



ARTIGO ORIGINAL

Será a síndrome metabólica um marcador de prognóstico em doentes com elevado risco cardiovascular? Um estudo de coorte a longo-prazo



Ana Teresa Timóteo^{a,b,*}, Miguel Mota Carmo^b, Cristina Soares^a, Rui Cruz Ferreira^a

^a Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal

^b Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), NOVA Medical School, Lisboa, Portugal

Recebido a 22 de janeiro de 2018; aceite a 24 de junho de 2018

Disponível na Internet a 17 de junho de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome metabólica;
Doença coronária;
Eventos
cardiovasculares;
Prognóstico

Resumo

Introdução: Doentes com obesidade têm um maior risco de eventos cardiovasculares em prevenção primária. Em prevenção secundária tem sido descrito um paradoxo da obesidade. Foi nosso objetivo estudar uma coorte de indivíduos analisados previamente num estudo transversal sobre a relação entre síndrome metabólica (SM) e doença coronária (DC), estudando presentemente o impacto da SM na ocorrência de eventos cardiovasculares a longo-prazo.

Métodos: Foram analisados 296 indivíduos num seguimento médio de $6,9 \pm 2,2$ anos. Os indivíduos foram divididos em quatro grupos em função da presença ou ausência de SM e de DC (estenoses coronárias $\geq 70\%$).

Resultados: A população analisada tinha uma idade de 65 ± 9 anos no início do estudo, 59,5% do sexo masculino, 55,7% com SM e 41,6% com DC. No seguimento, ocorreram 10,1% de mortes por todas as causas, 3,7% mortes cardiovasculares, 14,2% reinternamentos cardiovasculares e 22,0% de eventos compostos (morte, síndrome coronária aguda, revascularização coronária, acidente vascular cerebral/isquémico transitório, admissão por insuficiência cardíaca). Não se verificaram diferenças significativas em termos de mortalidade. Ambos os grupos com DC tiveram mais reinternamentos e eventos compostos (Log-rank, $p < 0,001$ e $p = 0,001$, respetivamente), mas sem diferenças em relação à presença de SM. A DC foi preditora independente de reinternamento cardiovascular (HR 3,21, IC 95% 1,66–6,21) e de eventos compostos (HR 2,41, IC 95% 1,44–4,02).

Conclusões: Em doentes de elevado risco cardiovascular ou com doença coronária estabelecida, a presença de SM não se associou a aumento de eventos cerebrais ou cardíacos num seguimento a longo-prazo.

© 2019 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: ana.timoteo@yahoo.com (A.T. Timóteo).

KEYWORDS

Metabolic syndrome;
Coronary artery
disease;
Cardiovascular
events;
Prognosis

Is metabolic syndrome a prognostic marker in patients at high cardiovascular risk? A long-term cohort study

Abstract

Introduction: Obese patients are at higher cardiovascular risk in primary prevention. In secondary prevention, an obesity paradox has been reported. We analyzed a cohort of individuals from a previous cross-sectional study on the impact of metabolic syndrome (MS) on coronary artery disease (CAD), aiming to assess the occurrence of cardiovascular events in a long follow-up.

Methods: We analyzed 296 individuals in a mean follow-up of 6.9 ± 2.2 years. Subjects were divided into four groups according to the presence of MS or CAD (defined as $\geq 70\%$ coronary stenosis).

Results: The study population had a mean age of 65 ± 9 years at the beginning of the study; 59.5% were male, 55.7% had MS and 41.6% had CAD. During follow-up 10.1% of the population suffered all-cause death, 3.7% cardiovascular death, 14.2% cardiovascular readmission and 22.0% the composite outcome (mortality, acute coronary syndrome, coronary revascularization, stroke/transient ischemic attack or heart failure admission). There were no significant differences in any type of mortality. Patients with CAD had more readmissions and composite outcomes (log-rank $p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively), but there was no difference according to the presence of MS. Only CAD was an independent predictor of cardiovascular admission (HR 3.21, 95% CI 1.66-6.21) and composite outcomes (HR 2.41, 95% CI 1.44-4.02).

Conclusions: In patients with high cardiovascular risk or established CAD, the presence of MS is not associated with cerebral or cardiac events in long-term follow-up.

