

Inflamação Coronária Avaliada pela Atenuação de Gordura Pericoronária na Tomografia Computadorizada e Elevação de Citocinas em Usuários Jovens de Esteroides Anabólicos Androgênicos

Coronary Inflammation by Computed Tomography Pericoronary Fat Attenuation and Increased Cytokines in Young Male Anabolic Androgenic Steroid Users

Francis Ribeiro de Souza,¹ Carlos E. Rochitte,¹ Douglas Carli Silva,² Barbara Sampaio,³ Marisa Passarelli,^{4,5} Marcelo R. dos Santos,^{1,6} Guilherme W. Fonseca,¹ Antonio Carlos Battaglia-Filho,¹ Kelly Correa,¹ Renata Margarida do Val,¹ Maurício Yonamine,⁷ Rosa Maria R. Pereira,² Carlos Eduardo Negrão,¹ Roberto Kalil-Filho,^{1,8} Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP),² São Paulo, SP – Brasil

Instituto de Medicina Tropical de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina – Laboratório de Lipídeos,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Nove de Julho,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo – Faculdade de Ciências Farmacêuticas,⁷ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Sírio Libanês,⁸ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O uso abusivo de esteroides anabólicos androgênicos (EAA) tem sido associado à doença arterial coronariana (DAC). A atenuação de gordura pericoronária (AGp) é um marcador de inflamação coronária, a qual exerce um papel chave no processo aterosclerótico.

Objetivo: Avaliar AGp e perfil inflamatório em usuários de EAA.

Métodos: Vinte indivíduos que realizavam treinamento de força, usuários de EAA (UEAA), 20 não usuários de EAA (NUEAA), e 10 indivíduos sedentários controle (SC) foram avaliados. Inflamação coronária foi avaliada por atenuação de gordura pericoronária média (AGPm) artéria coronária direita (ACD), artéria descendente anterior esquerda (ADA) e artéria circunflexa (ACX). Interleucina (IL)-1 (IL-1), IL-6, IL-10, e TNF-alfa foram avaliados por densidade óptica (DO) em um espectrofotômetro com um filtro de 450 nm. Um $p < 0,05$ indicou significância estatística.

Resultados: Os UEAA apresentaram maior AGPm na ACD [-65,87 (70,51-60,70) vs. -78,07 (83,66-72,87) vs. -78,46 (85,41-71,99) unidades Hounsfield (HU), respectivamente, $p < 0,001$] e AGPm na ADA [-71,47 (76,40-66,610) vs. -79,32 (84,37-74,59) vs. -82,52 (88,44-75,81) HU, respectivamente, $p = 0,006$] em comparação aos NUEAA e CS. A AGPm na ACX não foi diferente entre os grupos UEAA, NUEAA e CS [-72,41 (77,17-70,37) vs. -80,13 (86,22-72,23) vs. -78,29 (80,63-72,29) HU, respectivamente, $p = 0,163$]. Em comparação aos NUEAA e aos CS, o grupo UEAA apresentaram maiores níveis de IL-1 [0,975 (0,847-1,250) vs. 0,437 (0,311-0,565) vs. 0,530 (0,402-0,780) DO, respectivamente, $p = 0,002$], IL-6 [1,195 (0,947-1,405) vs. 0,427 (0,377-0,577) vs. 0,605 (0,332-0,950) DO, $p = 0,005$] e IL-10 [1,145 (0,920-1,292) vs. 0,477 (0,382-0,591) vs. 0,340 (0,316-0,560) DO, $p < 0,001$]. TNF- α não foi diferente entre os grupos UEAA, NUEAA e CS [0,520 (0,250-0,610) vs. 0,377 (0,261-0,548) vs. 0,350 (0,182-430)].

Conclusão: Em comparação aos NUEAA e controles, os UEAA apresentam maior AGPm e maior perfil de citocinas inflamatórias sistêmicas, sugerindo que os EAA podem induzir aterosclerose por inflamação coronária e sistêmica.

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana; Tomografia Computadorizada por Raios X; Esteróide Anabólico Androgênico.

Correspondência: Francis Ribeiro Souza •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Comissão Científica – Centro de Pesquisa Clínica Prof. Dr. Fulvio Pileggi – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, 1º andar, Sala 8. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: francis.ribeiro@hc.fm.usp.br

Artigo recebido em 13/12/2022, revisado em 09/08/2023, aceito em 16/08/2023

Editor responsável pela revisão: Nuno Bettencourt

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220822>

Abstract

Background: Anabolic androgenic steroid (AAS) abuse has been associated with coronary artery disease (CAD). Pericoronary fat attenuation (pFA) is a marker of coronary inflammation, which is key in the atherosclerotic process.

Objective: To evaluate pFA and inflammatory profile in AAS users.

Methods: Twenty strength-trained AAS users (AASU), 20 AAS nonusers (AASNU), and 10 sedentary controls (SC) were evaluated. Coronary inflammation was evaluated by mean pericoronary fat attenuation (mPFA) in the right coronary artery (RCA), left anterior descending coronary artery (LAD), and left circumflex (LCx). Interleukin (IL)-1 (IL-1), IL-6, IL-10, and TNF-alpha were evaluated by optical density (OD) in a spectrophotometer with a 450 nm filter. $P < 0.05$ indicated statistical significance.

