar regular também não parece se mostrar adequada, muito provavelmente porque Florianópolis é a terceira capital mais fria do país, o que contribui para uma menor exposição solar e/ou exposição com o corpo coberto por roupas.

O papel da vitamina D na aterogênese é o de suprimir a inflamação através de diversas vias, regulando as citocinas anti-inflamatórias (FERDER et al., 2013). Em deficiência, permite a aterogênese estimulando a inflamação sistêmica e vascular (LEE et al., 2009) e contribui ainda para o aumento da pressão arterial através da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o qual tem o objetivo de manter a resistência vascular e a homeostase do líquido extracelular (KUNADIAN et al., 2014). Essas evidências se confirmam no estudo de Martins et al. (2007) que analisaram dados de 15.088 indivíduos adultos advindos do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* encontrando uma associação estatisticamente significativa entre baixos níveis de vitamina D (primeiro quartil: <21 ng/ml) e fatores de risco cardiovascular (diabetes mellitus, pressão sanguínea, sobrepeso e hipertrigliceridemia). Ademais, estudo prévio, que utilizou a mesma população deste estudo, por meio de análise longitudinal, identificou menores concentrações séricas de vitamina D entre sujeitos com maior IMC e CC, confirmando a hipótese de que além da menor exposição solar, o estado nutricional de obesidade, sobretudo abdominal, favorece a deficiência de vitamina D devido o sequestro desta vitamina para os compartimentos de gordura, reduzindo, assim, sua concentração sérica (CEMBRANEL et al., 2019). Apesar de multifatorial e complexa, esta pode ser uma das explicações fisiológicas pelas quais a

deficiência de vitamina D sérica associou-se a um aumento da AS neste estudo, visto que a obesidade central e geral também aumentam o risco de uma EIMC elevada em adultos (JIN et al., 2018). Por fim, de acordo com uma metanálise conduzida por Parker et al. (2010), com 99.745 indivíduos, níveis mais elevados de vitamina D sérica associaram-se a uma redução de 43% nos distúrbios cardiometabólicos (OR 0,57, IC95% 0,48;0,68). Esta evidência vai ao encontro dos achados desta pesquisa, que revelou uma amplitude de redução de 22 a 42% na prevalência de AS para cada aumento de 1ng/ml, dependendo do modelo analisado.

Corroborando os achados deste estudo, quando categorizamos os níveis de vitamina D sérica, uma metanálise de 21 estudos realizados de 2006 a 2016, conduzida por Lupoli et al. (2017), totalizando 3.777 pacientes com deficiência de vitamina D e 4.792 controles, identificou que tanto a deficiência quanto a insuficiência desta vitamina se mostraram significativamente associadas à AS. Além destas evidências, estudo transversal, realizado na Índia, país também do sul global, a deficiência de vitamina D associou-se independentemente à AS (OR: 2,14; IC95%: 1,29–3,55), porém usando como ponto de corte para EIMC valores  $\geq 0,8$  mm (CHAUDURI et al., 2017). Ainda, estudo transversal, realizado no Irã, entre adultos de 20 a 50 anos de idade, encontrou uma correlação negativa entre a vitamina D e AS, e o grupo com deficiência desta vitamina apresentou maiores valores de EIMC comparado com os indivíduos com insuficiência e níveis normais (ANOVA  $p < 0,001$ ), contudo a EIMC correspondente à AS foi considerada quando  $\geq 0,75$  mm (MOHAMMADZADEH et al., 2020). Nesta mesma perspectiva, estudo de caso-controle, com amostra de indivíduos adultos, encontrou que pacientes com deficiência de vitamina D tiveram maiores valores de EIMC do que os do grupo controle ( $p < 0,05$ ), porém, nas análises de qui-quadrado com as medidas de EIMC estratificadas em  $< 1$ mm e  $\geq 1$ mm (AYDIN et al., 2019), apesar de resultados semelhantes aos do presente estudo, a falta de padronização dos pontos de corte da EIMC destaca-se como uma questão atual, que deve ser criteriosamente revista e discutida pelos pesquisadores pois indica a não adoção dos padrões internacionais do *Guideline* vigente (PIEPOLI et al., 2016), prejudicando a comparabilidade entre os estudos.

Por mais que os resultados do nosso estudo sejam promissores, ratificamos que são iniciais, portanto não se recomenda a exclusão do cálcio e do fósforo da dieta, haja vista que são importantes para várias funções do organismo dentro das quantidades recomendadas, assim como, não se recomenda a suplementação universal de vitamina D, esta só deve ser

utilizada por indivíduos que não conseguem alcançar os níveis recomendados por meio da exposição solar e sob prescrição médica e avaliação nutricional, evitando assim a suplementação indiscriminada. Pautamo-nos nos achados de Thongprayoon et al. (2019) para esta afirmação. Estes autores encontraram por meio de um estudo que avaliou o cálcio e fósforo séricos em 14.772 pacientes com e sem doença renal na admissão hospitalar (2.787 tinham como diagnóstico principal causa cardiovascular e 4.590 faziam suplementação com cálcio antes da internação) que os níveis do produto cálcio-fósforo associaram-se com um risco 2,5 vezes maior de mortalidade quando os níveis séricos deste produto na admissão encontravam-se  $\geq 45 \text{mg}^2/\text{dl}^2$  (THONGPRAYOON et al., 2019). Além disso, foi identificado que 31,07% da amostra fazia uso de cálcio via oral. Outra evidência de que os suplementos de cálcio foram associados a um aumento de 27% (OR 1,27 IC95% 1,01, 1,59,  $p=0,038$ ,  $I^2=0\%$ ) na incidência de IAM, foi corroborado por meio de metanálise de seis estudos clínicos, que tiveram entre dois e cinco anos de acompanhamento e com o cálcio elementar administrado em uma dose que variou de 1,0 a 1,5g de carbonato de cálcio/dia ou 0,6 a 1,2g de citrato de cálcio/dia, dependendo do estudo (BOLLAND et al., 2011).

Apesar da relevância clínica de nossos achados, consideramos sugerir que os mesmos sejam disseminados como resultados preliminares tendo em vista o caráter transversal das análises. Nessa perspectiva, recomendamos que novos estudos, de caráter longitudinal e até experimental venham a ser realizados, objetivando confirmar influência dos micronutrientes aqui estudados no desenvolvimento de AS e em sua progressão para DCV assim, contribuindo para futuros protocolos clínicos.

Em relação às limitações do presente estudo, destacamos as análises em caráter transversal, limitando assim a possibilidade de determinação de causalidade nas associações testadas. Na obtenção dos dados de consumo alimentar não foi utilizado álbum fotográfico de alimentos e bebidas para um relato mais preciso das porções consumidas. Todavia, diversos procedimentos metodológicos foram adotados em todas as etapas, visando minimizar esta limitação conforme pode ser visto em publicação prévia (CEMBANEL et al., 2017). Por não termos os dados séricos de cálcio e fósforo, não foi possível avaliar o quanto da ingestão dietética reflete na concentração sérica. Por fim, destacamos que este é o primeiro estudo no mundo e em país de renda média, que construiu um novo indicador, a saber, o produto cálcio-fósforo dietético, e encontrou a associação deste com a AS.

## Conclusões

Este é um estudo preliminar com resultados que ampliam o conhecimento até então disponível quanto à associação dos níveis séricos de vitamina D e de um novo parâmetro (produto cálcio-fósforo dietético) com AS, e que se ratificados por novos estudos, esperamos que venham a trazer luz para futuros protocolos clínicos de prevenção primária de AS, uma vez que tanto o aumento dos níveis séricos ideais de vitamina D quanto o manejo da ingestão adequada de cálcio e fósforo são viáveis e constituem-se em intervenções modificáveis de baixo custo e acessíveis aos mais diferentes públicos-alvo.

**Contribuições dos autores:** Conceitualização e metodologia: R.S.C.O e F.C. Supervisão: F.C. Investigação e curadoria de dados: R.S.C.O e F.C. Análise de dados: R.S.C.O e F.C. Redação—preparação do rascunho original: R.S.C.O e F.C. Redação—revisão e edição: R.S.C.O, Y.M.F.M., C.A.O.R.F e F.C. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

**Financiamento:** Este artigo foi elaborado com dados do Estudo Longitudinal EpiFloripa Adultos denominado “*Estudo Epidemiológico das Condições de Saúde dos Adultos de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil*”, financiado pelo *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq* em 2009 (485327/2007-4), em 2012 (508903/2010-6), e em 2014 (Pesquisador Visitante CAPES A020/2013).

**Declaração Strobe:** Esta publicação seguiu o checklist Strobe para estudos transversais na sua elaboração.

**Conflitos de interesses:** Os autores declaram não ter conflitos de interesse.



**Tabela 3 Suplementar.** Prevalência de aterosclerose subclínica segundo combinações de categorias da vitamina D sérica e do produto cálcio-fósforo. Estudo EpiFloripa Adultos, subamostra da terceira onda, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Exposições	Aterosclerose Subclínica	
	Ausente	Presente
	Prevalencia (IC95%)	Prevalência (IC95%)
Vitamina D (21-29 ng/mL) e Produto Cálcio-Fósforo (tercil intermediário)	98,0% (83,4;99,7)	2,2% (0,25;16,7)
Vitamina D ( $\leq 20$ ng/mL) e Produto Cálcio-Fósforo (tercil superior)	97,9% (81,3;99,8)	2,1% (0,2;18,8)
Vitamina D (21-29 ng/mL)	98,9% (96,2;99,7)	1,1% (0,3;10,9)
Vitamina D ( $\leq 20$ ng/mL)	96,5% (89,1;98,9)	3,5% (1,1;10,9)
Produto Cálcio-Fósforo (tercil intermediário)	99,0% (95,3;99,8)	9,6% (0,2;4,7)
Produto Cálcio-Fósforo (tercil superior)	98,5% (95,2;99,6)	1,5% (0,4;4,8)

## REFERÊNCIAS

ACEVEDO, M.; et al. Relación colesterol total a HDL y colesterol no HDL: los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. **Revista médica de Chile**, v. 140, n. 8, p. 969–976, 2012. DOI: 10.4067/S0034-98872012000800001.

AL RIFAI, M.; et al. The prevalence and correlates of subclinical atherosclerosis among adults with low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Atherosclerosis**, v. 274, p. 61-66, 2018. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.021.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Atherosclerosis**. 2020. Disponível em: <https://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/about-cholesterol/atherosclerosis>.

AYDIN, E.; et al. Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Vitamin D Deficiency. **Ultrasound Q**, v. 35, n. 2, p. 142-146, 2019. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000386.

BOING, A.C.; et al. EpiFloripa Health Survey: the methodological and operational aspects behind the scenes. **Rev Bras Epidemiol**, v. 17, n. 1, p. 147-62, 2014. DOI: 10.1590/1415-790X201400010012ENG.

BOLLAND, M.J.; et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. **BMJ**, v. 342, p. d2040–d2040, 2011. DOI:10.1136/bmj.d2040.

BRISTOW, S.M.; et al. 2015. Acute effects of calcium citrate with or without a meal, calcium-fortified juice and a dairy product meal on serum calcium and phosphate: a randomised cross-over trial. **British Journal of Nutrition** 113, 1585–1594. DOI:10.1017/s000711451500080x.

FERDER, M; et al. “The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system,” **The American Journal of Physiology—Cell Physiology**, v. 304, n. 11, p. 1027–1039, 2013. DOI: 10.1152/ajpcell.00403.2011.