© 2019 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

As doenças cardiovasculares são ainda a principal causa de morte na Europa e Portugal não é exceção, apesar do decréscimo progressivo que se tem verificado nas últimas décadas¹⁻³. Este facto observa-se na população geral, mas em 2015 os tumores malignos já ultrapassam as doenças do aparelho circulatório como principal causa de morte no sexo masculino³. Para além dos fatores de risco cardiovasculares já bem estabelecidos, como a hipertensão arterial (HTA), o tabagismo, a diabetes, a elevação do colesterol-LDL, a idade e a história familiar, diversos outros fatores de risco têm vindo a ser valorizados nos últimos anos. Em particular, a síndrome metabólica (SM), uma agregação de diversos fatores de risco, pela sua elevada prevalência a nível mundial, atingindo um padrão quase epidémico e pela associação já demonstrada ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (num risco que pode ser até duas vezes superior), tem sido um problema importante, agravado pelo facto de o seu tratamento depender de uma profunda alteração dos estilos de vida, muitas vezes difíceis de implementar na população geral⁴⁻⁶.

Diversas meta-análises prévias demonstraram claramente que em prevenção primária existe uma associação clara entre a presença de SM e a ocorrência de eventos cardiovasculares no seguimento⁴⁻⁷. O mesmo foi demonstrado no estudo VALSIM realizado numa população portuguesa⁸. Em prevenção secundária, os resultados são contraditórios, com alguns estudos mostrando efeito neutro e outros

maior incidência de eventos cardiovasculares, mas com seguimentos inferiores a três anos^{9,10}.

Em trabalhos prévios, demonstrámos que a presença de SM *per se* não se associa à presença de aterosclerose sub-clínica (avaliada pela espessura íntima-média da carótida comum – EIMc) mas que alguns dos componentes desta síndrome, nomeadamente a hiperinsulinémia, hiperglicemia e os níveis baixos do colesterol-HDL, estão diretamente associados, demonstrando o efeito heterogéneo dos diversos componentes da entidade SM¹¹⁻¹³. Do mesmo modo, também não se constatou relação direta com a presença de doença coronária angiograficamente significativa (avaliada em contexto estável), sendo a hiperglicemia e a hipertrigliceridémia os componentes preditores de presença de doença coronária¹⁴. Em ambos os estudos, o perímetro abdominal mostrou um efeito paradoxal, protetor^{12,14}.

Estes trabalhos iniciais tiveram origem num estudo transversal e observacional. Passados mais de cinco anos desde esta análise, temos como presente objetivo analisar o mesmo grupo de doentes e verificar num seguimento a longo-prazo (superior a cinco anos) se a presença de SM se associa a maior ocorrência de mortalidade ou maior incidência de eventos cerebrais ou cardiovasculares.

Métodos

Incluíram-se no trabalho original indivíduos adultos (≥ 18 anos) admitidos eletivamente para realização de coronariografia por suspeita de doença coronária (por queixas de angor e/ou isquemia documentada por testes não invasivos)

entre 2008 e 2010. Foram excluídos doentes com antecedentes de síndrome coronária aguda, revascularização miocárdica prévia ou doença coronária conhecida, doença valvular significativa, cardiopatia congénita ou outras miocardiopatias. Nos trabalhos originais, foi utilizada a definição de SM da *American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute*¹⁵. Contudo, presentemente, a definição foi harmonizada pelas diversas sociedades científicas, sendo a principal diferença a possibilidade de cada país/região poder definir os limites de obesidade abdominal tendo em conta padrões étnicos¹⁶. Utilizámos então a nova definição e considerámos os limites anteriormente definidos para o perímetro abdominal (≥ 88 cm para as mulheres e ≥ 102 cm para os homens). Os outros critérios são uma pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg (ou sob terapêutica específica), colesterol-HDL ≤ 40 mg/dL nos homens ou ≤ 50 mg/dL nas mulheres (ou sob terapêutica específica), triglicéridos ≥ 150 mg/dL (ou sob terapêutica específica) e glicemia ≥ 100 mg/dL (ou sob terapêutica específica)^{15,16}. A SM é definida pela presença de pelo menos três dos critérios referidos. A presença de doença coronária angiograficamente significativa foi definida pela presença de estenose $\geq 70\%$ em qualquer vaso coronário epicárdico.

Em todos os doentes, a informação de seguimento foi obtida por entrevista telefónica com o doente ou com familiares diretos aos 30 dias e ao primeiro ano após o internamento por uma equipa especialmente dedicada à colheita de dados de seguimento dos doentes internados no serviço. Em 2017, realizou-se novo contacto para obter informação adicional de seguimento desta coorte específica.