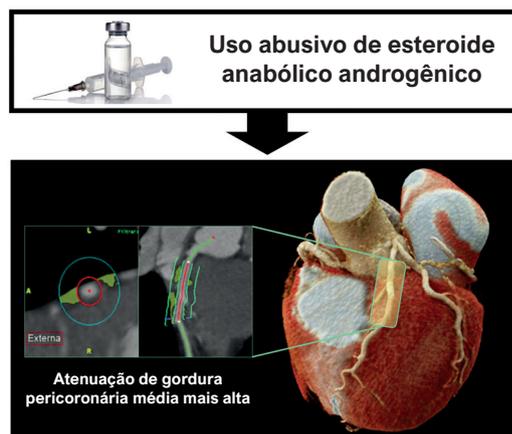
Results: AASU had higher mPFA in the RCA (-65.87 [70.51-60.70] vs. -78.07 [83.66-72.87] vs. -78.46 [85.41-71.99] Hounsfield Units (HU), respectively, $p < 0.001$) and mPFA in the LAD (-71.47 [76.40-66.61] vs. -79.32 [84.37-74.59] vs. -82.52 [88.44-75.81] HU, respectively, $p = 0.006$) compared with AASNU and SC. mPFA in the LCx was not different between AASU, AASNU, and SC (-72.41 [77.17-70.37] vs. -80.13 [86.22-72.23] vs. -78.29 [80.63-72.29] HU, respectively, $p = 0.163$). AASU compared with AASNU and SC, had higher IL-1, (0.975 [0.847-1.250] vs. 0.437 [0.311-0.565] vs. 0.530 [0.402-0.780] OD, respectively, $p = 0.002$), IL-6 (1.195 [0.947-1.405] vs. 0.427 [0.377-0.577] vs. 0.605 [0.332-0.950] OD, $p = 0.005$) and IL-10 (1.145 [0.920-1.292] vs. 0.477 [0.382-0.591] vs. 0.340 [0.316-0.560] OD, $p < 0.001$). TNF- α was not different between the AASU, AASNU, and SC groups (0.520 [0.250-0.610] vs. 0.377 [0.261-0.548] vs. 0.350 [0.182-0.430]), respectively.

Conclusion: Compared with AASNU and controls, AASU have higher mPFA and higher systemic inflammatory cytokines profile suggesting that AAS may induce coronary atherosclerosis through coronary and systemic inflammation.

Keywords: Coronary Artery Disease; Pericoronary Fat Attenuation; Anabolic Androgenic Steroids.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Inflamação Coronária Avaliada pela Atenuação de Gordura Pericoronária na Tomografia Computadorizada e Elevação de Citocinas em Usuários Jovens de Esteroides Anabólicos Androgênicos



Arq Bras Cardiol. 2023; 120(11):e20220822

Introdução

O uso abusivo de esteroides anabólicos androgênicos (EAA) tem sido associado a distúrbios no sistema cardiovascular.¹⁻⁵ Estudos prévios mostraram que o uso ilícito de EAA causa redução nos níveis plasmáticos de lipoproteína de alta densidade (HDL) e no efluxo de colesterol mediado pelo HDL,⁶ e doença arterial coronariana (DAC) em usuários de EAA jovens, do sexo masculino.⁶⁻⁸

A inflamação é a chave para o processo aterogênico associado à vulnerabilidade da placa aterosclerótica, que pode levar ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, tais como síndrome coronária aguda e isquemia.⁹ Em 2017,

Antonopoulos et al.¹⁰ desenvolveram uma métrica alternativa chamada Índice de Atenuação da Gordura perivascular (IAGp), que avalia inflamação coronária a partir do tecido adiposo vascular coronário.¹⁰ Essa técnica permite a detecção fenotípica induzida pela inflamação vascular mesmo antes do início da doença aterosclerótica.

Gaibazzi et al.¹¹ mostraram que os pacientes com infarto do miocárdio e artérias coronárias não obstrutivas e valores do IAGp aumentados, apresentam, com maior frequência, placas nas artérias coronárias em comparação aos indivíduos saudáveis controle.¹¹ Em um estudo prévio,⁹ observamos que 25% dos usuários de EAA apresentavam pelo menos duas

artérias coronárias com placas. Assim, podemos especular que o uso abusivo de EAA poderia levar a uma maior atenuação de gordura perivascular. Ainda, citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), estão associadas com alteração fenotípica no tecido perivascular coronariano.¹⁰ No entanto, a associação entre Atenuação de Gordura Pericoronária (AGP) e citocinas pró-inflamatórias em usuários de EAA não é conhecida.

A hipótese do presente estudo é que EAA causa DAC por inflamação sistêmica e da artéria coronária. Nosso objetivo foi investigar a associação da inflamação da artéria coronária, avaliada pela AGP média (AGPm), com inflamação sistêmica, avaliada pelos níveis de citocinas no sangue periférico, em usuários e em não usuários de EAA.

Materiais e métodos

População do estudo

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local para pesquisa envolvendo seres humanos (4958/19/177).