CARRELLI, A. L.; et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Subclinical Carotid Atherosclerosis: The Northern Manhattan Study. **Stroke**, v. 42, n. 8, p. 2240–2245, 2011. DOI:10.1161/strokeaha.110.608539.

CASTRO, L.C.G.D., O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 566–575, 2011. DOI:10.1590/s0004-27302011000800010.

CEMBRANEL, F.; GONZÁLEZ-CHICA, D.A ; D'ORSI, E . Inadequações na ingestão dietética de micronutrientes por homens e mulheres residentes no Sul do Brasil: Estudo EpiFloripa Adultos 2012. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, p. 1-8, 2016. DOI: 10.1590/0102-311X00164015.

CEMBRANEL, F.; et al. Relationship between dietary consumption of vitamins and minerals, body mass index, and waist circumference: a population-based study of adults in southern Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 12, 2017. DOI: 10.1590/0102-311X00136616.

CEMBRANEL, F; et al. Education and Income Levels are Associated With Energy and Micronutrients Intake. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 90, p. 1-11, 2019. DOI: 10.1024/0300-9831/a000535.

CHANG,A.R.; et al. 2014. High dietary phosphorus intake is associated with all-cause mortality: results from NHANES III. **The American Journal of Clinical Nutrition** 99, 320–327. DOI:10.3945/ajcn.113.073148.

CHARUMATHI, S.; SHANKAR, A. Serum Calcium Levels and Hypertension Among US Adults. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 13, n. 10, p. 716–721, 2011. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00503.x.

CHAUDURI, J.R; et al. Association of Serum 25-hydroxyvitamin D in Carotid Intima media Thickness: A Study from South India. **Ann Indian Acad Neurol.**, v. 20, n. 3, p. 242-247, 2017. DOI: 10.4103/aian.AIAN\_37\_17.

CHEVLI, P.A.; et al. Alcohol consumption and subclinical atherosclerosis among South Asians: Findings from the Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.**, v. 30, n. 1, p. 123-131, 2020. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.07.021.

CHOWDHURY, S.N; et al. Association of Serum Calcium with Acute Myocardial Infarction. **Bangladesh J Med Biochem**, v. 8, n. 1, p. 16-20, 2015. DOI: 10.3329/bjmb.v8i1.33272.

DHINGRA, R.; et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. **Arch Intern Med.**, v. 167, n. 9, p. 879 – 885, 2007. DOI: 10.1001/archinte.167.9.879.

EICKEMBERG M., et al. Indicators of Abdominal Adiposity and Carotid Intima-Media Thickness: Results from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 3, p. 220-227, 2019. DOI:10.5935/abc.20180273.

EKNOYAN, G.; LEVIN, A.; LEVIN, N.W. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 42, n. 4, Suppl 3, p. 1-201, 2003. DOI:10.1016/s0272-6386(03)00905-3.

GAN, W.; et al. Genetic Predisposition to Type 2 Diabetes and Risk of Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases Among 160,000 Chinese adults. **Diabetes**, v. 68, n. 11, p. 2155-2164, 2019. DOI: 10.2337/db19-0224.

GATTO L, PRATI F. Subclinical atherosclerosis: how and when to treat it? **Eur Heart J Suppl.**, v. 22, supl E, p. 87-90, 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/suaa068.

GHOLAMI, F.; et al. 2019. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies. **BMC Cardiovascular Disorders** 19. DOI:10.1186/s12872-019-1236-7

GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2017 (GBD 2017). Global Health Data Exchange website. Seattle, WA: **Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)**, University of Washington; 2017.

GREY, A.; et al. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. **Endocrinology**, v. 140, n. 10, p. 4683- 4690, 1999. DOI: 10.1210/endo.140.10.7036.

HERRINGTON, W.; et al. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. **Circ Res.**, v. 118, n. 4, p. 535-46, 2016. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611.

HILGER J.; et al. 2014. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. **British Journal of Nutrition** 111, p. 23–45. DOI:10.1017/s0007114513001840

HOLICK, M.F.; et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n.7, p. 1911–1930, 2011. DOI:

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes: the essential guide to nutrient requirements**. Washington (DC): National Academy Press; 2006.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D**. Washington (DC): National Academy Press; 2011.

JIN, Y.; et al. Association between Obesity and Carotid Intima-Media Thickness in Korean Office Workers: The Mediating Effect of Physical Activity. **BioMed Research International**, p.1–10, 2018. DOI:10.1155/2018/4285038.

JONO, S.; et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. **Circ Res.**, v. 87, n.7 , p. 10-17, 2000. DOI: 10.1161/01.res.87.7.e10.

- JORGE, A.J.L.; et al. Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, n. 4, p. 422-432, 2018. DOI:10.5935/2359-4802.20180025.
- KAUL S.; et al. Prevalence and risk factors of carotid intima-media thickness in asymptomatic individual subjects in a tertiary care center in India. **Ann Indian Acad Neurol.**, v. 18, n. 4, p. 430-434, 2015. DOI: 10.4103/0972-2327.165481.
- KIANOUSH, S.; et al. Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health). **J Am Heart Assoc.**, v. 6, n. 6, p. 1-15, 2017. DOI: 10.1161/JAHA.116.005088.
- KIM, H.; et al. Serum phosphorus levels are associated with carotid intima-media thickness in asymptomatic postmenopausal women. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 27, n. 9, p. 1042–1046, 2020. DOI: 10.1097/GME.0000000000001567
- KUNADIAN, V.; et al. “Vitamin D deficiency and coronary artery disease: A review of the evidence,” **American Heart Journal**, vl. 167, n. 3, p. 283–291, 2014. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.11.012.
- KWAK, S.M.; et al. Dietary Intake of Calcium and Phosphorus and Serum Concentration in Relation to the Risk of Coronary Artery Calcification in Asymptomatic Adults. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 8, p. 1763–1769, 2014. DOI:10.1161/atvbaha.114.303440.
- LEE, J.H.; et al. “Vitamin D deficiency. An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor?” **Journal of the American College of Cardiology**, v. 52, n. 24, p. 1949–1956, 2008. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.050.
- LIND, L.; et al. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. **J Clin Epidemiol.**, v. 50, n. 8, p. 967–973, 1997. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00104-2.
- LUPOLI, R.; et al.; Impact of Vitamin D Deficiency on Subclinical Carotid Atherosclerosis: A Pooled Analysis of Cohort Studies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 102, n. 7, p. 2146–2153, 2017. DOI:10.1210/jc.2017-00342.
- MARTINS, D., et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and the Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, n. 11, p. 1159–1165, 2007. DOI: 10.1001/archinte.167.11.1159 /.
- MITNICK, M.A.; et al. Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 280, n. 3, p. 405-412, 2001. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.3.E405.

MOHAMMADZADEH, V.; et al. The association between serum 25-hydroxyvitamin D level and subclinical atherosclerosis in healthy population. **Current Journal of Neurology**, v. 19, n. 2, p. 53-8, 2020. DOI:10.18502/cjn.v19i2.4941.

NADRA, I.; et al. Proinflammatory Activation of Macrophages by Basic Calcium Phosphate Crystals via Protein Kinase C and MAP Kinase Pathways. **Circulation Research**, v. 96, n. 12, p. 1248–1256, 2005. DOI: 10.1161/01.res.0000171451.88616.c2.

PARKER, J.; et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis, **Maturitas**, v. 65, n. 3, p. 225-36, 2010. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.12.013

PIEPOLI, M.F.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). **European Heart Journal**, v. 37, n. 29, p. 2315–2381, 2016. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106.

PORTALE, A.A.; et al. Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by determining its production rate in humans. **J Clin Invest.**, n. 77, p. 7-12, 1986. DOI: 10.1172/jci112304.

PRADO, M.L., GELBCKE, F.L. (2013) **Fundamentos para o cuidado profissional de enfermagem**. 3ª edição. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, Editora Progressiva, 3ª edição.

PSATY, B.M.; et al. Association Between Levels of Blood Pressure and Measures of Subclinical Disease: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, **American Journal of Hypertension**, v. 19, n. 11, p. 1110–1117, 2006. DOI:10.1016/j.amjhyper.2006.04.002.

REID, I.R.; GAMBLE, G.D., BOLLAND, M.J. Circulating calcium concentrations, vascular disease and mortality: a systematic review. **Journal of Internal Medicine** n. 279, p. 524–540, 2016. DOI:10.1111/joim.12464

RUAN, L.; et al. Relation of Serum Phosphorus Levels to Carotid Intima-Media Thickness in Asymptomatic Young Adults (from the Bogalusa Heart Study). **Am J Cardiol.**, v. 106, n. 6, p. 793–797, 2010. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.004.

SÄIDIFARD, N.; et al. Serum Vitamin D Level and Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Control Trials. **Hormone and Metabolic Research**, v. 52, n. 5, p. 305–315, 2020. DOI:10.1055/a-1153-0657.

SANTOS, F. A. A. **Nível de atividade física e risco cardiovascular aterosclerótico em adultos de Florianópolis, Santa Catarina: estudo de base populacional Epifloripa Adulto**. 2020. 180 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

SHOJAEIFARD, M.; et al. Association Between 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Carotid Intima-Media Thickness. **Iranian Heart Journal (IHJ)**, v. 20, n 1, p. 15-19, 2019.

SIZAR, O.; et al., 2021. **Vitamin D Deficiency**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>.

SILVERBERG, S.J.; et al. The effect of oral phosphate administration on major indices of skeletal metabolism in normal subjects. **J Bone Miner Res.**, v.1, n.4, p. 383-388, 1986. DOI: 10.1002/jbmr.5650010412.

STEIN J.H.; et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. **J Am Soc Echocardiogr.**, v. 21, n. 2, p. 93-111; quiz 189-90, 2008. DOI: 10.1016/j.echo.2007.11.011. Erratum in: **J Am Soc Echocardiogr.**, v. 21, n. 4, p. 376, 2009.

THONGPRAYOON, C.; et al. Calcium-Phosphate Product and Its Impact on Mortality in Hospitalized Patients. **Nephrology**, v. 25, n. 1, p.22-28, 2020. DOI:10.1111/nep.13603.

TIAN, Y.; et al. Prevalence of Subclinical Carotid Atherosclerosis and Associated Risk Factors in Individuals Without Cardiovascular Risk Factors: Insights from General Population. **Research Square**, 2021, p. 1-19. DOI: 10.21203/rs.3.rs-137958/v1.

TOUBOUL, P.; et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. **Cerebrovasc Dis**, v. 34, n. 4, p. 290-6, 2012. DOI: 10.1159/000343145.

UNITED NATIONS DEVELOPMENT (PNUD) (2010) Atlas of Human Development in Brazil. **Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M)**. Profile of the Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.

WANG, P., et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Angiology**, v. 70, n. 2, p. 141-159, 2018. DOI: 10.1177/0003319718787366.

WANG, X.; et al. 2014. Dietary calcium intake and mortality risk from cardiovascular disease and all causes: a meta-analysis of prospective cohort studies. **BMC Medicine**, v. 12, n. 158, 2014. DOI: 10.1186/s12916-014-0158-6



## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A motivação para realização dessa pesquisa deu-se devido à preocupação com uma das principais causas de mortalidade global na atualidade, as DCV. Deste modo, propor novos métodos que contribuam para a redução da morbimortalidade e gastos tanto para sujeito quanto para Estado, faz-se essencial do ponto de vista da saúde pública, agindo antes mesmo que sinais e sintomas de DCV estejam presentes. Outra motivação para o desenvolvimento desta pesquisa foi a necessidade de tratar a saúde com multidisciplinariedade, unindo a Medicina e a Nutrição, para que juntas atuem de forma preventiva buscando frear as DCV, ao promover um cuidado integrativo do paciente. Neste sentido, o presente estudo teve como propósito investigar os fatores modificáveis predisponentes da AS: vitamina D sérica, e cálcio e fósforo dietéticos combinados.