Foram considerados e analisados vários eventos no seguimento. A mortalidade de todas as causas define-se como morte por qualquer motivo. A mortalidade de causa cardiovascular define-se como morte associada a patologia cardiovascular. Síndrome coronária aguda foi definida pela presença de angor em repouso (ou equivalente de angor) com alterações no ECG e/ou subida/descida de marcadores de necrose miocárdica. Quando foi realizada angioplastia coronária ou cirurgia de revascularização miocárdica durante o seguimento, sem relação com o motivo de internamento inicial, considerou-se a ocorrência de revascularização miocárdica. Internamento por insuficiência cardíaca definiu-se como internamento por aparecimento/agravamento de sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca. Readmissão cardiovascular foi considerada sempre que o doente foi internado por motivo cardiovascular agudo ou eletivo. Acidente vascular cerebral (AVC)/acidente isquémico transitório (AIT) foi definido pela presença de instalação de novo de déficits neurológicos. Foi também analisado um composto de vários eventos cardíacos e cerebrais (mortalidade de todas as causas, síndrome coronária aguda, revascularização miocárdica, AVC/AIT ou admissão por insuficiência cardíaca). Nos doentes com eventos, foi realizada análise do processo clínico para confirmação e classificação adequada do evento ou foi solicitado ao doente informação adicional. Efetuou-se comparação destes eventos em doentes com e sem doença coronária, bem como em doentes com e sem SM, dividindo assim os indivíduos por quatro grupos.

Todos os indivíduos assinaram consentimento informado para a participação no estudo e o presente trabalho está de acordo com a Declaração de Helsinquia.

Análise estatística

As variáveis contínuas estão reportadas como média e desvio-padrão. Foi testada a normalidade com recurso ao teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação das variáveis contínuas foi efetuada pelo teste ANOVA. As variáveis categóricas estão descritas como percentagens e foram comparadas com o teste qui-quadrado ou o teste de Fischer, conforme apropriado.

As estimativas de sobrevivência livre de eventos no seguimento foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e as curvas foram comparadas pelo teste *Log-rank*. Foi utilizada a análise de Cox *proportional-hazards* para analisar a influência da presença de SM e de doença coronária angiograficamente significativa na ocorrência de eventos a longo prazo e ajustada para as variáveis com impacto significativo no prognóstico. As estimativas de associação entre os preditores e os eventos estão apresentadas como *Hazard Ratios* (HR) e intervalo de confiança de 95%.

Foi utilizado o programa IBM SPSS *statistical software package* (versão 19.0.0.2) e considerado um valor de *p* inferior a 0,05 como estatisticamente significativo.

Resultados

Foram incluídos no estudo inicial 300 doentes, tendo quatro doentes sido perdidos no seguimento. Dos 296 doentes incluídos na presente análise, 59% são do sexo masculino, com idade média de 65 ± 9 anos (38-86 anos). A prevalência de SM é de 55,7% e o componente mais prevalente de SM foi a HTA, seguido pela obesidade abdominal, glicemia elevada, colesterol-HDL baixo e triglicéridos elevados (tabela 1). Em apenas 41,6% dos indivíduos se detetou a presença de doença coronária angiograficamente significativa.

Num seguimento médio de $6,9 \pm 2,2$ anos, ocorreram 10,1% de mortes de todas as causas, 3,7% de mortes cardiovasculares, 14,2% de admissões de causa cardiovascular e 22,0% de eventos compostos (tabela 2). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas em termos de mortalidade de todas as causas ou cardiovasculares comparando todos os grupos (tabela 2 e figuras 1 e 2). Pelo contrário, os reinternamentos de causa cardiovascular e os eventos compostos foram mais frequentes nos grupos com doença coronária (tabela 2 e figuras 3 e 4). Esta diferença foi particularmente condicionada por maior ocorrência de síndrome coronária aguda no grupo com SM e DC (tabela 2). Ambos os grupos de DC mostram maior realização de ICP e readmissão cardiovascular (tabela 2). A DC associou-se a mais eventos. Com efeito, nos indivíduos sem SM, as readmissões cardiovasculares e os eventos compostos foram significativamente mais frequentes na presença de doença coronária (*Log-rank*, $p = 0,001$ e $p = 0,004$, respetivamente), verificando-se o mesmo nos indivíduos com SM (*Log-rank*, $p = 0,007$ e $p = 0,002$, respetivamente). Na presença de doença coronária, verificou-se que a presença concomitante de SM se associou a uma tendência para maior morte de todas as causas (*Log-rank*, $p = 0,382$) e para os eventos compostos (*Log-rank*, $p = 0,365$) (figuras 1 e 4). Também se verifica maior ocorrência de síndrome coronária aguda, embora sem atingir significado estatístico (*Log-rank*, $p = 0,094$) mas com uma clara tendência para mais eventos. Os grupos com SM