Este estudo é uma análise secundária, com delineamento transversal, de um estudo prévio.⁶ Cinquenta participantes pareados por idade entre 18 e 45 anos de idade foram incluídos no estudo: 20 usuários de EAA (grupo UEAA) e 20 não usuários de EAA (grupo NUEAA). Ambos os grupos (grupos UEAA e NUEAA) eram levantadores de peso ou fisiculturistas, recrutados de academias. Além disso, 10 homens sedentários, pareados por idade (que não praticavam esportes e/ou exercício físico regularmente, ou atividade física como caminhada com intensidade leve/moderada <150 minutos por semana), sem doença cardiovascular – hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, obesidade [Índice de Massa Corporal (IMC) > 30 Kg/m²] foram incluídos no grupo controle. Critérios de exclusão foram tabagismo, consumo de álcool, uso de diuréticos, estatinas e/ou anti-hipertensivos, doença hepática, e doença renal.

Os grupos UEAA e NUEAA haviam se envolvido em treinamento de força por pelo menos dois anos. Os UEAA deveriam autoadministrar EAA em ciclos periódicos com duração de oito a 12 semanas por pelo menos dois anos, com 2-4 ciclos por ano. Todos os usuários estavam em um ciclo durante o estudo.

Medidas e procedimentos

Todos os participantes se abstiveram de suplementos esportivos, produtos contendo cafeína, e treino de exercício físico por 48 horas antes dos exames.

Atenuação de gordura pericoronária

Previamente, todos os participantes foram submetidos a uma angiogramia computadorizada de acordo com as diretrizes da Sociedade de Tomografia Computadorizada Cardiovascular (*Society of Cardiovascular Computed Tomography, SCCT*).¹² Todas as imagens de Tomografia Computadorizada (TC) foram adquiridas em um tomógrafo com 320 fileiras de detectores (Aquilion One™ – Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japão) com cortes de 0,5 mm de

espessura conforme descrito anteriormente.⁶ Para a análise da atenuação de gordura perivascular média, utilizamos o programa TeraRecon (TeraRecon Aquarius 4.4.12.249 inc.), e usamos a fluxo pós-processamento da artéria coronária. Para melhor visualização, utilizamos a melhor fase diastólica, sem artefatos de movimento; eventualmente, necessitamos usar outras fases para uma melhor definição da parede do vaso. Com um pacote de fluxo de trabalho cardíaco, mudamos os parâmetros para acompanhar a visualização perivascular conforme sugerido na literatura; analisamos 5mm ao redor da parede do vaso (parede mais externa) e definimos 40mm de extensão da artéria descendente anterior (ADA) esquerda, artéria circunflexa (ACX) esquerda, e artéria coronária direita (ACD). Na ACD, nós excluímos 10mm proximal à aorta para evitar invasão da região perivascular da aorta. Para análise da AGPm, selecionamos os limiares -190 à -30HU.^{10,13-17} As análises foram realizadas por dois observadores cegos (C.E.R., 20 anos de experiência, e D.C.S., três anos de experiência). Discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os dois observadores experientes.

Perfil inflamatório

As amostras de sangue foram coletadas pela manhã (entre 8h e 10h) após 12 horas de jejum e após 30 minutos de repouso. Kits de ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) foram usados para medir IL-1, IL-6, IL-10 e TNF- α . As placas de ELISA foram sensibilizadas com os marcadores, em tampão carbonato, 50 μ L por poço, e incubado durante a noite a 4°C. O marcador foi usado a uma concentração de 2 μ g/mL; 50 μ L de anticorpo foi adicionado a cada poço a uma concentração de 0,5 μ g/mL, preparado em solução de lavagem, e incubado por uma hora a 37°C. Os resultados foram obtidos com base na leitura da densidade óptica em um espectrofotômetro com um filtro de 450nm como descrito anteriormente.¹⁸ As análises de interleucina foram realizadas em duplicata, e a média entre as medidas foi usada no estudo.

Composição corporal

A composição corporal foi avaliada por Absorciometria de Fóton Duplo (DXA, Discovery DXA system, Hologic Inc) para medir massa livre de gordura, massa de gordura, e porcentagem de gordura em todos os participantes. Todas as medidas do DXA foram realizadas pelo mesmo técnico, e o erro de precisão foi estabelecido de acordo com os padrões do *International Society for Clinical Densitometry*. O DXA foi usado para excluir possível viés do IMC entre os participantes.

Análise estatística

Os dados são apresentados em média \pm Desvio Padrão (DP) ou mediana [Intervalo Interquartil (IIQ) 25-75%], de acordo com a normalidade dos dados. O teste Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a distribuição normal das variáveis estudadas. Os dados paramétricos foram comparados pelo teste ANOVA *one-way*. Quando uma diferença significativa foi encontrada, o teste comparativo de Scheffé foi usado. Os testes de comparação múltipla Kruskal Wallis e de Dunn foram usados para os dados não paramétricos. O teste de correlação bivariada (Spearman) também foi usado,

e um $p < 0,05$ foi usado para indicar significância estatística. O programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 23, foi usado para realizar as análises.

Resultados

As características físicas e o perfil lipídico dos pacientes estão descritos na Tabela 1. O grupo UEAA apresentou maior peso corporal, IMC, e massa magra em comparação aos grupos NUEAA e controle. Não foi encontrada diferença significativa de idade ou altura entre os grupos UEAA, NUEAA e controle.