Além disso, ressalta-se a importância desta pesquisa em relação à construção de um parâmetro inédito na literatura, o produto cálcio-fósforo dietético, que recomendamos que seja investigado por novos estudos, assim como a associação dos níveis séricos de vitamina D com a AS em longo prazo. Este estudo preliminar mostrou resultados promissores, ampliando o conhecimento disponível até então, e esperamos que após a ratificação destes achados por estudos longitudinais e ensaios clínicos, futuros protocolos possam ser construídos a fim de atuar na prevenção primária da AS em pacientes com alto risco cardiovascular (hipertensos, diabéticos, obesos, aqueles com história familiar positiva para DCV, entre outros) e a critério clínico, uma vez que tanto o monitoramento dos níveis séricos ideais de vitamina D quanto o manejo da ingestão adequada de cálcio e fósforo são viáveis e constituem-se em intervenções acessíveis aos mais distintos públicos-alvo. Ainda, considera-se que essas intervenções são de baixo custo quando comparadas ao gasto dispendido com as DCV (entre internação, procedimentos invasivos, reabilitação após alta, e anos potenciais de vida vividos com incapacidade).

Assim, provou-se ser evidente a necessidade de monitorar os níveis séricos de vitamina D e a ingestão de micronutrientes como o cálcio e o fósforo, a fim da prevenção da AS e consequentemente de desfechos mais severos e, muitas vezes irreversíveis como as DCV.

## 6 REFERÊNCIAS:

ACEVEDO, M.; et al. Relación colesterol total a HDL y colesterol no HDL: los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. **Revista médica de Chile**, v. 140, n. 8, p. 969–976, 2012. DOI: 10.4067/S0034-98872012000800001. Disponível em: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872012000800001](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000800001). Acesso em: 15 abr. 2021.

ACOSTA-NAVARRO, J.C.; et al. Consumption of animal-based and processed food associated with cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis biomarkers in men. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 65, n. 1, p. 43–50, 2019. DOI:10.1590/1806-9282.65.1.43. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/K8vpfnxfgkGLXWMBLTPkSvd/abstract/?lang=en>. Acesso em: 30 abr. 2021.

ADABAG, A.S.; et al. Etiology of sudden death in the community: Results of anatomical, metabolic, and genetic evaluation. **American Heart Journal**, v. 159, p. 33–39, 2010. DOI:10.1016/j.ahj.2009.10.019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20102864/>. Acesso em 11 fev. 2022

ADAMS, J.S., HEWISON, M. Update in vitamin D. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n. 2, p. 471-478, 2010. DOI: 10.1210/jc.2009-1773. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20133466/>. Acesso em: 22 abr. 2021.

AGATSTON, A.S.; et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 15, n. 4, p. 827-832, 1990. DOI: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-T](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-T). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/073510979090282T>. Acesso em: 08 maio 2021.

AHMADI, A.; et al. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 74, n. 12, p. 1608–1617, 2019. DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31537271/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

AL RIFAI, M.; et al. The prevalence and correlates of subclinical atherosclerosis among adults with low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Atherosclerosis**, v. 274, p. 61-66, 2018. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29751286/>. Acesso em: 11 mar. 2021.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Atherosclerosis**. 2020. Disponível em: <https://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/about-cholesterol/atherosclerosis>. Acesso em: 08 jan. 2021.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. 1, p. 15-33, 2021. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>. Disponível em: [https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement\\_1/S15](https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S15). Acesso em: 06 jul. 2021.

AMREIN, K.; et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, p. 1498–1513, 2020. DOI:10.1038/s41430-020-0558-y. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41430-020-0558-y>. Acesso em: 25 jun. 2021.

ANTONUCCI, R.; et al. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v. 31, n.3, p. 247-260, 2018. DOI: 10.1515/jpem-2017-0391. PMID: 29397388. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29397388/>. Acesso em: 15 maio 2021.

ATHANASIOU, L.S., FOTIADIS, D.I.; LAMPROS, K.M. **Atherosclerotic Plaque Characterization Methods Based on Coronary Imaging**. 1 ed. 2017. 234 p. ISBN: 9780128047347. eBook ISBN: 9780128051139. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=SgVQCwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Atherosclerotic+Plaque+Characterization+Methods+Based+on+Coronary+Imaging.&ots=KQZFvkCpqu&sig=OV386eFUceXfJADlxugBhQrEI0o#v=onepage&q=Atherosclerotic%20Plaque%20Characterization%20Methods%20Based%20on%20Coronary%20Imaging.&f=false>. Acesso em: 22 dez. 2020.

AYDIN, E.; et al. Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Vitamin D Deficiency. **Ultrasound Q**, v. 35, n. 2, p. 142-146, 2019. DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000386. PMID: 30300321. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30300321/>. Acesso em: 11 mar. 2021.

BANDARU, V.C.; et al. Antibodies to *Chlamydia pneumoniae* are associated with increased intima media thickness in asymptomatic Indian individuals. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 18, p. 190–4, 2009. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.09.020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19426888/>. Acesso em 11 fev. 2022.

BANSAL, V.K. **Serum Inorganic Phosphorus**. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3 ed. Boston, 1990. Chapter 198. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310/>. Acesso em: 06 ago. 2021.

BARROSO, W.K.S; et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq Bras Cardiol**, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2020. DOI: 10.36660/abc.20201238. Disponível

em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2021.

BASSANESI, S.L., AZAMBUJA, M.I., ACHUTTI, A. Premature mortality due to cardiovascular disease and social inequalities in Porto Alegre: from evidence to action. **Arq Bras Cardiol**, v. 90, n.6, p.370-9, 2008. DOI: 10.1590/s0066-782x2008000600004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/zkcD8DDMPqCm9pwXnsbW5QJ/?lang=en>. Acesso: 28 abr. 2021.

BAUER, M.; et al. Comparison of Factors Associated with Carotid Intima-Media Thickness in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR). **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 26, n. 6, p. 667–673, 2013. DOI:10.1016/j.echo.2013.03.011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23611058/>. Acesso em: 08 fev. 2021.

BERGSTRÖM, G.; et al. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population. **Circulation**, v. 144, p. 916–929, 2021. DOI:10.1161/circulationaha.121.055340. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34543072/>. Acesso em 11 fev. 2022.

BERTONI, A. G.; et al. The Association Between Physical Activity and Subclinical Atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **American Journal of Epidemiology**, v. 169, n. 4, p. 444–454, 2008. DOI: 10.1093/aje/kwn350. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19075250/>. Acesso em: 30 abr. 2021.

BRADSHAW, P.J.; WILKES, E.T.; THOMPSON, P.L. Determinants of carotid intima-medial thickness in an urban Australian Aboriginal population. **Atherosclerosis**, v. 192, n. 1, p. 218-223, 2007. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16860327/>. Acesso em: 05 abr. 2021.

BRUDER, J.M; GUISE, T.A.; MUNDY, G.R. Mineral Metabolism. In: **Endocrinology & Metabolism**, 4. ed., P. Felig and LA Chapter 22, 2001.

BOTS, M.L; SUTTON-TYRRELL, K. Lessons from the past and promises for the future for carotid intima-media thickness. **J Am Coll Cardiol**, v. 60, n. 17, p. 1599-1604, 2012. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.12.061. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999720/>. Acesso em: 22 dez. 2020.

CARNEVALE, V.; et al. Carotid intima-media thickness is not associated with vitamin D and PTH levels in patients admitted to an Internal Medicine Department. **Endocrine**, v. 47, n. 3, p. 833-8, 2014. DOI: 10.1007/s12020-014-0191-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24522615/>. Acesso em: 19 jun 2021.

CARRELLI, A. L.; et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Subclinical Carotid Atherosclerosis: The Northern Manhattan Study. **Stroke**, v. 42, n. 8, p. 2240–2245,

2011. DOI:10.1161/strokeaha.110.608539. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21719770/>. Acesso em: 16 dez. 2020.
- CARROLL, M.F.; SCHADE, D.S. A practical approach to hypercalcemia. **Am Fam Physician**, v. 67, n. 9, p. 1959-66, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12751658/>. Acesso em: 22 jul. 2021.
- CASHMAN, K.D.; et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? **Am J Clin Nutr**, v. 103, n. 4, p. 1033-44, 2016. DOI: 10.3945/ajcn.115.120873. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26864360/>. Acesso em: 28 abr. 2021.
- CASHMAN, K.D. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. **Calcified Tissue International**, v. 106, n. 6, p. 14-29, 2020. DOI: 10.1007/s00223-019-00559-4. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/332961018\\_Vitamin\\_D\\_Deficiency\\_Defining\\_Prevalence\\_Causes\\_and\\_Strategies\\_of\\_Addressing](https://www.researchgate.net/publication/332961018_Vitamin_D_Deficiency_Defining_Prevalence_Causes_and_Strategies_of_Addressing). Acesso em: 28 abr. 2021.
- CASTRO, L.C.G.D., O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 566-575, 2011. DOI:10.1590/s0004-27302011000800010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/MTXBWgkFtspJDGWNNJbmQzC/?lang=pt>. Acesso em: 08 jul. 2021.
- CHAMBLESS, L.E.; et al. Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. **American Journal of Epidemiology**, v. 146, p. 483-494, 1997. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a009302. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9290509/>. Acesso em 11 fev. 2022.
- CEMBRANEL, F. **Deficiências no Consumo de Micronutrientes e sua associação com indicadores de obesidade geral e abdominal em nível populacional – Estudo EpiFloripa adultos**. 2016. 230 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/171448>. Acesso em: 04 ago. 2021.
- CÉSAR, L.A.M.; MANSUR, A.D.P.; FERREIRA, J.F.M., Resumo Executivo da Diretriz de Doença Coronária Estável. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, n. 4, p. 328-38, 2015. DOI:10.5935/abc.20150136. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26559979/>. Acesso em: 06 mar. 2021.
- CHARUMATHI, S.; SHANKAR, A. Serum Calcium Levels and Hypertension Among US Adults. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 13, n. 10, p. 716-721, 2011. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00503.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1751-7176.2011.00503.x>. Acesso em: 02 ago. 2021.

CHAUDURI, J.R.; et al. Association of Serum 25-hydroxyvitamin D in Carotid Intima-media Thickness: A Study from South India. **Ann Indian Acad Neurol.**, v. 20, n. 3, p. 242-247, 2017. DOI: 10.4103/aian.AIAN\_37\_17. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5586119/>. Acesso em: 10 mar. 2021.

CHANG, A.R.; et al. High dietary phosphorus intake is associated with all-cause mortality: results from NHANES III. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 99, n. 2, p. 320–327, 2014. DOI:10.3945/ajcn.113.073148. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24225358/#:~:text=In%20analyses%20adjusted%20for%20demographics,intake\)%3B%20P%20%3D%200.03%5D](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24225358/#:~:text=In%20analyses%20adjusted%20for%20demographics,intake)%3B%20P%20%3D%200.03%5D). Acesso em 20 fev. 2022.

CHANG, S.W.; LEE, H.C. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. **Pediatrics & Neonatology**, v. 60, n. 3, p. 237–244, 2019. DOI:10.1016/j.pedneo.2019.04.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101452/>. Acesso em: 11 maio 2021.