Tabela 1 Caracterização demográfica e clínica dos diversos grupos analisados

	Sem SM / Sem DC n = 73	Sem SM / DC n = 58	SM / Sem DC n = 100	SM / DC n = 65	Total n = 296	p
<i>Idade (anos)</i>	63 ± 10	64 ± 9	64 ± 9	67 ± 8	64 ± 9	0,063
<i>Sexo masculino (%)</i>	54,8	91,4	42,0	63,1	59,6	< 0,001
<i>IMC (Kg/m²)</i>	27,0 ± 3,6	25,3 ± 2,3	30,3 ± 4,3	29,6 ± 4,1	28,1 ± 4,0	< 0,001
<i>Fatores de risco (%)</i>						
HTA	72,6	81,0	92,0	95,4	85,8	< 0,001
Tabagismo	8,2	19,0	2,0	12,3	9,1	0,003
Dislipidemia	58,9	72,4	75,0	72,3	69,9	0,122
Diabetes	11,0	24,1	22,0	30,8	21,6	0,040
<i>Componentes SM (%)</i>						
HTA	72,6	81,0	92,0	95,4	85,8	< 0,001
Glicemia alta	27,4	39,7	64,0	81,5	54,1	< 0,001
Triglicéridos altos	1,4	13,8	28,0	43,1	22,0	< 0,001
HDL baixo	15,1	19,0	71,0	78,5	48,6	< 0,001
PA elevado	35,6	10,3	91,0	75,4	58,1	< 0,001
<i>Doença multivasa (%)</i>	0	43,1	0	40,0	7,4	< 0,001
<i>Revascularização (%)</i>	0	81,0	0	70,8	31,8	< 0,001

DC – doença coronária; HTA – hipertensão arterial; IMC – índice de massa corporal; PA – perímetro abdominal; SM – síndrome metabólica.

Tabela 2 Eventos no seguimento

(%)	Sem SM / Sem DC n = 73	Sem SM / DC n = 58	SM / Sem DC n = 100	SM / DC n = 65	Total n=296	p
Mortalidade de todas as causas*	8,2	8,6	9,0	15,4	10,1	0,467
Eventos compostos [#]	12,3	27,6	16,0	36,9	22,0	0,001
Mortalidade cardiovascular	2,7	5,2	3,0	4,6	3,7	0,843
Síndrome coronária aguda ^φ	1,4	1,7	3,0	10,8	4,1	0,019
ICP	1,4	12,1	1,0	13,9	6,1	<0,001
CABG	0	3,4	0	0	0,7	0,041
AVC / AIT	2,7	0	3,0	3,1	2,4	0,622
Admissão cardiovascular	6,8	22,4	9,0	23,1	14,2	0,005
Internamento por	5,5	8,6	2,0	0	3,7	0,049
Insuficiência cardíaca ^π						
Neoplasia ^ψ	11,0	5,2	14,0	12,3	11,1	0,391

AIT – acidente isquémico transitório; AVC – acidente vascular cerebral; CABG – cirurgia de revascularização miocárdica; DC – doença coronária; ICP – intervenção coronária percutânea; SM – síndrome metabólica.

Comparação nos doentes com DC na presença ou ausência de SM:

* p = 0,382

p = 0,365

φ p = 0,094

π p = 0,050

ψ p = 0,289.

tiveram menos internamentos por insuficiência cardíaca. A incidência de neoplasias foi semelhante na presença ou ausência de SM.

Em análise multivariada, apenas a presença de doença coronária foi preditora independente de internamento cardiovascular e eventos compostos, mas não de mortalidade (tabela 3). A SM não foi preditora independente de nenhum

dos eventos considerados. A idade foi preditora independente de morte de todas as causas (HR 1,1, p < 0,001), morte cardiovascular (HR 1,13, p = 0,002), reinternamento cardiovascular (HR 1,05, p = 0,020) e eventos compostos (HR 1,07, p < 0,001). A diabetes foi preditora independente de morte de todas as causas (HR 3,11, p = 0,004) e eventos compostos (HR 1,97, p = 0,012).

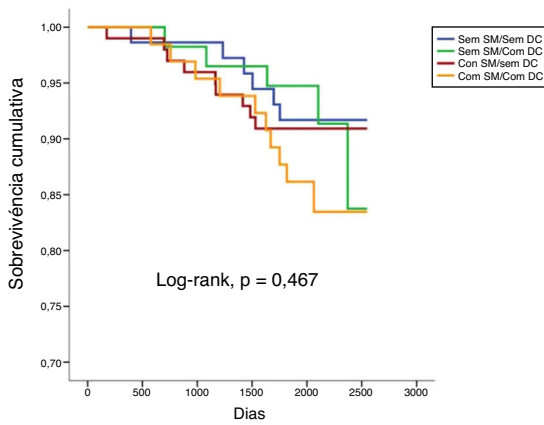


Figura 1 Curvas de sobrevivência para mortalidade de todas as causas.