Além disso, o grupo UEAA apresentou concentrações plasmáticas de lipoproteína de alta densidade (HDL) mais baixas e de lipoproteína de baixa densidade (LDL) mais altas em comparação ao grupo NUEAA e grupo controle.

O grupo UEAA apresentou maior AGPm na ACD em comparação aos grupos NUEAA e controle [-65,87 (70,51-60,70) vs. -78,07 (83,66-72,87) vs. -78,46 (85,41-71,99) HU, respectivamente, $p < 0,05$] (Figura 1A). Além disso, a AGPm na ADA foi mais alta em comparação a NUEAA e ao grupo controle [-71,47 (76,40-66,61) vs. -79,32 (84,37-74,59)

Tabela 1 – Características físicas e perfil lipídico de usuários de esteroides anabólicos androgênicos (UEAA), não usuários de esteroides anabólicos androgênicos (NUEAA), e controles sedentários (CS)

Variáveis	UEAA = 20	NUEAA = 20	CS = 10	p
Idade (anos)	29 ± 5	29 ± 5	29 ± 3	0,861
Altura (m)	1,78 ± 0,04	1,80 ± 0,09	1,76 ± 0,08	0,841
Peso (Kg)	97,4 (90,1-104,9) *†	82,0 (74,0-88,0)	74,8 (70,0-87,5)	<0,001
IMC (Kg/m ²)	31,11 ± 3,45 *†	25,45 ± 1,92	25,70 ± 3,38	<0,001
Massa de gordura (%)	13,18 ± 5,62 *†	19,27 ± 4,33 *	27,59 ± 7,49	0,005
Massa magra (kg)	82,05 ± 9,18 *†	62,81 ± 7,15 *	53,94 ± 7,38	<0,001
CT (mg/dL)	186 (143-208)	155 (135-188)	189 (175-200)	0,070
HDL-c (mg/dL)	19 (13-25) *†	44 (41-54)	50 (40-55)	<0,001
LDL-c (mg/dL)	144 (105-179) *†	96 (81-125)	122 (105-132)	0,001
TG (mg/dL)	74 ± 23	75 ± 35	98 ± 45	0,151
Glicose (mg/dL)	90 ± 7	90 ± 6	92 ± 8	0,661

IMC: índice de massa corporal; CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; * $p < 0,05$ vs. CS; † $p < 0,05$ vs. NUEAA.

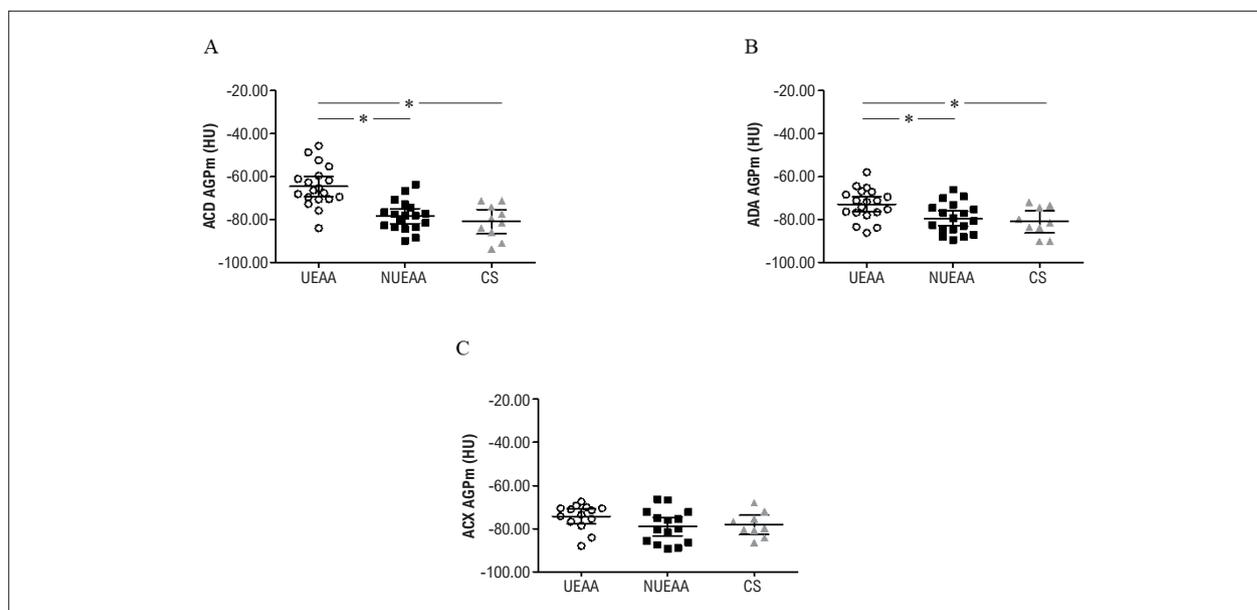


Figura 1 – A) Atenuação de gordura pericoronária média (AGPm) na artéria coronária direita (ACD); B) Artéria descendente anterior (ADA) esquerda; C) e artéria circunflexa (ACX) em usuários de esteroides anabólicos androgênicos (UEAA), Não usuários de esteroides anabólicos androgênicos (NUEAA), e controles sedentários (CS) * = $p < 0,05$.

vs. -82,52 (88,44-75,81) HU, respectivamente, $p < 0,05$] (Figura 1B). Contudo, não observamos diferença na AGPm na ACX entre os grupos UEAA, NUEAA, e controle [-72,41 (77-70) vs. -80,13 (86,22-72,23) vs. -78,29 (80,63-72,29) HU, respectivamente, $p > 0,05$] (Figura 1C). Análise da gordura pericoronária proximal da ADA pode ser vista na Figura Central.