CHEVLI, P.A.; et al. Alcohol consumption and subclinical atherosclerosis among South Asians: Findings from the Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.**, v. 30, n. 1, p. 123-131, 2020. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.07.021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31753783/>. Acesso em: 19 abr. 2020.

CHOWDHURY, S.N; et al. Association of Serum Calcium with Acute Myocardial Infarction. **Bangladesh J Med Biochem**, v. 8, n. 1, p. 16-20, 2015. DOI: 10.3329/bjmb.v8i1.33272. Disponível em: <https://www.banglajol.info/index.php/BJMB/article/view/33272>. Acesso em: 24 maio 2021.

CHOI, Y.K.; et al. Serum vitamin D level is negatively associated with carotid atherosclerosis in Korean adults. **Int J Food Sci Nutr.**, v. 68, n. 1, p. 90-96, 2016. doi: 10.1080/09637486.2016.1216526. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09637486.2016.1216526>. Acesso em: 02 jun. 2021.

CHRISTAKOS, S.; et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. **Physiological Reviews**, v. 96, n. 1, p. 365–408, 2016. DOI:10.1152/physrev.00014.2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681795/>. Acesso em: 09 maio 2021.

CONWAY, J.M.; INGWERSEN, L.A.; MOSHFEGH, A.J. Accuracy of dietary recall using the USDA five-step multiple-pass method in men: An observational validation study. **J Am Diet Assoc**, v. 104, n. 4, p. 595-603, 2004. DOI: 10.1016/j.jada.2004.01.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15054345/>. Acesso em 12 dez. 2021.

CROUSE, J.R III; et al. Pravastatin, lipids and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC II). **Am J Cardiol**, v. 75, p. 455–459, 1995. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)80580-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7863988/>. Acesso em 11 fev. 2022.

DEAN, A. G.; et al. Epi Info, version 6: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Atlanta, Georgia, USA: **Centers for Disease Control and Prevention**; 1994.

DELESKOG, A.; et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in subclinical carotid atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** v. 33, n. 11, p. 2633-8, 2013. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301593. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072691/>. Acesso em: 19 jun 2021.

DEN RUIJTER, H.M. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. **JAMA**, v. 308, n. 8, p. 796-803, 2012. DOI: 10.1001/jama.2012.9630. Erratum in: **JAMA**, v. 310, n. 16, p. 1739, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910757/>. Acesso em: 20 ago. 2021.

DHINGRA, R.; et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. **Arch Intern Med.**, v. 167, n. 9, p. 879 – 885, 2007. DOI: 10.1001/archinte.167.9.879. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502528/>. Acesso em: 20 maio 2021.

DIAZ, K. M.; et al. Sedentary behavior and subclinical atherosclerosis in African Americans: cross-sectional analysis of the Jackson heart study. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 13, n. 1, p. 31-40, 2016. DOI:10.1186/s12966-016-0349-y . Disponível em: <https://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12966-016-0349-y>. Acesso em: 30 abr. 2021.

DODD, K.W.; et al. Statistical methods for estimating usual intake of nutrients and foods: a review of the theory. **J Am Diet Assoc**, v. 106, n. 10, p. 1640-50, 2006. DOI: 10.1016/j.jada.2006.07.011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000197/>. Acesso em 12 dez. 2021.

EICKEMBERG M., et al. Indicators of Abdominal Adiposity and Carotid Intima-Media Thickness: Results from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 3, p. 220-227, 2019. DOI:10.5935/abc.20180273. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/YKnKHLnNN6B79CGdqPFwQqR/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 22 abr. 2021.

EKNOYAN, G.; LEVIN, A.; LEVIN, N.W. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 42, n. 4, Suppl 3, p. 1-201,

2003. DOI:10.1016/s0272-6386(03)00905-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14520607/>. Acesso em: 20 maio 2021.

FAIENZA, M.F.; et al. Risk Factors for Subclinical Atherosclerosis in Diabetic and Obese Children. **Int J Med Sci**, v. 10, n. 3, p. 338-343, 2013. Doi: 10.7150/ijms.5181. Disponível em: <https://www.medsci.org/v10p0338.htm>. Acesso em:

FALUDI, A.A.; et al. Atualização da diretriz Brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. **Arq Bras Cardiol.**, v. 109, n. 2, supl. 1, 92 p, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28813069/>. Acesso em: 13 maio 2021.

FERNÁNDEZ-FRIERA L.; et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. **Circulation**, v. 131, n. 24, p. 2104-13, 2015. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882487/>. Acesso em: 06 mar. 2021.

FERNÁNDEZ-ORTIZ, A.; et al. The Progression and Early detection of Subclinical Atherosclerosis (PESA) study: rationale and design. **Am Heart J**, v. 166, n. 6, p. 990-8, 2013. DOI:10.1016/j.ahj.2013.08.024. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/258852260\\_The\\_Progression\\_and\\_Early\\_detection\\_of\\_Subclinical\\_Atherosclerosis\\_PESA\\_study\\_Rationale\\_and\\_design](https://www.researchgate.net/publication/258852260_The_Progression_and_Early_detection_of_Subclinical_Atherosclerosis_PESA_study_Rationale_and_design). Acesso em: 15 mar. 2021.

FISBERG, R.M., MARCHIONI, D.M.L. **Manual de avaliação do consumo alimentar em estudos populacionais: a experiência do inquérito de saúde em São Paulo (ISA)**. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, 2012, 197p.

FOERCH, C.; et al. Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. **Hypertension**, v. 42, n. 6, e. 17, author reply e18, 2003. DOI: 10.1161/01.HYP.0000103164.73172.30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14674381/>. Acesso em: 20 set. 2021.

FUSTER, V. Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. **Circulation**, v. 90, n. 4, p. 2126-46, 1994. DOI: 10.1161/01.cir.90.4.2126. Erratum in: *Circulation*, v. 91, n. 1, p. 256, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7718033/>. Acesso em: 20 fev. 2021.

GAN, W.; et al. Genetic Predisposition to Type 2 Diabetes and Risk of Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases Among 160,000 Chinese adults. **Diabetes**, v. 68, n. 11, p. 2155-2164, 2019. DOI: 10.2337/db19-0224. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399431/>. Acesso em: 20 abr. 2021.

GAO, S.; et al. Carotid atherosclerosis in Renqiu elderly residents of Hebei Province. **China J Geriatr Heart Brain Vessel Dis**, v. 16, p. 1127-32, 2014. Disponível em:



<http://123.57.154.95:8088/zgqkyx/CN/abstract/abstract5219.shtml>. Acesso em: 05 abr. 2021.

GATTO L, PRATI F. Subclinical atherosclerosis: how and when to treat it? **Eur Heart J Suppl.**, v. 22, supl E, p. 87-90, 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/suaa068. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32523447/>. Acesso em: 15 jan. 2021.

GAZIANO, T.A.; et al. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. **Curr Probl Cardiol.**, v. 35, n. 2, p. 72-115, 2010. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2009.10.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20109979/>. Acesso em: 24 abr. 2021.

GJØDESEN, C.U.; et al. Associations between vitamin D status and atherosclerosis among Inuit in Greenland. **Atherosclerosis**, v. 268, p. 145-151, 2018. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.028. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29227867/>. Acesso em: 12 mar. 2021.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2017 (GBD 2017). **Global Health Data Exchange website**. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington; 2017. Disponível em: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Acesso em:

GOFF, D.C., et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 25, p. 2935-2959, 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713060312?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jan. 2021.

GOLDSTEIN, D.A. Serum Calcium. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. **Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations**. 3 ed. Boston, 1990. Chapter 143. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK250/>. Acesso em: 15 jul. 2021.

GREY, A.; et al. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. **Endocrinology**, v. 140, n. 10, p. 4683- 4690, 1999. DOI: 10.1210/endo.140.10.7036. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10499526/>. Acesso em: 10 ago. 2021.

GRØNHØJ, M.H.; et al. Associations between calcium-phosphate metabolism and coronary artery calcification; a cross sectional study of a middle-aged general population. **Atherosclerosis**, 2016, v. 251, p. 101–108, 2016. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27299953/>. Acesso em: 04 ago. 2021.

GRUNDY S.M.; et al. 2018  
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA

Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 139, n. 35, p. 1082–1143., 2019. DOI: 10.1161/cir.0000000000000625. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000625>. Acesso em: 20 set. 2021.

HABICHT, J. P. **Standardization of quantitative epidemiological methods in the field**. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana: Pan American Sanitary Bureau, v. 76, n. 5, p. 375-384, 1974. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/10766>. Acesso em: 02 set. 2021.

HANSSON, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N Engl J Med.**, v. 352, n. 16, p. 1685-95, 2005. DOI: 10.1056/NEJMra043430. PMID: 15843671. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15843671/>. Acesso em: 08 jan. 2021.

HELFAND, M.; et al. Emerging Risk Factors for Coronary Heart Disease: A Summary of Systematic Reviews Conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. **Annals of Internal Medicine**, v. 151, n. 7, p. 496–, 2009. DOI: 10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19805772/>. Acesso em: 19 ago. 2021.

HILGER J.; et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 1, p. 23–45, 2014. DOI:10.1017/s0007114513001840. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23930771/>. Acesso em 15 fev. 2022.

HOFFMANN, K.; et al. Estimating the distribution of usual dietary intake by short-term measurements. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 56, Suppl 2: 53-62, 2002. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601429. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12082518/>. Acesso em 12 dez. 2021.

HOLICK, M.F., CHEN, T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 87, n. 4, p. 1080S–1086S, 2008. DOI: 10.1093/ajcn/87.4.1080S. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18400738/#:~:text=Vitamin%20D%20deficiency%20causes%20rickets,%2C%20hypertension%2C%20and%20infectious%20diseases..> Acesso em 02 fev. 2022.

HOLICK, M.F.; et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n.7, p. 1911–1930, 2011. DOI: 10.1210/jc.2011-0385. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/7/1911/2833671>. Acesso em: 17 maio 2021.

HOLICK, M.F. Vitamin D Deficiency, **N Engl J Med.**, v. 357, n. 3, p. 266–281, 2007. DOI:10.1056/nejmra070553. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634462/>. Acesso em: 09 maio 2021.

HOLICK, M.F. Vitamin D: photobiology, metabolism and clinical applications. In: DeGroot L.J, editor. **Endocrinology**, 3 ed., Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. p. 990-1014.

HOLICK, M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **Am J Clin Nutr.**, v. 80, n.6, p. 1678-1688, 2004. DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1678S. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15585788/>. Acesso em: 17 maio 2021.

HOSSEINI, B.; SAEDISOMEOLIA, A.; SKILTON, M.R. Association between Micronutrients Intake/Status and Carotid Intima Media Thickness: A Systematic Review. **J Acad Nutr Diet.**, v. 117, n. 1, p. 69-82, 2017. DOI: 10.1016/j.jand.2016.09.031. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863993/>. Acesso em: 06 maio 2021.

INSTITUTE OF HEALTH METRICS AND EVALUATION. Global Burden of Disease Study. **GBD compare. Brazil**. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Acesso em 20 set 2021.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes: the essential guide to nutrient requirements**. Washington (DC): National Academy Press; 2006. Disponível em: [https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic\\_uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf](https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf). Acesso em: 05 jul. 2021.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D**. Washington (DC): National Academy Press; 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>. Acesso em: 05 jul. 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Estimativas das populações residentes, em 1o de julho de 2009, segundo os municípios**. Rio de Janeiro: IBGE; 2009.