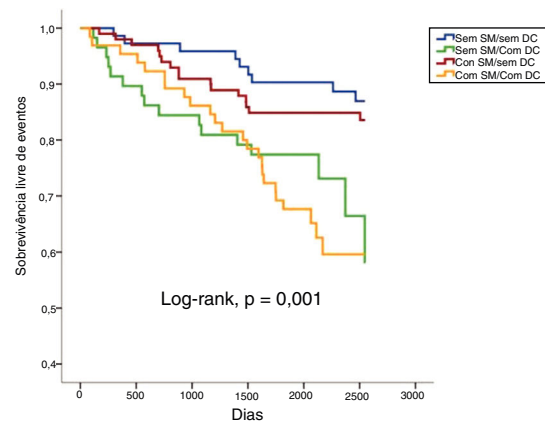


Figura 4 Curvas de sobrevivência para eventos compostos.

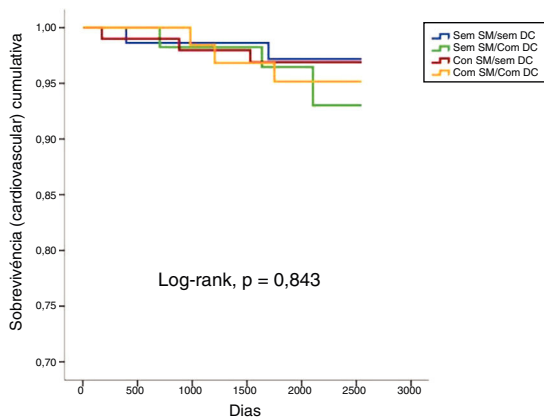


Figura 2 Curvas de sobrevivência para mortalidade cardiovascular.

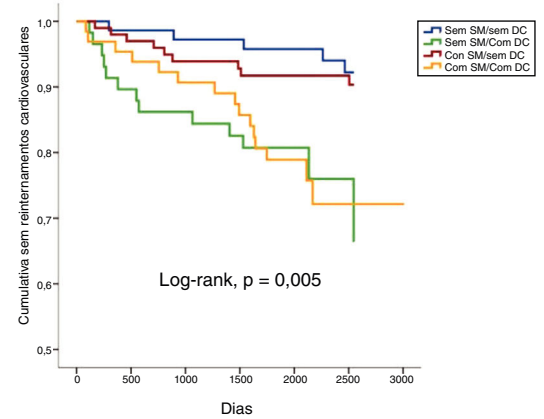


Figura 3 Curvas de sobrevivência para internamento por causa cardiovascular.

Discussão

Em meta-análises prévias (em doentes na sua maioria em prevenção primária) foi demonstrada a associação entre SM e eventos cardiovasculares⁴⁻⁷. Esta associação manteve-se mesmo após ajuste para outros fatores de risco, o que corrobora a existência de um fenómeno de potenciação de risco e relevância epidemiológica. Com efeito, a presença de SM

Tabela 3 Análise multivariada de Cox sobre efeito preditor da síndrome metabólica e/ou doença coronária na ocorrência de eventos

	HR	IC 95%	p
<i>Mortalidade de todas as causas</i>			
Síndrome metabólica	1,19	0,56–2,52	0,652
Doença coronária	1,17	0,54–2,42	0,672
<i>Mortalidade cardiovascular</i>			
Síndrome metabólica	0,81	0,25–2,67	0,730
Doença coronária	1,45	0,44–4,79	0,545
<i>Admissão cardiovascular</i>			
Síndrome metabólica	0,93	0,50–1,73	0,818
Doença coronária	3,21	1,66–6,21	0,001
<i>Eventos compostos</i>			
Síndrome metabólica	1,03	0,61–1,74	0,901
Doença coronária	2,41	1,44–4,02	0,001

Ajustado para idade, diabetes, doença coronária, síndrome metabólica.

HR – hazard ratio; IC – intervalo de confiança.

associou-se a um aumento de duas vezes do risco de doença cardiovascular, mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral e aumento de 1,5 vezes no risco de mortalidade total⁶. Assim, os doentes com SM apresentam maior risco para eventos cardiovasculares do que para mortalidade total. Mesmo na ausência de diabetes *mellitus*, a presença de SM associou-se a aumento de risco de mortalidade cardiovascular, enfarte miocárdio e AVC, não sendo, contudo, significativo para a mortalidade total⁶.