Níveis de IL-1, IL-6, e IL-10 foram significativamente maiores no grupo UEAA em comparação aos níveis nos grupos NUEAA e controle (Figura 2A-C, respectivamente). No entanto, os níveis de TNF- α não foram diferentes entre os três grupos (Figura 2D). Outras análises mostraram uma correlação positiva entre IL-1 e AGPm na ACD; IL-1 e AGPm na ADA; IL-6 e AGPm na ACD; e IL-6 e AGPm na ADA (Figuras 3A-D, respectivamente).

Além disso, o tempo médio de uso de EAA no grupo UEAA foi 8 ± 6 anos. No grupo NUAEE, 20%, 40%, 35%, e 5% deles usavam dois, três, quatro, e cinco diferentes tipos de AEE, respectivamente. Os tipos mais comuns de EAA usados foram testosterona (enantato, propionato, undecilato, e cipionato), nandrolona, boldenona, trembolona, e estanozolol. A razão testosterona/epitesterona foi mais alta no grupo UEAA que nos grupos NUEAA e controle ($63,8 \pm 44,6$ vs. $0,9 \pm 1,2$ vs. $0,9 \pm 0,9$, respectivamente, $p < 0,05$). Os grupos UEAA e NUEAA se envolveram em treinamento de força por aproximadamente 10 anos.

Discussão

Neste estudo caso-controle comparando a AGPm e citocinas periféricas nos grupos UEAA, NUEAA e controle, encontramos: i. AGPm elevada no grupo UEAA; citocinas elevadas no grupo UEAA, e iii. AGPm foi associada com citocinas periféricas no grupo UEAA.

A inflamação vascular é o gatilho para o desenvolvimento de placa aterosclerótica coronária e é uma característica típica de ruptura da placa aterosclerótica.⁹ Antonopoulos et al.¹⁰ relataram que a artéria coronária inflamada se difunde ao tecido adiposo perivascular, que altera a composição da gordura perivascular ao redor das artérias inflamadas. Essas alterações levam à atenuação ao redor das artérias coronárias da atenuação lipídica típica – valores de HU mais negativos (por exemplo, mais próximo a -190 HU) – à fase mais aquosa – valores de HU menos negativos (por exemplo, mais próximo a -30 HU).¹⁰ Embora sejam necessários mais estudos para confirmar os valores de HU como um marcador de inflamação coronária, um estudo prévio sugeriu que um valor de -70HU parece ser um ponto de corte razoavelmente robusto para definir inflamação das artérias coronárias.¹¹ Ainda, Oikonomou et al.¹⁹ sugeriram que valores de IAGp (ponto de corte - 70 HU) são um indicador de mortalidade cardíaca aumentada.¹⁹

Gaibazzi et al.¹¹ mostraram que pacientes com infarto do miocárdio, na ausência de estenose coronária obstrutiva e valores de IAGp menores que -70HU (aproximadamente -68,37 HU), apresentam placas na artéria coronária com maior frequência em comparação a controles sadios que apresentam IAGp maior que -70 (aproximadamente -78,03HU). Em nosso estudo, encontramos que UEAA apresentaram uma AGPm (ACD e ADA) de aproximadamente -68,71HU. Esse dado está de acordo com nossas observações prévias de que cerca de um a quatro fisiculturistas (25%) que usaram EAA apresentaram sinais de DAC subclínica na angiotomografia computadorizada. Em contraste, nenhum dos NUEAA ou dos participantes sedentários apresentaram DAC subclínica.⁶

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica.⁹ Está bem estabelecido que os marcadores de inflamação sistêmica, tais como IL-1, IL-6, e TNF- α , são os principais fatores que