ITKONEN S.T.; et al. Associations among total and food additive phosphorus intake and carotid intima-media thickness--a cross-sectional study in a middle-aged population in Southern Finland. **Nutr J**, v. 12, p. 1-10, 2013. DOI: 10.1186/1475-2891-12-94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23841978/>. Acesso em 15 jul. 2021.

JIN, Y.; et al. Association between Obesity and Carotid Intima-Media Thickness in Korean Office Workers: The Mediating Effect of Physical Activity. **BioMed Research International**, p.1–10, 2018. DOI:10.1155/2018/4285038. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/4285038/>. Acesso em: 28 abr. 2021.

- JOHNSON, H.M.; et al. Predictors of carotid intima-media thickness progression in young adults: the Bogalusa Heart Study. **Stroke**, v. 38, n. 3, p. 900-905, 2007. DOI: 10.1161/01.STR.0000258003.31194.0a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17272779/>. Acesso em: 12 abr. 2021.
- JONO, S.; et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. **Circ Res.**, v. 87, n.7 , p. 10-17, 2000. DOI: 10.1161/01.res.87.7.e10 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11009570/>. Acesso em: 12 abr. 2021.
- JORDE, R.; et al. Serum Calcium and Cardiovascular Risk Factors and Diseases The Tromsø Study. **Hypertension.**, v. 34, n. 3, p. 484-490, 1999. DOI: 10.1161/01.hyp.34.3.484. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10489398/>. Acesso em: 11 ago. 2021.
- JORGE, A.J.L.; et al. Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, n. 4, p. 422-432, 2018. DOI:10.5935/2359-4802.20180025. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ijcs/a/8nGNrPGskVkNWGJSdTbHWzb/abstract/?lang=en>. Acesso em: 01 maio 2021.
- KALUZA, J.; et al. Dietary Calcium and Magnesium Intake and Mortality: A Prospective Study of Men, **American Journal of Epidemiology**, v. 171, n. 7, p. 801–807, 2010. DOI: 10.1093/aje/kwp467. Disponível em: <https://academic.oup.com/aje/article/171/7/801/86417>. Acesso em: 12 jul. 2021.
- KAMYCHEVA, E.; et al. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin d as a predictor of carotid intima-media thickness and carotid total plaque area in nonsmokers: the tromsø study. **Int J Endocrinol.**, v. 2013, p. 1-7, 2013. DOI:10.1155/2013/305141. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24575129/>. Acesso em: 13 jun 2021.
- KANG, J.Y.; et al. The cross-sectional relationships of dietary and serum vitamin D with cardiometabolic risk factors: Metabolic components, subclinical atherosclerosis, and arterial stiffness. **Nutrition.**, v. 32, n. 10, p. 1048-1056, 2016. DOI: 10.1016/j.nut.2016.02.019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179408/>. Acesso em: 02 jun 2021.
- KAUL S.; et al. Prevalence and risk factors of carotid intima-media thickness in asymptomatic individual subjects in a tertiary care center in India. **Ann Indian Acad Neurol.**, v. 18, n. 4, p. 430-434, 2015. DOI: 10.4103/0972-2327.165481. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683883/>. Acesso em: 06 mar. 2021.
- KEATES, A.; et al. Cardiovascular disease in Africa: epidemiological profile and challenges. **Nat Rev Cardiol.**, v. 14, n. 5, p. 273–293, 2017. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.19. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28230175/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

KIM, H.; et al. Serum phosphorus levels are associated with carotid intima-media thickness in asymptomatic postmenopausal women. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 27, n. 9, p. 1042–1046, 2020. DOI: 10.1097/GME.0000000000001567. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458086/>. Acesso em 15 fev. 2022.

KIANOUSH, S.; et al. Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health). **J Am Heart Assoc.**, v. 6, n. 6, p. 1-15, 2017. DOI: 10.1161/JAHA.116.005088. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28647689/>. Acesso em: 19 abr. 2021.

KILKKINEN, A.; et al. Vitamin D Status and the Risk of Cardiovascular Disease Death. **American Journal of Epidemiology**, v. 170, n. 8, p. 1032–1039, 2009. DOI:10.1093/aje/kwp227. Disponível em: <https://academic.oup.com/aje/article/170/8/1032/144376>. Acesso em: 10 ago. 2021.

KITAMURA, A.; et al. Prevalence and correlates of carotid atherosclerosis among elderly Japanese men. **Atherosclerosis.**, v. 172, n. 2, p. 353-359, 2004. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.10.012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15019546/>. Acesso em: 05 abr. 2021.

KNOX, S.; et al. 25-hydroxyvitamin D is lower in deprived groups, but is not associated with carotid intima media thickness or plaques: results from pSoBid. **Atherosclerosis**, v. 223, n. 2, p. 437-441, 2012. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22632919/>. Acesso em: 08 jun 2021.

KUPFER R.; et al. Predictors of subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness in asymptomatic young women with type 1 diabetes mellitus. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 61, n. 2, p. 115–121, 2017. DOI:10.1590/2359-3997000000255. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aem/a/GWBNxbxhpTpPny7xRHh57jx/?lang=en>. Acesso em 17 maio 2021.

KWAK, S.M.; et al. Dietary Intake of Calcium and Phosphorus and Serum Concentration in Relation to the Risk of Coronary Artery Calcification in Asymptomatic Adults. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 8, p. 1763–1769, 2014. DOI:10.1161/atvbaha.114.303440. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24925973/>. Acesso em: 03 ago. 2021.

LAING, S.T.; et al. Subclinical atherosclerosis and obesity phenotypes among Mexican Americans. **J Am Heart Assoc.**, v. 4, n. 3, p. 1-10, 2015. DOI:10.1161/JAHA.114.001540. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392436/>. Acesso em: 05 mar. 2021.

LAKUNCHYKOVA, O.; et al. Why does Russia have such high cardiovascular mortality rates? Comparisons of blood-based biomarkers with Norway implicate non- ischaemic cardiac damage. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 74,

n. 9, p. 1-7, 2020. DOI: 10.1136/jech-2020-213885. Disponível em: <https://jech.bmj.com/content/74/9/698>. Acesso em: 04 jun. 2021.

LEVI, M.; et al. Mechanisms of phosphate transport. **Nat Rev Nephrol.**, v. 15, n. 8, p. 482–500, 2019. DOI: 10.1038/s41581-019-0159-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31168066/>. Acesso em: 03 ago. 2021.

LIBBY, P.; et al. Atherosclerosis. **Nat Rev Dis Primers**, 2019, v. 5, n. 56, p. 1-18, 2019. DOI: doi:10.1038/s41572-019-0106-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0106-z>. Acesso em: 06 mar. 2021.

LIND, L.; et al. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. **J Clin Epidemiol.**, v. 50, n. 8, p. 967–973, 1997. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00104-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9291883/>. Acesso em: 15 maio 2021.

LORENZ, M.W.; et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. **Circulation.**, v. 115, n. 4, p. 459–467, 2007. DOI: 10.1161/circulationaha.106.628875. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.106.628875>. Acesso em: 04 maio 2021.

LUPOLI, R.; et al.; Impact of Vitamin D Deficiency on Subclinical Carotid Atherosclerosis: A Pooled Analysis of Cohort Studies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 102, n. 7, p. 2146–2153, 2017. DOI:10.1210/jc.2017-00342. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/102/7/2146/3805503>. Acesso em: 06 maio 2021.

MADDOCK, J.; et al. Vitamin D and cognitive function: A Mendelian randomisation study. **Sci Rep.**, v.7, n. 1, p. 1-8, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-13189-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29038561/>. Acesso em: 10 maio 2021.

MAEDA, S.S.; et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n.5, p. 411–433, 2014. DOI:10.1590/0004-2730000003388. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/fddSYzjLXGxMnNHVbj68rYr/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 04 jun. 2021.

MALTA, D.C.; et al. Cardiovascular Disease Mortality According to the Brazilian Information System on Mortality and the Global Burden of Disease Study Estimates in Brazil, 2000-2017. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 115, n. 2, 2020. DOI: 10.36660/abc.20190867. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/mX3zDLy43CbWt6sjm6J6GDc/?lang=en>. Acesso em: 04 mar. 2021.

MANCIA G.; et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **J Hypertens.**, v. 25, N. 6, p. 1105-1187, 2007. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17563527/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

MARONE, C.; BERETTA-PICCOLI, C.; WEIDMANN, P. Acute hypercalcemic hypertension in man: role of hemodynamics, catecholamines, and renin. **Kidney Int.**, v. 20, n. 1, p. 92–96, 1981. DOI: 10.1038/ki.1981.109. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7029119/>. Acesso em: 08 ago. 2021.

MARQUES, C.D.L.; et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 1, p. 67–80, 2010. DOI:10.1590/s0482-50042010000100007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/5BcvSsQGhJPXXD8Q9Pzff8H/>. Acesso em: 15 maio 2021.

MARTINS, D., et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and the Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, n. 11, p. 1159-1165, 2007. DOI: 10.1001/archinte.167.11.1159 /. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/412580>. Acesso em: 11 maio 2021.

MATTHEWS, D.R.; et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-9, 1985. DOI: 10.1007/BF00280883. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3899825/>. Acesso em 10 fev. 2022.

MAZZARO, C.L.; et al. Massa ventricular e critérios eletrocardiográficos de hipertrofia: avaliação de um novo escore. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 90, n. 4, p. 249-253, 2008 . DOI: 10.1590/s0066-782x2008000400003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/ycjFL4Z9fwMjkWFQkHWHWft/?lang=pt>. Acesso em: 19 jan. 2021.

MC EVOY, J.W.; et al. Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 35, n.4, p. 1002–1010, 2015. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304960. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25745060/>. Acesso em: 20 abr. 2021.

MC NAMARA, J.J; et al. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. **JAMA**, v. 216, n. 7, p. 1185–1187, 1971. DOI: 10.1001/jama.1971.03180330061012. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/336112>. Acesso em: 18 dez. 2020.

METHA, S.K.; et al. Left Ventricular Hypertrophy, Subclinical Atherosclerosis, and Inflammation. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1385–1391, 2007. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087890. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/hypertensionaha.107.087890>. Acesso em: 05 mar. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dia Nacional de Prevenção e Controle do Colesterol**. Brasília (DF); 2020. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/component/content/article?id=3264>. Acesso em: 08 jan. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia alimentar para a população brasileira**. 2a. ed. Brasília (DF); 2014. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_alimentar\\_populacao\\_brasileira\\_2ed.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf). Acesso em: 12 ju. 2021.

MISRA, M.; et al. Drug and therapeutics committee of the Lawson Wilkins pediatric endocrine society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. **Pediatrics**, v. 122, n. 2, p. 398-417, 2008. DOI: 10.1542/peds.2007-1894. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18676559/>. Acesso em: 14 abr. 2021.

MITNICK, M.A.; et al. Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 280, n. 3, p. 405-412, 2001. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.3.E405. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11171594/>. Acesso em: 10 ago. 2021.

MIZUGUCHI, Y.; et al. Impact of Statin Therapy on Left Ventricular Function and Carotid Arterial Stiffness in Patients With Hypercholesterolemia. **Circulation Journal**, v. 72, n. 4, p. 538–544, 2007. DOI: 10.1253/circj.72.538. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18362422/>. Acesso em 11 fev. 2022.

MOHAMMADZADEH, V.; et al. The association between serum 25-hydroxyvitamin D level and subclinical atherosclerosis in healthy population. **Current Journal of Neurology**, v. 19, n. 2, p. 53-8, 2020. DOI:10.18502/cjn.v19i2.4941. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7874889/>. Acesso em: 15 mar. 2021.

MONTERO-SALAZAR, H.; et al. High consumption of ultra-processed food may double the risk of subclinical coronary atherosclerosis: the Aragon Workers' Health Study (AWHS). **BMC Medicine**, v. 18, n. 235, p. 1-11, 2020. DOI:10.1186/s12916-020-01678-8. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01678-8>. Acesso em: 07 jun. 2021.

MOREIRA, R.O.; DUARTE, M.P.C.; FARIAS, L.F. Distúrbios do Eixo Cálcio-PTH-Vitamina D nas Doenças Hepáticas Crônicas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, vol 48, n. 4, p. 443–450, 2004. DOI:10.1590/s0004-27302004000400004. Disponível em:



<https://www.scielo.br/j/abem/a/XzCq6KGmyr6kZtKJ3PsSzpm/?lang=pt>. Acesso em: 23 jul. 2021.

MOREIRA, P.V.L.; et al. Comparing Different Policy Scenarios to Reduce the Consumption of Ultra-Processed Foods in UK: Impact on Cardiovascular Disease Mortality Using a Modelling Approach. **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, p. 1-14, 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0118353. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25679527/>. Acesso em: 07 jun. 2021.

NAIR, R.; MASEEH, A. Vitamin D: The "sunshine" vitamin. **J Pharmacol Pharmacother.**, v. 3, n. 2, p. 118-126, 2012. DOI:10.4103/0976-500X.95506. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356951/>. Acesso em: 20 jun. 2021.

NASEH, G.; et al. Comparison of Carotid Intima-media Thickness in Hypertensive Patients and Control Group. **J Cardiovasc Echogr.**, v. 26, n. 2, p. 48-51, 2016. DOI: 10.4103/2211-4122.183749. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5224654/>. Acesso em: 22 dez. 2020.

NASH, S.D.; et al. Socioeconomic status and subclinical atherosclerosis in older adults. **Prev Med.**, v. 52, n 3-4. p. 208-212, 2011. DOI: 10.1016/j.ypmed.2010.12.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21195728/>. Acesso em: 15 abr. 2021.

NEVES, P.O; ANDRADE, J.; MONÇÃO, H. Escore de cálcio coronariano: estado atual. **Radiologia Brasileira**, v. 50, n. 3, p. 182–189, 2017. DOI:10.1590/0100-3984.2015.0235. Disponível em: [https://www.scielo.br/j/rb/a/4F7kxkWb9SpRhvzFkw5DJZd/?lang=pt&format=pdf#:~:text=Escore%20de%20c%C3%A1lcio%20coronariano%3A%20estado%20atual.,\(3\)%3A182%E2%80%93189.&text=Abstract%20O%20escore%20de%20c%C3%A1lcio,de%20m%C3%A9dio%20e%20longo%20prazo](https://www.scielo.br/j/rb/a/4F7kxkWb9SpRhvzFkw5DJZd/?lang=pt&format=pdf#:~:text=Escore%20de%20c%C3%A1lcio%20coronariano%3A%20estado%20atual.,(3)%3A182%E2%80%93189.&text=Abstract%20O%20escore%20de%20c%C3%A1lcio,de%20m%C3%A9dio%20e%20longo%20prazo). Acesso em: 07 maio 2021.

NILSSON, I.L.; et al. Endothelial vasodilatory function and blood pressure response to local and systemic hypercalcemia. **Surgery**, v. 130, n. 6, p. 986-990, 2001. DOI: 10.1067/msy.2001.118368. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11742327/>. Acesso em: 13 ago. 2021.

O'LEARY DH, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. **N Engl J Med.**, v. 340, n. 1, p. 14 –22, 1999. DOI: 10.1056/NEJM199901073400103. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9878640/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

OUR WORLD IN DATA. **Death rate from cardiovascular disease 2017**. Disponível em: <https://ourworldindata.org/grapher/cardiovascular-disease-death-rates>. Acesso em: 10 abr. 2021.

- OZCARIZ, S.G.I. **Associação entre o consumo usual de produtos ultraprocessados, o perfil nutricional da dieta e indicadores de obesidade geral e central em adultos: Estudo Populacional**. 2016. 237 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/176054/345985.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 17 jul. 2021
- PAPAGEORGIOU, N.; et al. Imaging subclinical atherosclerosis: where do we stand? **Curr Cardiol Rev.**, v. 13, n.1, p. 47–55, 2017. DOI: 10.2174/1573403X12666160803095855. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5324316/>. Acesso em: 05 maio 2021.
- PERSSON, J.; et al. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis: direct and indirect validation. **Arterioscler Thromb.**, v. 14, n. 2, p. 261-264, 1994. DOI: 10.1161/01.atv.14.2.261. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.14.2.261>. Acesso em: 16 set. 2021.
- PIEPOLI, M.F.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). **European Heart Journal**, v. 37, n. 29, p. 2315–2381, 2016. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/29/2315/1748952>. Acesso em: 15 jan. 2021.
- PIGNOLI, P; et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. **Circulation**, v. 74, n.6, p. 1399-406, 1986. DOI: 10.1161/01.cir.74.6.1399. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3536154/>. Acesso em: 16 set. 2021.
- PIZAURO Jr., J.M. **Hormônios e regulação do metabolismo do tecido ósseo**. In: MACARI, M.; FURLAN, R.L.; GONZALES, E. 2ª ed. Jaboticabal: FUNEP, 2002. cap. 20 p. 268 – 269.
- POLAK, J.F.; et al. Sonographic evaluation of carotid artery atherosclerosis in the elderly: Relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. **Radiology**, v. 188, p. 363-370, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/832767>. Acesso em 11 fev. 2022.
- PORTALE, A.A.; et al. Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by determining its production rate in humans. **J Clin Invest.**, n. 77, p. 7-12, 1986. DOI: 10.1172/jci112304. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/112304>. Acesso em: 07 ago. 2021.
- PORTALE, A.A.; HALLORAN, B.P.; MORRIS, R.C. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. **J Clin**

**Invest.**, v. 83, n. 5, p. 1494-1499, 1989. DOI: 10.1172/JCI114043. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC303852/>. Acesso em: 07 ago. 2021.

PRADO, M.L., GELBCKE, F.L. (2013) **Fundamentos para o cuidado profissional de enfermagem**. 3ª edição. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, Editora Progressiva, 3ª edição.

PRECOMA, D.B; et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 113, n. 4, p. 787-891, 2019. DOI: 10.5935/abc.20190204. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2019001000787&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019001000787&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 19 abr. 2021.

PREMAOR, M.O.; FURNALETTO, T.W. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 1, p. 25–37, 2006. DOI:10.1590/s0004-27302006000100005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/X7WYrqfB3vSxGCZzqG3HwLv/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 30 maio 2021.

PRIÉ, D., FRIEDLANDER, G. Reciprocal Control of 1,25-Dihydroxyvitamin D and FGF23 Formation Involving the FGF23/Klotho System. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 9, p. 1717–1722, 2010. DOI:10.2215/cjn.02680310. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20798257/>. Acesso em 15 set. 2021.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO [PNUD]. **Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil 2013**. Disponível em: [http://atlasbrasil.org.br/2013/perfil/florianopolis\\_sc](http://atlasbrasil.org.br/2013/perfil/florianopolis_sc). Acesso em: 04 fev. 2021.

PSATY, B.M.; et al. Association Between Levels of Blood Pressure and Measures of Subclinical Disease: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, **American Journal of Hypertension**, v. 19, n. 11, p. 1110–1117, 2006. DOI:10.1016/j.amjhyper.2006.04.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070420/>. Acesso em: 18 dez. 2020.

RAGGI, P., STEIN, J.H. Carotid intima-media thickness should not be referred to as subclinical atherosclerosis: A recommended update to the editorial policy at Atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 312, p. 119-120, 2020. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994032/> Acesso em: 03 jan. 2022.

RAO, J. N. K., SCOTT, A. J. The analysis of categorical data from complex sample surveys: chi-squared tests for goodness of fit the independence in two-way tables. **J Am Stat Assoc**, v. 76, n. 374, p. 221-230, 1981. DOI: 10.2307/2287815. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1981.10477633>. Acesso em 02 jan. 2022.

REDONDO-BRAVO, L.; et al. Does Socioeconomic Status Influence the Risk of Subclinical Atherosclerosis? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 74, n. 4, p. 526-535, 2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.042. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/334616571\\_Does\\_Socioeconomic\\_Status\\_Influence\\_the\\_Risk\\_of\\_Subclinical\\_Atherosclerosis](https://www.researchgate.net/publication/334616571_Does_Socioeconomic_Status_Influence_the_Risk_of_Subclinical_Atherosclerosis). Acesso em: 15 abr. 2021.

REID, I.R.; BRISTOW, SM.; BOLLAND M.J. Calcium supplements: benefits and risks. **J Intern Med.**, v. 278, n. 4, p. 354-68, 2015. DOI: 10.1111/joim.12394. Epub 2015 Jul 14. Erratum in: *J Intern Med.*, v. 279, n. 3, p. 311, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26174589/>. Acesso em: 06 jul. 2021.

REIS, J.P.; et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 207, n. 2, p. 585-590, 2009. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.030. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19539290/>. Acesso em: 13 jun 2021.

RESNICK, H.E; et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. **Circulation**, v. 109, n. 6, p. 733-739, 2004. DOI: 10.1161/01.CIR.0000112642.63927.54. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14970108/>. Acesso em: 15 fev. 2021.

RICCIONI, G.; et al. Relationship between plasma antioxidant concentrations and carotid intima-media thickness: the Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease In Manfredonia Study. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.**, v. 16, n. 3, p. 351-357, 2009. DOI: 10.1097/HJR.0b013e328325d807. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19384236/>. Acesso em: 02 mar. 2021.

ROGER, V.L.; et al. Heart disease and stroke Statistics 2012 update. **Circulation**, v. 125, n. 1, p. 2–220, 2012. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22179539/>. Acesso em: 13 mar. 2021.

RUAN, L.; et al. Relation of Serum Phosphorus Levels to Carotid Intima-Media Thickness in Asymptomatic Young Adults (from the Bogalusa Heart Study). **Am J Cardiol.**, v. 106, n. 6, p. 793–797, 2010. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103213/>. Acesso em: 02 ago. 2021.

RUNDEK, T.; et al. Carotid Intima-Media Thickness Is Associated With Allelic Variants of Stromelysin-1, Interleukin-6, and Hepatic Lipase Genes. **Stroke**, v. 33, p. 1420–1423, 2002. DOI: 10.1161/01.str.0000015558.63492.b6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11988625/>. Acesso em 11 fev. 2022.

SÄIDIFARD, N.; et al. Serum Vitamin D Level and Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized

Control Trials. **Hormone and Metabolic Research**, v. 52, n. 5, p. 305–315, 2020.

DOI:10.1055/a-1153-0657. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32403145/>. Acesso em: 19 maio 2021.

SAMELSON E.J.; et al. Calcium intake is not associated with increased coronary artery calcification: the Framingham Study. **Am J Clin Nutr.**, v. 96, n. 6, p. 1274-80, 2012.

DOI: 10.3945/ajcn.112.044230. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23134889/#:~:text=Conclusions%3A%20Our%20study%20does%20not,important%20measure%20of%20atherosclerosis%20burden.> Acesso em 15 jul. 2021.

SANTOS, F. A. A. **Nível de atividade física e risco cardiovascular aterosclerótico em adultos de Florianópolis, Santa Catarina: estudo de base populacional**

**Epifloripa Adulto**. 2020. 180 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós

Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis,

2020. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/220432>. Acesso em: 30 abr. 2021.

SARAFIM, K.; et al. Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian

Health Measures Survey, **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102, n. 5, p.

1044–1050, 2015. DOI: 10.3945/ajcn.114.103689. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26423385/>. Acesso em: 23 abr 2021.

SCHLEICHER, R.L.; et al. The vitamin D status of the US population from 1988 to

2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D shows recent

modest increases. **Am J Clin Nutr.**, v. 104, n. 2, p. 454-461, 2016. DOI:

10.3945/ajcn.115.127985. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27385610/>.

Acesso em: 25 abr 2021.

SEELY S. Is calcium excess in western diet a major cause of arterial disease? **Int J**

**Cardiol.**, v. 33, n. 2, p. 191-8, 1991. DOI: 10.1016/0167-5273(91)90346-q. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1743778/>. Acesso em 20 jul. 2021.

SEKIKAWA, A.; et al. Less subclinical atherosclerosis in Japanese men in Japan than

in White men in the United States in the post-World War II birth cohort. **Am J**

**Epidemiol.**, v. 165, n. 6, p. 617-624, 2007. DOI: 10.1093/aje/kwk053. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17244636/>. Acesso em: 16 jun 2021.

SHAKER, J.L; DEFTOS, L. **Calcium and Phosphate Homeostasis**. [Updated 2018].

In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. South Dartmouth (MA):

MDText.com, Inc.; 2000. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279023/>. Acesso em: 28 jul. 2021.

SHIN, S.; et al. Impact of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis

detected by cardiac computed tomography, **European Heart Journal**, v. 33, n. 22, p.

2873–2881, 2012. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs152. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22719023/>. Acesso em: 02 ago. 2021.

SHOJAEIFARD, M.; et al. Association Between 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Carotid Intima-Media Thickness. **Iranian Heart Journal (IHJ)**, v. 20, n 1, p. 15-19, 2019. DOI: Disponível em: [http://journal.iha.org.ir/article\\_82648.html](http://journal.iha.org.ir/article_82648.html). Acesso em: 10 mar 2021.

SILVERBERG, S.J.; et al. The effect of oral phosphate administration on major indices of skeletal metabolism in normal subjects. **J Bone Miner Res.**, v.1, n.4, p. 383-388, 1986. DOI: 10.1002/jbmr.5650010412. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3503552/>. Acesso em: 10 ago. 2021.

SIMONETTI, G., MOHAUPT, M. Kalzium und Blutdruck. **Therapeutische Umschau**, v. 64, n. 5, p. 249–252, 2007. DOI:10.1024/0040-5930.64.5.249. Disponível em: <https://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/0040-5930.64.5.249>. Acesso em: 08 ago. 2021.

SINGH, S.S; et al. Subclinical atherosclerosis, cardiovascular health, and disease risk: is there a case for the Cardiovascular Health Index in the primary prevention population? **BMC Public Health.**, v. 18, n. 1,p. 1-11, 2018. DOI: 10.1186/s12889-018-5263-6. Disponível em: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-018-5263-6>. Acesso em: 18 dez. 2020.

SIQUEIRA, A.S.E.; SIQUEIRA-FILHO, A.G.; LAND, M.G.P. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 109, n. 1, p. 39-46, 2017. Disponível em: <https://abccardiol.org/article/analise-do-impacto-economico-das-doencas-cardiovasculares-nos-ultimoscinco-anos-no-brasil/>. Acesso em: 13 mar. 2021.

SIZAR, O.; et al. **Vitamin D Deficiency**. [Updated 2021]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBD). **Cardiômetro. Mortes por doenças cardiovasculares no Brasil**. 2021. Disponível em: <http://www.cardiometro.com.br/>. Acesso em: 23 de março de 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBD). **Cardiômetro. Mortes por doenças cardiovasculares no Brasil. Óbitos estimados por estados 2019 e 2020**. 2020. Disponível em: <http://www.cardiometro.com.br/grafico.asp>. Acesso em: 23 de março de 2021.

SOLLA, J.; CHIORO, A. Atenção ambulatorial especializada. In: GIOVANELLA, Lígia et al. (Org.). **Políticas e sistemas de saúde no Brasil**. 2. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2012. cap. 17, p. 547-576. Disponível em:

[http://www.escoladesaude.pr.gov.br/arquivos/File/ATENCAO\\_AMBULATORIAL\\_ESPECIALIZADA\\_Solla\\_e\\_Chioro.pdf](http://www.escoladesaude.pr.gov.br/arquivos/File/ATENCAO_AMBULATORIAL_ESPECIALIZADA_Solla_e_Chioro.pdf). Acesso em: 20 mar. 2021.

SONG, P.; et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 5, p. 721–729, 2020. DOI:10.1016/S2214-109X(20)30117-0. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(20\)30117-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(20)30117-0/fulltext). Acesso em: 05 abr. 2021.

SOUBERBIELLE, J.C.; et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. **Autoimmun Rev**, v. 9, n. 11, p. 709-715, 2010. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.06.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601202/>. Acesso em: 02 maio 2021.

SROUR, B.; et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. (NutriNet-Santé), **BMJ**, v. 365, p. 1-14, 2019. DOI: 10.1136/bmj.11451. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/365/bmj.11451>. Acesso em: 04 jun. 2021.

STEIN J.H.; et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. **J Am Soc Echocardiogr.**, v. 21, n. 2, p. 93-111; quiz 189-90, 2008. DOI: 10.1016/j.echo.2007.11.011. Erratum in: **J Am Soc Echocardiogr.**, v. 21, n. 4, p. 376, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18261694/>. Acesso em: 20 dez. 2020.

STENSLAND-BUGGE, E.; BONAA, K.H.; JOAKIMSEN, O. Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromso Study. **Stroke**, v. 28, N. 10, p. 1972-1980, 1997. DOI: 10.1161/01.str.28.10.1972. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9341706/>. Acesso em: 17 set. 2021.

SU H.; et al. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein and subclinical carotid atherosclerosis stratified by glucose metabolic status in Chinese adults. **Clin Cardiol**, v. 42, n. 1. P 39-46, 2019. DOI:10.1002/clc.23095. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6436522/>. Acesso em: 07 fev. 2022.

SU, T.C; et al. Application of Intima-media Thickness and Early Atherosclerosis at Carotid Arteries as a Window for Cardiovascular Diseases in Preventive Cardiology. **Journal of Medical Ultrasound**, v. 15, n. 2, p. 112–125, 2007. DOI: 10.1016/s0929-6441(08)60029-6. Disponível em: <https://scholars.lib.ntu.edu.tw/handle/123456789/519771>. Acesso em: 05 mar. 2021.

SUN, Y.; et al. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors—an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. **Atherosclerosis**, v. 164, n. 1, p. 89-94, 2002. DOI:10.1016/s0021-9150(02)00017-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12119197/>. Acesso em: 08 abr. 2021.

SUZUKI, T.; et al. Carotid Intima-Media Thickness and the Risk of Sudden Cardiac Death: The ARIC Study and the CHS. **Journal of the American Heart Association**. 2020. DOI: 10.1161/jaha.120.01698. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32975158/>. Acesso em 11 fev. 2022.

TADA, S.; et al. Relationship between atherosclerosis and occlusal support of natural teeth with mediating effect of atheroprotective nutrients: From the SONIC study. **PLOS ONE**, v. 12, n. 8, p. 1-14, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0182563 . Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0182563>. Acesso em: 05 abr. 2021.

TAN, T.Y.; et al. Factors associated with gender difference in the intima-media thickness of the common carotid artery. **Clinical Radiology**, v. 64, n. 11, p. 1097–1103, 2009. DOI:10.1016/j.crad.2009.06.009. Disponível em: [https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260\(09\)00251-7/fulltext](https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260(09)00251-7/fulltext). Acesso em: 08 abr. 2021.

TARCIN, O.; et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 94, n. 10, p. 4023-4030, 2009. DOI: 10.1210/jc.2008-1212. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19584181/>. Acesso em: 05 maio 2021.

THONGPRAYOON, C.; et al. (2019). Calcium-Phosphate Product and Its Impact on Mortality in Hospitalized Patients. **Nephrology**, v. 25, n. 1, p. 22-28, 2019. DOI:10.1111/nep.13603. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081186/>. Acesso em 01 fev. 2022.

TIAN, Y.; et al. Prevalence of Subclinical Carotid Atherosclerosis and Associated Risk Factors in Individuals Without Cardiovascular Risk Factors: Insights from General Population. **Research Square**, 2021, p. 1-19. DOI: 10.21203/rs.3.rs-137958/v1. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-137958/v1>. Acesso em: 08 abr. 2021.

THONGPRAYOON, C.; et al. Calcium-Phosphate Product and Its Impact on Mortality in Hospitalized Patients. **Nephrology**, v. 25, n. 1, p.22-28, 2020. DOI:10.1111/nep.13603. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081186/#:~:text=The%20association%20between%20CaP%20and,with%20higher%20in%2Dhospital%20mortality>. Acesso em 02 fev. 2022



TORRES N.; et al. Nutrition and Atherosclerosis. **Arch Med Res.**, v. 46, n. 5, p. 408-426, 2015. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.05.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26031780/>. Acesso em: 15 dez. 2020.

TOSETTO, A.; et al. Age-adjusted reference limits for carotid intima-media thickness as better indicator of vascular risk: population-based estimates from the VITA project. **J Thromb Haemost.**, v. 3, n. 6, p. 1224-30, 2005. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01440.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2005.01440.x>. Acesso em 11 fev. 2022.

TOTH, P.P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. **Int J Clin Pract**, v. 62, n. 8, p. 1246-1254, 2008. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01804.x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2658007/>. Acesso em: 18 dez. 2020.

TOUBOUL, P.; et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. **Cerebrovasc Dis**, v. 34, n. 4, p. 290-6, 2012. DOI: 10.1159/000343145. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23128470/>. Acesso em 15 jan. 2021.

VARLETA, P.; et al. Aterosclerosis subclínica en población de riesgo cardiovascular bajo y moderado por Framingham chileno. **Revista médica de Chile**, v. 144, n. 1, p. 30-38, 2016. DOI:10.4067/s0034-98872016000100005. Disponível em: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872016000100005](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000100005). Acesso em: 06 mar. 2021.

VASCONCELOS, F. A. G. **Avaliação nutricional de coletividades. 4ª edição, revista, ampliada e modificada.** Florianópolis, Editora da UFSC, 2008, 186p.

VERLY-JUNIOR, E.; et al. Precision of usual food intake estimates according to the percentage of individuals with a second dietary measurement. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 112, n. 7, p. 1015-1020, 2012. DOI: 10.1016/j.jand.2012.03.028. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22889632/>. Acesso em 12 dez. 2021.

WANG, P., et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Angiology**, v. 70, n. 2, p. 141-159, 2018. DOI: 10.1177/0003319718787366. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30009613/>. Acesso em: 18 abr. 2021.

WANG, T.J.; et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 117, n. 4, p. 503-511, 2008. DOI: 10.1161/circulationaha.107.706127. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.107.706127>. Acesso em: 15 abr. 2021.

WEBBER, B.J.; et al. Prevalence of and Risk Factors for Autopsy-Determined Atherosclerosis Among US Service Members, 2001-2011. **JAMA**, v. 308, n. 24, p. 2577-2583, 2012 DOI:10.1001/jama.2012.70830. Disponível em: [WENDELHAG, I; et al. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analyzing system. \*\*Clin Physiol.\*\*,v.11, n. 6, p.565-577, 1991. DOI: doi: 10.1111/j.1475-097x.1991.tb00676.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1769190/>. Acesso em: 16 set. 2021.](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1487497#:~:text=The%20prevalence%20of%20autopsy%2Ddetermined,a%20higher%20prevalence%20of%20atherosclerosis. Acesso em 11 fev. 2022.</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

WILLETT, W. C.; HOWE, G. R.; KUSHI, L. H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 4, p. 1220-1228, 1997. DOI: 10.1093/ajcn/65.4.1220S. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9094926/>. Acesso em: 3 set. 2021.

WILLETT, W. C. **Nutritional Epidemiology**. Oxford University Press, 3a ed., 2013

WILSON, P.W; et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation**, v. 97, n. 18, p. 1837-1847, 1998. DOI: 10.1161/01.cir.97.18.1837. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9603539/>. Acesso em: 02 fev. 2021.

WONG, M; et al. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall verification of intima-media thickness. **Arterioscler Thromb.**, v.13, n. 4, p. 482-486, 1993. DOI: doi:10.1161/01.atv.13.4.482. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.13.4.482>. Acesso em: 16 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cardiovascular diseases (CVDs)**. 2021. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Acesso em: 05 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Report of a WHO Expert Committee (Technical Report Series, 854). Geneva, 1995, 452p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles, Russian Federation**. 2018. Disponível em: [https://www.who.int/nmh/countries/rus\\_en.pdf?ua=1](https://www.who.int/nmh/countries/rus_en.pdf?ua=1). Acesso em 22 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The top 10 causes of death**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> . Acesso em: 08 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), **Vitamin and mineral requirements in human nutrition**, Geneva, 2 ed., 341p, 2013. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>. Acesso em 19 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global action plan for the prevention and control of non communicable diseases 2013-2020**. 2013. Geneva (Switzerland). Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>. Acesso em: 30 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation**. Geneva, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Recommendations on Physical Activity for Health**. Geneva; 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global report on diabetes**. Geneva; 2016. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf). Acesso em 30 jul. 2021.

XU, H.; et al. Increased serum ferritin levels are independently associated with carotid atherosclerosis in women. **Br J Nutr.**, v. 117, p. 1623-1630, 2017. DOI: 10.1017/S0007114517001544. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721838/>. Acesso em 11 fev. 2022.

YANG, C.W.; et al. Subclinical Atherosclerosis Markers of Carotid Intima-Media Thickness, Carotid Plaques, Carotid Stenosis, and Mortality in Community-Dwelling Adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n.13, p. 4745, 2020. DOI:10.3390/ijerph17134745. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32630321/>. Acesso em 11 fev. 2022.

ZAMAN, A.G; et al. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 149, n. 2, p. 251-66, 2000. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00479-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10729375/>. Acesso em: 20 fev. 2021.

ZHANG, D.P.; et al. Prevalence and correlation factors of carotid atherosclerosis among the middle and old aged workers in an iron and steel corporation, Chongqing. **Chinese Journal of Epidemiology** ,v. 12, p. 322-325, 2009. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-266537>. Acesso em: 05 abr. 2021.

**ANEXOS**

**ANEXO B – INQUÉRITO RECORDATÓRIO ALIMENTAR DE 24H (R24h)  
UTILIZADO NO ESTUDO EPIFLORIPA ADULTOS 2012**

<b>Nome do participante:</b>			<b>ID:</b>
<b>Quantidade Consumida: ( ) Usual ( ) Menor que usual ( ) Maior que usual</b>			<b>Data do consumo:</b>
<b>Nome entrevistador:</b>	<b>Número da visita:</b>	<b>Data da entrevista:</b>	<b>Dia do consumo:</b>

*Anote bebidas e alimentos (ingredientes de preparações) consumidos no dia anterior e os horários. Anote o nome da refeição. Não esqueça das marcas comerciais, tipo de preparo, medidas caseiras, utensílios (tipo de colher, copo, prato, etc.), tamanho das porções (pequena, média, grande).*

<b>HORÁRIO E LOCAL</b>	<b>NOME DA REFEIÇÃO</b>	<b>ALIMENTOS, BEBIDAS E PREPARAÇÕES</b>	<b>TIPO/FORMA DE PREPARO</b>	<b>QUANTIDADE</b>	<b>MARCA</b>

**ANEXO C – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UFSC: ESTUDO EPIFLORIPA ADULTO 2009**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos

**CERTIFICADO** N° 317

O Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º0584/GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

**APROVADO**


**PROCESSO:** 351/08 FR- 229872

**TÍTULO:** Condições de saúde da população adulta do Município de Florianópolis, Santa Catarina: estudo de base populacional.

**AUTOR:** Marco Aurélio de Anselmo Peres.

**DPTO.:** Saúde Pública/CCS/UFSC

**FLORIANÓPOLIS, 15 de dezembro de 2008.**

  
Coordenador do CEPSH/UFSC - Prof.º Washington Portela de Souza

**ANEXO D – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UFSC: ESTUDO EPIFLORIPA ADULTO 2012**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

**CERTIFICADO** Nº 1772

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584/GR.99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

**APROVADO**

**PROCESSO:** 1772      **FR:** 402177

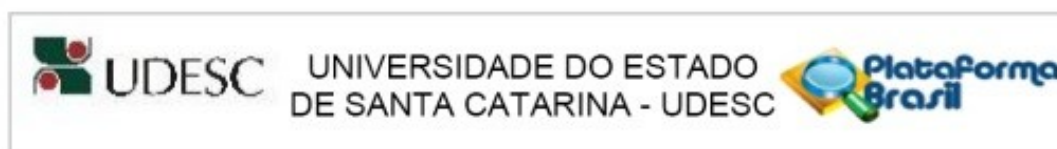
**TÍTULO:** Condições de saúde bucal e condições de saúde geral em adultos: estudo de base populacional em Florianópolis, SC, EpiFloripa

**AUTOR:** Marco Aurélio de Anselmo Peres, Karen Glazer de Anselmo Peres Antonio Fernando Boing João Luiz Dornelles Bastos Eleonora D'Orsi David Alejandro Gonzalez Chica

FLORIANÓPOLIS, 28 de Fevereiro de 2011.

\_\_\_\_\_  
Coordenador do CEPSH/UFSC

## ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS: ESTUDO EPIFLORIPA ADULTOS 2014



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Obesidade abdominal e dieta como determinantes de alterações metabólicas e de risco cardiovascular em adultos no sul do Brasil: estudo longitudinal EpiFloripa

**Pesquisador:** DAVID ALEJANDRO GONZALEZ CHICA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 31020214.4.0000.0118

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

**Patrocinador Principal:** FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 724.824

**Data da Relatoria:** 15/07/2014

#### Apresentação do Projeto:

O pesquisador visa analisar sujeitos contactados no hospital em que será desenvolvida a pesquisa e obter medidas antropométricas além de caracterizar o perfil lipídico, de hemoglobina glicosilada, além de outros parâmetros que possa conter informação sobre o risco de doenças cardiovasculares. Questionários também serão aplicados e o mais invasivo consistiria na coleta de amostras de sangue venoso. O número de sujeitos é de 1200.

#### Objetivo da Pesquisa:

O projeto visa "identificar os pontos de corte de CC e RCA mais apropriados para o rastreamento de alterações em marcadores biológicos (hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, proteína C-reativa (PCR), alanina aminotransferase (ALT) e gama-glutamilttransferase (GGT)), em exames de imagem (ultrassom de carótida e percentual de gordura corporal) e sua associação com flexibilidade, aptidão aeróbica e atividade física relacionados com DCV entre indivíduos adultos residentes no município de Florianópolis. O projeto pretende ainda avaliar longitudinalmente os efeitos do incremento da CC e da RCA e do consumo de alimentos ultra-processados sobre estes mesmos marcadores."

**Endereço:** Av. Madre Benvenutta, 2007

**Bairro:** Itacorubi

**CEP:** 88.035-001

**UF:** SC

**Município:** FLORIANOPOLIS

**Telefone:** (48)3321-8195

**Fax:** (48)3321-8195

**E-mail:** cepsh.reitoria@udesc.br





UNIVERSIDADE DO ESTADO  
DE SANTA CATARINA - UDESC



Continuação do Parecer: 724.824

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Riscos:**

Conforme indicado pelo Pesquisador Responsável será coletada uma amostra total de sangue de aproximadamente 65 mL, o que não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. Radiação mínima do DEXA, para avaliação de corpo inteiro 0,0005 msv, sendo que o recomendado para um indivíduo normal é de 3 msv/ano, esta radiação é muito menor que a emitida por um raio X convencional (raio X de tórax 0,1 msv), ou que uma mamografia (0,4 msv. Mesmo em situações mais convencionais como um voo de longa duração a radiação recebida é muito maior do que a emitida pelo equipamento (voo de 10 horas recebe 0,03 msv). O DEXA não é recomendado para gestantes, anteriormente à realização do exame todas as mulheres serão questionadas sobre gestação ou suspeita de gravidez. Em caso positivo, as mesmas nas serão avaliadas no DEXA.

##### **Benefícios:**

Acompanhar mudanças no estado de saúde é importante para estabelecer medidas de promoção e prevenção. Os avaliados serão contatados por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no estado de saúde e para obtenção de informações adicionais sobre os exames. Indivíduos com camada íntima média da carótida aumentada, serão encaminhados para Ambulatório do Hospital Universitário, para investigação e tratamento.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A obesidade abdominal têm sido alvo de muitas pesquisas, devido às suas consequências na saúde dos indivíduos, por isso pode ser considerado este projeto de relevância social, com importante benefício não só aos sujeitos da pesquisa bem como à comunidade em geral.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A folha de rosto está corretamente preenchida datada e assinada, inclusive pelos responsáveis pelas instituições participantes. O termo de consentimento livre esclarecido está acessível ao leitor não especialista e indica os benefícios em participar da pesquisa assim como os procedimentos a que os sujeitos estão submetidos. O contato do pesquisador está presente e consistente.

#### **Recomendações:**

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

1) Alterar no projeto básico a menção que indica o risco ser inexistente e colocá-la como médio,

**Endereço:** Av. Madre Benvenuta, 2007

**Bairro:** Itacorubi

**CEP:** 88.035-001

**UF:** SC

**Município:** FLORIANOPOLIS

**Telefone:** (48)3321-8195

**Fax:** (48)3321-8195

**E-mail:** cepsh.reitoria@udesc.br



Continuação do Parecer: 724.824

além de indicar os procedimentos a serem tomados em caso de o risco de algum problema na punção para coleta de sangue se realizar, assim como no caso de sujeitos estarem em período inicial de gestação. - PENDENCIA CUMPRIDA.

2)Conforme Resolução 466/2012 - "VII.1 - Pesquisas envolvendo seres humanos devem ser submetidas à apreciação do Sistema CEP/CONEP, que, ao analisar e decidir, se torna corresponsável por garantir a proteção dos participantes". Assim, se faz necessário incluir no TCLE o endereço do CEP/SH/UDESC, conforme constam em nossos formulários na página do CEP no site da UDESC. - PENDENCIA CUMPRIDA

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Colegiado Aprova o parecer da Relatoria, Processo Aprovado.

FLORIANOPOLIS, 22 de Julho de 2014

---

**Assinado por:**  
**Luciana Dornbusch Lopes**  
**(Coordenador)**