Em Portugal, no estudo VALSIM, a SM associou-se de forma independente à presença de doença coronária (definida como angina e/ou história prévia de enfarte do miocárdio) e particularmente à presença de diabetes, confirmando a sua relevância clínica na ocorrência de doença cardiovascular em Portugal⁸. A hipertensão é o componente de SM que se associou de forma mais potente com a ocorrência de doença cardiovascular, tendo-se, contudo, destacado também com alguma relevância a elevação da glicemia.

Os estudos em prevenção secundária têm mostrado resultados contraditórios, com alguns a mostrar impacto na ocorrência de eventos e outros com efeito neutro,

mas na sua maioria não ultrapassando os 36 meses de seguimento^{9,10}.

Um estudo com ecografia intracoronária mostrou que nos indivíduos com SM existe uma alta prevalência de placas com elevado conteúdo lipídico, mais instáveis, sendo a SM fator preditor independente deste tipo de placas^{17,18}. Contudo, em prevenção secundária, o reforço da terapêutica farmacológica, nomeadamente as estatinas, têm impacto conhecido na redução de eventos por estabilização das placas ateroscleróticas.

Por outro lado, a SM é uma entidade muito heterogênea, dependendo do tipo de agregação de fatores de risco. No estudo MESYAS realizado em Espanha, o risco de doença cardiovascular é variável consoante o componente analisado, com alguns componentes isolados de SM a conferirem diferentes intensidades de risco¹⁹. Com efeito, o risco associado a SM é plenamente explicado pelos seus componentes considerados individualmente. A hipertrigliceridemia foi o componente que conferiu maior risco. Pelo contrário, a obesidade (avaliada pelo IMC) não foi um fator independente de risco para doença cardiovascular, parecendo mesmo ser protetor. A sobrecarga cardiovascular associada à obesidade parece assim ser condicionada principalmente pelo aparecimento de outros fatores de risco metabólicos como a hiperglicemia, dislipidemia aterogénica e a hipertensão. Tendo em conta que a SM resulta de uma agregação de pelo menos três fatores de risco, temos como consequência a existência de uma grande heterogeneidade de risco entre os doentes com SM dependente dos critérios utilizados para o diagnóstico. Na presença de obesidade, é necessária a presença de apenas outros dois fatores de risco. Contudo, na ausência de obesidade, são necessários outros três componentes que apresentam um risco cardiovascular muito mais significativo. Assim, o tipo de componentes agregados poderá ser importante para o desenvolvimento de doença coronária, em particular se estiverem envolvidos em simultâneo a elevação da glicemia e dislipidemia aterogénica.

Com efeito, estudos longitudinais encontraram uma incidência de eventos cardiovasculares idêntica entre obesos metabolicamente benignos (definidos pela ausência de síndrome metabólica e diabetes) e indivíduos com peso normal, em contraste com o elevado risco cardiovascular em indivíduos obesos de alto risco, com agregação de fatores de risco cardiometabólicos²⁰. Uma análise dos dados de três grandes estudos (*Framingham Offspring Study*, *Atherosclerosis Risk In Communities* e *Cardiovascular Health Study*) mostrou que a presença de componentes de SM, de SM propriamente dito ou de diabetes associa-se a um aumento de duas a cinco vezes do risco de eventos coronários ou AVC num seguimento médio de oito anos, mesmo tendo em conta a obesidade abdominal²¹, sugerindo que a presença de anomalias metabólicas é um fator preditor substancialmente mais forte do que a obesidade abdominal na incidência de eventos cardiovasculares.

Quando existe doença coronária estabelecida, a glicemia elevada, mas não a presença de SM *per se* ou dos outros componentes de SM permite prever risco de morte ou enfarte no seguimento²². Outros autores, pelo contrário, mostraram que na presença de doença coronária, a SM tem impacto na mortalidade e na ocorrência de eventos coronários a médio e longo prazo^{23,24}. Contudo, estes últimos estudos foram

realizados em populações não contemporâneas (década de 80 e 90), com abordagens terapêuticas diferentes das atuais e em populações etnicamente diferentes (na sua maioria japonesa), bem como utilizando definições mais antigas de SM. Estudos mais recentes continuam a revelar controvérsia na influência da SM na ocorrência de eventos^{9,10}.

Na presente análise, numa população mais contemporânea no tratamento da doença coronária, demonstrámos que a presença de SM em doentes com doença coronária não tem impacto na ocorrência de mortalidade cardiovascular ou reinternamento por motivo cardiovascular. Contudo, é aparente uma tendência importante para maior frequência de eventos compostos, síndromes coronárias agudas no seguimento e menos internamentos por insuficiência cardíaca. A idade e a presença de diabetes são os fatores predizentes com maior impacto.

O resultado relacionado com insuficiência cardíaca foi algo surpreendente, mas consultando literatura internacional, encontramos outras evidências, nomeadamente na resposta à terapêutica de ressincronização cardíaca que é mais significativa nos indivíduos com SM²⁵⁻²⁸. Por um lado, a proporção de mulheres nos grupos com SM é superior e estudos anteriores descrevem que o impacto negativo na sobrevivência de doentes com insuficiência cardíaca ocorre sobretudo no sexo masculino, não sendo observado nas mulheres²⁸. Por outro lado, o efeito na sobrevivência no contexto de insuficiência cardíaca é sobretudo determinado pela presença de diabetes e hipertensão, dependendo por isso dos fatores de risco agregados em determinados indivíduos que é muito heterogêneo como já referido²⁸. Finalmente, em indivíduos com insuficiência cardíaca e obesidade e/ou SM os mecanismos não estão completamente esclarecidos²⁸. Alguns autores sugerem que o balanço entre a sobrecarga anabólica e catabólica está alterado nestes doentes, conferindo um melhor prognóstico²⁸. Na presença de uma condição que contrabalança os efeitos de inflamação e má nutrição proteica, como o excesso de peso ou a obesidade moderada, poderá ser benéfico em doentes com insuficiência cardíaca. Contudo, esta associação inversa entre obesidade ou SM descrita por outros autores e também aparente no nosso estudo, pode ser resultado de um viés porque os doentes com obesidade e/ou SM representam um subgrupo selecionado de doentes com insuficiência cardíaca nos quais os fatores de risco confundentes associados a pior prognóstico podem estar menos presentes. Por outro lado, por estes doentes referirem sintomas e sinais relacionados com obesidade, podem condicionar uma avaliação cardíaca mais precoce com identificação também precoce dos casos de insuficiência cardíaca e um tratamento mais agressivo atempado.

Uma questão relevante diz respeito à definição de SM que tem variado ao longo dos anos, dificultando não só a comparação de estudos, mas com implicações importantes na prevalência deste entidade²⁹. Contudo, o risco de eventos cardiovasculares é semelhante para todas as definições, independentemente da definição²⁹. Em 2009, as diversas sociedades científicas para o estudo da SM reuniram-se e publicaram a definição harmonizada que foi a utilizada no presente estudo¹⁶.

Uma breve referência também ao facto de no nosso estudo apenas 41,6% dos indivíduos apresentarem doença

coronária angiograficamente significativa. Estes dados estão de acordo com dados internacionais, tais como os dados publicados do *CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry*, provenientes de uma amostra grande e representativa de doentes sem doença cardíaca conhecida previamente submetidos a angiografia coronária eletiva nos Estados Unidos da América, sendo esses dados ainda mais baixos do que os obtidos na nossa amostra³⁰. Nesse registo, apenas 37,6% dos indivíduos submetidos a coronariografia apresentaram doença coronária obstrutiva, definida por estenoses $\geq 50\%$ do tronco comum ou $\geq 70\%$ de um vaso epicárdico *major*. Estes resultados demonstram as limitações da clínica e mesmo dos testes de isquemia não invasivos.

Um comentário final está relacionado com a aparente inexistência de associação a neoplasias em doentes com SM num seguimento a longo-prazo, ao contrário do anteriormente reportado por outros estudos.

Limitações

A principal limitação do estudo relaciona-se com o facto de a dimensão da amostra para o tempo de seguimento ser relativamente pequena e o número de eventos observados foi também pequeno, não tendo poder estatístico para confirmar o impacto que tendencialmente é aparente nos resultados apresentados. Este facto não permite também realizar análises mais detalhadas da influência de cada componente da SM na ocorrência de eventos cardiovasculares. Contudo, os dados apresentados abrem uma janela de oportunidade para estudos mais alargados.

Conclusão

Num seguimento a longo-prazo, a presença de doença coronária teve um impacto muito importante na ocorrência de eventos, mas não a presença de SM, questionando o impacto da obesidade e da SM em prevenção secundária. Contudo, será necessária uma análise numa população de maiores dimensões e eventualmente com maior seguimento e maior número de eventos para se obterem conclusões mais definitivas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular diseases in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37:3232–45.
2. Programa Nacional para as doenças cérebro-cardiovasculares 2017. Ed. Direção Geral Saúde, Lisboa, Setembro 2017, página 5.
3. Causas de Morte 2015. Ed. Instituto Nacional de Estatística, I.P., Lisboa, Maio 2017, páginas 31 e 96.
4. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119:812–9.
5. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:403–14.
6. Motillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113–32.
7. Novo S, Peritore A, Guameri FP, et al. Metabolic syndrome (MetS) predicts cardio and cerebrovascular events in a twenty years follow-up. A prospective study. *Atherosclerosis*. 2012;223:468–72.
8. Fiúza M, Cortez-Dias N, Martins S, et al. (em nome dos investigadores do estudo VALSIM) Síndrome Metabólica em Portugal: Prevalência e Implicações no Risco Cardiovascular – Resultados do Estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol*. 2008;27:1495–529.
9. Lyubarova R, Robinson JG, Miller M, et al. Metabolic syndrome cluster does not provide incremental prognostic information in patients with stable cardiovascular disease: A post hoc analysis of the AIM-HIGH trial. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1201–11.
10. Takano M, Yasuda S, Otsuka Y, et al. Impact of metabolic syndrome on the long-term survival of patients with acute myocardial infarction: potential association with C-reactive protein. *Circ J*. 2008;72:415–9.
11. - Timóteo AT, Mota Carmo M, Cruz Ferreira R. Prevalence of metabolic syndrome and diabetes on a high-risk population with suspected coronary artery disease. *Acta Med Port*. 2012;25:83–90.
12. Timóteo AT, Mota Carmo M, Cruz Ferreira R. Can metabolic syndrome presence predict carotid intima-media thickness? *J Clin Hypert (Greenwich)*. 2012;14:507–13.
13. Timóteo AT, Mota Carmo M, Cruz Ferreira R. Carotid intima-media thickness and carotid plaques improves prediction of obstructive angiographic coronary artery disease in women. *Angiology*. 2013;64:57–63.
14. Timóteo AT, Mota Carmo M, Cruz Ferreira R. Does metabolic syndrome predict significant angiographic coronary artery disease? *Rev Port Cardiol*. 2012;31:769–78.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association /National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement *Circulation*. 2005;112:2735–52.
16. Alberti K, Eckel R, Grundy S, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
17. Amano T, Matsubara T, Uetani T, et al. Impact of metabolic syndrome on tissue characteristics of angiographically mild to moderate coronary lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1149–56.
18. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:106–11.
19. Laclaustra M, Ordonez B, Leon M, et al. Metabolic syndrome and coronary heart disease among Spanish male workers: a case-control study of MESYAS. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:510–6.
20. Khan UI, Wang D, Thurston RC, et al. Burden of subclinical cardiovascular disease in “metabolically benign” and “at risk” overweight and obese women: The Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Atherosclerosis*. 2011;217:179–86.
21. Wildman RP, McGinn AP, Lin J, et al. Cardiovascular disease risk of abdominal obesity versus metabolic abnormalities. *Obesity*. 2011;19:853–60.
22. Anderson J, Horne B, Jones H, et al. Which features of the metabolic syndrome predict the prevalence and clinical outcomes of angiographic coronary artery disease? *Cardiology*. 2004;101:185–93.

23. Kasai T, Miyauchi K, Kurata T, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome for long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J.* 2006;70:1531–7.
24. Dohi T, Miyauchi K, Kasai T, et al. Impact of metabolic syndrome on 10-year clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Circ J.* 2009;73:1454–8.
25. Tadaki S, Sakata Y, Miura Y, et al. Prognostic impact of metabolic syndrome in patients with chronic heart failure. A multicenter prospective cohort study. *Circ J.* 2016;80:677–88.
26. Szepietowska B, McNitt S, Polonka B, et al. Metabolic syndrome is associated with different clinical outcome after cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Cardiol J.* 2016;23:344–51.
27. Welnicki MT, Sliz DI, Szligowska J, et al. The influence of metabolic syndrome coexistence in the prognosis of patients with heart failure without atrial fibrillation Analysis of Polish data for the pilot survey for the ESC Heart Failure Registry. *Kardiol Polska.* 2018;76:794–6.
28. Perrone-Filadi P, Paolillo S, Constanzo P, et al. The role of metabolic syndrome in heart failure. *Eur Heart J.* 2015;36:2630–4.
29. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Impact of different definitions of the metabolic syndrome on the prevalence of organ damage, cardiometabolic risk and cardiovascular events. *J Hypertens.* 2010;28:999–1006.
30. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010;362:886–95.