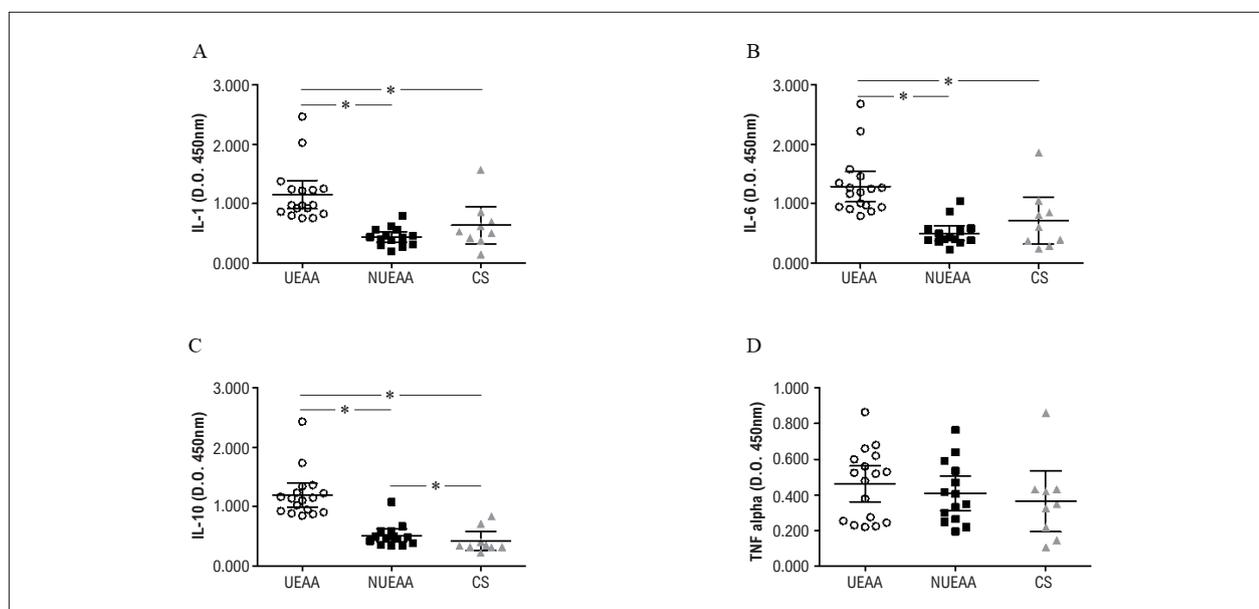


Figura 2 – A) Concentração de interleucina (IL)-1 (IL-1); B) IL-6, C) IL-10, e D) fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) usuários de esteroides anabólicos androgênicos (UEAA), não usuários de esteroides anabólicos androgênicos (NUEAA), e controles sedentários (CS) * = $p < 0,05$.

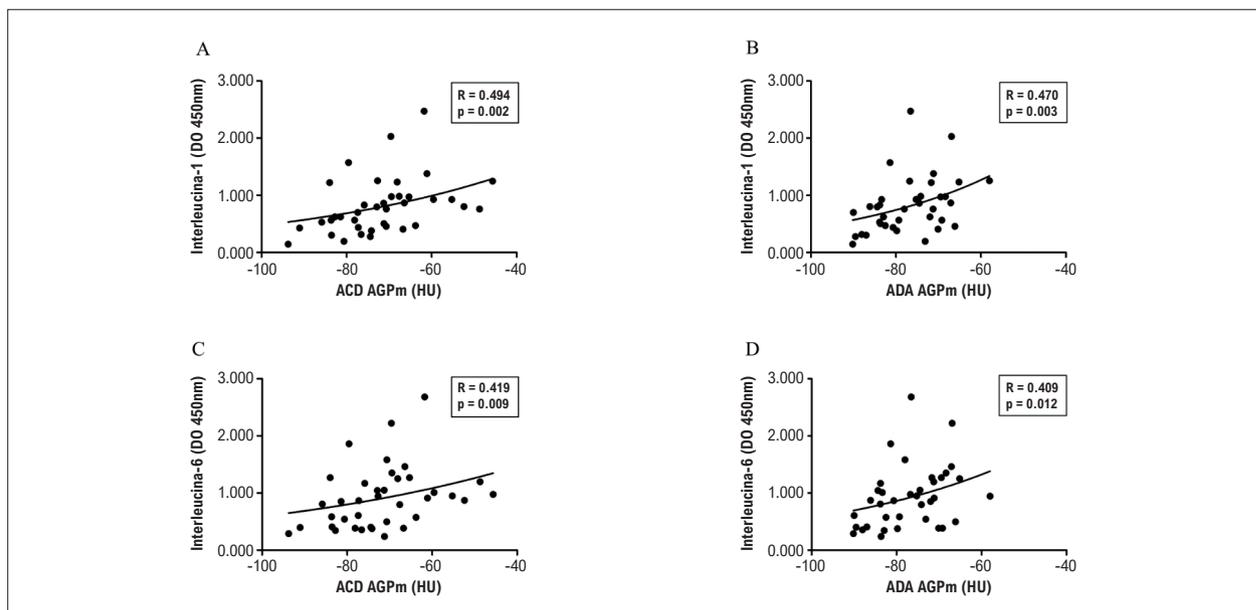


Figura 3 – A) Correlação positiva entre Interleucina-1 (IL-1) e atenuação de gordura pericoronária média (AGPm) na artéria coronária direita (ACD); **B)** IL-1 e AGPm na artéria descendente anterior (ADA) esquerda; **C)** IL-6 e AGPm na ACD; e **D)** AGPm na ADA esquerda; DO: densidade ótica.

atuam ao longo da cascata inflamatória vascular.^{20,21} Em nosso estudo, encontramos concentrações mais altas de IL-1 e IL-6 no grupo UEAA em comparação aos grupos NUEAA e controle. Apesar do aumento das citocinas pró-inflamatórias, o IL-10 foi mais alto em UEAA que em NUEAA e controles. A IL-10 é a principal citocina anti-inflamatória com um importante papel na modulação e na produção de TNF- α .²² Nossos resultados sugerem que a IL-10 pode equilibrar o perfil pró-inflamatório/anti-inflamatório. Essa hipótese deve ser abordada em estudos futuros.

O uso abusivo de EAA tem sido associado com diminuição no efluxo de colesterol mediado pelo HDL e nos níveis plasmáticos de HDL, e aumento nas concentrações de LDL plasmática. Esse metabolismo lipídico alterado é um dos mecanismos envolvidos no processo aterogênico. Ainda, uma alteração na taxa de cisalhamento, caracterizada por uma taxa retrógrada e oscilatória, está associada com inflamação, aterosclerose, e disfunção endotelial.²³ A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) também é um marcador de inflamação vascular.²⁴ Nós relatamos em um estudo prévio²⁵ que UEAA apresentam uma taxa de cisalhamento retrógrada e oscilatória na artéria braquial e níveis mais altos de PCR-us em comparação a NUEAA.²⁵ Todas essas alterações podem estar associadas à inflamação coronária e ao desenvolvimento prematuro de doença aterosclerótica em UEAA jovens.

Implicação clínica

A implicação clínica de nossos resultados é que a atenuação de gordura pericoronária, medida por angiotomografia coronária pode ser usada para avaliar a carga de inflamação coronária e, assim, avaliar o risco cardiovascular de uma população específica. A inflamação coronária pode ser identificada por AGPm mesmo antes que placas ateroscleróticas possam ser detectadas. Assim, a AGPm é um

potencial biomarcador precoce de DAC em UEAA. Serão necessários estudos maiores, longitudinais, para avaliar a aplicação clínica rotineira dessa nova tecnologia.

Limitações

Reconhecemos as limitações em nosso estudo. Estudamos uma amostra pequena, e os resultados são uma subanálise de um estudo anterior.⁶ Utilizamos a AGPm pelo TeraRecon conforme descrito por Nomura et al.²⁶ e os valores não podem ser comparados diretamente com outras abordagens à inflamação pericoronária. Os mecanismos envolvidos na atenuação de gordura pericoronária estavam fora do escopo de nosso estudo. A correlação observada em nosso estudo deve ser interpretada com cuidado, e o mecanismo de atenuação de gordura pericoronária deve ser abordada em estudos futuros.

Conclusão

Este estudo indica que o uso abusivo de EAA está associado com inflamação coronária e níveis mais altos de citocinas inflamatórias sistêmicas. Ainda, a atenuação de gordura pericoronária pode ser usada para rastrear inflamação coronária (como um biomarcador de DAC) mesmo antes do desenvolvimento de placas visíveis.

Agradecimentos

É com muita tristeza que sabemos do falecimento da Professora Rosa Maria Rodrigues Pereira em 03 de outubro de 2022. Seu trabalho sobre metabolismo ósseo, osteoporose, e doenças reumáticas contribuiu imensamente à área de reumatologia no Brasil e sempre servirá como guia para novos pesquisadores no mundo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Souza FR, Rochitte CE, Passarelli M, Santos M, Fonseca G, do Val RM, Kalil-Filho R, Alves MJNN; Obtenção de dados: Souza FR, Rochitte CE, Silva DC, Sampaio B, Passarelli M, Santos M, Fonseca G, Battaglia Filho A, Correa K, Yonamine M, Pereira RMR, Alves MJNN; Análise e interpretação dos dados: Souza FR, Rochitte CE, Silva DC, Sampaio B, Santos M, Battaglia Filho A, Correa K, Yonamine M, Pereira RMR, Negrão CE, Kalil-Filho R, Alves MJNN; Análise estatística: Souza FR, Rochitte CE, Santos M, Fonseca G; Obtenção de financiamento: Sampaio B, do Val RM, Alves MJNN; Redação do manuscrito: Souza FR, Rochitte CE, Battaglia Filho A, do Val RM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Souza FR, Rochitte CE, Silva DC, Sampaio B, Passarelli M, Santos M, Fonseca G, Correa K, do Val RM, Yonamine M, Pereira RMR, Negrão CE, Kalil-Filho R, Alves MJNN.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Referências

1. Alves MJ, Santos MR, Dias RG, Akiho CA, Laterza MC, Rondon MU, et al. Abnormal Neurovascular Control in Anabolic Androgenic Steroid Users. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(5):865-71. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181c07b74.
2. Santos MR, Dias RG, Laterza MC, Rondon MU, Braga AM, Moreau RLM, et al. Impaired Post Exercise Heart Rate Recovery in Anabolic Steroid Users. *Int J Sports Med.* 2013;34(10):931-5. doi: 10.1055/s-0032-1331741.
3. Souza FR, Santos MR, Rochitte CE, Santos RP, Jordão CP, Leite IS, et al. Decreased Native T1 Values and Impaired Myocardial Contractility in Anabolic Steroid Users. *Int J Sports Med.* 2022;43(2):183-91. doi: 10.1055/a-1518-7953.
4. Santos MRD, Sayegh ALC, Armani R, Costa-Hong V, Souza FR, Toschi-Dias E, et al. Resting Spontaneous Baroreflex Sensitivity and Cardiac Autonomic Control in Anabolic Androgenic Steroid Users. *Clinics.* 2018;73:e226. doi: 10.6061/clinics/2018/e226.
5. Angell P, Chester N, Green D, Somauroo J, Whyte G, George K. Anabolic Steroids and Cardiovascular Risk. *Sports Med.* 2012;42(2):119-34. doi: 10.2165/11598060-000000000-00000.
6. Souza FR, Santos MR, Porello RA, Fonseca GWPD, Sayegh ALC, Lima TP, et al. Diminished Cholesterol Efflux Mediated by HDL and Coronary Artery Disease in Young Male Anabolic Androgenic Steroid Users. *Atherosclerosis.* 2019;283:100-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.006.
7. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JJ, Lu MT, Hoffmann U, et al. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid use. *Circulation.* 2017;135(21):1991-2002. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026945.
8. Santora LJ, Marin J, Vangrow J, Minegar C, Robinson M, Mora J, et al. Coronary Calcification in Body Builders Using Anabolic Steroids. *Prev Cardiol.* 2006;9(4):198-201. doi: 10.1111/j.1559-4564.2006.05210.x.
9. Ross R. Atherosclerosis--an Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
10. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, Thomas S, Oikonomou EK, Herdman L, et al. Detecting Human Coronary Inflammation by Imaging Perivascular Fat. *Sci Transl Med.* 2017;9(398):eaal2658. doi: 10.1126/scitranslmed.aal2658.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação Zerbini e FAPESP 2012/10527-3.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Pós-doutorado de Francis Ribeiro de Souza pelo departamento de cardiopneumologia da Faculdade de Medicina, Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo 28156320.6.0000.0068. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

11. Gaibazzi N, Martini C, Botti A, Pinazzi A, Bottazzi B, Palumbo AA. Coronary Inflammation by Computed Tomography Pericoronary Fat Attenuation in MINOCA and Tako-Tsubo Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(17):e013235. doi: 10.1161/JAHA.119.013235.
12. Abbara S, Blanke P, Maroules CD, Cheezum M, Choi AD, Han BK, et al. SCCT Guidelines for the Performance and Acquisition of Coronary Computed Tomographic Angiography: A Report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016;10(6):435-49. doi: 10.1016/j.jcct.2016.10.002.
13. Hoefer IE, Steffens S, Ala-Korpela M, Bäck M, Badimon L, Bochaton-Piallat ML, et al. Novel Methodologies for Biomarker Discovery in Atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2015;36(39):2635-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehv236.
14. Dai X, Deng J, Yu M, Lu Z, Shen C, Zhang J. Perivascular Fat Attenuation Index and High-Risk Plaque Features Evaluated by Coronary CT Angiography: Relationship with Serum Inflammatory Marker Level. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36(4):723-30. doi: 10.1007/s10554-019-01758-8.
15. Yu M, Dai X, Deng J, Lu Z, Shen C, Zhang J. Diagnostic Performance of Perivascular Fat Attenuation Index to Predict Hemodynamic Significance of Coronary Stenosis: a Preliminary Coronary Computed Tomography Angiography Study. *Eur Radiol.* 2020;30(2):673-81. doi: 10.1007/s00330-019-06400-8.
16. Antoniadou C, Kotanidis CP, Berman DS. State-of-the-Art Review Article. Atherosclerosis Affecting Fat: What can We Learn by Imaging Perivascular Adipose Tissue?. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2019;13(5):288-96. doi: 10.1016/j.jcct.2019.03.006.
17. Abdelrahman KM, Chen MY, Dey AK, Virmani R, Finn AV, Khamis RY, et al. Coronary Computed Tomography Angiography From Clinical Uses to Emerging Technologies: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(10):1226-43. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.076.
18. Sampaio BF, Macre MS, Meireles LR, Andrade HF Jr. Saliva as a Source of Anti-Toxoplasma Gondii IgG for Enzyme Immunoassay in Human Samples. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(1):O72-4. doi: 10.1111/1469-0691.12295.
19. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Centeno EH, et al. Non-Invasive Detection of Coronary Inflammation Using Computed Tomography and Prediction of Residual Cardiovascular Risk (the CRISP

- CT Study): a Post-Hoc Analysis of Prospective Outcome Data. *Lancet*. 2018;392(10151):929-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31114-0.
20. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining How „High-Grade“ Systemic Inflammation Accelerates Vascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Circulation*. 2003;108(24):2957-63. doi: 10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05.
 21. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJ, Bedirian R, Singh G, Pinheiro GD. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: a Prospective Community-Based Clinical Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e005038. doi: 10.1161/JAHA.116.005038.
 22. Lopes RD, Batista ML Jr, Rosa JC, Lira FS, Martins E Jr, Shimura AY, et al. Changes in the Production of IL-10 and TNF-Alpha in Skeletal Muscle of Rats with Heart Failure Secondary to Acute Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(3):293-300, 313-20. doi: 10.1590/s0066-782x2010000300006.
 23. Traub O, Berk BC. Laminar Shear Stress: Mechanisms by Which Endothelial Cells Transduce an Atheroprotective Force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(5):677-85. doi: 10.1161/01.atv.18.5.677.
 24. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med*. 1997;336(14):973-9. doi: 10.1056/NEJM199704033361401.
 25. Souza FR, Sales ARK, Santos MR, Porello RA, Fonseca GWPD, Sayegh ALC, et al. Retrograde and Oscillatory Shear Rate in Young Anabolic Androgenic Steroid Users. *Scand J Med Sci Sports*. 2019;29(3):422-9. doi: 10.1111/sms.13332.
 26. Nomura CH, Assuncao-Jr AN, Guimarães PO, Liberato C, Morais TC, Fahel MG, et al. Association between Perivascular Inflammation and Downstream Myocardial Perfusion in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(6):599-605. doi: 10.1093/ehjci/jeaa023.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons