



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

IRLANEIDE DA SILVA TAVARES

**VALOR DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DA ANGIOTOMOGRAFIA DAS
CORONÁRIAS NA EMERGÊNCIA: *OVERVIEW* COM META-ANÁLISE DE
REVISÕES SISTEMÁTICAS**

ARACAJU

2016

IRLANEIDE DA SILVA TAVARES

**VALOR DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DA ANGIOTOMOGRAFIA DAS
CORONÁRIAS NA EMERGÊNCIA: *OVERVIEW* COM META-ANÁLISE DE
REVISÕES SISTEMÁTICAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Pós-Dr^a. Joselina Menezes Oliveira

ARACAJU

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

T231o Tavares, Irlaneide da Silva
Valor diagnóstico e prognóstico da angiotomografia das coronárias na emergência: *overview* com meta-análise de revisões sistemáticas / Irlaneide da Silva Tavares ; orientadora Joselina Luzia Menezes Oliveira. – Aracaju, 2016.
104 f.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2016.

1. Doença da Artéria Coronariana. 2. Tomografia. 3. Dor no Peito. 4. Emergências. I. Oliveira, Joselina Luzia Menezes, orient. II. Título.

CDU 612.17

IRLANEIDE DA SILVA TAVARES

**VALOR DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DA ANGIOTOMOGRAFIA DAS
CORONÁRIAS NA EMERGÊNCIA: *OVERVIEW* COM META-ANÁLISE DE
REVISÕES SISTEMÁTICAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau
de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em ____/____/____

Orientadora: Profª. Pós-Drª. Joselina Luzia Menezes Oliveira

1º Examinador: Prof. Dr. Leonardo Sara da Silva

2º Examinador: Prof. Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa

3º Examinador: Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Junior

4º Examinador: Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Valter e Rivanete,
pelo incentivo constante à educação. Obrigado por terem possibilitado a minha chegada até aqui. A vocês dedico não apenas esta tese como também todos os dias da minha vida. Podem contar comigo SEMPRE.

Ao meu esposo Altran,
companheiro de todos os momentos. Sua generosidade, cumplicidade e amor me fortalecem a cada dia. Estaremos pra sempre juntos!

Aos meus filhos, Larissa e Diego,
filhos responsáveis, estudiosos, educados, respeitosos e determinados. Apesar da minha “ausência” tenho certeza que vocês estão no caminho certo e são exemplares!

Aos meus irmãos, vocês são parte da minha estrutura.

Aos meus sogros, Alfredo e São Pedro,
pelo acolhimento como filha. Muito obrigado pelo carinho, respeito e suporte que vocês me oferecem de forma tão generosa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS, supremo criador que me permitiu chegar até aqui! “Se o Senhor é por nós, quem será contra nós?” (Romanos 8:31)

A mestre *Prof^a. Pós-Dr^a. Joselina Luzia Menezes Oliveira*, principal responsável pela concretização deste trabalho, meu agradecimento especial. Pelo incentivo, entusiasmo e conhecimento transmitido. Por despendar o seu precioso tempo em valiosas orientações, correções, observações e aconselhamentos. Agradeço por todos esses anos de convívio e pela confiança depositada em mim em inúmeros momentos. Tê-la-ei sempre como exemplo de capacidade científica.

Ao amigo *Prof. Dr. Antônio Carlos Sobral Sousa*, participante atuante no meu crescimento profissional. Obrigada pelas valiosas conversas sobre o conhecimento científico! A todos os professores do NPGME, por contribuírem para que eu superasse mais esta etapa em minha vida.

Ao amigo *Prof. Dr. Marcos Prado*, pela dedicação ao ensino e apoio científico nessa jornada.

Aos meus preciosos grandes amigos que sempre estiveram comigo nessa trajetória, Silvia, Flávia, Geanne, Carlos e muitos outros que guardo no meu coração.

Em especial a minha amiga *Nara Michele*, por todas as orientações técnicas, imprescindíveis para minha evolução acadêmica. Obrigada, amiga!!

*“Enquanto houver
Vontade de lutar
Haverá esperança de vencer”*

Santo Agostinho

RESUMO

Valor Diagnóstico e Prognóstico da Angiotomografia de Coronária na Emergência: *Overview* com Meta-Análise de Revisões Sistemáticas. Irlaneide da Silva Tavares. Aracaju, 2016.

A avaliação da dor torácica aguda no departamento de emergência é laborativa, tem custo elevado, está associada a um tempo de internação prolongado e, não raramente, o diagnóstico é negligenciado. O objetivo deste estudo foi realizar uma *overview* com meta-análise para compilar evidências a partir de múltiplas revisões sistemáticas (RSs) relacionadas ao valor diagnóstico e prognóstico da angiotomografia das artérias coronárias (ATCCor) na avaliação da dor torácica aguda na emergência. Foram incluídas RSs de estudos primários que avaliaram o valor diagnóstico e prognóstico da ATCCor ≥ 64 canais na emergência. Os estudos foram realizados em pacientes com risco baixo ou intermediário de doença arterial coronária (DAC), com enzimas cardíacas normais, e eletrocardiograma inicial não isquêmico. Para a avaliação da qualidade utilizou-se o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e foram incluídas as revisões que obtiveram pontuação $\geq 80\%$. Dois autores extraíram independentemente os dados utilizando um formulário padronizado. As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio padrão e categóricas como frequências simples e relativas. Foram aplicados: o teste de correlação de Spearman, teste do qui quadrado, teste Q de Cochran ou estatística I^2 de Higgins e Thompson. Para meta-análise foi utilizado o pacote "mada" (R Core Team, 2015). Quatro RSs foram elegíveis para inclusão nesta *overview*, resultando em 13 artigos primários, após os critérios de exclusão, e apenas 10 destes foram utilizados para meta-análise. Um total de 4831 pacientes, com idade média de 54 ± 6 anos, 51% do sexo masculino, 46% eram hipertensos, 32% tinham dislipidemia, 13% diabetes e 26% com história familiar de DAC prematura. Na meta-análise, nove estudos definiram a ATCCor positiva quando apresentava lesões luminais $\geq 50\%$ e um estudo quando $\geq 70\%$. A sensibilidade variou de 77% a 98% e a especificidade variou de 73% a 100%. A análise univariada mostrou homogeneidade da DOR [$Q = 8,5$ (df = 9), $p = 0,48$ e $I^2 = 0\%$]. A estimativa sumária da DOR para ATCCor nos estudos primários foi de 4,33 (IC 95%: 3,47-5,18). A área sob a curva (AUC) = 0,982 (95% CI: 0,967-0,999). Não ocorreram mortes, 29 (0,6%) infartos, 92 (1,9%) revascularizações e 312 (6,4%) angiografias coronárias invasivas (ACI). O diagnóstico de síndrome coronariana aguda ocorreu em 7,3% dos 1655 pacientes incluídos na meta-análise. Concluimos que o uso da ATCCor como ferramenta para a estratificação de pacientes com risco cardiovascular baixo ou intermediário, que estão na sala de emergência com dor no peito, tem alta precisão, segurança, reduz o tempo de internação e, provavelmente, os custos, conduzindo a um diagnóstico precoce e mais eficaz quando comparado ao cuidado padrão na tomada de decisões. Para avaliar o valor da ATCCor na prevenção de eventos futuros são necessários estudos com desenho mais apropriado e com maior tempo de acompanhamento.

Descritores: Doença arterial coronária. Tomografia. Dor torácica. emergência.

ABSTRACT

Diagnostic Value and Prognostic of the Coronary computed tomography angiography of the Emergency: Overview and Meta-analysis of Systematic Review. Irlaneide da Silva Tavares. Aracaju, 2016.

The evaluation of acute chest pain in the emergency department is time-consuming, costly, it is associated with a prolonged length of stay and not rarely the diagnosis is overlooked. The aim of this report was to conduct an overview with meta-analysis to compile evidence from multiple systematic reviews (SRs) related to diagnostic value and prognostic of coronary computed tomography angiography (CCTA) in the assessment of acute chest pain in the emergency departments (ED). We included SRs of primary studies that evaluated the diagnostic value and prognostic of CCTA ≥ 64 channels in the ED. The studies were conducted in patients with low and intermediate risk of CAD with normal cardiac enzymes and nonischemic initial ECG. The quality assessment was performed using the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) and approved revisions that obtained score $\geq 80\%$. Two authors independently extracted data using a standardized form. Numerical variables were described as mean and standard deviation and categorical as simple and relative frequencies. We use Spearman correlation test, Chi-square test, Cochran's Q test or Higgins and Thompson statistical I^2 . For meta-analysis was used "mada" packet (R Core Team, 2015). Four reviews were eligible for inclusion in this overview, resulting in 13 articles after the criteria of exclusion and only 10 of these were used for meta-analysis. A total of 4831 patients, with a mean age of 54 ± 6 years, 51% male, 46% were hypertensive, 32% had dyslipidemia, 13% diabetes and 26% with family history CAD premature. In the meta-analysis, nine studies defined CCTA positive when presented luminal lesions $\geq 50\%$ and one study $\geq 70\%$. The sensitivity ranges from 77% to 98% and the specificity ranges from 73% to 100%. The univariate analysis showed homogeneity of DOR [$Q = 8.5$ (df = 9), $p = 0.48$ and $I^2 = 0\%$]. The pooled mean DOR for CCTA in primary analyses was 4.33 (95% CI: 3.47 - 5.18). The area under the curve (AUC) = 0.982 (95% CI: 0.967 - 0.999). There were no deaths, 29 (0.6%) infarcts, 92 (1.9%) revascularizations and 312 (6.4%) invasive coronary angiography. The diagnosis of ACS occurred in 7.3% of 1655 patients included in the meta-analysis. The use of CCTA as a tool for stratification of patients with cardiovascular risk low or intermediate, which are in the emergency room with chest pain, has high accuracy, safety, reduces length of hospital stay and probably the costs, producing an early diagnosis and more effective in decision making. To assess the value of CCTA in the prevention of future events, studies with more appropriate design and longer follow-up are necessary.

Key Words: Coronary artery disease. Tomography. Chest pain. Emergency department.

LISTAS DE ABREVIATURAS

ACI – Angiografia Coronária Invasiva

ACS – *Acute Coronary Syndrome*

ATCCor – Angiotomografia Computadorizada das Coronárias

AUC – Área sob a Curva

CAC – Calcificação Arterial Coronária

CAD – Doença Arterial Coronária

CCTA – *Coronary Computed Tomography Angiography*

CHD – *Coronary Heart Disease*

CI – Intervalo de Confiança

DAC – Doença Arterial Coronária

DOR–Razão de Chance Diagnóstica

DSCT – Tomografia Computadorizada de Dupla Fonte

EBCT – *Eletron Beam Computed Tomography*

EC – Escore de Cálcio

ECG - Eletrocardiograma

EMITM= *Eletric and Musical Industries*

GRACE – *Global Registry of Acute Coronary Events*

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IAM sem SST – Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnívelamento do segmento ST

MESA – Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

SCA – Síndrome Coronariana aguda

SCA sem SST – Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnívelamento do segmento ST

TC – Tomografia Computadorizada

TIMI–*Thrombosis in Myocardial Infarction*

UH – Unidade Hounsfield

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	13
1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Apresentação do tema e sua importância.....	14
1.2 Estratificação de risco na síndrome coronariana aguda.....	15
1.3 Tomografia computadorizada das artérias coronárias.....	18
1.3.1 Escore de cálcio.....	20
1.3.2 Angiotomografia das artérias coronárias.....	21
1.4 Revisão sistemática, meta-análise e <i>overview</i>	24
1.5 Linha condutora da tese.....	24
2 OBJETIVOS.....	27
2.1 Objetivo geral.....	27
2.2 Objetivos específicos.....	27
3 ARTIGO CIENTÍFICO: Diagnostic Value and Prognostic of the Coronary computed tomography angiography of the Emergency: Overview and Meta-analysis of Systematic Review.....	28
3.1 INTRODUCTION.....	29
3.2 METHODOS.....	30
3.2.1 Literature search.....	30
3.2.2 Quality assessment.....	30
3.2.3 Data extraction.....	30
3.2.4 Data synthesis and statistical analysis.....	31
3.3 RESULTS.....	34
3.4 DISCUSSION.....	41
3.5 LIMITATIONS.....	43
3.6 CONCLUSIONS.....	44
3.7 REFERENCES.....	45
4 CONCLUSÃO DA TESE.....	48
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
6 REFERÊNCIAS.....	50

CAPÍTULO II.....	57
Sexo Masculino e Hipertensão Arterial São Preditores de Placa à Angiotomografia das Coronárias.....	58
CAPÍTULO III.....	66
Ecoestresse Físico: Predição de Mortalidade e Eventos Cardíacos em Pacientes com Ergometria Isquêmica.....	67
CAPÍTULO IV.....	75
Avaliação da Isquemia Miocárdica em Obesos Submetidos a Ecocardiografia sob Estresse Físico.....	76
CAPÍTULO V.....	83
Usefulness of computed tomography coronary angiography and calcium score to evaluate cardiovascular risk independently of hypertension in coronary artery disease patients.....	84

CAPÍTULO I

*“A possibilidade de realizarmos um sonho
é o que torna a vida interessante”*

Paulo Coelho

1 INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do tema e sua importância

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte em todo o mundo. Segundo levantamento da *American Heart Association*, a taxa de mortes por doenças cardiovasculares está em declínio, porém segue alta. De 2000 a 2010 esta taxa foi de 236,6 para cada 100.000 habitantes, sendo maior em homens do que em mulheres e em negros, do que em brancos¹. Dentre suas diversas formas, a doença arterial coronária) é a forma mais prevalente e a maior causa de morte nos países desenvolvidos e em muitos países em desenvolvimento. Estatísticas norte-americanas apontam que a DAC foi responsável, no ano de 2011, por cerca de 1 a cada 7 mortes, totalizando 375.295 óbitos. A incidência estimada de infarto agudo do miocárdio (IAM) para o ano de 2011 nesta população foi de 635 mil novos casos e de 300 mil infartos recorrentes¹.

As doenças do aparelho circulatório também são a principal causa de morbimortalidade no Brasil^{2, 3}. Em 2013, dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) indicam que as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por 28,1% dos 1.210.474 óbitos no Brasil, quase o dobro da segunda maior causa de óbitos, as neoplasias (16,3%)⁴. No referido ano, o número de óbitos por doenças do aparelho circulatório foi de 339.672 e por doenças isquêmicas do coração foi de 106.788, sendo o coeficiente de mortalidade por infarto do miocárdio de 42,9 /100.000 habitantes⁴.

A DAC pode ser classificada em aguda ou crônica. A DAC aguda ou síndrome coronariana aguda (SCA) refere-se às situações clínicas que são compatíveis com isquemia miocárdica aguda, englobando a SCA com supradesnível do segmento ST (IAM com supra de ST) e a SCA sem supradesnível do segmento ST (SCA sem SST), caracterizada pela angina instável e o IAM sem supra de ST; ocorre frequentemente devido a estenose intra-coronária, com desproporção entre a oferta e a demanda de oxigênio⁵.

A dor torácica aguda é a segunda principal causa de atendimento médico de emergência. Nos Estados Unidos, representam cerca de 6 a 8 milhões de atendimentos/ano, resultando em 1.565.000 hospitalizações com o diagnóstico de SCA (dentre as quais 669 mil com diagnóstico exclusivo de angina instável e 896 mil de IAM)⁵, com um custo de até US\$ 6 bilhões anuais⁶; apesar do elevado número de internações hospitalares, menos de 1/3 desses

internamentos têm o diagnóstico de SCA confirmado, gerando gastos desnecessários, com forte impacto ao sistema de saúde. Por esses fatores, existe um grande investimento tecnológico e financeiro no atendimento a dor torácica nas unidades de emergência e, apesar disso, o percentual de pacientes que têm o diagnóstico de SCA negligenciado não é desprezível, podendo ser superior a 2%, com uma taxa de mortalidade ajustada ao risco que é quase duas vezes a de pacientes hospitalizados por SCA⁷. Esses dados demonstram que a dor torácica aguda representa um grande desafio nas salas de emergência, tanto no diagnóstico, quanto no direcionamento de recursos.

Em virtude da ampla variação das manifestações clínicas da SCA, sua estratificação de risco ajuda a determinar estratégias para tratamento ambulatorial ou hospitalar⁸, no sentido de adequar os custos em função de maior eficácia terapêutica⁹. Porém, os protocolos atuais para avaliação da dor torácica careçam de maior eficácia na triagem do grupo de pacientes com risco baixo e intermediário.

1.2 Estratificação de risco na síndrome coronariana aguda

A SCA apresenta elevada morbimortalidade, grande variabilidade de manifestações clínicas e possível gravidade¹⁰; portanto, exige um diagnóstico preciso e rápido na identificação de pacientes que necessitam de internação. A estratificação de risco ajuda a determinar estratégias para tratamento ambulatorial ou hospitalar, propiciando adequação dos custos em função de maior eficácia terapêutica¹¹. Desse modo, a investigação diagnóstica e a estratificação de risco em pacientes com suspeita de SCA devem ser realizadas de forma simultânea¹². Para enfrentar esse desafio uma crescente variedade de estratégias de diagnóstico têm sido aplicadas, incluindo unidades de dor torácica, novos biomarcadores cardíaco, escores de risco, protocolos de diagnóstico e exames não invasivos¹³.

Durante a investigação diagnóstica, a identificação de pacientes com IAM com supradesnível de ST é claramente definida com base no quadro clínico e eletrocardiograma (ECG) com supradesnível de ST, tendo esta necessidade de reperfusão imediata. No entanto, a investigação de pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST se caracteriza por maior complexidade em decorrência da variedade de manifestações clínicas, heterogeneidade da população e a não existência de um “padrão ouro” para o diagnóstico de angina instável, dificultando o diagnóstico e a estimativa de risco de eventos adversos¹⁴.

Pacientes admitidos na emergência com dor torácica e suspeita de SCA devem ser estratificados por meio dos escores clínicos e categorizados em grupos de baixo, intermediário e alto risco. Para a estratificação de risco a diretriz americana de SCA¹³ orienta a utilização de dois algoritmos, que são os escores TIMI (*Thrombosis in Myocardial Infarction*)¹⁵ e GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*)¹⁶. Contudo, esses escores foram criados mais com a finalidade prognóstica do que diagnóstica e podem não ser tão sensíveis as variações clínicas da SCA sem supradesnível de ST¹⁷, por isso são aplicados como coadjuvantes na decisão clínica¹⁸.

A investigação inicial de pacientes com suspeita de SCA se fundamenta na história clínica, exame físico, biomarcadores enzimáticos e ECG¹³. A avaliação por meio da história clínica e exame físico apresenta valor prático inquestionável, sem custo adicional ou risco para o paciente¹⁹; no entanto, essa ferramenta é incapaz de identificar com segurança, por si só, pacientes que podem ser liberados sem mais testes diagnósticos²⁰. O ECG de 12 derivações exerce papel fundamental na avaliação e a presença de elevação do segmento ST ou de bloqueio do ramo esquerdo estão associados a pior prognóstico¹⁹. Embora a probabilidade de infarto agudo do miocárdio em pacientes com ECG normal seja pequena (5%), o diagnóstico de angina instável é um fato possível (e estes pacientes têm uma taxa de 5 a 20% de evolução para infarto agudo do miocárdio ou morte cardíaca ao final de 1 ano)²¹. A dosagem sérica dos biomarcadores de necrose miocárdica é obrigatória para todos os pacientes com dor torácica e suspeita de SCA²². A troponina é o marcador mais sensível e possui valor diagnóstico e prognóstico¹⁹. Se após essa investigação ainda persiste a suspeita de SCA, os pacientes devem ser submetidos a ECG e dosagem de biomarcadores, seriados, e a outras modalidades diagnósticas invasivas ou não invasivas, de acordo com a estratificação de risco^{9, 13, 14, 19}.

Os métodos diagnósticos não invasivos disponíveis nas salas de emergência para investigar isquemia miocárdica em repouso são o ecocardiograma e a cintilografia de perfusão miocárdica, porém possuem valor limitado em pacientes com infarto prévio e em pacientes assintomáticos no momento do exame²³. Estes testes são utilizados com finalidade diagnóstica - para identificar os pacientes que ainda não têm seu diagnóstico estabelecido na admissão ou que tiveram investigação negativa para necrose e isquemia miocárdica de repouso, mas que podem ter isquemia sob estresse - e também prognóstica²¹. Os testes provocativos de isquemia, tanto pelo exercício físico como farmacológico, fornecem informações indiretas quanto à presença de obstrução coronária, sendo os mais utilizados o teste ergométrico, a

cintilografia miocárdica sob estresse e a ecocardiografia sob estresse. Porém, esses exames exigem a estabilização do paciente, aguardar algumas horas em observação, capacidade de realização de exercício físico, ausência de alterações prévias no ECG (no caso do teste ergométrico), etc. A utilização desses exames em pacientes com alta probabilidade de SCA ou IAM podem não acrescentar informações diagnósticas ou prognósticas, aumentando o custo e prolongando o tempo de avaliação¹⁴. Além disso, estudos que compararam a estratificação de risco não invasiva (utilizando testes provocativos de isquemia) com a estratificação realizada pelo angiografia coronária invasiva (ACI), em pacientes de alto risco, apontam para melhores resultados com a estratégia invasiva em termos prognósticos²⁴. A ACI fornece informações detalhadas da anatomia coronária, apresenta excelente resolução espacial e temporal, permite análise imediata das imagens e, caso necessário, a intervenção terapêutica em um mesmo momento²⁵. Este exame é considerado “padrão ouro” na detecção e quantificação da obstrução coronária. Está indicado nos pacientes com SCA de alto risco, nos que apresentem instabilidade clínica, ou com testes de isquemia positivos^{9, 13}.

Os protocolos atuais, no entanto, não são efetivos em triar os grupos de pacientes com dor torácica aguda de risco baixo ou intermediário, onde os marcadores de necrose miocárdica são normais e as alterações eletrocardiográficas são inexistentes ou inespecíficas. Alguns protocolos convencionais sugerem a internação hospitalar desses pacientes para maior investigação através de testes provocativos de estresse⁷, devido a persistência do risco clínico e de uma possível alta inadvertida. Porém, essa conduta resulta em um aumento no número de internações, na realização de exames não invasivos e invasivos, retardo no início do tratamento e possível aumento do custo hospitalar. Neste sentido, a angiotomografia das coronárias vem sendo recentemente utilizada para excluir a doença arterial coronária e liberar o paciente com baixa a intermediária probabilidade pré-teste sem obstrução coronariana que se apresentam a emergência com dor precordial²⁶.

1.3 Tomografia computadorizada das artérias coronárias

A tomografia computadorizada (TC) surgiu a partir de vários processos iniciados nos anos de 1961 pelo médico neurologista norte-americano William Henry Oldendorf (1925-1992) que realizou as primeiras experiências com imagens computadorizadas; porém, o método não evoluiu por falta de suporte matemático teórico. Entre 1963 e 1964, Allan MacLeod Cormack (1924-1998), físico sul-africano naturalizado norte-americano, constituiu o método matemático necessário para refazer as imagens. A partir dos princípios de Oldendorf e Cormack, no início dos anos 70, o engenheiro Godfrey Newbold Hounsfield (1919-2004) juntamente com Cormack, aperfeiçoaram os conhecimentos e demonstraram que estruturas internas de um objeto podem ser reconstruídas por computador baseando-se na atenuação de feixes de raios X que o atravessam em diferentes ângulos; produzindo assim, na firma britânica *Electric and Musical Industries (EMITM)*, o primeiro aparelho de TC. Com esse trabalho os dois pesquisadores ganharam o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1979²⁷. No Brasil, o primeiro tomógrafo computadorizado foi instalado no Hospital Beneficência Portuguesa, localizado em São Paulo. A primeira avaliação realizada com a tomografia computadorizada foi em uma mulher de 41 anos com um tumor do lobo frontal esquerdo no dia 1º de outubro de 1971²⁸.

A TC é uma técnica de tomografia por raios X na qual uma fonte gira em torno do paciente e um feixe de raios X atravessa o corpo em várias direções, sofre atenuação e é coletado por um conjunto de detectores posicionados no sentido de capturar os feixes que atravessam o objeto estudado²⁸. Colimadores são utilizados para confinar o feixe de raios X, usualmente em forma de leque, em uma região anatômica restrita, propiciando, juntamente com as estruturas cada vez menores dos detectores, a realização de cortes seccionais extremamente finos. Os raios parcialmente atenuados são transformados em sinais elétricos, que são proporcionais à quantidade de raios X captados, e enviados a um computador, onde são processados e digitalizados em *pixels* (termo derivado do inglês *pictures elements* – menores unidades formadoras da imagem digital) e reconstruídos utilizando a técnica *filtered back projection*. Cada *pixel* apresenta uma escala de cinza que se relaciona com o grau de atenuação dos raios X, definida utilizando-se uma escala numérica (expressa em unidades Hounsfield - UH). Os valores de referência dessa escala vão de 0 - 1000 UH, que representam respectivamente a atenuação dos raios X na água e no ar. A representação tridimensional do

pixel é denominada *voxel* (do inglês *volume element*)²⁸.

A avaliação do coração, mais especificamente das artérias coronárias, pela tomografia computadorizada sempre representou um grande desafio. Para obtenção de exames de boa qualidade alguns pré-requisitos são necessários: o tempo de aquisição ou área de varredura (11 a 14 cm para avaliação das artérias coronárias e 18 a 20 cm para avaliação de enxertos coronários) deve ser o menor possível (<0,5 segundo)²⁹, a fim de evitar artefatos decorrentes do movimento respiratório e batimento cardíaco (resolução temporal); as artérias coronárias são vasos tortuosos e de pequeno calibre, exigindo cortes submilimétricos (resolução espacial)³⁰. O primeiro passo na redução da resolução temporal foi dado no início da década de 1980, com a tomografia por feixe de elétrons (do inglês *eletron beam computed tomography* – EBCT). O equipamento produz um bombardeamento, por feixe de elétrons, de um anel estacionário de tungstênio, gerando um feixe de raios X dirigido a região anatômica de interesse, atingindo uma resolução temporal entre 50 e 100 milissegundos (ms). A principal aplicação desse método foi na detecção de calcificação coronária, porém teve a utilização interrompida devido a limitada resolução espacial, baixa relação sinal-ruído e alto custo do equipamento³¹.

No início da década de 1990 foram introduzidos os tomógrafos com tubos de raios X de rotação contínua formados por um conjunto circular com uma fonte de raios X e um sistema de coluna de detectores posicionado a 180° da fonte, que giram continuamente ao redor do paciente enquanto se move por meio do tomógrafo, sendo denominados TC espiral ou helicoidal. Dessa forma são obtidos dados volumétricos que posteriormente são reconstruídos em imagens bidimensionais e tridimensionais, marco para utilização crescente desse recurso tecnológico na cardiologia³².

Os recentes avanços tecnológicos como aumento da velocidade de rotação do tubo de raio X (< 0,4 segundo), avanço dos sistemas de detectores que possibilitou cortes com até 0,5 mm de espessura e área anatômica de cobertura por rotação cada vez maior, sincronização da aquisição das imagens com o eletrocardiograma (possibilita reconstrução de imagens do coração em várias fases do ciclo cardíaco) e o desenvolvimento de novas técnicas de reconstrução, permitiram a utilização rotineira da tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD) na cardiologia, sendo atualmente empregada tanto para detecção e quantificação de calcificação parietal quanto para avaliação da luz das artérias coronárias³³.

1.3.1 Escore de cálcio

A calcificação da artéria coronária (CAC) é um indicador de presença de aterosclerose³⁴. A sua presença e intensidade estão relacionadas com a carga total de placas ateroscleróticas do indivíduo³⁵. Inicialmente a CAC era detectada com a EBCT, porém atualmente sua quantificação é feita utilizando-se os tomógrafos com multidetectores³⁶, sendo um método com alta sensibilidade para detecção e elevada acurácia para quantificação da calcificação coronária³⁷, sem a utilização de contraste.

Para determinação da CAC são realizados uma série de cortes axiais com 3mm de espessura, não contrastados, de maneira sincronizada ao ECG, cobrindo toda a extensão do coração e com baixa dose de radiação, em geral abaixo de 1,5 mSv, e, em média, com cerca de 0,9 a 1,1mSv³⁸. O método mais utilizado para a quantificação da CAC se baseia no grau de atenuação dos raios X e na área dos depósitos de cálcio na parede arterial, tendo sido descrito por Agatston e cols.³⁹. A calcificação é definida como uma lesão hiperatenuante com intensidade de sinal acima de 130 UH. O produto da área total de cálcio por um fator derivado da densidade máxima dá o valor do escore de cálcio (EC) (escore de Agatston)⁴⁰. Os valores do EC podem ser descritos tanto em números absolutos quanto por valores ajustados para idade, sexo e etnia, como descrito no estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)⁴¹.

Inicialmente, o EC coronariano foi utilizado como ferramenta diagnóstica com o objetivo de identificar ou excluir a presença de DAC obstrutiva em pacientes sintomáticos. Esses estudos iniciais demonstraram que o EC apresentava ótimo valor preditivo negativo (VPN) para excluir a presença de DAC significativa (96% a 100%), mas que o valor preditivo positivo (VPP) era, no máximo, moderado⁴². Em contraste, estudos mais recentes demonstraram que, particularmente em pacientes mais jovens ou em populações com alta prevalência de DAC significativa, além do VPP positivo inadequado, o EC também apresenta VPN insuficiente para excluir a presença de doença obstrutiva significativa⁴³.

Estudos populacionais têm demonstrado que uma alta pontuação de cálcio nas artérias coronárias está associado com aumento do risco de eventos coronarianos e, inversamente, a CAC igual a zero indica muito baixo risco⁴². Por conseguinte, a principal utilização do EC é como ferramenta para estratificação do risco cardiovascular por meio da detecção da aterosclerose subclínica, especialmente em pacientes assintomáticos de risco intermediário pelos critérios de Framingham⁴⁴. Ademais, a medida da CAC é preditora de eventos e

acrescenta valor prognóstico em relação aos fatores de risco tradicionais de Framingham, a proteína C reativa e a espessura médio-intimal carotídea⁴⁵.

A atual diretriz de dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia orienta a utilização do EC como um fator agravante que, quando presente, reclassifica o indivíduo para um risco cardiovascular mais alto⁴⁶. São recomendados os valores de escore de Agatston de 100 ou percentil 75 para idade e sexo como pontos de corte, acima dos quais se considera a revisão da estratificação de risco cardiovascular⁴⁷. Em pacientes assintomáticos e de risco cardiovascular intermediário, após avaliação dos fatores de risco cardiovascular (hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes melito, etc.), o EC auxilia na estratificação e permite a reclassificação de boa parte desses indivíduos em uma categoria de maior ou menor risco, proporcionando assim uma conduta mais custo-efetiva⁴⁷⁻⁴⁹.

Em pacientes que estão na emergência com dor no peito, o EC zero está associado a um valor preditivo negativo próximo a 100% de eventos adversos em 4 anos^{50, 51}, além de fornecer informações úteis a cerca de risco de DAC. No entanto, há um percentual significativo de pacientes com EC zero que têm SCA devido à estenose > 50%, com placa não calcificada^{43, 44, 52, 53}. Por essa razão, a angiografia deve ser sempre utilizada, mas o EC é opcional⁵⁴. A Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia não recomenda a utilização do EC para essa situação clínica⁵⁵.

1.3.2 Angiotomografia das artérias coronárias

A angiotomografia das artérias coronárias (ATCCor) tem sido cada vez mais utilizada no diagnóstico de doença arterial coronariana devido à rápida evolução tecnológica, que se reflete na melhor resolução espacial e temporal das imagens e progressiva redução na dose de radiação. A alta acurácia diagnóstica foi alcançada com os tomógrafos que possuem múltiplos detectores (≥ 64 canais), e em pacientes selecionados a ATCCor é considerada como uma alternativa confiável a ACI, visto que permite um diagnóstico rápido e seguro⁵⁶.

Para a aquisição das imagens são feitos cortes com espessura submilimétrica (em geral 0,5 mm de espessura) de maneira sincronizada ao ECG, com dose de radiação superior a do escore de cálcio e com a utilização de contraste iodado endovenoso. A maioria dos tomógrafos disponíveis atualmente operam tanto na forma sequencial prospectiva (*step and shoot*) quanto na helicoidal. Na primeira forma, um corte axial é realizado em determinado ponto da anatomia de interesse e em um momento determinado, de acordo com o ECG. A

cada corte, a mesa se move para outro ponto da anatomia, a uma distância determinada do primeiro corte. Aplicada inicialmente apenas para a aquisição das imagens do EC, muitos equipamentos atualmente utilizam essa técnica para a aquisição da angiotomografia, no intuito de se reduzir a dose de radiação. Na forma helicoidal (mais utilizada), todo o volume de imagens é adquirido de forma contínua, também de maneira sincronizada ao ECG, e com movimentação da mesa e rotação do tubo de raio-X constantes. Após a coleta dos dados, as imagens são retrospectivamente reconstruídas, de acordo com a fase do ciclo cardíaco. Através de algoritmos de reconstrução (reconstrução parcial = *half scan* ou reconstrução parcial multisegmentada) as imagens são reconstruídas. Essas imagens são analisadas em estação de trabalho com *software* dedicado, utilizando técnicas de reconstrução tridimensionais e bidimensionais em múltiplos planos⁵⁷.

As primeiras gerações de tomógrafos com 4 e 16 canais representaram uma revolução tecnológica na imagem cardíaca^{58, 59}, embora a precisão do diagnóstico em termos de sensibilidade foi baixa para a classificação de DAC nativa e a qualidade da imagem era comprometida em doentes com uma frequência cardíaca alta, stents ou artérias gravemente calcificadas^{59, 60}. Em 2004, surgiram os tomógrafos com 32, 40 e 64 canais e acoplados ao ECG, o que provocou um novo salto na velocidade de cobertura, com melhora na resolução temporal e na qualidade da imagem. Desde 2005, estudos publicados revelam a elevada acurácia do método, com alta sensibilidade e especificidade, variando de 91% a 99% e de 74% a 96%, respectivamente. Por isso, os tomógrafos com ≥ 64 canais são os recomendados para a realização do exame ATCCor³³. A validação do método ocorreu com a publicação de três estudos multicêntricos desenhados para detalhar o desempenho diagnóstico da ATCCor em diferentes populações, com destaque para sua alta acurácia diagnóstica, enfatizando seu bom desempenho na exclusão de doença coronariana significativa⁶¹⁻⁶³. Esse fato é de grande importância, tendo em vista as altas taxas de cateterismos cardíacos que não evidenciam lesões coronárias significativas (aproximadamente 60%), conforme demonstrado em um artigo publicado com cerca de 400 mil pacientes por Patel e cols.⁶⁴. O método também é capaz de avaliar com precisão adequada enxertos vasculares e endopróteses (*stents*) em pacientes submetidos a revascularização miocárdica cirúrgica e percutânea, respectivamente. Em recente metanálise a ATCCor demonstrou excelente sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo na identificação de vasculopatia em corações transplantados, sendo uma alternativa a ACI⁶⁵. A ATCCor permite a análise luminal segmentar em cortes bidimensionais e tridimensionais, tal como o ultrassom intravascular, aferindo de forma acurada as

dimensões lumbais em diferentes planos de orientação (Axial, sagital, coronal etc.). De fato, quando comparados com o ultrassom intravascular, as medidas do lúmen realizadas pela tomografia têm uma melhor concordância do que as medidas realizadas através da cinecoronariografia⁶⁶⁻⁶⁸.

A tecnologia atual já inclui tomógrafos com detectores de 64 a 320 canais, que têm de 75 a 200 ms de resolução temporal e cerca de 0,5 mm de resolução espacial. Esses equipamentos permitem alta qualidade de imagens em três dimensões de artérias >1,5mm. Recentemente, aparelhos com 256 ou 320 detectores ou o uso de tomógrafo com duas fontes de raios X e dois conjuntos de fileiras de detectores (*Dual Source Computed Tomography - DSCT*) têm permitido a aquisição de imagens em um único batimento cardíaco, tendo como vantagem a eliminação de artefatos de dados obtidos em vários batimentos. A dose de radiação efetiva estimada da ATCCor pode ser drasticamente reduzida por meio de tomógrafos de última geração, como o DSCT e o tomógrafo com 320 fileiras de detectores (320-CT)⁶⁹, sem mudanças significativas na acurácia diagnóstica da imagem das coronárias⁷⁰. Para otimizar e reduzir ainda mais a dose de radiação, novos algoritmos iterativos de reconstrução foram recentemente introduzidos por diversos fabricantes de tomógrafos⁷¹.

Com os avanços técnicos recentes, a ATCCor se tornou uma importante ferramenta na investigação de SCA em pacientes selecionados que se encontram na emergência com quadro de dor torácica aguda, capaz de fornecer informações diagnósticas e prognósticas a cerca de risco de eventos cardiovasculares. Atualmente, existem quatro ensaios clínicos randomizados que compararam o uso da ATCCor para pacientes com dor torácica aguda na emergência^{26, 72-74}. Um número cada vez maior de evidências vem demonstrando o valor prognóstico da angiotomografia das coronárias independente dos fatores de risco tradicionais, da fração de ejeção, dos resultados do EC e de testes de isquemia miocárdica, em diversos subgrupos de pacientes e em diferentes situações clínicas⁷⁵⁻⁷⁹.

As limitações mais frequentes a uma boa qualidade de imagem da ATCCor são o índice de massa corporal alto do paciente, a frequência cardíaca elevada (limitação reduzida com as novas gerações de tomógrafos), a apneia inadequada durante a aquisição das imagens, a presença de arritmias, a presença de stents de fino calibre, a acentuada tortuosidade arterial, artérias de fino calibre (<1,5 mm) e, principalmente, a grande quantidade de calcificação coronária, embora não haja um limiar de EC acima do qual o exame seja contraindicado^{80, 81}.

As principais indicações da ATCCor se fazem em pacientes sintomáticos de risco intermediário, em pacientes com suspeita de DAC crônica com testes de isquemia prévios conflitantes ou inconclusivos, sintomas contínuos e testes de isquemia prévios normais ou inconclusivos e discordância entre a clínica e resultados de testes de isquemia prévios. Atualmente, a tomografia cardíaca pode ser utilizada com alta acurácia não apenas para excluir doença coronária obstrutiva, mas também para avaliar a gravidade e a extensão da aterosclerose coronária, com a detecção de placas calcificadas e não calcificadas⁵⁵.

1.4 Revisão sistemática, meta-análise e *overview*

A comparação entre diferentes estudos clínicos, com o objetivo de chegar a síntese de conhecimento, é prática médica antiga, chamada revisão da literatura ou revisão narrativa. Este tipo de estudo geralmente é apresentado sob a forma narrativa e durante várias décadas foi o método de sumarizar o conhecimento obtido por meio da pesquisa clínica em áreas como epidemiologia, diagnóstico, prognóstico e tratamento, de várias doenças⁸². São publicações amplas, apropriadas para descrever o desenvolvimento ou o “estado da arte” de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual⁸³. No entanto, este tipo de revisão é considerado incompleto e pouco preciso, devido à ausência de uma busca estruturada e reproduzível dos artigos, da seleção tendenciosa destes artigos e da ausência da análise formal da qualidade de cada um deles, além de fornecer apenas um resumo qualitativo⁸².

Devido ao acentuado aumento do número de publicações nos últimos anos, tornou-se imperativa a realização de síntese do conhecimento adquirido e, então, uma nova tecnologia foi introduzida com o nome de revisão sistemática (RS). Esta baseia-se na adoção de estratégias objetivas, com metodologia definida e reproduzível, de recuperação dos estudos considerados relevantes, sua avaliação crítica e síntese dos seus resultados⁸⁴. Seu principal objetivo é sintetizar os resultados de estudos primários utilizando estratégias que diminuam a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos⁸⁵. As RSs fornecem aos decisores em saúde informações precisas e independentes, que comparam a eficácia e segurança de opções clínicas alternativas com métodos já estabelecidos, servindo como documento útil para gestores, para prática clínica e na política de saúde⁸⁶.

Revisão sistemática, segundo Deeks, é aquela revisão baseada numa busca rigorosa e ampla da literatura sendo que os métodos e critérios usados para localizar, selecionar, avaliar e sintetizar as informações científicas são pré-definidos e relatados explicitamente⁸⁷.

As RSs podem ser classificadas em quantitativas ou qualitativas. As RSs quantitativas lançam mão de métodos estatísticos para sumarizar os resultados dos estudos primários, sob um único parâmetro clínico-epidemiológico [como *odds ratio* (OR), risco relativo (RR), número necessário para tratar (NNT), sensibilidade, *likelihood ratios*, entre outros]⁸⁸. As revisões qualitativas, por sua vez, apresentam os resultados dos estudos de forma conjunta, mas sem sumariá-los⁸⁸.

No campo da acurácia diagnóstica, o uso de RSs e meta-análises é cada vez maior. Por meio da avaliação objetiva de estudos primários disponíveis estes dois processos geram um resumo sistemático, baseado em evidências, a respeito de um tema específico de investigação⁸⁹.

Uma meta-análise é uma parte da revisão sistemática que utiliza métodos estatísticos para integrar os resultados de vários estudos primários⁹⁰, a qual gera uma única estimativa de efeito. RSs com metanálises, de um modo geral, possuem maior nível de evidência clínico-epidemiológica que as revisões qualitativas, contudo, fatores como heterogeneidade e inconsistência nos resultados podem impedir a união dos diferentes estudos sob uma única medida, inviabilizando a realização de uma metanálise⁹¹.

Meta-análise de estudos de acurácia de teste de diagnóstico difere da meta-análise habitual de estudos terapêuticos/intervencionistas em que, é necessário analisar simultaneamente um par de duas medidas de resultado, tais como sensibilidade e especificidade, em vez de um único resultado⁸⁹. A sensibilidade e especificidade são geralmente inversamente correlacionadas e podem ser afetadas por um efeito de limiar, por isso, métodos estatísticos mais sofisticados são necessários para a meta-análise de acurácia de um teste diagnóstico⁸⁹. O uso de RSs e metanálises em combinação aumentam o campo da precisão do teste diagnóstico⁹¹.

Overviews de RSs são um tipo de estudo que visam compilar múltiplas evidências de RSs em um único documento que seja acessível e útil. Cada overview concentra-se em um problema ou uma condição médica, para a qual duas ou mais RSs abordam possíveis intervenções e seus resultados⁸⁶. Estas servem como um ponto de partida útil para os decisores no sentido de encontrar soluções para melhorar a prática clínica⁹¹. Uma *overview*

pode fornecer uma única síntese de todas as evidências disponíveis sobre um tema, permitindo uma integração de diferentes intervenções, populações e os resultados para o mesmo problema; pode ser mais acessível aos tomadores de decisão e pode evitar a incerteza criada pelo conflito de conclusões a partir de diferentes revisões sistemáticas⁹².

Grande número de *overviews* de RSs têm sido publicadas em diversas áreas⁹³⁻⁹⁵. Em 2009, a Colaboração Cochrane introduziu um novo tipo de revisão Cochrane, a “Overview de revisões Cochrane” e, em 2010, publicou os passos para uma overview de revisões Cochrane⁹⁶.

As *overviews* integram e sintetizam as RSs relevantes em um único documento, acessível e útil, com foco em um problema ou condição de saúde, para o qual duas ou mais RSs abordaram potenciais intervenções ou desfechos⁹⁷.

1.5 Linha condutora da tese

A linha de pesquisa utilizada é “Estudos Fisiopatológicos e Clínicos dos Fatores de Risco Cardiovascular”, resultando nas publicações:

1. Sexo Masculino e Hipertensão Arterial São Preditores de Placa à Angiotomografia das Coronárias;
2. Predição de Mortalidade e Eventos Cardiovasculares em pacientes com Ergometria Isquêmica;
3. Avaliação da Isquemia Miocárdica em Obesos Submetidos a Ecocardiografia sob Estresse Físico;
4. Usefulness of Computed Tomography Coronary Angiography and Calcium Score to Evaluate Cardiovascular Risk Independently of Hypertension in Coronary Artery Disease Patients;
5. Valor Diagnóstico e Prognóstico da Angiotomografia das Coronárias na Emergência: *Overview* com Meta-Análise de Revisões Sistemáticas.

Estes projetos têm em comum a investigação da doença arterial coronária que representa a doença cardiovascular com maior morbimortalidade no mundo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Compilar e avaliar as evidências relacionadas ao valor diagnóstico e prognóstico da angiotomografia das coronárias (ATCCor) na investigação da dor torácica na emergência.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar as evidências da acurácia da angiotomografia das coronárias na investigação da dor torácica, na emergência;
- Determinar a efetividade da angiotomografia das coronárias em prever eventos cardíacos, em pacientes com dor torácica na emergência e suspeita de SCA;
- Discutir as evidências da efetividade da angiotomografia das coronárias em reduzir o tempo de permanência hospitalar durante a investigação clínica em pacientes com dor torácica na emergência com suspeita de SCA;
- Interpretar as evidências do impacto na redução dos custos com a introdução da angiotomografia das coronárias ao protocolo de investigação da dor torácica na emergência;
- Realizar uma metanálise a fim de fortalecer e consolidar os resultados dos estudos investigados.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Diagnostic Value and Prognostic of the Coronary computed tomography angiography of the Emergency: Overview and Meta-analysis of Systematic Review

Background- The evaluation of acute chest pain in the emergency department is time-consuming, costly, it is associated with a prolonged length of stay and not rarely the diagnosis is overlooked. The aim of this report was to conduct an overview with meta-analysis to compile evidence from multiple systematic reviews (SRs) related to diagnostic value and prognostic of coronary computed tomography angiography (CCTA) in the assessment of acute chest pain in the emergency departments (ED). **Methods-** We included SRs of primary studies that evaluated the diagnostic value and prognostic of CCTA ≥ 64 channels in the ED. The studies were conducted in patients with low and intermediate risk of CAD with normal cardiac enzymes and nonischemic initial ECG. The quality assessment was performed using the PRISMA and approved revisions that obtained score $\geq 80\%$. Two authors independently extracted data using a standardized form. Numerical variables were described as mean and standard deviation and categorical as simple and relative frequencies. We use Spearman correlation test, Chi-square test, Cochran's Q test or Higgins and Thompson statistical I^2 . For meta-analysis was used "mada" packet (R Core Team, 2012). **Results-** Four reviews were eligible for inclusion in this overview, resulting in 13 articles after the criteria of exclusion and only 10 of these were used for meta-analysis. A total of 4831 patients, with a mean age of 54 ± 6 years, 51% male, 46% were hypertensive, 32% had dyslipidemia, diabetes 13% and 26% with family history CAD premature. In the meta-analysis, nine studies defined CCTA positive when presented luminal lesions $\geq 50\%$ and one study $\geq 70\%$. The sensitivity ranges from 77% to 98% and the specificity ranges from 73% to 100%. The univariate analysis showed homogeneity of DOR [$Q = 8.5$ ($df = 9$), $p = 0.48$ and $I^2 = 0\%$]. The pooled mean DOR for CCTA in primary analyses was 4.33 (95% CI: 3.47 - 5.18). The area under the curve (AUC) = 0.982 (95% CI: 0.967 - 0.999). There were no deaths, 29 (0.6%) infarcts, 92 (1.9%) revascularizations and 312 (6.4%) ICA. The diagnosis of ACS occurred in 7.3% of 1655 patients included in the meta-analysis. **Conclusions-** The use of CCTA as a tool for stratification of patients with cardiovascular risk low or intermediate, which are in the emergency room with chest pain, has high accuracy, safety, reduces length of hospital stay and probably the costs, producing an early diagnosis and more effective in decision making. To assess the value of CCTA in the prevention of future events, studies with more appropriate design and longer follow-up are necessary.

Key Words: Coronary artery disease. Computed tomography. Chest pain. Emergency department.

3.1 INTRODUCTION

In 2010, in the United States of America (USA), nearly 6 million patients visited the emergency departments (ED) with chest pain; this is the second most frequent reason for visits to this unit, although only a minority receives the diagnosis of acute coronary syndrome (ACS)¹. North American statistics show that in 2011 the coronary artery disease (CAD) was responsible for about 1 of every 7 deaths, totaling 375.295 deaths². The CAD is responsible for a substantial impact on the use of health care, with an estimated cost of US\$ 21.9 billion in 2011. Between 2013 and 2030 are designed to increase the cost $\approx 100\%$ ³. Due to the high prevalence of CAD, as well as their impact on health expenditure and the various treatment options to reduce morbidity and mortality related to CAD, accurate diagnosis is essential.

A diagnostic test high precision effective to exclude acute CAD could reduce the cost of the USA health care system billions of dollars. With the advent of coronary computed tomography angiography (CCTA) (noninvasive method to study the coronary anatomy) with tomography scanner ≥ 64 channels, reducing artifacts as well as increased spatial and temporal resolution, has given rise to a quick test, effective to exclude reliably ACS⁴. Although invasive coronary angiography (ICA) is the "gold standard" for the detection of CAD, it is not appropriate for extensive use because it is an invasive method, not is routinely available, has a high cost and increased risk of complications. Furthermore, the immediate and future probability of cardiac events in patients without CAD or with minimal CAD is low for patients with chest pain in ED^{5,6}.

Systematic reviews (SRs) are studies with highest level of evidence (higher in the hierarchy of evidence-based research) and rigorous methodological quality⁷. Due to the rapid expansion of the literature and the presence of a relatively high number of SRs on this topic, the purpose of this study was to conduct an overview with meta-analysis to compile evidence from multiple systematic reviews related to diagnostic value and prognostic of coronary computed tomography angiography (CCTA) in the assessment of acute chest pain in the emergency departments (ED).

3.2 METHODS

3.2.1 Literature search

This review studied papers published from January 2005 (the first year of published studies from 64-slice scanners) to July 2015. The strategy was developed through the Medical Subject Heading (MeSH) terms: “coronary artery disease”, “computed tomography”, “chest pain” and “emergency department”. The electronic databases researched were MEDLINE, LILACS and COCHRANE LIBRARY. This overview included SRs of the diagnostic value and prognostic of CCTA in the ED. Only studies reported in English were eligible and had their references checked.

We analyzed all studies of SR and excluded duplicate, performed with CCTA < 64 channels, studies with a number ≤ 30 patients, in the presence of more than one study with the same database, the oldest deleted.

Ethics approval was not required for this overview.

3.2.2 Quality assessment

All eligible SRs were assessed using the PRISMA quality assessment tool (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)⁸. Approved revisions that obtained score $\geq 80\%$.

3.2.3 Data extraction

Two authors independently abstracted data using a standardized data extraction form including study characteristics (design, inclusion and exclusion criteria), characteristics of the intervention (at least 64-slice computed tomography, use and timing of cardiac enzymes relative to CCTA, follow-up duration), patients characteristics (age, sex, cardiac risk factors), and outcomes (death, nonfatal myocardial infarction [MI], repeat ED chest pain evaluation, repeat hospitalization for ACS, ICA, revascularization by percutaneous coronary intervention [PCI]/coronary artery bypass graft [CABG]), length of stay [LOS], and cost. Disagreements

were resolved by consensus or consultation with a third individual.

3.2.4 Data synthesis and statistical analysis

Numerical variables were described as mean and standard deviation and categorical as simple and relative frequencies. The sensitivity and specificity were described as estimates with 95% confidence interval (CIs), rounded to the nearest integer. Using true positive (TP), false positive (FP), true negative (TN), and false negative (FN) we derived sensitivity, specificity, likelihood ratios positive (posLR) and negative (negLR), and positive predictive values (VP+) and negative (VP-) for each study.

The Spearman correlation test was used to analyze the correlation between sensitivity and the ratio of FP. Chi-square test (χ^2) was used to assess the heterogeneity of sensitivity and specificity and, in both cases, the null hypothesis was equal (or homogeneity). Potential heterogeneity among studies was assessed using the Cochran's Q test or Higgins and Thompson statistical I^2 . Statistical Q Cochran calculates a measure of the overall variation among the studies and it presented as null hypothesis the statement that the studies that make up the meta-analysis are homogeneous. I^2 evaluates the estimate of the variance due to heterogeneity, rather than chance, and is based in traditional statistical variance defined as Q Cochran⁹. Significant heterogeneity was set to $I^2 > 50\%$. For meta-analysis was used "mada" packet (R Core Team, 2015) that presents some approaches for diagnostic studies, such as descriptive statistics and graphs. In the data analysis, in 2 x 2 tables, cells with zeros often lead statistical artifacts, since certain reasons can not exist; so the package "mada" uses the value of 0.5 as a correction of continuity "standard". This package does not calculate the value aggregates of sensitivity and specificity. It is not appropriate analytical indicator¹⁰.

In presence of publication bias, the funnel plot, method known to assess publication bias, are unlikely to be useful to detect the effect of sample size because these parameters will vary depending on the cut-off values and error random¹¹. It was not held meta-regression, since the purpose of this is to evaluate the causes of heterogeneity and the diagnostic odds ratio (DOR) was homogeneous.

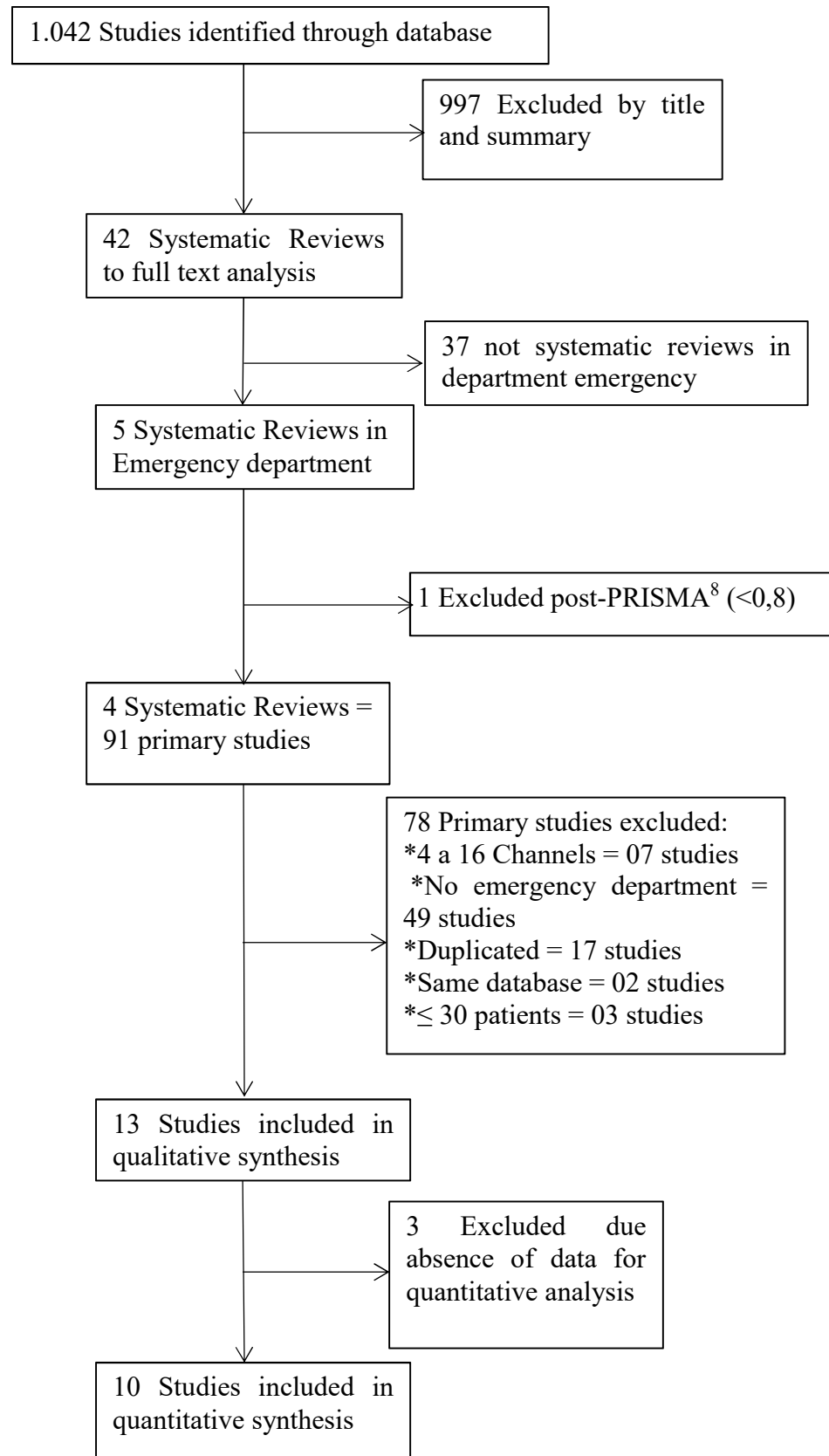


Figure 1 Flowchart describing process of study inclusion.

Table 1
Clinical characteristics

Authors	Type of study	Year	Type of CCTA (Channels)	Countries	Patients (N)	Age (Mean $\pm$ SD)	Men (%)	BMI, (Kg/m ² $\pm$ SD)	HTN N(%)	HL N (%)	DM N(%)	FH of premature CAD N (%)	Smoker N (%)
Goldstein et al¹²	RCT	2007	64	Unicentro	197	50 $\pm$ 12	50	29 $\pm$ 5	75/38	70(36)	20(10)	82(42)	35(18)
CT-STAT¹³	RCT	2011	64 a 320	Multicenter	699	50 $\pm$ 10	46	28 $\pm$ 5	259/37	234(33)	48(7)	212(30)	157(22)
ACRIN-PA¹⁴	RCT	2012	64 or +	Multicenter	1370	49 $\pm$ 9	47	-	695/51	367(27)	194(14)	394(29)	447(33)
ROMICAT II	RCT	2011	64	Unicentro	1000	54 $\pm$ 8	53	29 $\pm$ 5	541/54	454(45)	173(17)	271(27)	492(49)
Rubinstein¹⁶	Cohort	2007	64	Unicentro	58	56 $\pm$ 10	64	-	33/57	32(55)	12(21)	9(16)	22(38)
Gallagher¹⁷	Cohort	2007	64	Unicentro	85	49 $\pm$ 11	53	-	31(36.5)	23(27)	8(9)	50(59)	22(25.9)
Hollander¹⁸	Cohort	2009	64	Unicentro	568	47 $\pm$ 9	44	-	251(44)	108(19)	77(14)	104(18)	200(35)
Ueno¹⁹	Cohort	2009	64	Unicentro	36	66 $\pm$ 12	53	-	17(47)	19(53)	9(25)	8(22)	13(36)
Hoffmann²⁰	Cohort	2009	64	Multicenter	368	53 $\pm$ 12	61	29 $\pm$ 6	145(39)	135(37)	40(11)		180(49)
Johnson²¹	Cohort	2007	64	Unicentro	55	67 $\pm$ 10	64	-	-	-	-	-	-
Jhonson²²	Cohort	2008	64	Unicentro	109	63 $\pm$ 14	72	-	-	-	-	-	-
Takakuwa²³	Cohort	2008	64	Unicentro	197	49 $\pm$ 11	72	-	92(46.7)	53(26.9)	29(15)	62(31)	62(31.5)
Hansen²⁴	Cohort	2010	64	Unicentro	89	56 $\pm$ 9	63	-	35(39)	37(42)	7(8)	29(33)	39(44)

CCTA, coronary computed tomography angiography; SD, standard deviation; BMI, body mass index; HTN, hypertension; HL, hyperlipidemia; DM, diabetes mellitus; FH of premature CAD, family history of premature coronary artery disease; RCT, randomized clinical trial

3.3 RESULTS

The literature search generated a total of four SRs that evaluated the diagnostic value and prognostic of CCTA ≥ 64 channels in the emergency department^{25- 28}, containing 91 primary studies. From these, 13 articles were identified that met the inclusion criteria and included in qualitative analysis. Due to absence of quantitative dates, only 10 studies were used in the meta-analysis. The main reasons for exclusion of primary studies were not performed in the emergency department, duplicated studies and which CCTA of 04 or 16 channels. A flow chart describing study exclusion is presented in Figure 1.

A total of 4831 patients were included, with a mean age of 54 ± 6 years, 51% male, 46% were hypertensive, 32% had dyslipidemia, diabetes 13% and 26% with family history CAD premature. The included primary studies and their clinical characteristics are outlined in Table 1. In general, patients with atrial fibrillation, ventricular arrhythmias, enzymatic changes, renal failure, hemodynamic instability, allergy to contrast and pregnant women were excluded from studies.

The studies were conducted in patients with low and intermediate risk of CAD (except Ueno¹⁹, 2009, it includes high risk patients) with normal cardiac enzymes and nonischemic initial ECG.

In the meta-analysis, nine studies defined CCTA positive when presented luminal lesions $\geq 50\%$ and one study $\geq 70\%$, a total of 1655 patients were included. Descriptive statistics for performance measures of diagnostic test (CCTA) are described in the Tables 2 and 3. There was the highest sensitivity in Rubinstein study¹⁶ ($S = 98\%$) and the highest specificity in Johnson study²² ($E = 100\%$). The largest was Hollander study¹⁸, 2009, were included 568 patients that showed 94% sensitivity and 92% specificity.

Table 2

Test performance characteristics of CCTA in the included studies

Year	Authors	N	TP	FN	FP	TN	S	IC _{95%}	E	IC _{95%}
2007	Goldstein ¹²	99	8	0	24	67	0.94	0.63 a 0.99	0.73	0.64 a 0.81
2007	Rubinstein ¹⁶	58	20	0	3	35	0.98	0.81 a 1.00	0.91	0.78 a 0.97
2007	Gallagher ¹⁷	85	6	1	3	72	0.81	0.47 a 0.96	0.95	0.88 a 0.98
2009	Hollander ¹⁸	568	7	0	47	508	0.94	0.60 a 0.99	0.92	0.89 a 0.94
2009	Ueno ¹⁹	36	11	1	4	20	0.89	0.62 a 0.97	0.82	0.63 a 0.92
2009	Hoffmann ²⁰	368	24	7	44	293	0.77	0.60 a 0.88	0.87	0.83 a 0.90
2007	Johnson ²¹	55	16	1	3	35	0.92	0.71 a 0.98	0.91	0.78 a 0.97
2008	Johnson ²²	109	13	0	0	96	0.96	0.73 a 1.00	1.00	0.95 a 1.00
2008	Takakuwa ²³	197	6	1	16	174	0.81	0.47 a 0.96	0.91	0.87 a 0.95
2010	Hansen ²⁴	89	3	0	1	85	0.88	0.40 a 0.99	0.98	0.93 a 1.00

CCTA, coronary computed tomography angiography; TP, true positive; FN, false negative; FP, false positive; TN, true negative; S, sensibility; CI, confidence interval; E, specificity.

To assess the effect of different cut-offs for “significant” luminal obstruction on analysis, we performed diagnostic threshold analyses. We found a Spearman correlation coefficient of 0.045, $p > 0.05$ (95% CI -0.602 to 0.656) signifying frail and no significative correlation.

All studies showed high positive likelihood ratio (the largest was Johnson²² study, 2008), and low negative likelihood ratio (the lowest was Rubinstein¹⁶ study, 2007).

Table 3.

Descriptive analysis of the likelihood ratio

Year	Authors	posLR	Minimum	Maximum	negLR	Minimum	Maximum
2007	Goldstein ¹²	3.546	2.439	5.157	0.076	0.005	1.123
2007	Rubinstein ¹⁶	10.878	3.995	29.620	0.026	0.002	0.405
2007	Gallagher ¹⁷	17.643	6.015	51.746	0.197	0.046	0.832
2009	Hollander ¹⁸	10.974	7.925	15.196	0.068	0.005	1.001
2009	Ueno ¹⁹	4.915	2.081	11.607	0.141	0.031	0.641
2009	Hoffmann ²⁰	5.815	4.163	8.123	0.270	0.144	0.506
2007	Johnson ²¹	10.214	3.723	28.022	0.092	0.020	0.425
2008	Johnson ²²	187.071	11.763	2974.950	0.036	0.002	0.546
2008	Takakuwa ²³	9.405	5.325	16.611	0.205	0.048	0.869
2010	Hansen ²⁴	50.750	9.952	258.792	0.127	0.010	1.700

posLR, positive likelihood ratios; negLR, negative likelihood ratios

The equality test for sensitivity showed homogeneity across studies [$\chi^2 = 8.4$ (df = 9), $p = 0.5$] and heterogeneity for specificity [$\chi^2 = 55.5$ (df = 9), $p < 0.001$] confirmed with the forest plot (Figure 2 and 3).

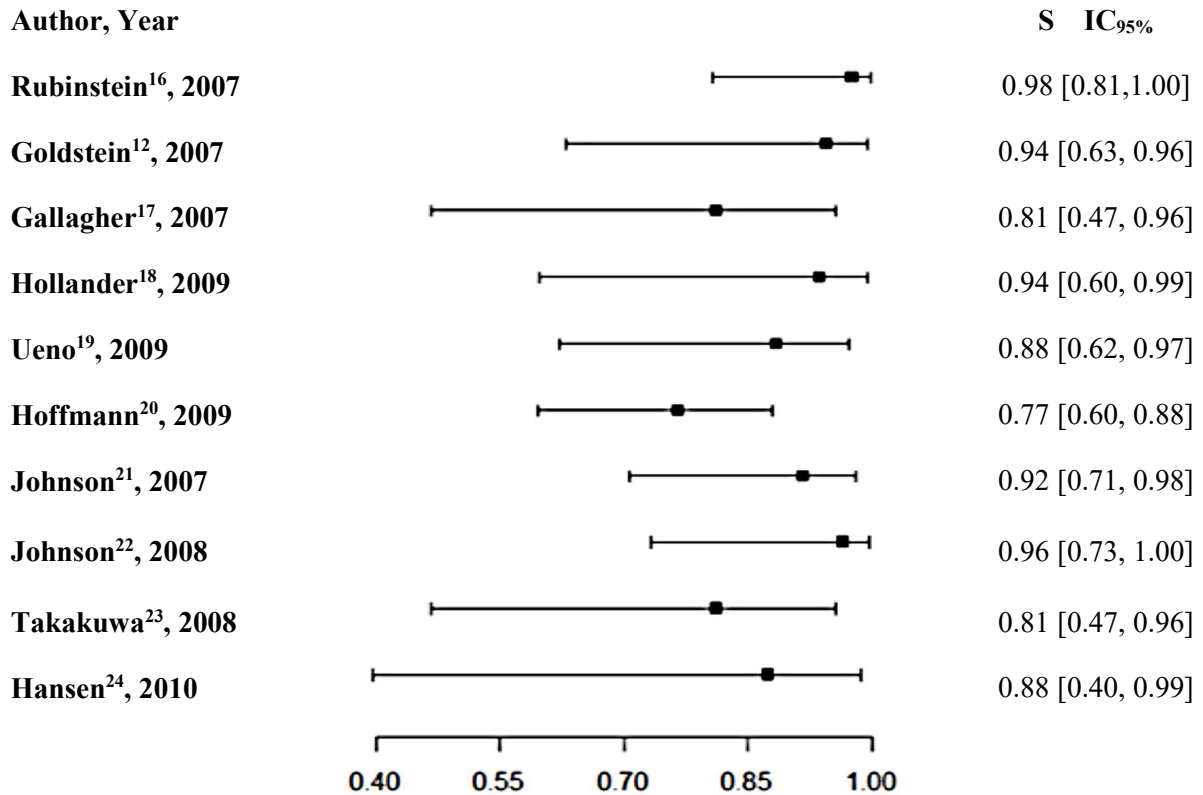


Figure 2. Forest plot for sensitivity of CCTA for diagnosing ACS.

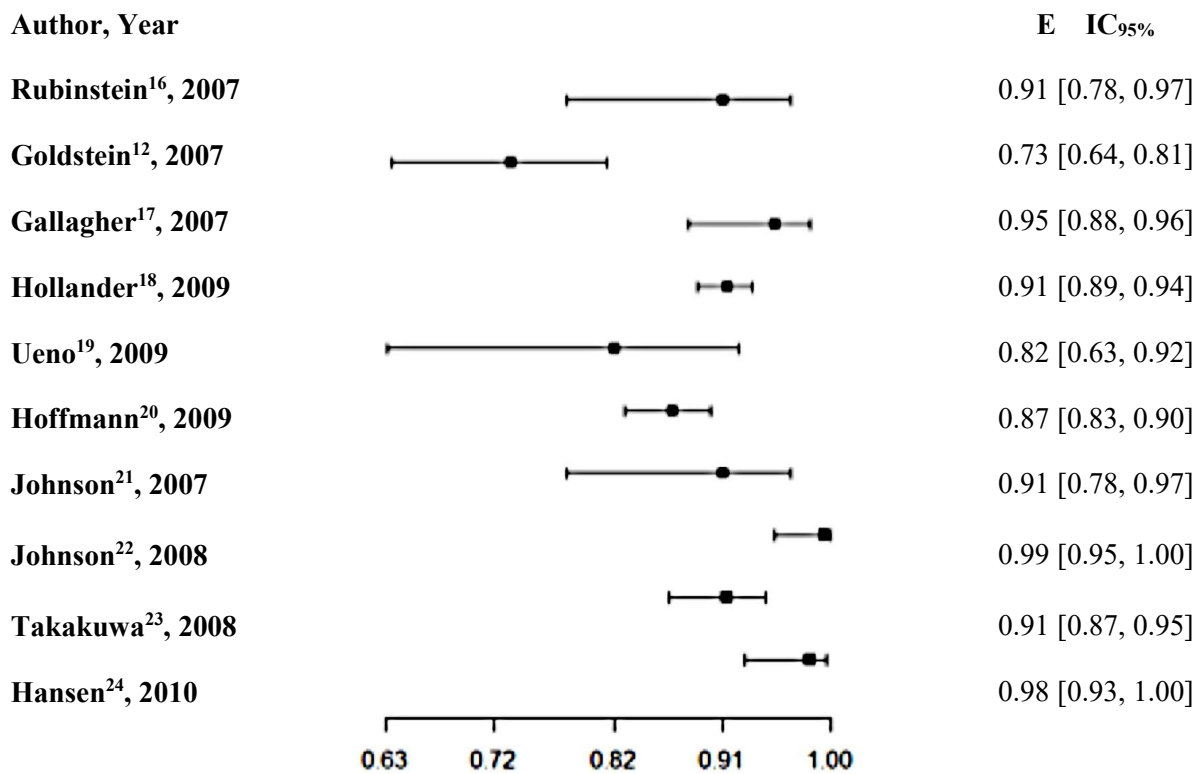


Figure 3. Forest plot for specificity of CCTA for diagnosing ACS.

The univariate analysis showed homogeneity of DOR [$Q = 8.5$ ($df = 9$), $p = 0.48$ and $I^2 = 0\%$]. The Figure 4 demonstrated estimate of the synthesis.

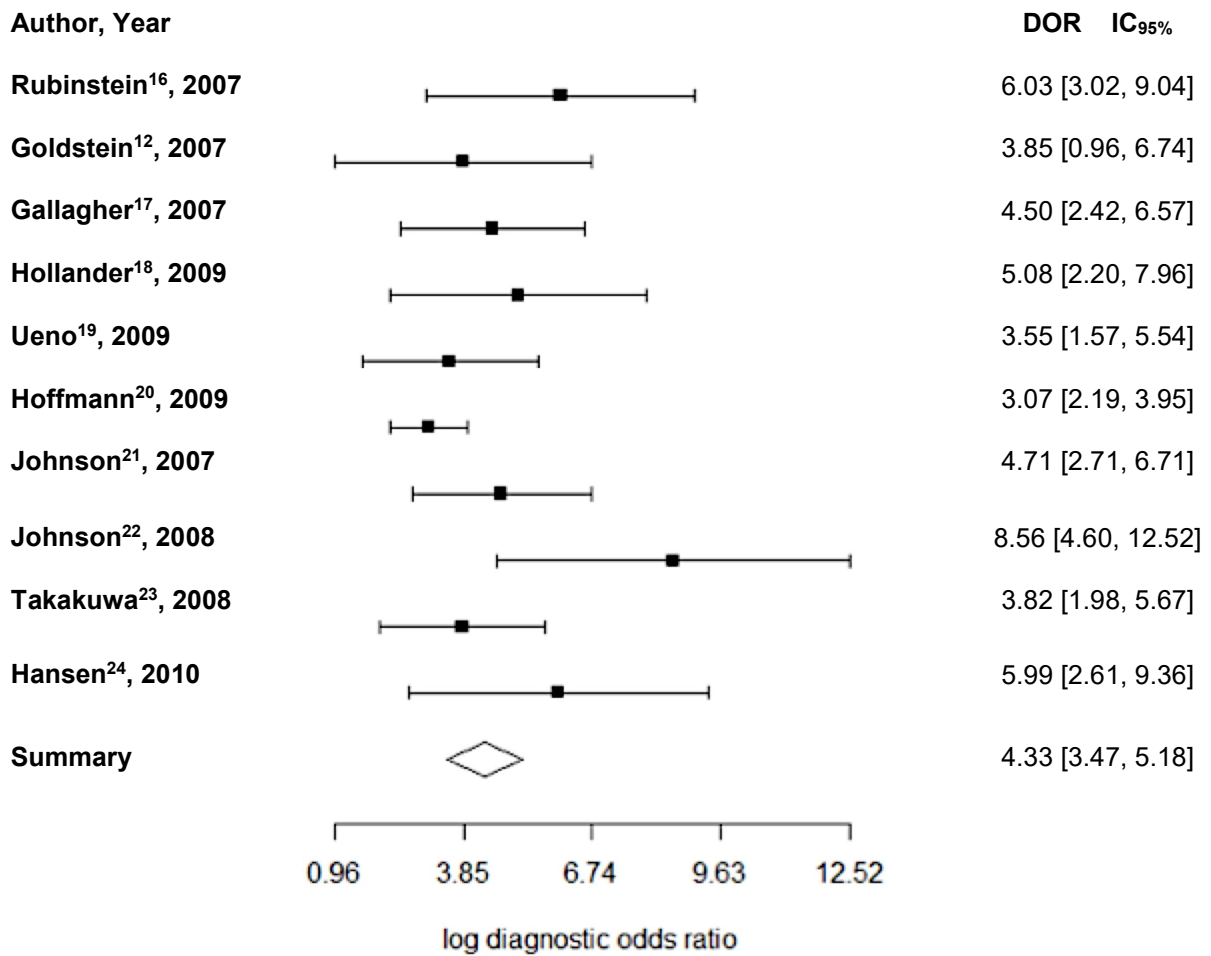


Figure 4. Forest plot for diagnostic odds ratio (DOR).

The χ^2 test did not reject the hypothesis of homogeneity for the model [$\chi^2 = 10.14$ ($df = 1$), $p = 0.34$, θ (theta) = 0.018 (CI_{95%}: 0.0014 to 0.0246)] and so we opted for the fixed effects model. The area under the curve (AUC) = 0.982 (95% CI: 0.967-0.999);

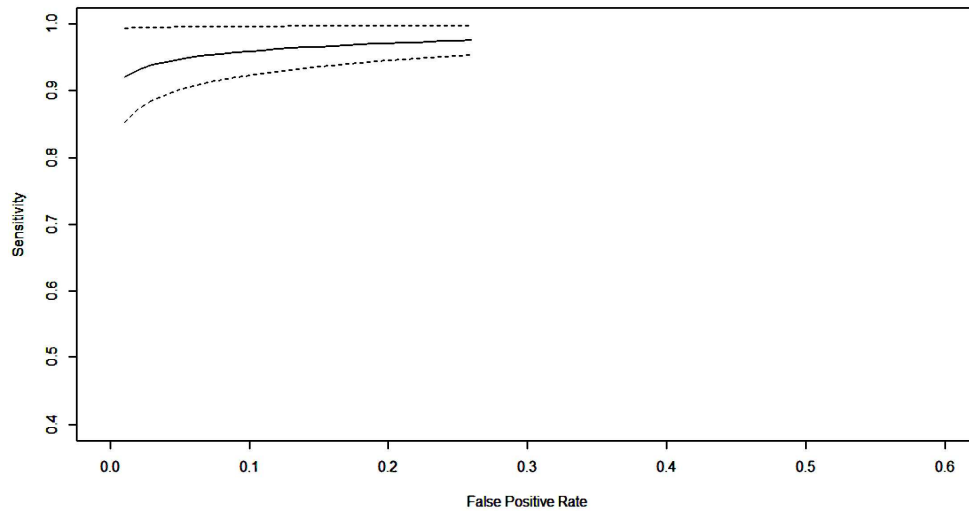


Figure 5. SROC curve with θ (theta) estimative and confidence interval.

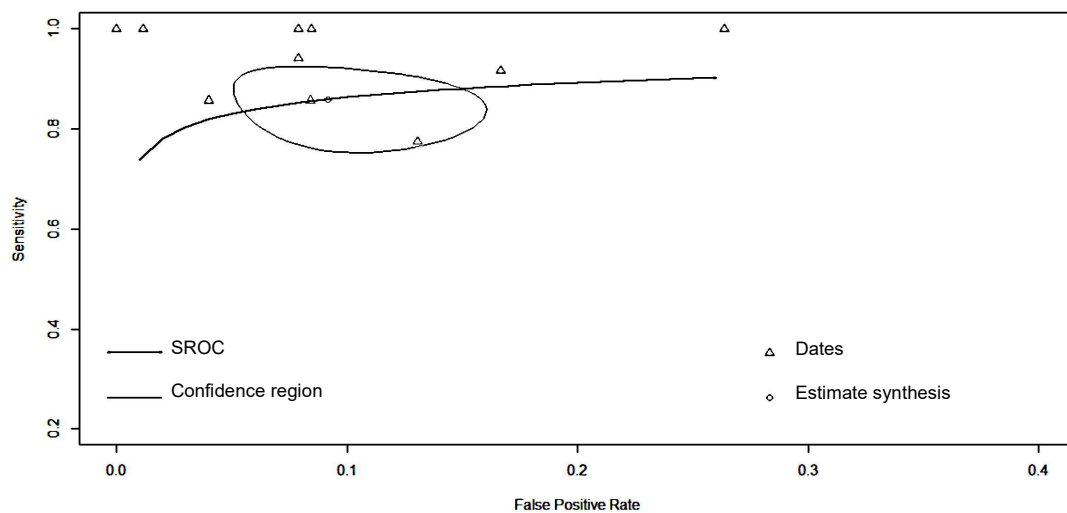


Figure 6. SROC curve for CCTA $\geq$ 64 channels

As for the events there was great variability between studies in the outcomes assessed. A summary of the compounds events in all studies, with their specific characteristics, is described in Table 4. In most of the events investigated studies were death, MI, CABG and ICA; others evaluated the diagnosis of ACS and three the technique of "triple rule-out" was used (in addition to investigating CAD, pulmonary embolism and aortic dissection).

The Figure 7 showed the main events. There were no deaths, 29 (0.6%) infarcts, 92 (1.9%) revascularizations and 312 (6.4%) ICA. The diagnosis of ACS occurred in 7.3% of 1655 patients included in the meta-analysis.

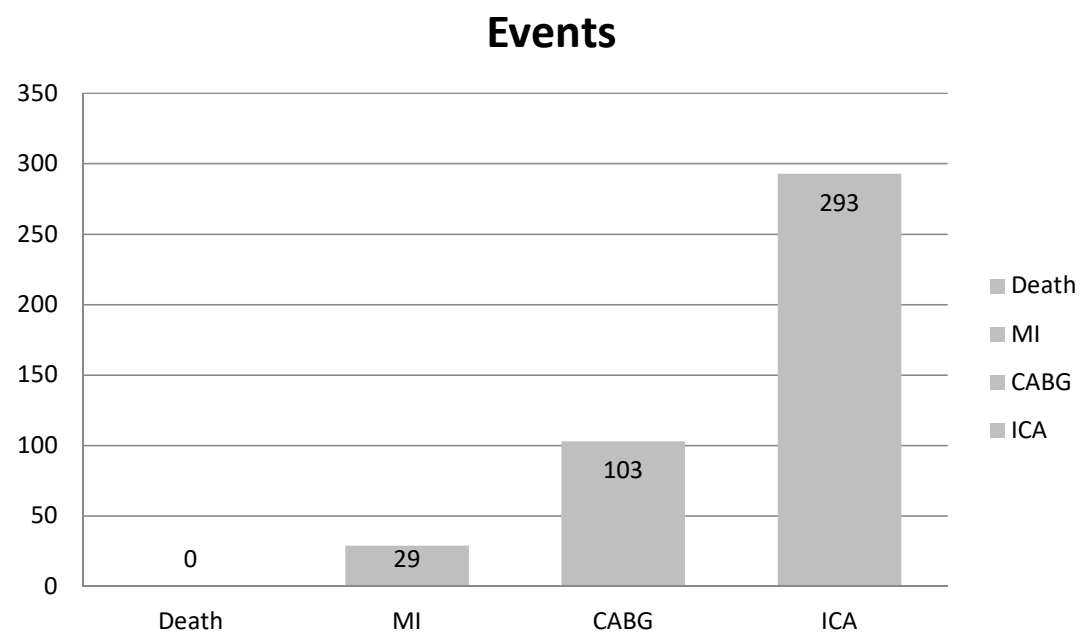


Figure 7. Events in the follow-up.

Although analyzed heterogeneously, the four RCTs also evaluated the length of hospital stay and costs. The hospital length stay was smaller in all studies and three of them the costs also, using CCTA group when compared to usual care.

Table 4
Clinical outcomes for of the individual studies

Author	Year	Type of Study	Number of patients	Age (Mean $\pm$ SD)	Male %	CAD Risk	Follow-up (months)	Outcomes
Goldstein ¹²	2007	RCT	99	50 $\pm$ 12	50	Very low	6	CABG and ICA
CT-STAT ¹³	2011	RCT	361	50 $\pm$ 10	46	Low	6	CABG and ICA
ACRIN-PA ¹⁴	2012	RCT	908	49 $\pm$ 09	47	Low and intermediary	1	MI, CABG and ICA
ROMICAT II ¹⁵	2011	RCT	501	56 $\pm$ 10	53	Low and intermediary	1	MI, ICA and PCI
Rubinstein ¹⁶	2007	Cohort Prospective	58	54 $\pm$ 8.0	64	Intermediary	15	MI, Death, CABG
Gallagher ¹⁷	2007	Cohort Prospective	85	49 $\pm$ 11	53	Low	1	Diagnosis ACS
Hollander ¹⁸	2009	Cohort Observational	568	47 $\pm$ 8.9	44	Low	1	Absence of death and MI
Ueno ¹⁹	2009	Cohort Prospective	36	66 $\pm$ 12	53	High	1	-
Hoffmann ²⁰	2009	Cohort Observational	368	52.7 $\pm$ 12	61	Low and intermediary	6	Chest pain, UAP, readmission
Johnson ²¹	2007	Cohort Prospective	55	67 $\pm$ 10	64	Low and intermediary	≥ 5	Focus on further tests and contrast-induced nephropathy.
Johnson ²²	2008	Cohort Prospective	109	63 $\pm$ 14	71	Low and intermediary	6	Arrhythmia; Pleural effusion (pleurisy); Readmission
Takakuwa ²³	2008	Cohort Prospective	197	49 $\pm$ 11	72	Low and intermediary	1	There were no events (not specified which events)
Hansen ²⁴	2010	Cohort Prospective	89	56,3 $\pm$ 8,6	63	Low and intermediary	12	There were no events (Death and MI)

SD, standard deviation; CAD, coronary artery disease; CABG, coronary artery bypass graft; ICA, invasive coronary angiography percutaneous; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; UAP, unstable angina pectoris

3.4 DISCUSSION

This study had the purpose to evaluate the diagnostic and prognostic value of CCTA in the evaluation of acute chest pain in ED. We included four systematic reviews, totaling 13 studies. After primary analysis of the criteria of exclusion, we used 10 studies for quantitative analysis (meta-analysis).

We found that CCTA has high sensibility and specificity for the detection of CAD in patients with chest pain at ED in all studies and showed high positive likelihood ratio and low negative likelihood ratio. The distribution of sensibility was homogeneous and of the specificity was heterogeneous. We found weak correlation on the effect of the different cut-offs for the diagnosis of significant luminal obstruction. The DOR was homogeneous and significative. There was variability on the number and type of events between the studies. The clinical trials reported decreased length of stay and costs.

The quality of cardiac image by CCTA is directly related to the evolution of the tomographs. Current technical developments of the CT scanners and the softwares are intended to improve the spatial and temporal resolution of cardiac CT images while reducing the radiation dose received from a typical examination. They include wider detectors arrays that allow a higher number of simultaneously acquired image slices, faster x-ray tube rotation, and use of alternative image reconstruction techniques²⁹. Its use in patients with early biomarkers and ECG negative for myocardial ischemia is already included in the algorithm of chest pain evaluation in several emergency centers, a strategy that is supported by the current Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography³⁰ and Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction³¹.

In face of the epidemiology of chest pain in emergency, the evaluation of these patients is a major challenge, both from the point of view of diagnosis and the optimization of time (to start of treatment or discharge) and in the correct direction of resources. The use of serum biomarkers does not allow a rapid exclusion of myocardial ischemia, resulting in early liberation of emergency. Thus, there are limited tools available for fast triage of patients with chest pain. It is with this idea that the four clinical trials randomized (12-15) investigated the

reduction in length of hospital stay and concluded that the use of the emergency CCTA in patients at low to intermediate risk of CAD, reduces the length of hospital stay.

Shreibati and col.³² found in an observational cohort (2005-2008) increase of costs and incidence of cardiac catheterization using the CCTA. Three of the four RCTs^{12, 13,15} showed a reduction of hospital costs. However, to assess the impact of new technologies in health costs is necessary utilization of specific methodology that allow the evaluation of cost-effectiveness.

There was increased ICA in the group that underwent CCTA opposite the monitoring standard, but the design of the studies provide no data to assess if there is an excess use of ICA in the group that underwent CCTA or underutilization in the group which did not use it. In CONFIRM record³³, during follow-up, the rates of ICA were low in patients with no to mild CAD according to CCTA, revealing that in clinical practice physicians they are accepting the results obtained by CCTA in this case its high negative predictive value.

The rate of major cardiac events among patients involved in the studies was very low, it is concluded that these have excellent prognosis. However, the data is not sufficient to determine whether the use of CCTA brought some benefit in reducing major adverse cardiac events (death and heart attack) compared to standard of care.

The overall prevalence of CAD in most studies was low; therefore the data can't be extrapolated to high-risk patients. More studies are necessary to detect the existence of differences in clinical outcomes, given the nature of this low-risk population. The evaluation of patients in the emergency did not show a fixed standard between studies, contrariwise, there was great variability in the behavior; in most studies, the attending physician decided the next "step" in the evaluation, even for randomized clinical trials.

For the exclusion of ACS in patients with known coronary occlusions, the CCTA would have a less useful role as a screening test, since the identification of coronary obstruction in patients with known CAD does not explain the etiology of chest pain.

3.5 LIMITATIONS

A difficulty found was the heterogeneity of the studies published in the emergency. There was a deficiency of standardization in the evidence of the evaluation method, and large differences in follow-up and outcome measures.

Even with a total number of 4831 patients, the "power" to detect differences in clinical events such as heart attack and death is still low, since these are rare in these groups of patients.

All studies may have verification bias, since it is impossible to "blind" the conduct (CCTA or standard of care) for physicians and patients.

The methodology used in diagnostic test accuracy studies is quite different from that of therapeutic/interventional studies and has been developed substantially in recent decades³⁴.

3.6 CONCLUSIONS

The use of CCTA as a tool for stratification of patients with cardiovascular risk low or intermediate, which are in the emergency room with chest pain, has high accuracy, reduce length of hospital stay and probably of the costs, contributing an early and effective diagnosis in decision making. To assess the value of CCTA in the prevention of future events, studies with more appropriate design and longer follow-up are necessary.

3.7 REFERENCES

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131:e29–e322.
2. National Center for Health Statistics. Mortality Multiple Cause Micro-data Files, 2011. Public-use data file and documentation. NHLBI tabulations. http://www.cdc.gov/nchs/data_access/Vitalstatsonline.htm#Mortality_Multiple. Accessed July 3, 2014.
3. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States: A Policy Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(8): 933–44.
4. Auseon AJ, Advani SS, Bush CA, Raman SV. Impact of 64-slice Multidetector Computed Tomography on Other Diagnostic Studies for Coronary Artery Disease. *Am J Med*. 2009; 122(4): 387–91.
5. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic Value of Multidetector Coronary Computed Tomographic Angiography for Prediction of All-Cause Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(12): 1161–70.
6. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic Value of Cardiac Computed Tomography Angiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(10): 1237–47.
7. Evans D. Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. *J Clin Nurs*. 2003; 12(1): 77–84.
8. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62(10): e1–34.
9. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ Br Med J*. 2003; 327(7414): 557–60.
10. Gatsonis C, Paliwal P. Meta-Analysis of Diagnostic and Screening Test Accuracy Evaluations: Methodologic Primer. *Am J Roentgenol*. 2006; 187(2): 271–81.
11. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 1a. edição. Brasília-DF: MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2014.
12. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A Randomized Controlled Trial of Multi-Slice Coronary Computed Tomography for Evaluation of Acute Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(8): 863–71.
13. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(14): 1414–22.
14. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Al E. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012; 366(15): 1393–403.
15. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Coronary CT Angiography versus Standard Evaluation in Acute Chest Pain. *N Engl J Med*. 2012; 367(4): 299–308.
16. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, et al. Usefulness of 64-Slice Cardiac Computed Tomographic Angiography for Diagnosing

- Acute Coronary Syndromes and Predicting Clinical Outcome in Emergency Department Patients With Chest Pain of Uncertain Origin. *Circulation*. 2007; 115(13): 1762–8.
17. Gallagher MJ, Ross MA, Raff GL, Goldstein JA, O'Neill WW, O'Neil B. The Diagnostic Accuracy of 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography Compared With Stress Nuclear Imaging in Emergency Department Low-Risk Chest Pain Patients. *Ann Emerg Med*. 2007; 49(2): 125–36.
 18. Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, McCusker CM, Baxt WG, Litt HI. Coronary Computed Tomographic Angiography for Rapid Discharge of Low-Risk Patients With Potential Acute Coronary Syndromes. *Ann Emerg Med*. 2009; 53(3): 295–304.
 19. Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, Yamada M, Kohno T, Kawamura A, et al. Diagnostic capacity of 64-slice multidetector computed tomography for acute coronary syndrome in patients presenting with acute chest pain. *Cardiology*. 2009; 112(3): 211–8.
 20. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, et al. Coronary Computed Tomography Angiography for Early Triage of Patients With Acute Chest Pain. The ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(18): 1642–50.
 21. Johnson TRC, Nikolaou K, Wintersperger BJ, Knez A, Boekstegers P, Reiser MF, et al. ECG-gated 64-MDCT Angiography in the Differential Diagnosis of Acute Chest Pain. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188(1): 76–82.
 22. Johnson TRC, Nikolaou K, Becker A, Leber AW, Rist C, Wintersperger BJ, et al. Dual-source CT for chest pain assessment. *Eur Radiol*. 2008; 18(4): 773–80.
 23. Takakuwa KM, Halpern EJ. Evaluation of a “Triple Rule-Out” Coronary CT Angiography Protocol: Use of 64-Section CT in Low-to-Moderate Risk Emergency Department Patients Suspected of Having Acute Coronary Syndrome. *Radiology*. 2008; 248(2): 438–46.
 24. Hansen M, Ginns J, Seneviratne S, Slaughter R, Premaranthe M, Samardhi H, et al. The Value of Dual-source 64-Slice CT Coronary Angiography in the Assessment of Patients Presenting to an Acute Chest Pain Service. *Heart Lung Circ*. 2010; 19(4): 213–8.
 25. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Carli MFD, et al. Outcomes After Coronary Computed Tomography Angiography in the Emergency Department. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(8): 880–92.
 26. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, Pieper K, Patel MR, Simel DL, et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. *J Nucl Cardiol*. 2012; 19(2): 364–76.
 27. Takakuwa KM, Keith SW, Estepa AT, Shofer FS. A Meta-analysis of 64-section Coronary CT Angiography Findings for Predicting 30-day Major Adverse Cardiac Events in Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Acute Coronary Syndrome. *Acad Radiol*. 2011; 18(12): 1522–8.
 28. Ollendorf DA, Kuba M, Pearson SD. The Diagnostic Performance of Multi-slice Coronary Computed Tomographic Angiography: a Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2011; 26(3): 307–16.
 29. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. Practice Guideline 2012 ACCF / AHA / ACP / AATS / PCNA / SCAI / STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(24): 2564–2603.
 30. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate use

- Criteria for Cardiac Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(22): 1864–94.
31. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57(19): e215–367.
 32. Shreibati JB, Baker LC, Hlatky MA. Association of Coronary CT Angiography or Stress Testing With Subsequent Utilization and Spending Among Medicare Beneficiaries. *J Am Med Assoc*. 2011; 306: 2128–36.
 33. Shaw LJ, Hausleiter J, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, et al. Coronary Computed Tomographic Angiography as a Gatekeeper to Invasive Diagnostic and Surgical Procedures: Results From the Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(20): 2103–14.
 34. Lee J, Kim KW, Choi SH, Huh J. Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Evaluating Diagnostic Test Accuracy : A Practical Review for Clinical Researchers – Part I. General Guidance and Tips. 2015; 16(6): 1188–96.

4 CONCLUSÃO DA TESE

A ATCCor apresenta elevada acurácia e valor preditivo negativo na avaliação de pacientes com dor torácica na emergência. É um método eficaz, reduz o tempo de internação, tem valor prognóstico relevante na predição de eventos cardiovasculares futuros e, provavelmente, reduz os custos hospitalares.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nessa pesquisa observamos um importante e rápido desenvolvimento tecnológico dos tomógrafos, seguido de um alto nível de conhecimento científico a cerca de sua utilização na investigação de DAC; o crescente número de publicações, inclusive de RSs, estabeleceram a eficácia do método e ampliaram suas indicações.

As perspectivas futuras, com os avanços tecnológicos, são de aumento das indicações, com possível utilização na avaliação da função ventricular, perfusão miocárdica, avaliação da reserva de fluxo fracionada nas artérias coronárias e pesquisa de viabilidade miocárdica.

Estudos com metodologia específica de análise de custos são necessários para confirmar a efetiva redução dos custos da saúde com a utilização da ATCCor na avaliação da dor torácica na emergência.

Devido a baixa incidência de eventos na população estudada (risco baixo e intermediário), estudos com maior tempo de acompanhamento, normatização dos eventos relevantes nos estudos e cálculos estatísticos específicos, são necessários para fundamentar a teoria de melhora prognóstica com a ATCCor.

A metodologia para as RSs em estudos de acurácia diagnóstica difere da metodologia utilizada em estudos terapêuticos / intervencionistas e está em desenvolvimento. Esse tipo de estudo possui limitações específicas, principalmente por permitirem variações no delineamento dos estudos (pode gerar estimativas enviesadas) e limitações inerentes ao próprio objetivo do estudo (determinar o desempenho do teste), visualizado como desfecho substituto.

6 REFERÊNCIAS

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics - 2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(4): e29–322.
2. Mansur AP, Lopes AIA, Favarato D, Avakian SD, César LA, Ramires JAF. Transição Epidemiológica da Mortalidade por Doenças Circulatórias no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(5) : 506–10.
3. Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 99(2): 755–61.
4. Ministério da Saúde. Sistema de informações sobre Mortalidade - SIM / DATASUS. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/>
5. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57(19): e215–367.
6. Owens PL, Barrett ML, Gibson TB, Andrews RM, Weinick RM, Mutter RL. Emergency Department Care in the United States: A Profile of National Data Sources. *Annals of Emergency Medicine*. 2010; 56(2): 150–65.
7. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000; 342(16): 1163–70.
8. Zaacks SM, Liebson PR, Calvin JE, Parrillo JE, Klein LW. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: Does the clinical diagnosis have therapeutic implications? *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(1): 107–18.
9. Nicolau JC, Cesar LAM, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi AJr. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST: PARTE II. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89(4): e89–131.
10. Bassan R, Scofano M, Gamarski R, Dohmann HF, Pimenta L, Volschan A, et al. Chest pain in the emergency room. Importance of a systematic approach. *Arq Bras Cardiol*. 2000; 74(1): 22–9.
11. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 102(3): 1-61.
12. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007; 116: e148–e304.
13. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RE, Casey Jr DE, Ganiats TG, Holmes Jr DR, et al. 2014 AHA / ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 130: e344–e426.
14. Scirica BM. Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(14): 1403–15.
15. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MI. A Method for

- Prognostication and Therapeutic Decision Making. *JAMA*. 2000; 284(7): 835–42.
16. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper K S, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003; 163(19): 2345–53.
 17. Ervin P, Hess EP, Hollander JE, Jaffe AS, Montori VM, Stiell IG. Diagnostic accuracy of clinical prediction rules to exclude acute coronary syndrome in the emergency department setting: a systematic review. *CJEM. Can J Emerg Med care*. 2008; 10(4): 373–82.
 18. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of Low-Risk Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 122(17): 1756–76.
 19. Morrow DA. Cardiovascular Risk Prediction in Patients With Stable and Unstable Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2010; 121(24): 2681–91.
 20. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005; 294(20): 2623–9.
 21. Bassan R, Pimenta L, Leães PE, Timerman A. I Diretriz de Dor Torácica na Sala de Emergência. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79(2): 1–22.
 22. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2007; 115(13): e356–75.
 23. Lau J, Ioannidis JPA, Balk EM, Milch C, Terrin N, Chew PW, et al. Diagnosing acute cardiac ischemia in the emergency department: A Systematic Review of the Accuracy and Clinical Effect of Current Technologies. *Ann Emerg Med*. 2001; 37(5): 453–60.
 24. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of Early Invasive Therapy in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(7): 1319–25.
 25. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2011; 124 (23): e576-e649
 26. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT Angiography for Safe Discharge of Patients with Possible Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2012; 366(15): 1393–403.
 27. Encyclopedia Britannica. Disponível em: <http://global.britannica.com/bps/user-profile/4419/the-editors-of-encyclopaedia-britannica>
 28. Mahesh M. Search for Isotropic Resolution in CT from Conventional through Multiple-Row Detector. *Radiographics*. 2002; 22(4): 949–62.
 29. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, et al. Cardiac Imaging by Means of Electrocardiographically Gated Multisection Spiral CT: Initial Experience. *Radiology*. 2000; 217(2): 564–71.
 30. Vembar M, Walker MJ, Johnson PC. Cardiac imaging using multislice computed tomography scanners: technical considerations. *Coronary Artery Disease*. 2006; 17(2): 115–23.
 31. Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG. Value of Electron-Beam Computed Tomography for the Noninvasive Detection of High-Grade Coronary-Artery Stenoses and Occlusions. *N Engl J Med*. 1998; 339(27): 1964–71.
 32. Crawford CR, King KF. Computed Tomography Scanning with Simultaneous Patient Translation. *Med Phys*. 1990; 17(6): 967–82.
 33. Hamon M, Morello R, Riddell JW, Hamon M. Coronary Arteries: Diagnostic

- Performance of 16- versus 64-Section Spiral CT Compared with Invasive Coronary Angiography--Meta-Analysis. *Radiology*. 2007; 245(3): 720–31.
34. Lieber A JJ. Cinefluorography of coronary artery calcification. Correlation with clinical arteriosclerotic heart disease and autopsy findings. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1996; 86: 1063–72.
 35. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al. Coronary Artery Calcification: Pathophysiology, Epidemiology, Imaging Methods, and Clinical Implications: A Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 1996; 94(5): 1175–92.
 36. Stanford W, Thompson BH, Burns TL, Heery SD, Burr MC. Coronary Artery Calcium Quantification at Multi-Detector Row Helical CT versus Electron-Beam CT. *Radiology*. 2004; 230(2): 397–402.
 37. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary Artery Calcium Area by Electron-Beam Computed Tomography and Coronary Atherosclerotic Plaque Area : A Histopathologic Correlative Study. *Circulation*. 1995; 92(8): 2157–62.
 38. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima J a. C. Escore de cálcio e angiotomografia coronariana na estratificação do risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 98(6): 559–68.
 39. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography. *JACC*. 1990; 15(4): 827–32.
 40. Yoon H-C, Greaser LE, Mather R, Sinha S. Coronary Artery Calcium: Alternate Methods for Accurate and Reproducible Quantitation. *Acad Radiol*. 1997; 04(10): 666–73.
 41. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of Coronary Artery Calcium by Race, Gender, and Age: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006; 113(1): 30–7.
 42. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006; 114: 1761-91.
 43. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The Absence of Coronary Calcification Does Not Exclude Obstructive Coronary Artery Disease or the Need for Revascularization in Patients Referred for Conventional Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(7): 627–34.
 44. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring By Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(3): 378–402.
 45. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic Value of Cardiac Risk Factors and Coronary Artery Calcium Screening for All-Cause Mortality. *Radiology*. 2003; 228(3): 826–33.
 46. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias E Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(4): 1–22.
 47. Preis SR, Hwang S-J, Fox CS, Massaro JM, Levy D, Hoffmann U, et al. Eligibility of Individuals With Subclinical Coronary Artery Calcium and Intermediate Coronary Heart Disease Risk for Reclassification (from the Framingham Heart Study). *Am J*

- Cardiol. 2009; 103(12): 1710–15.
48. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary Artery Calcium Score and Risk Classification for Coronary Heart Disease Prediction. *JAMA*. 2010; 303(16): 1610–6.
 49. Erbel R, Mhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary Risk Stratification, Discrimination, and Reclassification Improvement Based on Quantification of Subclinical Coronary Atherosclerosis: The Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(17): 1397–406.
 50. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, et al. Coronary Computed Tomography Angiography for Early Triage of Patients With Acute Chest Pain. The ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(18): 1642–50.
 51. Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH. Screening Patients With Chest Pain in the Emergency Department Using Electron Beam Tomography: A Follow-up Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38(1): 105–10.
 52. Rubinshtein R, Gaspar T, Halon DA, Goldstein J, Peled N, Lewis BS. Prevalence and Extent of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Zero or Low Calcium Score Undergoing 64-Slice Cardiac Multidetector Computed Tomography for Evaluation of a Chest Pain Syndrome. *Am J Cardiol*. 2007; 99(4): 472–5.
 53. Henneman MM, Schuijf JD, Pundziute G, van Werkhoven JM, van der Wall EE, Jukema JW, et al. Noninvasive Evaluation With Multislice Computed Tomography in Suspected Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(3): 216–22.
 54. Raff GL, Chinnaiyan KM, Cury RC, Garcia MT, Hecht HS, Hollander JE, et al. SCCT guidelines on the use of coronary computed tomographic angiography for patients presenting with acute chest pain to the emergency department: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014; 8(4): 254–71.
 55. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, et al. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(6): 1-86.
 56. Sun Z, Choo GH, Ng KH. Coronary CT angiography: current status and continuing challenges. *Br J Radiol*. 2012; 85: 495–510.
 57. Cody DD. AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Topics in CT. Image Processing in CT. *Radiographics*. 2002; 22(5): 1255–68.
 58. Kuettner A, Trabold T, Schroeder S, Feyer A, Beck T, Brueckner A, et al. Noninvasive Detection of Coronary Lesions Using 16-Detector Multislice Spiral Computed Tomography Technology: Initial clinical results. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(6): 1230–7.
 59. Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Derlien H, Schulte C, et al. Detection of Coronary Artery Stenoses by Contrast-Enhanced, Retrospectively Electrocardiographically-Gated, Multislice Spiral Computed Tomography. *Circulation*. 2001; 103(21): 2535–8.
 60. Achenbach S. Detection of Coronary Stenoses by Multidetector Computed Tomography: It's All About Resolution. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(5): 840–1.
 61. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease. Results From the Prospective Multicenter ACCURACY (Assessment

- by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(21): 1724–32.
62. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT. *N Engl J Med*. 2008; 359(22): 2324–36.
 63. Meijboom WB, Meijjs MFL, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CAG, et al. Diagnostic Accuracy of 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(25): 2135–44.
 64. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *N Engl J Med*. 2010; 362(10): 886–95.
 65. Wever-Pinzon O, Romero J, Kelesidis I, Wever-Pinzon J, Manrique C, Budge D, et al. Coronary Computed Tomography Angiography for the Detection of Cardiac Allograft Vasculopathy. 2014; 63(19): 1992–2004.
 66. Caussin C, Larchez C, Ghostine S, Pesenti-Rossi D, Daoud B, Habis M, et al. Comparison of Coronary Minimal Lumen Area Quantification by Sixty-Four-Slice Computed Tomography Versus Intravascular Ultrasound for Intermediate Stenosis. *Am J Cardiol*. 2006; 98(7): 871–6.
 67. Fischer C, Hultén E, Belur P, Smith R, Voros S, Villines TC. Coronary CT angiography versus intravascular ultrasound for estimation of coronary stenosis and atherosclerotic plaque burden: A meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013; 7(4): 256–66.
 68. Springer I, Dewey M. Comparison of multislice computed tomography with intravascular ultrasound for detection and characterization of coronary artery plaques: A systematic review. *Eur J Radiol*. 2009; 71(2): 275–82.
 69. Zhang C, Zhang Z, Yan Z, Xu L, Yu W, Wang R. 320-row CT coronary angiography: effect of 100-kV tube voltages on image quality, contrast volume, and radiation dose. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011; 27(7): 1059–68.
 70. Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, Laule M, Dubel H-P, Schlattmann P, et al. Noninvasive Coronary Angiography by 320-Row Computed Tomography With Lower Radiation Exposure and Maintained Diagnostic Accuracy: Comparison of Results With Cardiac Catheterization in a Head-to-Head Pilot Investigation. *Circulation*. 2009; 120(10): 867–75.
 71. Fleischmann D, Boas FE. Computed tomography—old ideas and new technology. *Eur Radiol*. 2011; 21(3): 510–7.
 72. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A Randomized Controlled Trial of Multi-Slice Coronary Computed Tomography for Evaluation of Acute Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(8): 863–71.
 73. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(14): 1414–22.
 74. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Coronary CT Angiography versus Standard Evaluation in Acute Chest Pain. *N Engl J Med*. 2012; 367(4): 299–308.
 75. Chow BJW, Wells GA, Chen L, Yam Y, Galiwango P, Abraham A, et al. Prognostic Value of 64-Slice Cardiac Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(10): 1017–28.
 76. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and

- Sex-Related Differences in All-Cause Mortality Risk Based on Coronary Computed Tomography Angiography Findings. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(8): 849–60.
77. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Boersma E, Wijns W, et al. Prognostic Value of Multislice Computed Tomography and Gated Single-Photon Emission Computed Tomography in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(7): 623–32.
 78. Kwon SW, Kim YJ, Shim J, Sung JM, Han ME, Kang DW, et al. Coronary Artery Calcium Scoring Does Not Add Prognostic Value to Standard 64-Section CT Angiography Protocol in Low-Risk Patients Suspected of Having Coronary Artery Disease. *Radiology*. 2011; 259(1): 92–9.
 79. Dedic A, Genders TSS, Ferket BS, Galema TW, Mollet NR, Moelker A, et al. Stable angina pectoris: head-to-head comparison of prognostic value of cardiac CT and exercise testing. *Radiology*. 2011; 261(2): 428–36.
 80. Dewey M, Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Sara L, Cox C, et al. Patient Characteristics as Predictors of Image Quality and Diagnostic Accuracy of MDCT Compared With Conventional Coronary Angiography for Detecting Coronary Artery Stenoses: CORE-64 Multicenter International Trial. *Am J Roentgenol*. 2010; 194(1): 93–102.
 81. Yan RT, Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Clouse ME, et al. Predictors of inaccurate coronary arterial stenosis assessment by CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(9): 963–72.
 82. Williams CJ. The pitfalls of narrative reviews in clinical medicine. *Ann Oncol*. 1998; 9(6): 601–5.
 83. Bernardo WM, Nobre MRC, Jatene FB. A Prática Clínica Baseada Em Evidências. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 44(6): 403–9.
 84. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM T, Y. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochrane Collaboration. 2010. Disponível em : <http://srdta.cochrane.org>
 85. Berwanger O, Suzumura EA, Buehler AM, Oliveira JB. Como Avaliar Criticamente Revisões Sistemáticas e Metanálises ? How to Critically Assess Systematic Reviews and Meta-Analyses ? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007; 19(4): 475–80.
 86. Silva V, Grande AJ, Carvalho APV, Martimbianco ALC, Riera R. Overview de revisões sistemáticas – um novo tipo de estudo . Parte II. 2014; 19(1): 29–41.
 87. Deeks JJ. Systematic reviews of published evidence: Miracles or minefields? *Ann Oncol*. 1998; 9(7): 703–9.
 88. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions. *Ann Intern Med*. 1997; 126(5): 376–80.
 89. Lee J, Kim KW, Choi SH, Huh J. Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Evaluating Diagnostic Test Accuracy : A Practical Review for Clinical Researchers – Part I . General Guidance and Tips. *Korean J Radiol*. 2015; 16(6):1175–87.
 90. Tunis AS, McInnes MDF, Hanna R, Esmail K. Association of Study Quality with Completeness of Reporting: Have Completeness of Reporting and Quality of Systematic Reviews and Meta-Analyses in Major Radiology Journals Changed Since Publication of the PRISMA Statement? *Radiology*. 2013; 269(2): 413–26.
 91. Irwig L, Tosteson ANA, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC, et al. Guidelines for Meta-analyses Evaluating Diagnostic Tests. *Ann Intern Med*. 1994; 120(8): 667-76.
 92. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol*. 2011; 11(1): 1-6

93. Schwartz GL. Screening for Adrenal - Endocrine Hypertension: Overview of Accuracy and Cost - effectiveness. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011; 40: 279–94.
94. Pfeiffer MP, Biederman RWW. Cardiac MRI A General Overview with Emphasis on Current Use and Indications. *Med Clin N Am*. 2015; 99: 849–61.
95. Deren JZ, Ming W. Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Acupuncture for Stroke. *Neuroepidemiology*. 2014; 50–8.
96. Thomson D, Russell K, Becker L, Klassen T, Hartling L. The evolution of a new publication type: Steps and challenges of producing overviews of reviews. *Res Synth Methods*. 2010; 1:198–211.
97. Overview of systematic reviews – a new type of study . Part II Overview de revisões sistemáticas. *São Paulo Med J*. 2015; 133(3): 206-217.

CAPÍTULO II

*“Acredite em si próprio
e chegará um dia
em que os outros não terão outra escolha
senão acreditar com você”*

Cynthia Kersey

Artigo Original



Sexo Masculino e Hipertensão Arterial São Preditores de Placa à Angiotomografia das Coronárias

Male Gender and Arterial Hypertension are Plaque Predictors at Coronary Computed Tomography Angiography

Joselina Luzia Menezes Oliveira¹, Mario Hiroyuki Hirata³, Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa², Fabíola Santos Gabriel², Thiago Dominguez Crespo Hirata², Irlaneide da Silva Tavares¹, Luiza Dantas Melo¹, Fabiana de Santana Dória¹, Antônio Carlos Sobral Sousa¹, Ibraim Masciarelli Francisco Pinto²

Universidade Federal de Sergipe¹, Aracaju, SE; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia²; Universidade de São Paulo³, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A Doença Arterial Coronariana (DAC) tem como um dos principais fatores de risco a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), além do sexo masculino. As diferenças nas lesões de artérias coronarianas entre hipertensos e normotensos de ambos os sexos pela Angiotomografia Computadorizada Coronariana (ATC) ainda não foram claramente determinadas.

Objetivo: Investigar Escore de Cálcio (EC), extensão da DAC e as características de placas coronarianas à ATC em homens e mulheres com e sem HAS.

Métodos: Estudo transversal prospectivo com 509 pacientes submetidos a ATC para diagnóstico e estratificação de risco de DAC, de novembro de 2011 a dezembro de 2012, no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Foram estratificados segundo o gênero e subdivididos de acordo com a presença (HT+) ou ausência (HT-) de HAS.

Resultados: As mulheres HT+ apresentaram maior idade ($62,3 \pm 10,2$ vs $57,8 \pm 12,8$, $p = 0,01$). Quanto à avaliação de extensão da DAC, os HT+ de ambos os sexos apresentaram DAC significativa, porém a doença multiarterial é mais frequente nos homens HT+. A análise da regressão para DAC significativa mostrou que idade e sexo masculino foram fatores determinantes de doença multiarterial e $EC \geq 100$. Já a análise para os tipos de placas mostrou que a HAS se comportou como fator de risco preditor para placas parcialmente calcificadas ($OR = 3,9$).

Conclusão: Homens hipertensos apresentaram mais frequentemente doença multiarterial. O sexo masculino foi fator determinante de DAC significativa, doença multiarterial, $EC \geq 100$ e placas calcificadas e parcialmente calcificadas. Enquanto a HAS foi preditora de placas parcialmente calcificadas. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(5):409-416)

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana; Hipertensão; Placa Aterosclerótica; Homens.

Abstract

Background: Systemic Arterial Hypertension (SAH) is one of the main risk factors for Coronary Artery Disease (CAD), in addition to male gender. Differences in coronary artery lesions between hypertensive and normotensive individuals of both genders at the Coronary Computed Tomography Angiography (CCTA) have not been clearly determined.

Objective: To Investigate the calcium score (CS), CAD extent and characteristics of coronary plaques at CCTA in men and women with and without SAH.

Methods: Prospective cross-sectional study of 509 patients undergoing CCTA for CAD diagnosis and risk stratification, from November 2011 to December 2012, at Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese. Individuals were stratified according to gender and subdivided according to the presence (HT+) or absence (HT-) of SAH.

Results: HT+ women were older (62.3 ± 10.2 vs 57.8 ± 12.8 , $p = 0.01$). As for the assessment of CAD extent, the HT+ individuals of both genders had significant CAD, although multivessel disease is more frequent in HT+ men. The regression analysis for significant CAD showed that age and male gender were the determinant factors of multivessel disease and $CS \geq 100$. Plaque type analysis showed that SAH was a predictive risk factor for partially calcified plaques ($OR = 3.9$).

Conclusion: Hypertensive men had multivessel disease more often than women. Male gender was a determinant factor of significant CAD, multivessel disease, $CS \geq 100$ and calcified and partially calcified plaques, whereas SAH was predictive of partially calcified plaques. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(5):409-416)

Keywords: Coronary Artery Disease; Hypertension; Plaque, Atherosclerotic; Mens.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Joselina Luzia Menezes Oliveira •

Praca Graccho Cardoso, 76, 402, São José. CEP: 49015-180, Aracaju, SE – Brasil

E-mail: joselinamenezes@gmail.com, joselinasergipe@ig.com.br

Artigo recebido em 21/05/14; revisado em 15/01/15; aceito em 19/01/15.

DOI: 10.5935/abc.20150028

Introdução

A Doença Cardiovascular apresenta importantes implicações para a saúde mundial, e, portanto, demanda muitos investimentos econômicos e tecnológicos dos governos ao redor do mundo. Os esforços conjuntos de diferentes países têm o objetivo de reduzir 25% da mortalidade mundial por DCV até 2025. Na maioria dos programas atuais, uma especial atenção é dada a pacientes com fatores de risco para DAC, particularmente aqueles com Diabetes Melito (DM), dislipidemia e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)^{1,2}.

A HAS é um importante fator de risco para o aparecimento de Eventos Cardíacos Maiores (ECM), e o seu controle é indicado na tentativa de melhorar o prognóstico em médio e longo prazos³. Quanto ao sexo, a prevalência de HAS entre homens e mulheres é semelhante; entretanto, nota-se uma taxa mais elevada nos homens até os 50 anos, invertendo-se a partir da quinta década de vida⁴.

A Angiotomografia Computadorizada Coronariana (ATC) é uma técnica não invasiva que permite o rastreamento da DAC e identificar lesões subclínicas nas artérias coronarianas, melhorando assim o diagnóstico e a estratificação de risco de pacientes com suspeita de DAC ou doença estabelecida⁵⁻⁷, com ou sem HAS. As diferenças nas lesões de artérias coronarianas entre hipertensos e normotensos de ambos os sexos pela ATC ainda não foram claramente determinadas. O estudo objetiva investigar Escore de Cálculo (EC), extensão da doença arterial coronariana e as características de placas coronarianas, à ATC, em pacientes dos gêneros masculino e feminino, com e sem hipertensão arterial.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional e analítico, prospectivo, com 509 pacientes submetidos a ATC para diagnóstico e estratificação de risco de DAC.

Foram excluídos os pacientes com idade abaixo de 30 anos, arritmia maligna, gravidez, insuficiência renal, contraindicação ao uso de betabloqueador ou de contraste iodado, pacientes oncológicos, insuficiência cardíaca descompensada, HAS resistente, cardiomiopatias e valvopatias graves. Os princípios éticos que regem a experimentação humana foram seguidos, e todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado. O trabalho foi autorizado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Foram realizados o EC e a ATC. Analisaram-se os tamanhos das lesões e a caracterização das placas ateroscleróticas. O modelo de 17 segmentos arteriais descritos na classificação da American Heart Association foi utilizado para analisar o tamanho das lesões, e uma segmentação reduzida de 12 segmentos foi utilizada para caracterização da placa⁸.

Foram analisadas as características clínicas, sociodemográficas e antropométricas, hábitos/vícios, comorbidades, presença de sintomas como angina típica e atípica, fatores de risco para DAC, medicamentos e dados laboratoriais.

Hipercolesterolemia foi definida como níveis séricos de colesterol total maiores que 200 mg/dL (após 12 horas de jejum) e hipertrigliceridemia como níveis séricos de triglicérides maiores que 150 mg/dL (após 12 horas de jejum) ou pelo uso de agentes hipolipemiantes (estatinas e/ou fibratos). HAS foi definida quando a medida da pressão arterial em repouso sentado foi $\geq 140 \times 90$ mmHg, ou pelo uso de anti-hipertensivos. DM foi definida como níveis de glicose de jejum acima de 126 mg/dL ou pelo uso de insulina ou hipoglicemiantes orais. Exames laboratoriais foram realizados no Laboratório do Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese. A frequência cardíaca de todos os pacientes foi medida uma hora antes do exame. Se acima de 65 batimentos/min, era administrado aos pacientes 50-100 mg de atenolol oral (atenolol 50 mg/comprimido) ou uso venoso do metoprolol. Em caso de contraindicação ao uso de betabloqueadores, utilizou-se o diltiazem, com dose de ataque de 0,25 mg/Kg, e após 15 minutos dose de manutenção de 0,35 mg/Kg.

ATC: O protocolo do EC foi realizado pela ATC utilizando-se o tomógrafo multidetectores 64 canais Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan MDCT (Aquilion 64) com uso de colimador 64_0,5 mm; detector 9,8 a 11,2; pixel 0,39_0,39 mm; tempo de rotação de 350, 375 ou 400 ms; corrente 400 ou 450 mA e voltagem de 100 ou 120 Kv (dependente do índice de massa corpórea do paciente). Para a detecção da placa, as imagens utilizadas foram reformatadas com curvas multiplanares e de secção transversal. O protocolo incluiu cortes de 0,3 mm de espessura para avaliação do EC. Depois, cortes de 0,5 mm foram obtidos para permitir a avaliação coronariana. A modulação do eletrocardiograma (60%-80% do ciclo cardíaco) foi utilizada de modo a minimizar a exposição à radiação e voltagem de 100 ou 120 kV de acordo com o índice de massa corpórea do paciente. Depois da aquisição, as imagens foram transferidas para uma estação para análise do EC e coronárias.

A análise se iniciou com o cálculo do EC de acordo com o método descrito por Agatston e cols.⁹. A cada 0,3 mm de espessura, o operador procurou por áreas com fator de atenuação ≥ 130 UH (Unidades Hounsfield), consideradas lesões calcificadas se possuísem a área de pelo menos 1 mm². O escore total foi calculado através da soma das lesões. O resultado foi adequado para o gênero, etnia e idade do paciente para classificação em percentis de risco¹⁰. O EC foi estratificado em quatro grupos: escore zero (nenhum), escore 1-99 (leve), escore 100-399 (moderado), escore ≥ 400 (grave). Não se realizou EC em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio e angioplastia percutânea.

Utilizando uma curva de formatação multiplanar, o operador reviu a árvore coronariana baseada em uma análise semiobjetiva computadorizada e descreveu a presença ou ausência de lesão em cada um dos 17 segmentos arteriais descritos na classificação da American Heart Association⁸. As placas foram consideradas hemodinamicamente significantes se produzissem uma redução $\geq 50\%$ da área seccional do lúmen do vaso ou se fossem muito calcificadas e não permitissem uma visualização adequada do lúmen.

Artigo Original

As placas foram divididas de acordo com sua composição: não calcificadas, se fossem homogêneas e tivessem coeficiente de atenuação $< 70\text{UH}$; parcialmente calcificadas, se o coeficiente de atenuação variasse de 71 a 200UH ; e calcificadas, se o coeficiente de atenuação fosse $> 200\text{UH}$ ¹¹. Quando foi impossível reduzir o artefato fluorescente para uma placa calcificada, interpretou-se como uma lesão estenótica significativa. Em caso de múltiplas lesões, o segmento analisado foi aquele com pior estreitamento luminal.

Análise da imagem

O EC das artérias coronárias foi medido para cada placa calcificada utilizando-se um software (Vítrea 2, Vital Imagens, USA). O trabalho de processamento incluindo a segmentação do vaso foi realizado para criar imagens multiplanares e visão de todo o segmento do vaso com o lúmen estreitado. As imagens de secção transversal dos vasos podiam ser obtidas de qualquer ponto de sua extensão movendo-se o cursor do mouse. A avaliação quantitativa da estenose foi baseada na razão entre o lúmen com mínimo de contraste com os lúmens proximais e distais não afetados com a referência normal.

A classificação de estenose coronariana foi realizada da seguinte forma: estenose mínima: diâmetro luminal reduzido menos de 25%; estenose leve: diâmetro luminal reduzido menos de 50%; estenose moderada: diâmetro luminal reduzido a maior ou igual a 50% e menor que 70%; estenose severa: diâmetro luminal reduzido a maior ou igual a 70%. Uma redução significativa do lúmen arterial era considerada moderada ou severa. Pela análise dos 17 segmentos arteriais, as lesões ateroscleróticas das coronárias ainda foram classificadas em dois grupos: estenose significativa ($> 50\%$ de redução do diâmetro) e estenose não significativa ($< 50\%$ de redução do diâmetro).

A análise da configuração das placas foi realizada primariamente na visão transversal, classificando-se de acordo com a composição: placas não calcificadas (placas com atenuação baixa na TC comparada com o lúmen contrastado sem nenhuma calcificação); parcialmente calcificada (elementos calcificados e não calcificados em uma mesma placa); e placas calcificadas (placas com alta atenuação na TC comparada com o lúmen contrastado).

Análise estatística: Realizada com o uso do programa SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, IL). Os resultados foram expressos como média e desvio padrão. Diferenças nas variáveis contínuas entre grupos foram comparadas utilizando-se o test-t não pareado quando a variável apresentava uma distribuição normal, e o de Mann-Whitney, quando isso não acontecia. As variáveis categóricas foram sumarizadas como porcentagens e as comparações entre os grupos foram baseadas no teste qui-quadrado. Significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$. Os modelos de regressão logística foram utilizados para estudar associação entre lesões significativas de coronária, envolvimento de multivasos, $\text{EC} \geq 100$, tipos de placa e fatores de risco para DAC. A análise foi ajustada para idade, gênero, DM, HAS, dislipidemia, sedentarismo, obesidade, tabagismo e história familiar de DAC.

Resultados

Dos 509 pacientes, 369 (72,5%) eram hipertensos (HT+), dos quais 41,7% eram do sexo masculino. Entre os normotensos (HT-) (27,5%), 15,5% eram do sexo masculino. A média de idade dos HT+ foi de $61,2 \pm 10$ anos, enquanto dos HT- foi de $58,9 \pm 12$ anos ($p = 0,051$) (Tabela 1).

Após a classificação por gênero, na qual dos 509 pacientes 291 (57,2%) eram do sexo masculino, novos subgrupos com e sem HAS foram definidos. A média de idade foi maior entre as hipertensas. Quanto às medidas antropométricas, os hipertensos apresentaram maior índice de massa corpórea e circunferência abdominal, em ambos os sexos. A dislipidemia foi mais frequente nos hipertensos em ambos os sexos, enquanto os triglicerídeos foram maiores nos homens hipertensos e o HDL, mais elevado nos normotensos. A presença de DM na amostra é de 24,5%, sendo mais frequente nos hipertensos do sexo masculino, assim como a história familiar de DAC. Os homens hipertensos são mais sedentários, enquanto os atletas de ambos os sexos são mais normotensos. As mulheres tabagistas são mais hipertensas.

Quanto aos sintomas, não houve diferenças entre precordialgia típica, atípica e dispneia entre os grupos. Contudo, os assintomáticos foram mais frequentes entre os normotensos de ambos os sexos. O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) prévio foi mais frequente entre os hipertensos de ambos os sexos, assim como o uso de medicamentos. Porém, não houve diferença entre os grupos quanto a angioplastia percutânea prévia, porém a revascularização do miocárdio foi mais frequente nos homens hipertensos (Tabelas 1 e 2).

O EC foi estudado em 386 pacientes sem DAC prévia. O EC moderado (≥ 100 e ≤ 399) e o grave (≥ 400) não apresentaram diferenças entre os HT+ e HT-, mesmo quando estratificados pelo gênero. A frequência de EC leve (≥ 1 e ≤ 99) foi maior no grupo HT+ em ambos os sexos, porém sem significância estatística. Entretanto, observou-se que os normotensos do sexo masculino apresentaram mais frequentemente EC = 0 (Tabela 3).

As ATC foram normais em 26% dos pacientes hipertensos versus 45% dos indivíduos normotensos. Os percentis calculados no EC foram mais elevados, assim como a presença de lesões significativas são mais frequentes nos hipertensos, em ambos os sexos. A presença de lesões triarteriais e o número de segmentos com placas ateroscleróticas apresentaram frequência maior nos homens hipertensos (Tabela 4).

Quanto à regressão logística multivariada, os fatores associados à lesão significativa foram dislipidemia, sexo masculino e idade. Em relação ao envolvimento da doença em dois vasos, os fatores foram dislipidemia, sexo masculino e idade. Por outro lado, o envolvimento de multivasos (três vasos) associou-se a dislipidemia, sexo masculino e idade. Os homens hipertensos apresentaram uma maior chance ($\text{OR} = 2,3$) para lesões em três vasos, porém sem significância estatística. A extensão da DAC esteve associada, independentemente, a dislipidemia ($\text{OR} = 6,01$), sexo masculino ($\text{OR} = 2,73$) e idade ($\text{OR} = 1,03$). EC elevado associou-se ao gênero masculino e a idade (Tabela 5).

Artigo Original

Tabela 1 – Comparação das características clínicas e bioquímicas de acordo com HAS

Características	Grupo HT+	Grupo HT-
	n = 369 (72,5%)	n = 140 (27,5%)
Sexo masculino	212 (41,7%)	79 (15,5%)
Idade	61,2 ± 10,3	58,9 ± 12,6
Índice de massa corporal (kg/m ²)	28,3 ± 4,7	26,0 ± 3,7
Circunferência abdominal (cm)	97,6 ± 10,7	90,6 ± 11,4
Glicemia (mg/dL)	112,1 ± 64,1	94,8 ± 19,9
Colesterol total (mg/dL)	175,4 ± 48,3	181,4 ± 51,8
HDLc (mg/dL)	48,3 ± 13,2	55,8 ± 24,9
LDLc (mg/dL)	100,8 ± 35,6	107,2 ± 43,6
Triglicerídeos (mg/dL)	154,7 ± 168,2	111,5 ± 63,9
Creatinina sérica (mg/dL)	1,30 ± 6,2	1,0 ± 0,70
DM	105 (21,3%)	16 (3,2%)
Dislipidemia	255 (51,8%)	60 (1,2%)
História familiar de DAC	200 (42,6%)	64 (13,6%)
Sedentarismo	256 (55,5%)	86 (18,7%)
IAM prévio	68 (14,3%)	11 (2,4%)
Angioplastia e <i>stent</i>	28 (5,5%)	6 (1,2%)
Revascularização	60 (11,8%)	12 (2,4%)

HDLc: colesterol lipoproteína de alta densidade; LDLc: colesterol lipoproteína de baixa densidade; DM: diabetes melito; DAC: doença arterial coronária; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Tabela 2 – Comparação das características clínicas e bioquímicas de acordo com HAS e sexo

Características	Homens n = 291 (57,2%)		p	HT- n = 61 (12%)	HT+ n = 157 (30,8%)
	HT- n = 79 (15,5%)	HT+ n = 212 (41,7%)			
Idade	59,7 ± 12,5	60,4 ± 10,4	0,64	57,8 ± 12,8	62,3 ± 10,2
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	26,3 ± 3,8	27,8 ± 4,1	0,01	25,7 ± 3,78	29,1 ± 5,41
Circunferência abdominal (cm)	94,6 ± 10,9	98,9 ± 10,2	0,05	85,04 ± 9,18	96 ± 11,4
Glicemia (mg/dL)	98,6 ± 22,4	114,8 ± 77	0,17	89,0 ± 10,89	108,2 ± 38,54
Colesterol total (mg/dL)	172,1 ± 43	170,5 ± 51,1	0,85	196,2 ± 61,2	182,5 ± 43,2
HDLc (mg/dL)	54,4 ± 29,8	44,2 ± 10,4	0,01	58,1 ± 14,5	54,2 ± 14,5
LDLc (mg/dL)	102,4 ± 34	99,5 ± 37	0,65	114,7 ± 55,5	102,6 ± 33,7
Triglicerídeos (mg/dL)	110,9 ± 62,9	15,5 ± 115,3	< 0,01	112,6 ± 66,9	125,7 ± 56,9
Creatinina sérica (mg/dL)	1,0 ± 0,2	1,7 ± 8,3	0,56	0,98 ± 1,1	0,81 ± 0,2
DM	7 (9 %)	65 (31,0%)	< 0,01	9 (15%)	40 (26,3%)
Dislipidemia	32 (41%)	151 (75,5%)	< 0,01	28 (46,7%)	104 (67,5%)
História familiar de DAC	35 (45,5%)	144 (62,6%)	0,01	29 (49,2%)	86 (57%)
Sedentarismo	41 (53,9%)	138 (75%)	< 0,01	45 (78,9%)	118 (81,9%)
IAM prévio	8 (11%)	47 (25,4%)	0,01	3 (5,2%)	21 (15%)
Angioplastia e <i>stent</i>	3 (3,8%)	19 (9%)	0,14	3 (4,9%)	9 (5,7%)
Revascularização	8 (10,1%)	41 (19,3%)	0,06	4 (6,6%)	19 (12,1%)

HDLc: colesterol lipoproteína de alta densidade; LDLc: colesterol lipoproteína de baixa densidade; DM: diabetes melito; DAC: doença arterial coronária; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Artigo Original

Tabela 3 – Comparação do EC de acordo com HAS e sexo

EC	Homens n = 209 (54,15%)		p	HT- n = 54 (13,98%)	HT+ n = 123 (31,89%)
	HT- n = 67 (17,35%)	HT+ n = 142 (36,78%)			
Nenhum	31 (43,6%)	43 (30,3%)	0,02	32 (59,3%)	56 (45,5%)
Leve	17 (25,4%)	50 (35,2%)	0,16	14 (25,9%)	43 (35%)
Moderado	9 (13,4%)	24 (16,9%)	0,52	6 (11,1%)	14 (11,4%)
Severo	10 (14,9%)	25 (17,6%)	0,63	2 (3,7%)	10 (8,1%)

EC: escore de cálcio.

Tabela 4 – Comparação dos Achados da ATC de acordo com HAS e sexo

Achados	Homens n = 291 (57,2%)		p	HT- n = 61 (12%)	HT+ n = 157 (30,8%)
	HT- n = 79 (15,5%)	HT+ n = 212 (41,7%)			
Exame normal	29 (36,7%)	35 (83,5%)	< 0,01	34 (55,7%)	61 (38,9%)
Percentis	33,3 ± 35,8	47,6 ± 37,6	0,01	26,8 ± 37,6	41,7 ± 40,36
DAC significativa	26 (32,9%)	107 (50,5%)	0,01	9 (14,8%)	45% (28,7%)
Multivasos (3 vasos)	6 (7,6%)	46 (21,7%)	< 0,01	1 (1,6%)	11 (7%)
Número de segmentos normais	13,0 ± 2,0	11,4 ± 2,9	< 0,0001	13,0 ± 1,9	12,9 ± 2,5
Número de segmentos ateroscleróticos	2,3 ± 1,7	3,7 ± 2,7	< 0,0001	1,95 ± 1,52	2,24 ± 1,83

DAC: doença arterial coronária.

Tabela 5 – Regressão logística multivariada* para variáveis associadas com lesões arteriais coronarianas

Variável	Estenose significativa		Envolvimento de multivasos (2 vasos)		Envolvimento de multivasos (3 vasos)	p	Odds Ratio
	Odds Ratio	p	Odds Ratio	p			
Idade	1,052 (1,027-1,076)	< 0,001	1,039 (1,012-1,066)	0,004	1,048 (1,014-1,084)	0,004	1,087 (1,56-1,118)
Sexo masculino	2,883 (1,763-4,714)	< 0,001	2,732 (1,583-4,715)	< 0,001	4,270 (2,011-9,069)	< 0,001	2,840 (1,612-5,002)
Dislipidemia	2,829 (1,661-4,816)	< 0,001	6,017 (2,882-12,562)	< 0,001	5,822 (1,994-16,997)	< 0,001	1,635 (0,929-2,878)
Obesidade	1,996 (1,149-3,468)	0,014	-	-	-	-	-
HT+	-	-	-	-	2,317 (0,963-5,577)	0,061	-

(*) Ajustado para idade, sexo, HAS, DM, dislipidemia, obesidade, história familiar de DAC, atividade física e tabagismo; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; DAC: doença arterial coronariana.

A presença de placa calcificada esteve associada de maneira independente ao DM (OR = 2,33), à dislipidemia (OR = 2,05), ao sexo masculino (OR = 2,01) e à idade (OR = 1,08). Para a placa não calcificada, a idade foi o único fator associado (OR = 1,05). O sexo masculino e a dislipidemia

apresentaram uma maior chance, porém sem significância estatística. A HAS foi fator de risco preditor para presença de placas parcialmente calcificadas (OR = 3,9), assim como o sexo masculino (OR = 1,72) e a idade (OR = 1,08) (Tabela 6). A figura 1 mostra a composição das placas à ATC.

Discussão

Neste estudo, a extensão da DAC foi avaliada pelo EC elevado, pela presença de lesão significativa e envolvimento multiarterial. Os principais fatores de risco preditores de DAC foram dislipidemia e sexo masculino. No entanto, a HAS associou-se à presença de placa parcialmente calcificada ($OR = 3,9$). Ressalta-se a ausência de diferença entre os grupos em todos os graus do EC, excetuando-se a importante contribuição do EC zero, mais frequente nos homens normotensos.

Foi observada associação entre placa parcialmente calcificada e HAS, sexo masculino e idade, e, além disso, a placa calcificada esteve associada à presença de DM, de dislipidemia, ao sexo masculino e à idade. Rivera e cols.¹², em análise multivariada, demonstraram que a HAS foi preditora de qualquer tipo de placa em indivíduos assintomáticos, e em relação à placa parcialmente calcificada, obteve resultados semelhantes a este trabalho, no qual HAS ($OR = 2,33$; 95% IC = 1,10 - 4,95) e sexo masculino ($OR = 5,54$; 95% IC = 1,84-16,68) foram preditores desse tipo de placa. No entanto, a população do estudo se diferenciou da amostra por exclusão de DAC prévia.

Em estudo que analisou o tipo de placa à ATC entre grupo com e sem Síndrome Metabólica (SM)¹³ foi possível observar que, entre os tipos de placa, a maior frequência de placa parcialmente calcificada foi nos portadores de SM. Idade mais avançada e sexo masculino estiveram associados tanto com a presença de placa calcificada como não calcificada. E pela análise ajustada, a SM esteve associada à placa parcialmente calcificada, assim como sexo masculino e idade avançada, dados concordantes com a presente pesquisa.

Em pesquisa realizada em 2008 com uma população sem DAC prévia pela ATC¹⁴, houve semelhanças nos resultados em comparação com este estudo, já que a placa parcialmente calcificada foi relacionada a HAS e idade. Além disso, na análise multivariada, a maior associação da placa parcialmente calcificada foi também com a HAS, seguido do sexo masculino e idade.

Neste trabalho, a placa calcificada associou-se a DM, dislipidemia e sexo masculino com razão de chance

semelhante. Estudos mostram que a calcificação de artérias coronarianas é associada com risco cardiovascular aumentado. A maioria das lesões estenóticas significativas é calcificada, e 90% dos pacientes com DAC apresentam calcificação^{15,16}. Infere-se que esses fatores de risco como DM, dislipidemia e sexo masculino são importantes para presença de DAC e aumento do risco cardiovascular.

Na literatura clássica a HAS é demonstrada como importante fator de risco cardiovascular. Há, no entanto, recentes estudos que mostraram essa associação de HAS e DAC, porém com impacto questionável na clínica. Em estudo de seguimento¹⁷, mostrou-se que não havia diferença significativa na taxa de ECM entre normotensos e hipertensos, apesar de pacientes hipertensos submetidos a ATC tivessem maior prevalência de DAC obstrutiva e maior número de lesões ateroscleróticas extensas. Sugeriu assim que pacientes sem DAC obstrutiva têm um excelente prognóstico, independentemente da presença de HAS.

No estudo, o sexo masculino esteve associado à presença de placas calcificadas e parcialmente calcificadas, além de extensão da DAC, demonstrada pelo EC elevado e presença de lesões triarteriais, e o número de segmentos com placas ateroscleróticas com frequência maior no grupo HT+ do sexo masculino. No Brasil, a DAC é a maior causa de morte em ambos os sexos, em todas as regiões do país¹⁸, e a primeira causa de morbimortalidade em pacientes hipertensos¹⁹. A diferença entre as taxas de mortalidade por DAC entre homens e mulheres no Brasil é uma das menores em todo o mundo, tanto em decorrência de altas taxas de morte entre as mulheres como de um declínio mais acentuado nas taxas de mortalidade e fatores de risco entre os homens¹⁸.

Por volta dos 40 anos de idade a mulher apresenta menor risco de desenvolver DAC em relação aos homens. O sexo masculino apresenta 49% de chance, e o sexo feminino, 32%. Nos homens, o primeiro evento ocorre em torno dos 65 anos de idade; enquanto nas mulheres o primeiro evento geralmente ocorre cinco a dez anos depois. Entretanto, esse aumento se processa de forma distinta para ambos os sexos, apresentando no sexo feminino um aumento notável nas idades mais avançadas, diminuindo a diferença de incidência entre os sexos²⁰. Esses dados corroboram os da presente pesquisa, já que a idade média da amostra não apresentava idade avançada; entre os hipertensos foi de $61,2 \pm 10,3$ e

Tabela 6 – Regressão logística* para variáveis associadas com os tipos de placas

Variável	Placa Calcificada		Placa não Calcificada		Odds Ratio
	Odds Ratio	p	Odds Ratio	p	
Idade	1,091 (1,059-1,125)	0,001	1,058 (1,023-1,095)	0,001	1,085 (1,047-1,125)
Sexo masculino	2,015 (1,146-3,544)	0,015	1,951 (0,963-3,952)	0,064	1,712 (1,03-2,84)
Dislipidemia	2,058 (1,159-3,655)	0,014	1,881 (0,904-3,914)	0,091	-
DM	2,332 (1,194-4,557)	0,013	-	-	-
HT+	-	-	-	-	3,979 (1,486-10,654)

(*) Ajustado para idade, sexo, HAS, DM, dislipidemia, obesidade, história familiar de DAC, atividade física e tabagismo; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellito; DAC: doença arterial coronariana.

Artigo Original

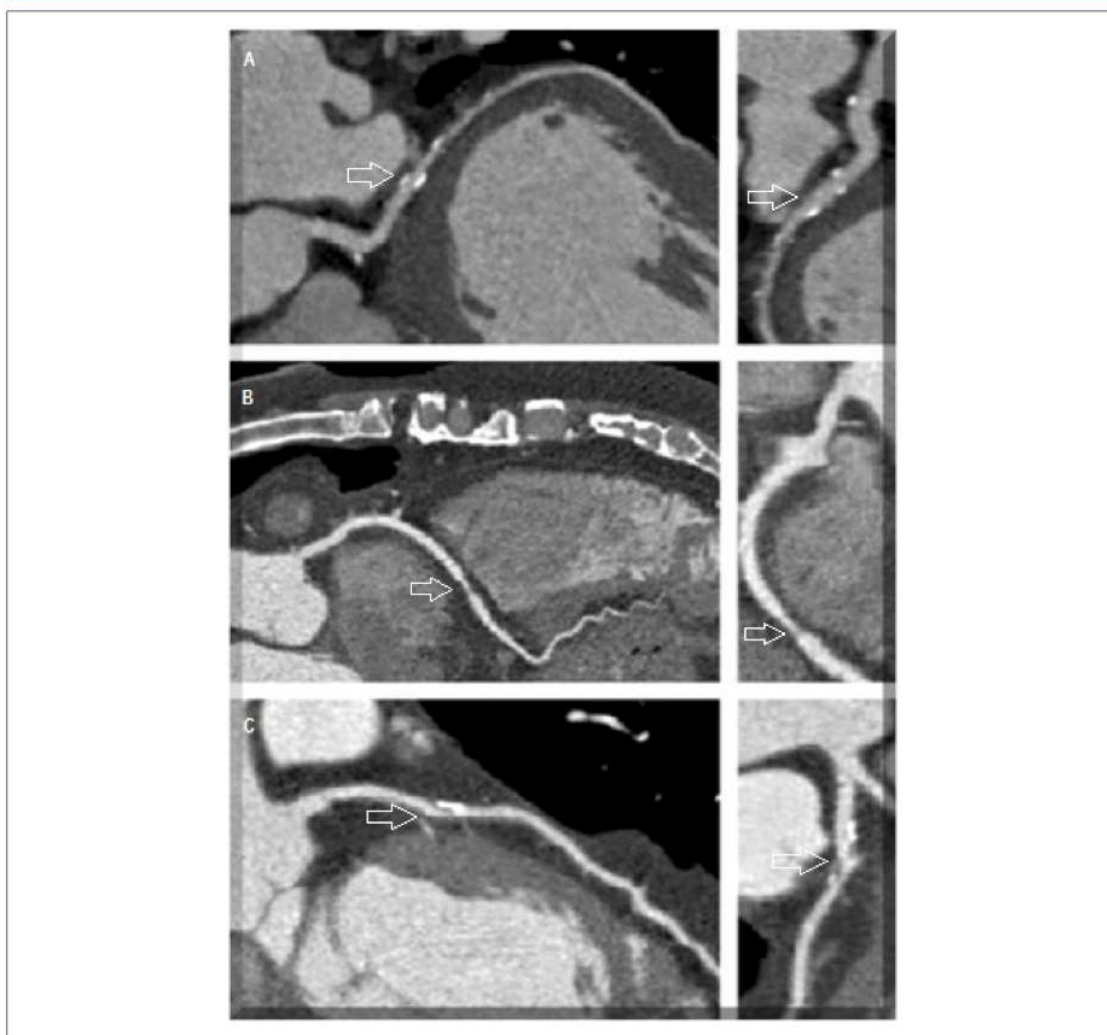


Figura 1 – Angiotomografia de coronárias. (A) Placa calcificada; (B) Placa não calcificada; (C) Placa parcialmente calcificada.

entre os normotensos, de $58,9 \pm 12,6$ anos, apresentando os homens nessa faixa etária maior frequência de DAC. Essa evidenciada por associação com extensão da DAC avaliada pela presença de lesão significativa, envolvimento multivasos e EC elevado, e com placas calcificadas e parcialmente calcificadas.

Em estudo multicêntrico¹⁹, a análise de dados de 8.737 pacientes com DAC suspeita ou conhecida, acompanhados em uma média de 25 meses para a ocorrência de mortalidade geral ou infarto miocárdico não fatal, no subgrupo das mulheres com DAC conhecida e teste positivo para isquemia miocárdica, a taxa de eventos foi maior em mulheres ($p = 0,01$) e nenhuma diferença de gênero foi observada em pacientes com teste negativo para isquemia

induzida ($p = 0,3$). No grupo de não isquêmicos, a taxa de evento anual foi pior em homens que em mulheres com idades menor que 65 anos ($p < ,0001$) e maior que 65 anos ($p = ,04$). Podemos inferir que os dados referentes ao trabalho são semelhantes a este por mostrarem o sexo masculino como preditor de eventos cardíacos maiores e morte, já que nesta pesquisa está associado à extensão de DAC. No entanto, esses dados suscitam a realização de uma coorte da nossa população para avaliação dos desfechos cardíacos para mais adequada comparação.

Limitações

Esse estudo apresenta baixa validade externa devido a pouca disponibilidade do método angiotomografia coronariana na

Artigo Original

maioria dos hospitais do SUS no país. Além disso, os achados da ATC não foram comparados com outros métodos como ultrassonografia coronariana para validação²¹.

Conclusão

Homens hipertensos têm mais frequentemente doença multiarterial. O sexo masculino foi fator determinante de DAC significativa, doença multiarterial, escore de cálcio elevado e placas calcificadas e parcialmente calcificadas. Enquanto a HAS foi preditora da presença de placas parcialmente calcificadas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira JLM, Hirata MH, Tavares IS, Pinto IMF. Obtenção de dados: Oliveira JLM, Gabriel FS, Hirata TDC, Tavares IS, Melo LD, Dória FS. Análise e interpretação dos dados: Oliveira JLM, Gabriel FS, Tavares IS,

Melo LD, Dória FS. Análise estatística: Oliveira JLM, Sousa ACS, Pinto IMF. Obtenção de financiamento: Oliveira JLM, Hirata MH, Pinto IMF. Redação do manuscrito: Oliveira JLM, Hirata MH, Tavares IS, Pinto IMF. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira JLM, Hirata MH, Sousa AGMR, Tavares IS, Sousa ACS, Pinto IMF.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Pós-Doutorado de Joselina Luzia Menezes Oliveira pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Referências

- World Health Organization. (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva; 2011.
- Howitt P, Darzi A, Yang CZ, Ashrafian H, Atun R, Barlow J et al. Technologies for global health. *Lancet*. 2012; 380(9840):507-35.
- Gao D, Guo Y, Ning W, Niu X, Yang J. Computed tomography for detecting coronary artery plaques: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011; 219(2):603-9.
- Lopes NH, Paulitsch FS, Pereira AC, Gois AF, Gagliardi A, Garzillo CL, et al. Impact of metabolic syndrome on the outcome of patients with stable coronary artery disease: 2-year follow-up of the MASS II study. *Coron Artery Dis*. 2008;19(6):383-8.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de ressonância e tomografia cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2005;87(supl.3):1-12.
- Pugliese F, Mollet NR, Runza G, van Mieghem C, Meijboom WB, Malagutti P, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol*. 2006;16(3):575-82.
- Cademartiri F, La Grutta L, Palumbo AA, Maffei E, Runza G, Bartolotta TV, et al. Coronary plaque imaging with multidetector computed tomography: technique and clinical applications. *Eur Radiol*. 2006;16(Suppl 7):M44-53.
- Austen WC, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.
- Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, et al. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-gender-race percentiles—The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):345-52.
- Enrico B, Suranyi P, Thilo C, Bonomo L, Costello P, Schoepf UJ. Coronary artery plaque formation at coronary CT angiography: morphological analysis and relationship to hemodynamics. *Eur Radiol*. 2009;19(4):837-44.
- Rivera JJ, Nasir K, Cox PR, Cho EK, Yoon Y, Cho I, et al. Association of traditional cardiovascular risk factors with coronary plaque sub-types assessed by 64-slice computed tomography angiography in a large cohort of asymptomatic subjects. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):451-7.
- Lim S, Shin H, Lee Y, Yoon JW, Kang SM, Choi SH. Effect of metabolic syndrome on coronary artery stenosis and plaque characteristics as assessed with 64-detector row cardiac CT. *Radiology*. 2011;261(2):437-45.
- Bamberg F, Dannemann N, Shapiro MD, Seneviratne SK, Ferencik M, Butler J, et al. Association between cardiovascular risk profiles and the presence and extent of different types of coronary atherosclerotic plaque as detected by multidetector computed tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):568-74.
- Arad Y, Spadaro L, Goodman K, Lledo-Perez A, Sherman S, Lerner G, et al. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. *Circulation*. 1996;93(11):1951-3.
- Budoff MJ, Young R, Lopez VA, Kronmal RA, Nasir K, Blumenthal RS, et al. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(12):1231-9.
- adamitzky M, Meyer T, Hein F, Bischoff B, Byrne RA, Martinoff S et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in patients with arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012; 28(3):641-50.
- astanho VS, Oliveira LS, Pinheiro HP, Oliveira HC, Faria EC. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population. *BMC Public Health*. 2001;1:3.
- Cortigiani I, Sicari R, Bigli R, Landi P, Bovenzi F, Picano E. Impact of gender on risk stratification by stress echocardiography. *Am J Med*. 122(3):301-9.
- Vitale C, Gebara O, Fini M, Wajngarten M, Aldrighi JM, Silvestre A, et al. Different effect of hormone replacement therapy, DHEAS, and tibolone on endothelial function in post-menopausal women with increased cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(Suppl 1):239A.
- Voros S, Rinehart S, Qian Z, Joshi P, Vazquez G, Fischer C, et al. Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(5):537-48.

CAPÍTULO III

*“O otimista é um tolo.
O pessimista, um chato.
Bom mesmo
é ser um realista esperançoso”*

Ariano Suassuna

Artigo Original



Ecoestresse Físico: Predição de Mortalidade e Eventos Cardíacos em Pacientes com Ergometria Isquêmica

Physical Stress Echocardiography: Prediction of Mortality and Cardiac Events in Patients with Exercise Test showing Ischemia

Ana Carla Pereira de Araujo¹, Bruno F. de Oliveira Santos¹, Flavia Ricci Calasans¹, Ibraim M. Francisco Pinto², Daniel Pio de Oliveira², Luiza Dantas Melo¹, Stephanie Macedo Andrade¹, Irlaneide da Silva Tavares¹, Antonio Carlos Sobral Sousa^{1,3}, Joselina Luzia Menezes Oliveira^{1, 2, 3}

Universidade Federal de Sergipe (UFS)¹, Aracaju, SE; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia², São Paulo, SP; Hospital São Lucas³, Aracaju, SE - Brasil

Resumo

Fundamento: Estudos têm demonstrado a acurácia diagnóstica e o valor prognóstico da ecocardiografia com estresse físico na doença arterial coronária, mas a predição de mortalidade e de eventos cardíacos maiores, em pacientes com teste ergométrico positivo para isquemia miocárdica, é limitada.

Objetivo: Avaliar a predição de mortalidade e de eventos cardíacos maiores pela ecocardiografia com estresse físico em pacientes com teste ergométrico positivo para isquemia miocárdica.

Métodos: Trata-se de uma coorte retrospectiva em que foram estudados 866 pacientes consecutivos, com teste ergométrico positivo para isquemia miocárdica, submetidos à ecocardiografia com estresse físico. Os pacientes foram divididos em dois grupos: ecocardiografia com estresse físico negativa (G1) ou positiva (G2) para isquemia miocárdica. Os desfechos avaliados foram mortalidade por qualquer causa e eventos cardíacos maiores, definidos como óbito cardíaco e infarto agudo do miocárdio não fatal.

Resultados: O G2 constituiu-se de 205 (23,7%) pacientes. Durante o seguimento médio de $85,6 \pm 15,0$ meses, ocorreram 26 óbitos, sendo seis por causa cardíaca, e 25 casos de infarto agudo do miocárdio não fatais. Os preditores independentes de mortalidade foram idade, diabetes melito e a ecocardiografia com estresse físico + (hazard ratio: 2,69; intervalo de confiança de 95%: 1,20 - 6,01; $p = 0,016$), com os seguintes eventos cardíacos maiores: idade, doença arterial coronária prévia, ecocardiografia com estresse físico + (hazard ratio: 2,75; intervalo de confiança de 95%: 1,15 - 6,53; $p = 0,022$) e ausência do incremento de 10% na fração de ejeção. A mortalidade por qualquer causa e os eventos cardíacos maiores foram significativamente superiores no G2 ($p < 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente).

Conclusão: A ecocardiografia com estresse físico oferece informações prognósticas adicionais em pacientes com teste ergométrico positivo para isquemia miocárdica. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(5):418-425)

Palavras-chave: Ecocardiografia sob Estresse/mortalidade; Teste de Esforço; Esforço Físico; Doença da Artéria Coronariana; Isquemia Miocárdica.

Abstract

Background: Studies have demonstrated the diagnostic accuracy and prognostic value of physical stress echocardiography in coronary artery disease. However, the prediction of mortality and major cardiac events in patients with exercise test positive for myocardial ischemia is limited.

Objective: To evaluate the effectiveness of physical stress echocardiography in the prediction of mortality and major cardiac events in patients with exercise test positive for myocardial ischemia.

Methods: This is a retrospective cohort in which 866 consecutive patients with exercise test positive for myocardial ischemia, and who underwent physical stress echocardiography were studied. Patients were divided into two groups: with physical stress echocardiography negative (G1) or positive (G2) for myocardial ischemia. The endpoints analyzed were all-cause mortality and major cardiac events, defined as cardiac death and non-fatal acute myocardial infarction.

Results: G2 comprised 205 patients (23.7%). During the mean 85.6 ± 15.0 -month follow-up, there were 26 deaths, of which six were cardiac deaths, and 25 non-fatal myocardial infarction cases. The independent predictors of mortality were: age, diabetes mellitus, and positive physical stress echocardiography (hazard ratio: 2.69; 95% confidence interval: 1.20 – 6.01; $p = 0.016$). The independent predictors of major cardiac events were: age, previous coronary artery disease, positive physical stress echocardiography (hazard ratio: 2.75; 95% confidence interval: 1.15 – 6.53; $p = 0.022$) and absence of a 10% increase in ejection fraction. All-cause mortality and the incidence of major cardiac events were significantly higher in G2 ($p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively).

Conclusion: Physical stress echocardiography provides additional prognostic information in patients with exercise test positive for myocardial ischemia. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(5):418-425)

Keywords: Echocardiography, Stress/mortality; Exercise Test; Physical Exertion; Coronary Artery Disease; Myocardial Ischemia.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Irlaneide da Silva Tavares •

R-15, Nº 08, Residencial Parque dos Coqueiros, Inácio Barbosa. CEP 49040-293, Aracaju, SE – Brasil

E-mail: irlaneide@cardiol.br

Artigo recebido em 03/11/2013; revisado em 25/03/14; aceito em 02/06/14.

DOI: 10.5935/abc.20140144

Introdução

A Doença Arterial Coronária (DAC) é a causa mais comum de morbimortalidade nos países ocidentais¹. No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por mais de 30% das mortes². A disponibilidade de novas opções terapêuticas efetivas torna mandatória a identificação de pacientes com risco aumentado de eventos cardiovasculares³. Embora a angiografia coronária permaneça como padrão-ouro para o diagnóstico de DAC⁴, as técnicas não invasivas têm papel importante no diagnóstico e na indicação de procedimento invasivo.

A isquemia miocárdica e o infarto ocorrem como resultados de alterações sequenciais conhecidas como "cascata isquêmica". Anormalidades na perfusão são seguidas por alterações metabólicas, disfunção diastólica do Ventrículo Esquerdo (VE), déficit contrátil regional, alterações eletrocardiográficas e dor precordial⁵. A cascata isquêmica pode ser entendida como um espectro ao longo do qual diferentes marcadores de isquemia do miocárdio podem apresentar sensibilidade diferente^{6,7}.

O Teste Ergométrico (TE) é o exame não invasivo recomendado inicialmente para o diagnóstico e a estratificação de risco de pacientes com suspeita de DAC⁸⁻¹⁰. No entanto, o uso do TE é limitado em várias situações, como na presença de Bloqueio do Ramo Esquerdo (BRE) ou de alterações do segmento ST no Eletrocardiograma (ECG) de repouso¹⁰, apontando para a necessidade de associação com métodos de imagem, visando melhorar a acurácia diagnóstica¹¹.

A Ecocardiografia com Estresse Físico (EEF) tem alta sensibilidade e especificidade, com melhor precisão na detecção de DAC do que o ECG, o TE e o ecocardiograma de repouso^{12,13}. As Alterações da Motilidade da Parede (AMP) do VE, detectadas pela EEF, aparecem mais precocemente do que a angina ou alterações do segmento ST¹⁴. Além disso, a EEF também apresenta valor adicional na localização e na quantificação de isquemia miocárdica e na predição de eventos adversos em pacientes portadores de DAC estabelecida¹⁵.

O objetivo desse estudo foi avaliar a predição de mortalidade e Eventos Cardíacos Maiores (ECM) pela EEF em pacientes com TE isquêmico.

Métodos

Pacientes

Foram incluídos 866 pacientes consecutivos encaminhados para a EEF, no Serviço de Ecocardiografia do Hospital São Lucas, em Aracaju (SE), após seus respectivos médicos assistentes detectarem sinais eletrocardiográficos de isquemia miocárdica ao TE, entre janeiro de 2001 e junho de 2010. Os critérios de exclusão foram: TE negativo para isquemia miocárdica, presença de BRE, não confirmação de isquemia no TE (repetido como protocolo da EEF), recusa em participar do estudo e incapacidade de estabelecer contato telefônico durante o período de acompanhamento.

O protocolo consistiu em avaliação clínica completa com investigação de sintomas anteriores, como dor no peito ou

dispneia, assim como fatores de risco para DAC, seguida de um ECG e uma ecocardiografia de repouso. Logo após, realizou-se o esforço físico em esteira rolante e procedeu-se novamente à aquisição das imagens ecocardiográficas. Os dados clínicos e demográficos, bem como os resultados dos testes de estresse, foram registrados na base de dados. Os indivíduos foram divididos em dois grupos, de acordo com a ausência (G1) e a presença (G2) de isquemia do miocárdio à EEF.

Teste ergométrico

Os pacientes foram examinados em período pós-prandial de refeição leve e mantiveram-se afastados de qualquer atividade física excessiva no dia em que o exame foi realizado. A investigação foi conduzida com o indivíduo em respiração espontânea em ar atmosférico, em sala com temperatura constante (20 a 24°C). O protocolo de Bruce foi utilizado para a realização do TE. Durante o teste, os indivíduos foram monitorizados continuamente mediante o ECG de três derivações, sendo encorajados a alcançar seu pico máximo de esforço físico. O TE foi considerado positivo para isquemia miocárdica quando se constatava supradesnivelamento do segmento ST ou infradesnivelamento horizontal ou descendente ≥ 1 mm por pelo menos 60 a 80 ms do ponto J10.

Ecocardiografia com estresse físico

O ecocardiograma foi realizado com equipamento Packard/Phillips Hewlett SONOS 5500, em conformidade com os aspectos técnicos descritos por Schiller e cols.¹⁶. Imagens ecocardiográficas bidimensionais foram obtidas com o paciente em decúbito lateral esquerdo, nas janelas acústicas paraesternal e apical, em repouso e imediatamente após o exercício, com registro eletrocardiográfico simultâneo, gravado em videocassete ou vídeo digital, avaliado por ecocardiografista experiente (nível III), como recomendado pela American Society of Echocardiography¹⁷ e, em caso de dúvida, foi analisado por um segundo avaliador, de igual experiência.

A movimentação da parede foi pontuada de 1 a 4 (1 se normal, 2 se hipocinesia, 3 se acinesia e 4 se discinesia), de acordo com um modelo de 16 segmentos. O Índice de Movimentação da Parede (IEMP) foi determinado em repouso e no pico do esforço como a soma das pontuações segmentares, dividida pelo número de segmentos visualizados. A função sistólica ventricular esquerda foi quantificada com base no IEMP, como: 1 se normal, 1,1 a 1,6 se disfunção ventricular discreta, 1,61 a 2 se disfunção ventricular moderada e > 2 se disfunção ventricular grave¹⁶. A diferença entre IEMP no esforço e em repouso foi chamada de Δ IEMP, sendo considerada normal quando igual a zero e anormal quando diferente de zero. Qualquer resultado em que houvesse o desenvolvimento de novas anormalidades de motilidade induzidas por esforço ou agravamento do déficit contrátil preexistente, ou seja, a cada Δ IEMP diferente zero, foi considerada isquemia miocárdica à EEF, e a ausência de isquemia miocárdica foi definida como a ausência dos critérios acima referidos, isto é, Δ IEMP igual a zero.

Artigo Original

Acompanhamento e eventos finais

O acompanhamento do paciente foi realizado por meio de entrevistas por telefone, contato com o médico assistente, ou revisão de prontuários. Óbitos por todas as causas e ECM foram considerados como eventos finais do estudo, sendo os ECM definidos como morte cardíaca e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) não fatal.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas em percentagens e comparadas entre os grupos pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher. As variáveis contínuas foram reportadas como média e Desvio Padrão (DP), e as diferenças entre os grupos foram realizadas pelo teste t de Student ou de Mann-Whitney, conforme apropriado. As curvas de eventos cumulativos foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log-rank. Para avaliar os fatores de risco para ECM e morte, foi utilizada a regressão de Cox, considerando análise univariada e multivariada. As variáveis incluídas no modelo multivariado foram todas aquelas com $p < 0,1$ na análise univariada. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. As análises estatísticas foram processadas utilizando o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 17.0 (Chicago, IL).

Os princípios éticos que regem a experimentação humana foram obedecidos, e os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Informado. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE 1818.0.000.107-06).

Resultados

Características clínicas da população estudada

A população foi composta por 866 pacientes com alterações do segmento ST durante o TE e submetidos à EEf. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo 661 (76,3%) sem isquemia ao EEf ($\Delta IEMP = 0$) e pertencentes ao G1, e 205 (23,7%) com isquemia ($\Delta IEMP \neq 0$) pertencentes ao G2. O G1 teve idade média de $55,97 \pm 11$ anos e 298 (45,1%) homens, e o G2 de $58,96 \pm 9,83$ anos e 87 (42,4%) homens. O G2 apresentou, significativamente, maiores IMC ($p = 0,002$), idade ($p < 0,001$) e presença de dor torácica suspeita ($p < 0,001$) em relação ao G1; a dor não suspeita esteve mais presente no G1 ($p = 0,004$). Além disso, houve significativamente mais pacientes com hipertensão arterial ($p = 0,004$), diabetes melito ($p = 0,001$), dislipidemia ($p = 0,01$) e história familiar de DAC ($p = 0,008$) no G2. Não foram observadas outras diferenças significativas nas características clínicas dos pacientes nos grupos (Tabela 1).

De cada quatro TE positivos, três não apresentaram isquemia à EEf, ou seja, cerca de 75% dos pacientes estudados foram melhor analisados.

Medidas hemodinâmicas e ecocardiográficas

O G2 apresentou significativamente menor Frequência Cardíaca (FC) de pico ($p < 0,001$), maior AMP em repouso ($p = 0,036$), maior IEMP no esforço e maior $\Delta IEMP$ ($p < 0,001$). Em relação aos outros parâmetros hemodinâmicos e ecocardiográficos, não houve diferenças significativas entre G1 e G2 (Tabela 2).

Tabela 1 – Características clínicas de pacientes com e sem isquemia miocárdica à ecocardiografia com estresse físico

Variáveis	G1 n = 661 (76,3%)	G2 n = 205 (23,7%)	Valor de p
Sexo masculino, n (%)	298 (45,1)	87 (42,4)	0,506
Idade, anos	$55,97 \pm 10,58$	$58,96 \pm 9,83$	0,001
IMC, kg/m ²	$27,13 \pm 4,05$	$28,14 \pm 4,30$	0,002
Dor torácica suspeita, n (%)	25 (3,8)	53 (26,0)	0,001
Dor torácica não suspeita, n (%)	391 (59,3)	98 (48,0)	0,004
Obesidade, n (%)	137 (21,2)	53 (26,1)	0,141
Hipertensão, n (%)	341 (51,7)	129 (63,2)	0,004
Diabetes melito, n (%)	76 (11,5)	42 (20,6)	0,001
Dislipidemia, n (%)	428 (64,8)	152 (74,5)	0,001
Fumante, n (%)	34 (5,2)	15 (7,4)	0,235
História familiar de DAC, n (%)	361 (54,7)	133 (65,2)	0,008
Diagnóstico prévio de DAC, n (%)	75 (11,3)	31 (15,1)	0,150
Uso de betabloqueador, n (%)	121 (18,4)	49 (23,9)	0,081
Uso de antagonista de cálcio, n (%)	34 (5,2)	16 (7,8)	0,152

G1: Pacientes sem isquemia miocárdica; G2: pacientes com isquemia miocárdica; IMC: índice de massa corporal; DAC: doença arterial coronária.

Artigo Original

Tabela 2 – Achados hemodinâmicos e ecocardiográficos em pacientes sem (G1) e com isquemia (G2) na ecocardiografia com estresse físico

Variáveis	G1 n = 661 (76,3%)	G2 n = 205 (23,7%)	Valor de p
PAS, mmHg			
Repouso	127,65 ± 13,12	130,44 ± 13,36	0,080
Pico	187,72 ± 20,16	187,82 ± 21,20	0,950
PAD, mmHg			
Repouso	84,10 ± 14,31	83,55 ± 12,57	0,626
Pico	87,26 ± 9,21	88,02 ± 9,40	0,304
FC, bpm			
Repouso	77,35 ± 13,80	76,58 ± 12,82	0,478
Pico	157,36 ± 18,02	147,23 ± 18,68	< 0,001
Arritmia, n (%)	147 (22,2)	59 (28,8)	0,055
AMP, n (%)	84 (12,7)	38 (18,5)	0,036
FE (%)	0,66 ± 0,06	0,66 ± 0,06	0,165
IEMP			
Repouso	1,03 ± 0,15	1,04 ± 0,12	0,800
Esforço	1,03 ± 0,15	1,17 ± 0,18	< 0,001
ΔIEMP	0,0 ± 0,0	0,35 ± 0,13	< 0,001

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; AMP: alterações da mobilidade da parede; FE: fração de ejeção; IEMP: índice de movimentação da parede; ΔIEMP: diferença entre o índice de movimentação da parede de repouso e o de esforço.

Seguimento e eventos finais

Durante o seguimento médio de 85,6 ± 15,0 meses, houve 26 mortes por qualquer causa, sendo sete no G1 (morte súbita, sepse, acidente vascular cerebral, obstrução das vias aéreas e neoplasias) e 19 no G2 (insuficiência renal, sepse, pancreatite e neoplasias) e 31 ECM (sendo uma morte cardíaca e cinco IAM no G1, e cinco mortes cardíacas e 20 IAM no G2). Quanto a mortalidade geral, na análise univariada, as variáveis significativas foram: idade ≥ 60 anos (p < 0,001), diabetes melito (p = 0,001), AMP em repouso (p = 0,003), EEF positiva (p = 0,001) e Índice de Massa Ventricular Esquerda (IMVE; p < 0,001).

Quanto aos ECM, as variáveis significativas na análise univariada foram: sexo masculino (p = 0,044), idade ≥ 60 anos (p < 0,001), dor torácica típica (p = 0,030), dor torácica atípica (p = 0,017), diabetes melito (p = 0,005), dislipidemia (p = 0,019), DAC anterior (p < 0,001), AMP em repouso (p < 0,001), EEF positiva (p < 0,001), Fração de Ejeção do VE (FEVE; p < 0,001), IMVE (p = 0,006) e ΔIEMP (p = 0,042). (Tabela 3). Na análise multivariada, os preditores independentes de mortalidade foram idade ≥ 60 anos, diabetes melito e EEF positiva. Os preditores independentes de ECM foram idade ≥ 60 anos, DAC anterior, EEF positiva e ausência do aumento de 10% na FE (Tabelas 4 e 5).

Para os ECM houve diferença significativa entre os grupos G1 vs. G2, com p = 0,022. Para a mortalidade geral, também houve diferença significativa entre G1 vs. G2, com p = 0,016.

As curvas de mortalidade e ECM são mostradas nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Discussão

Este estudo demonstrou que a EEF é um preditor independente de morte e ECM em portador de TE isquêmico. Os preditores independentes de mortalidade após a análise multivariada foram: idade ≥ 60 anos, diabetes melito e EEF positiva. Para ECM, foram idade ≥ 60 anos e DAC prévia. Vários estudos têm mostrado as características clínicas acima descritas como fatores de risco bem estabelecidos para DAC¹⁸⁻²¹ e como preditores de eventos adversos em pacientes com angina estável, ou suspeita, ou DAC estabelecida²²⁻²⁴. Nossos resultados corroboram ainda mais os achados anteriores.

Achados ecocardiográficos têm a capacidade de demonstrar alterações fisiopatológicas consequentes a isquemia miocárdica em fases anteriores e são, portanto, mais sensíveis do que os resultados clínicos e as alterações de ECG²⁵. Nesta pesquisa, encontramos associação importante da dor suspeita, em pacientes com isquemia miocárdica à EEF e ao ECM.

Quanto aos achados ecocardiográficos, observaram-se presença significativa de AMP em repouso, maior IEMP sob estresse e alto ΔIEMP no G2. Os resultados associados à mortalidade geral foram AMP em repouso, EEF positiva e IMVE elevado. Aqueles associados a desfechos foram AMP em repouso, EEF positiva, FE baixa, alto IMVE e ΔIEMP. A EEF positiva manteve-se como um preditor independente de mortalidade após a análise multivariada; e, como preditores de ECM, mantiveram-se a EEF positiva e a baixa FE. Mesmo pacientes com AMP apenas em repouso apresentaram risco aumentado de ECM e morte neste estudo. Este achado também

Artigo Original

Tabela 3 – Análise univariada dos preditores de mortalidade e eventos cardíacos maiores (ECM)

Variáveis	Mortalidade geral		ECM	
	RR (IC95%)	Valor de p	RR (IC 5%)	Valor de p
Sexo masculino	0,80 (0,36-1,77)	0,586	2,10 (1,02-4,33)	0,044
Idade (≥ 60 anos)	8,32 (2,90-24,14)	< 0,001	5,18 (2,23-12,03)	< 0,001
Dor torácica suspeita	2,01 (0,69-5,85)	0,200	2,68 (1,10-6,56)	0,030
Dor torácica não suspeita	0,55 (0,25-1,20)	0,130	0,41 (0,20-0,85)	0,017
Obesidade	0,14 (0,02-1,03)	0,053	1,25 (0,56-2,79)	0,591
Hipertensão	1,70 (0,75-3,80)	0,203	1,79 (0,84-3,81)	0,129
Diabete melito	4,00 (1,82-8,83)	0,001	2,99 (1,40-6,35)	0,005
Dislipidemia	0,96 (0,43-2,14)	0,911	3,51 (1,23-10,03)	0,019
Tabagismo	1,27 (0,30-5,37)	0,748	0,49 (0,07-3,63)	0,489
Diagnóstico prévio de DAC	2,16 (0,87-5,39)	0,098	7,47 (3,69-15,13)	< 0,001
Hipertensão (pico do esforço)	0,42 (0,10-1,76)	0,232	0,72 (0,25-2,05)	0,534
Arritmia	2,01 (0,92-4,43)	0,083	1,34 (0,62-2,90)	0,464
AMP em repouso	3,40 (1,52-7,63)	0,003	6,26 (3,09-12,67)	< 0,001
EEF positivo	3,67 (1,66-8,12)	0,001	5,10 (2,39-10,90)	< 0,001
Aumento de 10% na FE	0,67 (0,41-1,12)	0,127	0,41 (0,27-0,61)	< 0,001
Aumento de 10g/m no IMVE	1,39 (1,17-1,64)	< 0,001	1,27 (1,07-1,50)	0,006
Δ IEMP alterado	1,65 (0,72-3,82)	0,240	2,16 (1,03-4,53)	0,042

RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; DAC: doença arterial coronária; AMP: alterações da mobilidade da parede; EEF: ecocardiografia com estresse físico; FE: fração de ejeção; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; Δ IEMP: Diferença entre o índice de movimentação da parede de repouso e o de esforço.

Tabela 4 – Análise multivariada dos preditores de mortalidade total

Variáveis	RR (IC95%)	Valor de p
Idade ≥ 60 anos	6,61 (2,25-19,4)	0,001
Diabete melito	2,37 (1,06-5,31)	0,035
EEF positiva	2,69 (1,20-6,01)	0,016

RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; EEF: ecocardiografia com estresse físico.

Tabela 5 – Análise multivariada dos preditores de eventos cardíacos maiores

Variáveis	RR (IC95%)	Valor de p
Idade ≥ 60 anos	4,39 (1,77-10,9)	0,014
DAC prévia	2,85 (1,27-6,38)	0,011
EEF positivo	2,75 (1,15-6,53)	0,022
FE (aumento de 10%)	0,56 (0,37-0,85)	0,007

RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; DAC: doença arterial coronária; EEF: ecocardiografia com estresse físico; FE: fração de ejeção

é descrito em recente estudo com 333 pacientes em que Schlett e cols.²⁶ observaram que a probabilidade cumulativa de ECM em 2 anos aumentou em pacientes com AMP em repouso com estenose coronária (Risco Relativo – RR = 62,4%; log-rank $p < 0,0001$), mas também naqueles com AMP em repouso, sem estenose (RR = 15%; log-rank $p < 0,0001$).

O IMVE foi também relevante em pacientes com isquemia miocárdica na EEF e análise univariada. O risco de ECM foi representado pela Δ IEMP. Estes resultados são consistentes com os de uma coorte com 5.798 pacientes portadores de DAC conhecida ou suspeita, a qual demonstrou que a Δ IEMP teve valor prognóstico significativo para ECM²⁷. Sabe-se que a Δ IEMP não está associada somente a um risco aumentado de eventos adversos, mas também com a mortalidade²⁷.

Em uma coorte espanhola com 4.004 pacientes, 16,7% deles tinham isquemia miocárdica na EEF e Δ IEMP foi

um preditor independente de mortalidade, bem como de ECM²⁸. O mesmo não foi observado, porém, em relação à mortalidade, neste estudo. Este resultado pode ser explicado pelo uso de tratamento clínico adequado, com medicamentos que diminuem a mortalidade.

Além disso, foi demonstrado, na análise univariada, que a EEF positiva esteve associada com o risco de morte e ECM, permanecendo um indicador independente de ambos após análise multivariada. Vários estudos tratam o valor da EEF para prever a mortalidade e ECM²⁸⁻³¹. Esta pesquisa reforça a importância prognóstica da EEF, já estabelecida na literatura.

A aplicação de testes para fins de prognóstico baseia-se na premissa de que os pacientes identificados como em risco elevado de eventos adversos podem ser submetidos a

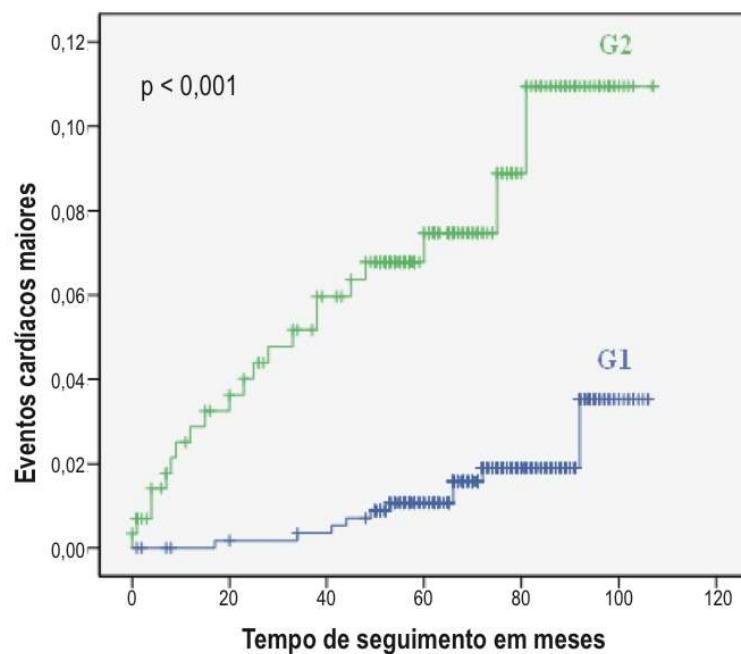


Figura 1 – Risco relativo para eventos cardíacos maiores de 5,0 (Intervalo de confiança de 95%: 2,37-10,78).

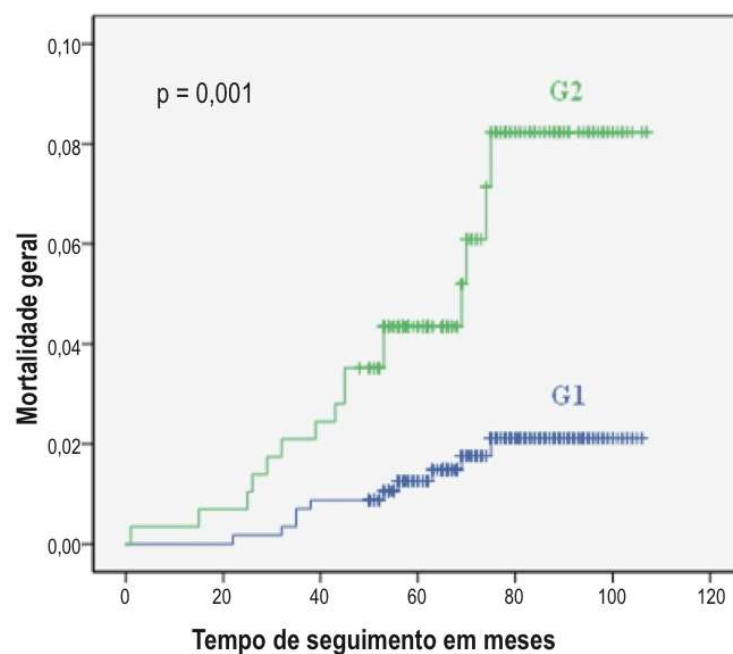


Figura 2 – Morte por todas as causas. Risco relativo de morte de 3,6 (intervalo de confiança de 95%: 1,65 - 8,06).

Artigo Original

intervenções mais invasivas destinadas a alterar a história natural do processo da doença, reduzindo o risco de eventos^{32,33}. Ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que as terapias com drogas e de revascularização coronária podem reduzir a mortalidade em grupos de pacientes³⁴. Ensaios clínicos com terapia medicamentosa mostraram uma redução nas taxas de morte cardíaca, e de infarto do miocárdio fatal e não fatal³⁵. Durante o estudo, observou-se que uma proporção significativa de pacientes com TE positivo para isquemia miocárdica não mostrou isquemia na EEF. De cada quatro TE positivos, três não apresentaram isquemia na EEF, ou seja, cerca de 75% dos pacientes estudados foram melhor analisados. Além disso, os 25% que tinham EEF positivo foram os que realmente estavam em risco aumentado de eventos cardíacos adversos, confirmando a importância da avaliação prognóstica da EEF.

A limitação deste estudo foi a falta de comparação dos resultados encontrados na população com os resultados da população que possui TE negativo para isquemia do miocárdio.

O tamanho da amostra, o tempo de acompanhamento (cerca de 9 anos) e o fato de que a pesquisa foi realizada em apenas um centro de estudo são fatores considerados favoráveis. A contribuição mais importante desta pesquisa é mostrar que a cada quatro TE positivo apenas um deles apresentou EEF positivo para isquemia miocárdica, o que, de fato, estratifica melhor essa população de risco baixo e intermediário para DAC, evitando a realização desnecessária de exames invasivos.

Conclusão

A ecocardiografia com estresse físico permite uma identificação mais precisa dos pacientes com maior risco de

desenvolver eventos cardíacos adversos durante a evolução da doença arterial coronária, fornecendo assim informações prognósticas importantes para a prática clínica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Araujo ACP, Calasans FR, Pinto IMF, Oliveira JLM; Obtenção de dados: Araujo ACP, Santos BFO, Calasans FR, Melo LD, Andrade SM, Tavares IS, Oliveira JLM; Análise e interpretação dos dados: Araujo ACP, Santos BFO, Calasans FR, Pinto IMF, Oliveira DP, Melo LD, Andrade SM, Tavares IS, Sousa ACS, Oliveira JLM; Análise estatística: Araujo ACP, Calasans FR, Oliveira DP, Tavares IS, Sousa ACS, Oliveira JLM; Redação do manuscrito: Araujo ACP, Santos BFO, Calasans FR, Melo LD, Andrade SM, Tavares IS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Calasans FR, Pinto IMF, Oliveira DP, Tavares IS, Sousa ACS, Oliveira JLM.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone C, Ferguson TB, Flegal K, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.
- Ministério da Saúde. Datasus : informações sobre mortalidade e informações demográficas. [citado 2005 ago 10]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi>.
- Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007;115(13):1769-76.
- Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer CJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1756-824.
- Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P, Leusen I, Fishbein MC, Vatner SF. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol*. 1978;234(6):H653-9.
- Geft MC, Fishbein K, Ninomiya J, Hashida E, Chaux J, Yano J, et al. Intermittent brief periods of ischemia have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis. *Circulation*. 1982;66(6):1150-3.
- Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med*. 1986;314(19):1214-9.
- Roger VL, Jacobsen SJ, Pellikka PA, Miller TD, Bailey KR, Gersh BJ. Prognostic value of treadmill exercise testing: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 1998;98(25):2836-41.
- Goraya TY, Jacobsen SJ, Pellikka PA, Miller TD, Khan A, Weston SA, et al. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons. *Ann Intern Med*. 2000;132(11):862-70.
- Gibbons RJ, Balady CJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1531-40. Erratum in *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1731.
- DePuey EG, Guertler-Krawczynska E, Perkins JV, Robbins WL, Whelchel JD, Clements SD. Alterations in myocardial thallium-201 distribution in patients with chronic systemic hypertension undergoing single photon emission computed tomography. *Am J Cardiol*. 1988;62(4):234-8.
- Kowatsch I. Acurácia diagnóstica da ecocardiografia sob estresse associada ao estudo da perfusão miocárdica com contraste na avaliação da isquemia miocárdica: estudo comparativo entre adenosina e dobutamina. [Tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2005.

Artigo Original

13. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(10):1091-110.
14. Picano E; American College of Cardiology; American Heart Association. Stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2003;55(3):223-7.
15. Barbosa MM, Nunes MCP, Campos Filho O, Camarozano A, Rabischowsky A, Maciel BC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das indicações da ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 supl.3):e265-e302.
16. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2(5):358-67.
17. Picard MH, Adams D, Bierig SM, Dent JM, Douglas PS, Gillam LD, et al; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography Recommendations for quality echocardiography laboratory operations. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(1):1-10.
18. Sartorelli DS, Franco LJ. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(1):S29-36.
19. Mota E, Moriguchi E. Dislipidemia em idosos: devemos tratar? *Dislipidemia Today*. 2001;1:3-10.
20. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med*. 2001;249(3):253-61.
21. Zanchetti A. The hypertensive patients with multiple risk factors. Is treatment really so difficult? *Am J Hypertens*. 1997;10(10 Pt 2):223S-9S.
22. Phillips AN, Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Macfarlane PW. The role of risk factors in heart attacks occurring in men with pre-existing ischaemic heart disease. *Br Heart J*. 1988;60(5):404-10.
23. Brewer HB Jr. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1999;83(9B):3F-12F.
24. Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, et al. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(11):1227-32.
25. Lewis WR. Echocardiography in the evaluation of patients in chest pain units. *Cardiol Clin*. 2005;23(4):531-9.
26. Schlett CL, Banerji D, Siegel E, Bamberg F, Lehman SJ, Ferencik M, et al. Prognostic value of CT angiography for major adverse cardiac events in patients with acute chest pain from the emergency department: 2-year outcomes of the ROMICAT trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):481-91.
27. Arruda-Olson AM, Juracan EM, Mahoney DW, McCully RB, Roger VL, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: is there a gender difference? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):625-31.
28. Elhendy A, Mahoney DW, Burger KN, McCully RB, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2004;94(5):559-63.
29. Arruda AM, Das MK, Roger VL, Klarich KW, Mahoney DW, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in 2,632 patients > or = 65 years of age. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):1036-41.
30. Oliveira JL, Barreto-Filho JA, Oliveira CR, Santana TA, Anjos-Andrade FD, Alves EO, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in diabetic patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:24.
31. Yao S, Bangalore S, Ahuja A, Chaudhry FA. Stress echocardiography: risk stratification, prognosis, patient outcomes and cost-effectiveness. *Minerva Cardioangiol*. 2009;57(3):315-31.
32. Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Alvarez-Garcia N, Brouillon FJ, Mosquera VX, Garcia-Bueno L, et al. Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1981-90.
33. Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Paterick TE, Burger KN, Pellikka PA. Prognostic significance of the location of wall motion abnormalities during exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1623-9.
34. Alderman EL, Bourassa MC, Cohen LS, Davis KB, Kaiser GC, Killip T, et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. 1990;82(5):1629-46.
35. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*. 2003;361(9372):1843-8.

CAPÍTULO IV

“A persistência é o menor caminho do êxito”

Charles Chaplin



Avaliação da Isquemia Miocárdica em Obesos Submetidos à Ecocardiografia sob Estresse Físico

Assessment of Myocardial Ischemia in Obese Individuals Undergoing Physical Stress Echocardiography (PSE)

Mara Grazielle Maciel Silveira¹, Antônio Carlos Sobral Sousa^{1,2,4,5}, Marcos Antônio Almeida Santos^{1,2,5}, Irlaneide da Silva Tavares^{1,2,5}, Stephanie Macedo Andrade¹, Luiza Dantas Melo¹, Loren Suyane Oliveira de Andrade¹, Emmanuel Lima Almeida Santos¹, Joselina Luzia Menezes Oliveira^{1,2,3}

Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS)¹, São Cristóvão, SE; Centro de Ensino e Pesquisa e Laboratório de Ecocardiografia da Fundação São Lucas², Aracaju, SE; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia³, São Paulo, SP; Fellow of the American College of Cardiology⁴; Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da UFS⁵, São Cristóvão, SE – Brasil

Resumo

Fundamento: A ecocardiografia sob estresse físico é a metodologia estabelecida para diagnóstico e estratificação de risco de doença arterial coronária em pacientes com capacidade física preservada. Em obesos (índice de massa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), já foi demonstrada a utilidade da ecocardiografia sob estresse farmacológico. Todavia, não tem sido relatado o uso da ecocardiografia sob estresse físico nesse grupo crescente da população.

Objetivo: Avaliar a frequência de isquemia miocárdica em obesos e não obesos submetidos à ecocardiografia sob estresse físico, e comparar suas diferenças clínicas e ecocardiográficas.

Métodos: Foram estudados 4.050 pacientes, submetidos à ecocardiografia sob estresse físico em esteira ergométrica, segundo o protocolo de Bruce, divididos em dois grupos: obesos ($n = 945$; 23,3%) e não obesos ($n = 3.105$; 76,6%).

Resultados: Não houve diferença quanto ao sexo. Os obesos foram mais jovens ($55,4 \pm 10,9$ anos vs. $57,56 \pm 11,7$ anos) e apresentaram maior frequência de hipertensão arterial sistêmica (75,2% vs. 57,2%; $p < 0,0001$), diabetes melito (15,2% vs. 10,9%; $p < 0,0001$), dislipidemia (59,5% vs. 51,9%; $p < 0,0001$), antecedentes familiares para doença arterial coronária (59,3% vs. 55,1%; $p = 0,023$) e de sedentarismo (71,4% vs. 52,9%; $p < 0,0001$). Os obesos apresentaram maiores dimensões da aorta (3,27 vs. 3,14 cm; $p < 0,0001$) do átrio esquerdo (3,97 vs. 3,72 cm; $p < 0,0001$) e da espessura relativa do ventrículo esquerdo (33,7cm vs. 32,8 cm; $p < 0,0001$). Quanto à presença de isquemia miocárdica, não houve diferença entre os grupos (19% vs. 17,9%; $p = 0,41$). Na regressão logística ajustada, isquemia miocárdica permaneceu associada de maneira independente a idade, sexo feminino, diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica.

Conclusão: A obesidade não se comportou como fator preditor de presença de isquemia à ecocardiografia sob estresse físico. A aplicação desse instrumento de avaliação em amostra de larga escala demonstra a exequibilidade da metodologia, também em obesos. (Arq Bras Cardiol. 2014; [online].ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Isquemia Miocárdica; Ecocardiografia sob Estresse / métodos; Doença da Artéria Coronariana / mortalidade.

Abstract

Background: Physical stress echocardiography is an established methodology for diagnosis and risk stratification of coronary artery disease in patients with physical capacity. In obese (body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) the usefulness of pharmacological stress echocardiography has been demonstrated; however, has not been reported the use of physical stress echocardiography in this growing population group.

Objective: To assess the frequency of myocardial ischemia in obese and non-obese patients undergoing physical stress echocardiography and compare their clinical and echocardiographic differences.

Methods: 4,050 patients who underwent treadmill physical stress echocardiography were studied according to the Bruce protocol, divided into two groups: obese ($n = 945$; 23.3%) and non-obese ($n = 3,105$; 76.6%).

Results: There was no difference regarding gender. Obese patients were younger (55.4 ± 10.9 vs. 57.56 ± 11.67) and had a higher frequency of hypertension (75.2% vs. 57.2%; $p < 0.0001$), diabetes mellitus (15.2% vs. 10.9%; $p < 0.0001$), dyslipidemia (59.5% vs 51.9%; $p < 0.0001$), family history of coronary artery disease (59.3% vs. 55.1%; $p = 0.023$) and physical inactivity (71.4% vs. 52.9%, $p < 0.0001$). The obese had greater aortic dimensions (3.27 vs. 3.14 cm; $p < 0.0001$), left atrium (3.97 vs. 3.72 cm; $p < 0.0001$) and the relative thickness of the ventricle (33.7 vs. 32.8 cm; $p < 0.0001$). Regarding the presence of myocardial ischemia, there was no difference between groups (19% vs. 17.9%; $p = 0.41$). In adjusted logistic regression, the presence of myocardial ischemia remained independently associated with age, female gender, diabetes and hypertension.

Conclusion: Obesity did not behave as a predictor of the presence of ischemia and the physical stress echocardiography. The application of this assessment tool in large scale sample demonstrates the feasibility of the methodology, also in obese. (Arq Bras Cardiol. 2014; [online].ahead print, PP.0-0)

Keywords: Myocardial Ischemia; Obesity; Echocardiography, Stress / methods; Coronary Artery Disease / mortality.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Mara Grazielle Maciel Silveira •

Rua Riachuelo, 1.180, São José. CEP 49015160, Aracaju, SE – Brasil
E-mail: mgraziem@gmail.com mgraziele_maciel@hotmail.com

Artigo recebido em 20/7/2014; revisado em 4/11/2014; aceito em 21/11/2014.

DOI: 10.5935/abc.20150006

Introdução

A Doença Arterial Coronária (DAC) constitui, atualmente, a principal causa de mortalidade no Brasil, contribuindo com mais de 30% dos óbitos, além de onerar, substancialmente, os sistemas de saúde¹⁻⁵.

Trata-se de doença causada por fatores de risco independentes, tais como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Melito (DM), dislipidemia e tabagismo. A obesidade, condição clínica que vem crescendo substancialmente em nosso meio, é considerada, em algumas publicações, fator de risco condicional e, em outras, fator de risco independente, para DAC⁶⁻¹⁵. Existem ainda evidências epidemiológicas conferindo à obesidade um fator protetor ou, pelo menos, neutro, em portadores de doenças cardiovasculares, constituindo o paradoxo da obesidade¹⁵⁻¹⁷.

A obesidade é caracterizada por excesso de tecido adiposo, associada a diversas comorbidades. Dentre estas, temos a aterosclerose coronária, que compreende uma série de respostas inflamatórias em nível celular e molecular, cujas reações se encontram mais exacerbadas em pacientes obesos^{18,19}. A ecocardiografia sob estresse tem sido largamente utilizada na investigação não invasiva da DAC²⁰. O esforço físico é o agente provocador de estresse cardiovascular de primeira escolha para indivíduos com capacidade física preservada, por provocar maior aumento do inotropismo, fornecer informações fisiológicas sobre a presença, a localização e a extensão da isquemia^{21,22}. Em obesos, alguns estudos já demonstraram viabilidade, segurança e utilidade diagnóstica da ecocardiografia sob estresse farmacológico^{23,24}. Todavia, a utilização da Ecocardiografia sob Estresse Físico (EEF) em obesos tem sido pouco relatada na literatura, talvez em decorrência da suspeita de que esse grupo populacional não teria capacidade de se exercitar o suficiente para obtenção de Frequência Cardíaca (FC) adequada para a realização do método.

Neste estudo, especula-se a capacidade da EEF para diagnosticar DAC, em obesos com capacidade física preservada. O objetivo da presente investigação foi verificar a frequência de isquemia miocárdica em obesos e não obesos submetidos à EEF e comparar suas diferenças clínicas e ecocardiográficas.

Métodos

Pacientes

Entre janeiro de 2000 a janeiro de 2012, foram incluídos 8.751 voluntários de ambos os gêneros, com DAC estabelecida ou suspeita. Todos os indivíduos realizaram, por recomendação de seus médicos assistentes, EEF no Serviço de Ecocardiografia do Hospital São Lucas, considerado referência cardiológica em Sergipe e possuidor de acreditação nível 3 segundo o Instituto Qualisa de Gestão (IQG). Os dados desses pacientes, bem como os resultados de seus exames, foram padronizados e armazenados em um banco de registros digital.

Os seguintes critérios de exclusão foram adotados: recusa em participar da pesquisa, pacientes com dados duplicados no banco de registros (em pacientes que realizaram exames anuais, foi selecionado o exame mais recente) e indicações inapropriadas do exame (pacientes jovens, sem fatores de risco

para doença aterosclerótica coronariana e sem alterações ao exame clínico e ao eletrocardiograma – ECG de repouso). Em apenas sete pacientes do grupo de obesos não foi possível realizar o exame devido a dificuldades técnicas. Desse modo, restaram 4.050 pacientes com DAC suspeita ou estabelecida, divididos em dois grupos: (G1) obesos (n = 945) e (G2) não obesos (n = 3105).

Dislipidemia foi caracterizada pela presença de níveis séricos (após jejum de 12 horas) de colesterol total > 200 mg/dL e/ou de triglicerídeos maiores que 150 mg/dL ou pelo uso de agentes hipolipemiantes (estatinas e/ou fibratos). DM foi definido como níveis de glicemia de jejum > 126 mg/dL ou pelo uso de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais.

As indicações isoladas ou combinadas para a EEF foram avaliação de precordialgia; avaliação pré-operatória para cirurgia não cardíaca; presença de teste ergométrico (TE) positivo para isquemia miocárdica em pacientes com baixo risco para DAC; TE negativo para isquemia miocárdica em pacientes com risco intermediário para DAC; surgimento de arritmia durante o TE; estratificação de DAC previamente estabelecida e estratificação de risco pós-síndrome coronária aguda.

Os princípios éticos que regem a experimentação humana foram seguidos, e todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento informado. O trabalho foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE: 0121.0.107.000-09).

Protocolo do exame

O exame ecocardiográfico foi realizado em todos os participantes desta investigação, observando-se os aspectos técnicos classicamente descritos²⁵. Utilizou-se o protocolo de Bruce para realização dos testes ergométricos. O esforço físico foi interrompido se surgissem os seguintes sintomas e/ou sinais: dor precordial, dispneia, fadiga muscular, HAS (Pressão Arterial – PA $\geq 240 \times 120$ mmHg), hipotensão arterial (não elevação da pressão no decorrer do esforço ou queda da mesma), pré-síncope e arritmias graves (fibrilação ventricular e taquicardia ventricular). Durante a prova, os indivíduos eram mantidos monitorizados continuamente, mediante ECG de três derivações. A FC foi continuamente monitorada e os pacientes foram encorajados a ultrapassar 85% da FC máxima preconizada para a idade, sendo considerados negativos para isquemia miocárdica. A carga de esforço foi expressa em Equivalentes Metabólicos (METs). O TE foi considerado positivo para isquemia miocárdica quando se constatava infradesnívelamento horizontal ou descendente do segmento ST ≥ 1 mm para homens e $\geq 1,5$ mm para mulher, a 0,08 segundos do ponto J²².

Os registros ecocardiográficos foram efetuados com aparelhos Hewlett-Packard/Phillips SONOS 5500, Estados Unidos (EUA), mediante transdutor de 2,5 mHz também da Hewlett-Packard/Phillips. As imagens ecocardiográficas bidimensionais foram obtidas e gravadas, com o paciente em decúbito lateral esquerdo a 45° (ou obliquidade adequada à obtenção de imagens ecocardiográficas satisfatórias), nas janelas acústicas paraesternais (longitudinal e transversal) e apicais (duas e quatro câmaras) durante o repouso, imediatamente após o esforço, ainda com a FC elevada, e no período de recuperação.

A motilidade segmentar foi avaliada por um mesmo ecocardiografista experiente, com nível III, conforme preconizado pela *American Society of Echocardiography*²⁶. O espessamento parietal segmentar do Ventrículo Esquerdo (VE) foi avaliado quantitativamente no repouso e após o esforço, com a utilização do modelo de 16 segmentos e graduado em 1 se normal, 2 se hipocinético, 3 se acinético e 4 se discinético. O Índice de Escore da Motilidade Ventricular Esquerda (IEMVE) foi obtido somando-se o escore de cada segmento e dividindo-se o valor encontrado por 16 – número total de segmentos do VE. O desenvolvimento de alterações de motilidade segmentar induzida pelo esforço foi considerado indicador de isquemia miocárdica.

Interpretação do exame

Tanto as imagens digitalizadas quanto as impressas foram utilizadas para interpretação e laudo imediatamente após o exame, por um único ecocardiografista, ciente das condições clínicas e história prévia do paciente.

Para o cálculo do IEMVE, foi utilizado o escore padronizado pela *American Society of Echocardiography*²⁶, conferindo, para cada um dos 16 segmentos, os seguintes valores: 1 se normal, 2 se hipocinético, 3 se acinético e 4 se discinético. O IEMVE foi obtido pela soma dos valores obtidos para cada um dos 16 segmentos, divididos pelo número de segmentos estudados.

O índice de escore da motilidade do miocárdio 1 (normal) foi obtido somando-se o escore de cada segmento visualizado e dividindo-se o valor encontrado por 16 (número de segmentos do VE). Essa avaliação foi realizada em repouso e após o esforço. A contratilidade da parede ventricular foi estudada, com base no IEMVE: normal se igual a 1; disfunção ventricular leve se entre 1,1 e 1,6; disfunção ventricular moderada se entre 1,61 e 2,0; disfunção ventricular grave se $\geq 2,0$.

O exame ecocardiográfico sob estresse físico foi definido como anormal quando na presença de EEF isquêmica, ou seja, IEMVE > 1 no repouso e /ou no esforço.

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas como média e Desvio Padrão (DP). Foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar o pressuposto de normalidade da amostra estudada. Em seguida, utilizou-se o teste *t* de Student ou o de Mann-Whitney para grupos independentes, de acordo com padrão de normalidade da amostra. Quanto às variáveis categóricas, utilizaram-se frequência absoluta e percentagem. Para comparar características das variáveis categóricas entre os dois grupos, utilizou-se o teste qui quadrado ou exato de Fisher, quando mais adequado. Realizou-se uma regressão logística tendo como desfecho a presença de isquemia no EEF, com ajustes para as variáveis: idade, sexo, DM, dislipidemia, HAS, sedentarismo e antecedentes familiares. Foram apresentados os valores de *hazard ratio*, acompanhados do Intervalo de Confiança de 95% (IC95%). Para realizar os cálculos estatísticos, recorreu-se ao *software* BioEstat, versão 5.0, e, para a regressão logística, foi utilizado o Stata, versão 13.0. Foi considerado como significância estatística para todos os testes um $p < 0,05$, bicaudal.

Resultados

De 4.050 pacientes que realizaram EEF no período de 12 anos (2000 a 2012), 945 obesos foram analisados e comparados com 3.105 não obesos. Foram considerados obesos os pacientes com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, o que correspondeu a 23,3% da amostra total. Não houve diferença quanto ao sexo, porém os obesos foram mais jovens ($55,4 \pm 10,9$ anos vs. $57,6 \pm 11,7$ anos; $p < 0,0001$), conforme a Tabela 1.

Quanto aos fatores de risco cardiovascular, os obesos apresentaram significativamente ($p < 0,0001$) maior frequência de HAS, DM, dislipidemia, antecedentes familiares para DAC e de sedentarismo (Tabela 1). Na análise de regressão logística ajustada, a isquemia miocárdica permaneceu associada de maneira independente à idade à dislipidemia ao gênero feminino, ao DM e à HAS (Tabela 2).

Dentre os sintomas prévios que motivaram a indicação do exame, os obesos apresentavam mais precordialgia atípica (49,4%) e dispneia (7,5%). Durante a realização do exame, a presença de arritmias simples (extrassístoles isoladas) predominou no grupo de não obesos (Tabela 3).

Quanto ao comportamento das FC atingidas pelos dois grupos, verificamos que 251 obesos (26,6%) atingiram frequência acima da máxima, o que demonstrou que alguns deles possuíam capacidade física suficiente para atingir valores elevados de FC à EEF (Tabela 4).

A análise das características ecocardiográficas mostrou diferença significativa ($p < 0,0001$) nas dimensões da aorta, átrio esquerdo, volume do átrio esquerdo e espessura relativa do VE. No entanto, constatou-se que não houve diferença quanto à fração de ejeção do VE ($p = 0,5$), à relação E/e' ($p = 0,5$), ao IMVE de repouso ($p = 0,4$) e ao IMVE de esforço ($p = 0,6$), conforme visto na Tabela 5.

Quanto à ocorrência de isquemia miocárdica, a frequência, na amostra total, foi de 18,1% (IC95%: 17,0-19,3) e ambos os grupos tiveram comportamento homogêneo (Figura 1).

Discussão

Neste estudo, observou-se que a EEF, uma metodologia estabelecida para diagnóstico e estratificação de risco de DAC, pode ser utilizada em investigação de isquemia miocárdica em obesos com capacidade física de realizar o teste em esteira, sem apresentar complicações. Portanto, por se constituir como indutor de isquemia de primeira escolha em indivíduos com capacidade de exercício físico preservada²⁵, o esforço pode ser incorporado na prática clínica também para a avaliação de pacientes obesos.

Apesar da descrita menor tolerância ao esforço em obesos²⁶, não logramos identificar, na presente investigação, diferença entre os grupos quanto à ocorrência de isquemia miocárdica à EEF: 19% nos obesos e 17,9% nos não obesos.

Vários trabalhos publicados evidenciam o efeito protetor da obesidade, de acordo com o IMC, nos pacientes submetidos à Intervenção Coronária Percutânea (ICP)²⁷. No estudo CADILLAC, Nikolski e cols.²⁷ encontraram relação entre IMC elevado e menor mortalidade. O “paradoxo da obesidade” também tem sido observado em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio e em portadores

Tabela 1 – Características clínicas de obesos e não obesos submetidos à ecocardiografia sob estresse físico

Variável	Obesos (n = 945)	Não obesos (n = 3.105)	Valor de p
Idade (anos)*	55,4 ± 10,9	57,6 ± 11,7	< 0,001
Sexo feminino, n (%)	492 (52,1)	1637 (52,7)	0,738
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	711 (75,2)	1.775 (57,2)	< 0,001
Dislipidemia, n (%)	562 (59,5)	1.612 (51,9)	< 0,001
Diabetes melito, n (%)	144 (15,)	338 (10,9)	< 0,001
História familiar de DAC, n (%)	560 (59,3)	1.710 (55,1)	0,023
Circunferência abdominal (cm)*	108 ± 12,7	91,7 ± 9,95	< 0,001
Sedentarismo, n (%)	675 (71,4)	1.644 (52,9)	< 0,001
Tabagismo, n (%)	46 (4,9)	135 (4,3)	0,50
Infarto prévio, n (%)	39 (4,1)	118 (3,8)	0,63

* Valores expressos em média e desvio padrão. DAC: doença arterial coronária.

Tabela 2 – Resultados da regressão logística entre fatores de risco para doença arterial coronária, tendo como variável de desfecho a isquemia miocárdica

Variável	OR ajustado	IC95%	Valor de p
Dislipidemia	2,02	1,69-2,42	< 0,001
Antecedente familiar	1,55	1,30-1,84	< 0,001
Diabetes melito	1,54	1,23-1,92	< 0,001
Hipertensão arterial sistêmica	1,45	1,20-1,76	< 0,001
Idade (anos)	1,03	1,02-1,04	< 0,001
Obesidade	1,01	0,83-1,24	0,877
Sexo feminino	1,82	1,54-2,15	< 0,001

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3 – Sintomas prévios para indicação da ecocardiografia sob estresse físico

Variável	Obesos (n = 945)	Não obesos (n = 3105)	Valor de p
Assintomáticos, n (%)	347 (36,7)	1.442 (36,8)	0,97
Precordialgia típica, n (%)	55 (5,82)	179 (5,76)	0,95
Precordialgia atípica, n (%)	467 (49,4)	1.332 (42,9)	< 0,001
Dispneia, n (%)	71 (7,5)	143 (4,6)	< 0,001
Arritmia simples, n (%)	253 (26,8)	871 (28,1)	0,44

Tabela 4 – Frequências cardíacas (FC) atingidas por obesos e não obesos durante a ecocardiografia sob estresse físico

Variável	Obesos (n = 945)	Não obesos (n = 3.105)	Valor de p
FC abaixo da submáxima	110 (11,6)	230 (7,4)	< 0,001
FC submáxima	431 (45,6)	1.064 (34,3)	< 0,001
FC máxima	154 (16,3)	590 (19)	0,06
FC acima da máxima	251 (26,6)	1.219(39,3)	< 0,001

Tabela 5 – Características ecocardiográficas de obesos e não obesos submetidos à ecocardiografia sob estresse físico

Variável	Obesos (n = 945)	Não obesos (n = 3105)	Valor de p
Aorta (cm)	3,27 ± 0,41	3,14 ± 0,39	< 0,001
Átrio esquerdo (cm)	3,97 ± 0,43	3,72 ± 0,43	< 0,001
Fração de ejeção	0,66 ± 0,06	0,70 ± 1,79	0,506
Índice de volume do AE	23,65 ± 8,95	21,50 ± 7,75	< 0,001
Espessura relativa do VE	33,76 ± 5,31	32,80 ± 5,16	< 0,001
Índice de massa do VE	90,88 ± 29,12	85,92 ± 22,50	< 0,001
Relação E/e'	8,95 ± 2,88	8,72 ± 3,06	0,510
IEMVE repouso	1,01 ± 0,076	1,01 ± 0,089	0,46
IEMVE esforço	1,02 ± 0,091	1,02 ± 0,097	0,65

AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; E/e': Relação entre a velocidade da onda "E" obtida pelo Doppler convencional e a velocidade da onda e', obtida pelo Doppler tecidual; IEMVE: índice do escore de motilidade do ventrículo esquerdo.

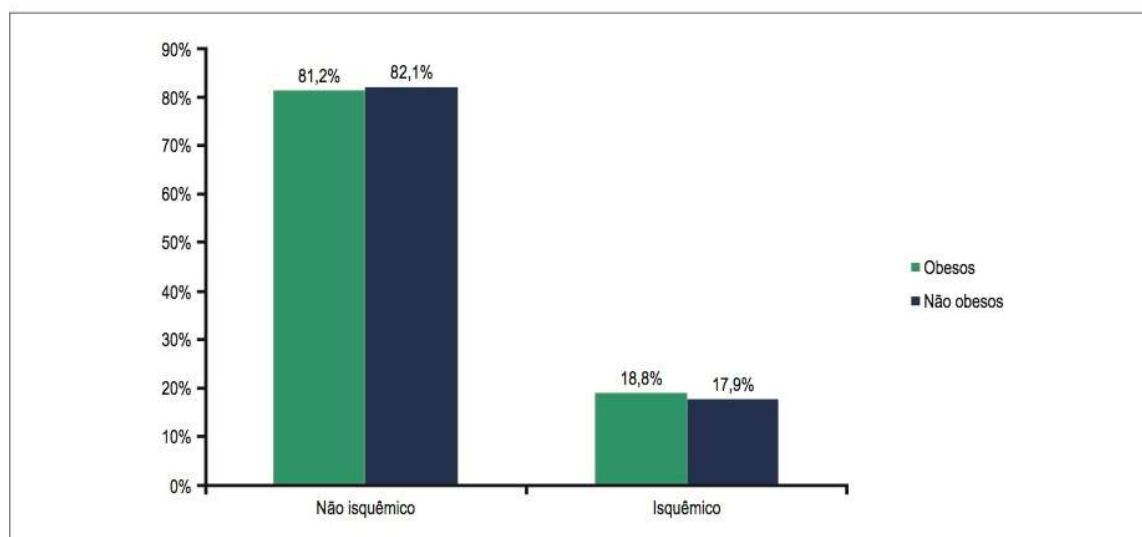


Figura 1 – Comparação da frequência de isquemia miocárdica à ecocardiografia sob estresse físico entre os grupos de obesos e de não obesos.

de insuficiência cardíaca congestiva. Acredita-se que essa proteção decorra da presença, em obesos, de maior diâmetro coronariano e de faixas etárias mais baixas, e até mesmo do uso excessivo de anticoagulantes nessa população²⁸⁻³⁰.

Existe escassez, na literatura médica, de estudos sobre ecoestresse em obesos; os poucos existentes utilizaram somente o estresse farmacológico.

Segundo nosso conhecimento, esta foi a primeira investigação brasileira que utilizou EEF em obesos. Novas pesquisas são necessárias para corroborar o resultado deste estudo, a fim de expandir o uso dessa metodologia, na investigação de DAC em obesos.

A EEF exhibe acurácia semelhante à da modalidade farmacológica, com o atrativo de apresentar custo mais baixo,

fato que, seguramente, tem importância, considerando-se o baixo poder aquisitivo da maioria da população brasileira³¹⁻³⁵.

Este estudo apresentou as seguintes limitações: (1) os pacientes foram selecionados em um único centro, que não pertence ao sistema de referência do Sistema Único de Saúde (SUS) para a realização de EEF, o que indiretamente levou a um maior diferenciação amostral em relação à população-alvo; (2) trata-se de uma amostragem não probabilística sob a forma de registro; (3) os pacientes não foram estratificados em isquemia fixa e induzida, o que identifica aqueles com DAC estabelecida; (4) a obesidade não foi classificada em graus de severidade, não permitindo, portanto, a avaliação da presença de isquemia nos subgrupos de obesos.

O grande volume amostral, todavia, conferiu confiabilidade aos resultados encontrados. Como perspectivas futuras, seria interessante a realização de estudos que abordassem o uso desta metodologia em obesos com diferentes graus de obesidade e que ela seja comparada com a técnica farmacológica, para maior consolidação de sua utilização clínica.

Conclusão

Não houve diferença entre os grupos obesos e não obeso quanto aos preditores e a frequência de isquemia miocárdica, demonstrando a exequibilidade desta metodologia nos primeiros.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silveira MGM, Oliveira JLM. Obtenção de dados: Silveira MGM, Sousa ACS, Santos MAA, Tavares IS, Andrade SM, Melo LD, Andrade LSO, Santos ELA, Oliveira JLM. Análise e interpretação dos dados: Silveira MGM, Sousa ACS, Santos MAA, Andrade SM, Melo LD, Oliveira JLM. Análise estatística: Silveira MGM, Melo LD,

Santos MAA. Redação do manuscrito: Silveira MGM, Sousa ACS, Santos MAA, Oliveira JLM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silveira MGM, Sousa ACS, Santos MAA, Tavares IS, Andrade SM, Melo LD, Oliveira JLM, Andrade LSO, Santos ELA. Supervisão/como investigador principal: Silveira MGM, Sousa ACS, Oliveira JLM.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte do trabalho de conclusão de curso de Mara Grazielle Maciel Silveira pela Universidade Federal de Sergipe.

Referências

- World Health Organization (WHO). Cardiovascular disease. [Access in 2013 Jan 10]. Available from: http://www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/en
- World Health Organization (WHO). Revised discussion paper on the development of a comprehensive global monitoring framework, including indicators, and a set of voluntary global targets for the prevention and control of NCDs. Published July 2012. Available from: http://www.who.int/nmh/events/2012/ncd_discussion_paper/en/index.html
- World Health Organization (WHO). Overweight and obesity. [Access in 2013 Jan 10]. Available from: <https://www.who.int/topics/obesity/en>
- Ministério da Saúde. Portal da Saúde. [Acesso em 2013 jan 10]. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/13145/893/mais-da-metade-da-populacao-brasileira-tem-excesso-de-peso.html>
- Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. [Acesso em 2013 jan 10]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/>
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong YL, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardio-vascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-209.
- Paul O, Lepper MH, Phelan WH, Dupertuis CW, MacMillan A, McKean H, et al. A longitudinal study of coronary heart disease. *Circulation*. 1963;28:20-31.
- Kenchiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13.
- Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2482-8.
- Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1991;266(2):231-6.
- Chapman JM, Coulson AH, Clark VA, Borun ER. The differential effect of serum cholesterol, blood pressure and weight on the incidence of myocardial infarction and angina pectoris. *J Chronic Dis*. 1971;23(9):631-45.
- Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. *JAMA*. 1979;242(11):1150-4.
- Heyman A, Karp HR, Heyden S, Bartel A, Cassel JC, Tyroler HA, et al. Cerebrovascular disease in the biracial population of Evans County Georgia. *Arch Intern Med*. 1971;128(6):949-55.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
- Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):578-84.
- Kelly RV, Hsu A, Topol E, Steinhilb S. The influence of body mass index on outcomes and the benefit of antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *J Invas Cardiol*. 2006;18(3):115-9.
- Giannoglou GD, Chatzizisis YS. Atherosclerosis: what are we looking for? *Angiology*. 2012;63(5):397-9.
- Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CV Jr. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(2):273-9.
- Vasconcelos FL, Santos BF, Santana NO, Faro GB, Rocha RO, Leal VV, et al. Valor prognóstico da ecocardiografia sob estresse físico em portadores de bloqueio do ramo esquerdo. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(6):478-84.
- Oliveira JL, Brito AV, Góes TJ, Pereira AP, Teixeira DO, Barreto MA, et al. Valor preditivo positivo da ecocardiografia sob estresse pelo esforço físico. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2007;20(1):14-21.
- Oliveira J, Barreto F, Oliveira G, Sousa A. Exercise echocardiography: a decade of clinic and echocardiographic experience. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2011;24(1):51-63.

23. Hu SJ, Liu SX, Katus HA, Luedde M. The value of contrast dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease in overweight and obese patients. *Can J Cardiol.* 2007;23(11):885-9.
24. Khan E, Valdiviezo G, Singh S, Kanjanathai W, Nazneen K. Prognostic utility of dobutamine stress echocardiography in the obese African American Population. *Open J Med Imaging.* 2012;2(2):50-6.
25. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713.
26. Pellikka A, Sherif F, Nagueh, Abdou A, Elhendy, Cathryn A, et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(9):1021-41.
27. Gurm HS, Whitlow PL, Kip KE; BARI Investigators. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoing coronary revascularization: insight from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(5):834-40.
28. Nikolski E, Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcehg JE, et al. Impact of the body mass index on outcomes after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006;151(1):168-75.
29. Cox N, Resnic FS, Popma JJ, Simon DI, Eisenhauer AC, Rogers C. Comparison of the risk of vascular complications associated with femoral and radial access coronary catheterization procedures in obese versus nonobese patients. *Am J Cardiol.* 2004;94(9):1174-7.
30. Tarastchuk JC, Guérios EE, Bueno Rda R, Andrade PM, Nercolini DC, Ferraz JC, et al. Obesity and coronary intervention: should we continue to use Body Mass Index as a risk factor? *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(5):284-9.
31. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, Cornel JH, Borst F, Vermeulen EC, et al. Dobutamine-atropine stress echocardiography and clinical data for predicting late cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Med.* 1994;97(2):119-25.
32. Krivokapich J, Child JS, Walter DO, Garfinkel A. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in predicting cardiac events in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):708-16.
33. Chuah SC, Pellikka PA, Roger VL, McCully RB, Seward JB. Role of dobutamine stress echocardiography in predicting outcome in 860 patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation.* 1998;97(15):1474-80.
34. Cortigiani L, Picano E, Coletta C, Chiarella F, Mathias W, Gandolfo M, et al; Echo Persantine International Cooperative (EPIC) Study Group; Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Group. Safety, feasibility, and prognostic implications of pharmacologic stress echocardiography in 1482 patients evaluated in an ambulatory setting. *Am Heart J.* 2001;141(4):621-9.
35. Finlayson AE, Greaves F, Ali FR. Technologies for global health – authors' reply. *Lancet.* 2012;380(9855):1739.

CAPÍTULO V

*“Os dias prósperos
não nascem por acaso.
Nascem de muita fadiga e persistência”*

Henry Ford

**Usefulness of computed tomography coronary angiography and calcium score to
evaluate cardiovascular risk independently of hypertension in coronary artery disease
patients**

Abstract:

Rationale: Hypertension is considered an important risk factor for major adverse cardiac events. However, nearly one third of patients included in coronary artery disease (CAD) clinical trials have normal blood pressure suggesting that these patients may be at risk at the initial clinical evaluation. **Objective:** To investigate the presence coronary artery lesions, atherosclerotic plaque characteristics, CAD extension and coronary artery calcium score (CACS) in hypertensive and normotensive patients, using computed tomography coronary angiography (CTCA). **Methods and Results:** Patients with low and intermediate risk CAD were recruited at the Dante Pazzanese Institute of Cardiology, Sao Paulo, Brazil. Hypertensive (HT, n = 305) and normotensive (NT, n = 137) patients, 233 men (52.7%), 30 to 90 years old. CTCA-detected CAD was more prevalent in HT (63.6%) than in NT patients (48.9%, $p=0.004$). Coronary artery lesions (≥ 3 vessels), significant stenosis ($\geq 50\%$), atherosclerotic significant segments ($\geq 50\%$), calcified plaques were more frequent in HT when compared to NT group ($p<0.05$). Frequency of low CACS (0) was higher in NT (51.8%) than in HT (32.0%) patients ($p=0.02$), but no differences were observed in high CACS (≥ 100) between these two groups ($p>0.05$). Age, male gender and dyslipidemia were independent predictors for coronary significant stenosis, atherosclerotic significant segments, multi vessel involvement, high CACS and calcified plaque ($p<0.05$). Moreover, these variables and diabetes mellitus are predictors of calcified plaques ($p<0.05$). **Conclusion:** CTCA variables and calcium score are useful tools to evaluate the extent and magnitude of coronary artery lesions, independently of hypertension.

Key Words: Multidetector computed tomography; Coronary artery calcium score; Atherosclerotic plaque; Hypertension; Coronary artery disease.

5.1 INTROCUCTION

Cardiovascular diseases (CVD) are major burden to Global health, thus, demanding many economic and technological investments from governments around the world. The joint efforts of different countries have the goal of reducing 25% of the worldwide mortality due to CVD by 2025. In most of current programs, particular attention is given to patients with risk factors for coronary artery disease (CAD), especially to those with hypertension¹⁻².

High blood pressure (HBP) is considered an important risk factor for the onset of major adverse cardiac events (MACE). Hence, it is recommended a very strong control in order to improve mid and long term prognosis. However, nearly one third of patients included in CAD clinical trials have normal blood pressure suggesting that these patients may be at risk at the initial clinical evaluation³. Therefore non-invasive and sensitive methods may be more useful to evaluate the risk for CAD in patients with minimal symptoms.

Computed tomography coronary angiography (CTCA) is a non-invasive technique used for detection of coronary artery calcium score (CACS), coronary artery lesions and type of atherosclerotic plaque, which are useful variables to stratify the risk in patients with suspected or at risk for CAD^{4,5,6,7,8} assessed by Framingham score⁹, independently of hypertension. Therefore, CTCA may be useful to evaluate the risk for CAD in normotensive patients, who usually are not cardiovascular risk. CTCA allows the detection of subclinical lesions in coronary arteries and improve the diagnosis and risk stratification in patients suspected of having CAD¹⁰.

This study aimed to investigate the presence coronary artery lesions, atherosclerotic plaque characteristics, CAD extension and CACS, in hypertensive and normotensive patients, using CTCA.

5.2 METHODS

5.2.1 Study subjects

Patients (n = 442) at low and intermediary risk for CAD according Morise score¹¹, eligible for CTCA evaluation, were selected randomly at the Dante Pazzanese Institute of Cardiology, Sao Paulo, Brazil, from September 2011 to January 2013.

Exclusion criteria were age < 30 years, history of previous myocardial ischemia or myocardial infarction, percutaneous coronary intervention or cardiac surgery, malignant arrhythmia, pregnancy, renal insufficiency and contra-indication to the use of beta-blockers or of iodinated contrast media.

The cardiovascular risk factors considered for this study were gathered from the participants' previous clinical history. Individuals with blood pressure on upper limb, at rest, $\geq 140 \times 90$ mmHg or under anti-hypertensive medication were considered hypertensive¹².

All patients provided written informed consent and the study was approved by the Hospital Ethics Committee (CAAE: 0289.0.107.000-11)

5.2.2 Computed tomography coronary angiography

CTCA was performed using a 64-row scanner (Aquilion 64™, Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japan). Patients were evaluated 1 h before the scheduled time and if heart rate was 65 bpm or higher, 25–100 mg of oral beta-blocker (atenolol) was administered. Sublingual nitrate (5 mg Isosorbide dinitrate) was given 10 min before image acquisition.

The protocol started with a prospective electrocardiogram (ECG) gated using a 3 mm non-contrast enhanced slices for evaluation of the CACS¹³. Thereafter a retrospective ECG gated using 0.5 mm contrast enhanced slices was carried out. ECG modulation (65-80% of the cardiac cycle) was used to minimize radiation exposure and voltage of 100 to 120 kV, according to patient's body mass index. Data acquisition images were transferred to a dedicated workstation for CACS and artery analysis.

CACS was calculated according to the method described by Agatston *et al*¹⁴⁻¹⁵. Briefly, in each 3 mm thick slices the operator actively sought for areas with attenuation factor ≥ 130 Hounsfield units (HU), and an area of at least 1 mm² was considered as having calcified lesions. The number of the detected lesions represents the overall CAC score, which was adjusted for gender, age and ethnics of the patient, and used to classify the patients in

percentiles of risk for CAD. Using multiplanar and curved reformatting, the operator reviewed the coronary artery tree and based on computer aided semi objective analysis, the presence or absence of lesion in each of the 17 arterial segments was reported, according to the American Heart Association classification¹⁶. Based on the minimal lumen diameter and its relation to the arterial reference diameter (coronary segment without atherosclerosis 10 mm proximal and distal to the lesion), the stenosis was classified as: minimal ($\leq 25\%$), mild (26-50%), moderate (51%-70%) and severe ($\geq 71\%$). Plaques were considered hemodynamically significant if there was a stenosis $\geq 50\%$ in any artery.

Plaques were also classified according to their composition as non-calcified, partially calcified and calcified, if it was homogenous and had attenuation coefficient ≤ 70 HU, 71 to 200 HU, and ≥ 201 HU, respectively¹⁴.

In order to evaluate CAD extension we created a CAD index, which corresponds to the ratio of the number of segments with stenosis to the total number of identifiable segments by CTCA. CAD index was classified as low (0-0.9), moderate (1-50) and high (≥ 51).

5.2.3 Statistical analysis

The quantitative variables with a normal distribution were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD) and categorical variables were expressed as frequency (percentage). The continuous variables data were compared using *t*-test or Mann-Whitney or Wilcoxon signed-rank test. Categorical variables are reported as count and percentages and differences were analyzed using chi-square or Fisher test. Multivariate logistic regression analysis was used to study the variables related to significant coronary artery lesions, multivessel involvement, number of atherosclerotic segments, high CAC score ≥ 100 and type of atherosclerotic plaque. This analysis use age, gender, hypertension, diabetes mellitus (DM), dyslipidemia and family history of premature CAD as covariates. For each logistic regression analysis a stepwise backward and a residual analysis was performed. A two tailed P-value of <0.05 was considered as statistically significant. All data were performed using IBM SPSS Version 19.0 (Armonk, NY:IBM. Corp.).

5.3 RESULTS

5.3.1 Biodemographic data

Patients were 30 to 90 years old, 233 men (52.7%), and were grouped as hypertensive (HT, n=305) and normotensive (NT, n=137). As shown in table 1, mean age, BMI and waist circumference were higher in HT than in NT ($p<0.05$) (Table 1). Likewise, DM ($p<0.001$), obesity ($p<0.001$), dyslipidemia ($p<0.001$), family history of premature CAD ($p=0.042$) and sedentary lifestyle ($p<0.001$) were also more prevalent in the HT when compared with NT. HT took more medications than NT ($p<0.001$), mainly to control blood pressure in HT and lipid plasma levels. Atypical angina was more prevalent in HT ($p=0.028$), while more cases of asymptomatic CAD were found in NT ($p=0.004$).

As shown in Table 2, total and Low density lipoprotein (LDL) cholesterol levels were not different between HT and NT. However, HT had higher High density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides and fasting glucose concentrations than NT ($p<0.05$).

5.3.2 Coronary angiography data

All patients were submitted to CTCA in sinus rhythm and the heart rate was 64 ± 9 bpm (range 40-100) for diagnostic quality proposes evaluating all available segments. The mean contrast dose was 82 ± 13 mL, while the effective radiation dose was calculated to 11.1 ± 1.9 (range 7.1-16.2) mSv.

CTCA showed that 59.0% of the patients that some degree of CAD, which was more frequent in HT (63.6%) than in NT (48.9%, $p=0.004$) (Table 3). Moreover, multi vessel coronary artery lesions (≥ 3 vessels) and significant stenosis ($\geq 50\%$) were more prevalent in HT than in NT ($p<0.05$) (Table 3). Significant atherosclerotic segment ($\geq 50\%$) and CAD extension index were higher in HT than NT ($p<0.05$) (Table 3).

Results from CACS and Agatston score equivalent (ASE) in HT and NT are shown in table 3. Frequencies of intermediate (≥ 75) and high (≥ 100) CACS were similar between HT and NT ($p>0.05$). However, CACS low as well as ASE very low were found more prevalent in NT than in HT ($p<0.05$).

Analysis of plaque characteristics showed that all types of plaques were present in both HT and NT patients (Figure 1), however calcified plaques were more frequent in HT (55.7%) than in NT (42.3%, $p=0.009$).

Multivariate logistic regression models were used to investigate independent predictors of CTCA critical variables. It was possible to show that age, male gender and dyslipidemia are independent predictors ($p<0.05$) for significant coronary stenosis, multi vessel involvement, atherosclerotic significant segments and high CACS (≥ 100) (Table 4).

Logistic regression analysis was also performed to identify predictors of plaque types. Age, male gender, dyslipidemia and DM independently predicted the presence of calcified plaques ($p<0.05$). Moreover, male gender was also related to non-calcified plaque (OR=2.02, 95%CI=1.08-3.77; $p=0.026$) and older patients were at higher risk to present partially calcified plaques (OR=1.05, 95%CI=1.01-1.08; $p=0.005$).

5.4 DISCUSSION

It is well known that hypertension is an important risk factor for CAD and it is present in a large proportion of patients selected for clinical trials. Search for new markers of CAD risk along with attempts to improve non-diagnostic accuracy rank among the leading goals in current clinical practice. CTCA has emerged as a promising procedure to improve non-invasive evaluation of the coronary arteries and to allow the identification of individuals at higher risk of significant CAD and MACE¹⁷⁻¹⁸.

In this study, only atypical angina was associated with hypertension, however CAD normotensive subjects were mainly asymptomatic (48.2%, $p = 0.004$), which is suggestive that hypertension is an important risk factor for CAD clinical manifestations. Descalzo M. *et al* studied the CACS in 232 Spanish asymptomatic individuals (64.4% normotensive) and showed that the calcium score is an effective method to determine the extent and magnitude of CAD¹⁹. Therefore, the analysis of CACS and other CTCA-related variables provide relevant elements to evaluate the risk for CAD in asymptomatic normotensive subjects.

This study revealed high prevalence of CTCA-detected CAD, in HT (63.6%) and NT patients (48.9%). Moreover, HT had more coronary lesions (≥ 3 vessels), significant stenosis ($\geq 50\%$), significant atherosclerotic segments ($\geq 50\%$), calcified plaques and CAD extension index. The CACS low was more prevalent in NT group than in HT group suggesting that normotensive have less probability to have intermediate and high CACS values, even though increased CACS (≥ 100) was not related directly with hypertension. These findings demonstrate the importance of implementing strategies for CAD risk stratification also in normotensive individuals, although emphasize the importance of hypertension as a traditional risk factor.

CTCA data showed that the frequency of CAD was higher in HT patients but was not negligible in NT. The relationship between hypertension and angiographically detectable CAD has been discussed and still a matter of controversy. The data describing the relationship of hypertension and cerebral vascular disease or CAD compared to others risk factors as age, gender, obesity, diabetes and metabolic syndrome is relatively consistent²⁰. Millar *et al*²¹ showed an association between increased systolic blood pressure (≥ 165 mmHg) with high occurrence ($>70\%$) lesions in coronary arteries, in a sample of men. In that study, the relationship between coronary artery stenosis and hypertension was not influenced by gender.

Most studies have described age, male gender and the presence of DM as independent risk factors related to CAD³. DM, in particular, showed a very high correlation to the presence of atherosclerotic lesions²⁰. Our results contributed with these data, and interestingly, showed age, gender masculine e dyslipidemia was independent predictor of multi vessel involvement, number of segments atherosclerotic, significant stenosis and high CACS.

In this study, hypertension was associated with increased atherosclerotic coronary segments and CAD extension index. These results are suggestive that hypertension contributes to the progression of atherosclerosis in the coronary arteries. We can assume that the more widespread the atherosclerosis in the patient, the higher the risk of the individual to present MACE at mid and long term follow-up. It is noteworthy that CAD extension index proposed in this study is a useful tool to evaluate the overall atherosclerotic burden of patients at low risk for CAD. This index may be also a valuable marker to evaluate plaque instability, to be validated in multicentric studies.

Interestingly normotension was associated with low (zero) CAC and ASE scores. However, intermediate and high CAC and ASE scores were present in both HT and NT. These findings are interesting and this is the study to evaluate the influence of hypertension on CAC score and other CTCA findings in patients with low and intermediate pre-test

probability of CAD. Prospective and retrospective studies demonstrate the ability of CACS to predict mortality and MACE, adding information to traditional risk scores^{17, 18}. Segundo Graham G. et al o aumento da pontuação do calcium score (CS) contribui com os fatores de risco tradicionais de forma significativa para predizer mortalidade em pacientes com e sem hipertensão arterial²².

In this sample, increased CACS was not associated with hypertension, which is suggestive that normotensive patients have similar risk for CAD than hypertensives. In this way, it is relevant to monitor this population in order to detect cardiovascular events and mortality.

Our findings are suggestive that CTCA could bring equally useful benefits in hypertensive and normotensive patients, for even though the first group had more extensive CAD; the presence of coronary lesions in normotensive patients could have been underestimated by traditional forms of evaluation²³, particularly in older men with dyslipidemia and normal blood pressure. The most clinically relevant current use of CTCA is the screening of symptomatic patients at intermediate risk, providing information on coronary anatomy lesions, which added to the clinical history, functional tests, might lead to better therapeutic decisions^{4,5,17}.

In our study the presence of arterial hypertension in individuals with low CAD risk was associated with calcified plaque. However, multivariate regression analysis did not indicate hypertension as a relevant predictor for calcified plaque. Instead, dyslipidemia, diabetes, age and male gender were associated with the presence of calcified plaques, whereas age and male gender were related to the presence of partially and non-calcified plaques, respectively. Lim *et al*²⁴ evaluated effect of metabolic syndrome (MS) on coronary stenosis and plaque characteristics as assessed with CTCA and revealed that partially calcified plaques were more frequent in patients with MS. Similar results were found for non-calcified and

partially calcified plaques in DM compared to normoglycemic patients. They reported that hyperlipidemia and family history of CAD were significantly associated with the presence of non-calcified plaques.

In a recent study, Hadamitzky M et al reported in a 29 months follow-up no significant difference in MACE between normotensive and hypertensive patients ($p = 0.38$) undergoing CTCA, even though hypertensive patients had an increased prevalence of obstructive CAD and more extensive atherosclerotic changes²⁵.

Our results suggest that prevention of MACE should not be overlooked in normotensive individuals with other risk factors for CAD, especially dyslipidemia and older male patients. Many governmental policies in different countries aiming prophylaxis and treatment of CAD are most valued in hypertensive individuals. We suggest that genomic studies can be used to make predictive occurrence based in data that CAD is a multifactorial disease reflecting a multigenic involvement²⁶.

The limitations of this study should be mentioned. Patients were enrolled from the clinical practice of a public institution, and that might have introduced a selection bias and attenuated the relationship between arterial hypertension and atherosclerosis. However, we have minimized the biases by excluding all patients with confirmed CAD diagnosis. Additionally, CTCA findings in this study were not compared with intravascular ultrasonography study for confirmation of plaque type, but plaque characterization was similar to that of other CTCA studies²⁷.

5.5 CONCLUSION

CTCA variables, including calcium score, are useful tools to evaluate the extent and magnitude of coronary artery lesions, independently of the arterial hypertension, in patients at risk for CAD.

5.6 ACKNOWLEDGMENTS

M.H. Hirata and R.D.C. Hirata are recipients of fellowships from CNPq, Brazil.

5.7 REFERENCES

1. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, Switzerland, World Health Organization 2011.
2. Howitt P, Darzi A, Yang GZ, Ashrafian H, Atun R, Barlow J, Blakemore A, Bull AM, Car J, Conteh L, Cooke GS, Ford N, Gregson SA, Kerr K, King D, Kulendran M, Malkin RA, Majeed A, Matlin S, Merrifield R, Penfold HA, Reid SD, Smith PC, Stevens MM, Templeton MR, Vincent C, Wilson E. Technologies for global health. *Lancet* 2012;4:380(9840):507-35.
3. Dengfeng Ga, NingNingb, YouminGuoc, WendeNingd, XiaolinNiua, JianYangc. Computed tomography for detecting coronary artery plaques: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 219:603–609.
4. Pugliese F, Mollet NR, Runza G, van Mieghem C, Meijboom WB, Malagutti P, Baks T, Krestin GP, deFeyter PJ, Cademartiri F. Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol* 2006;16(3):575-82.
5. Cademartiri F, La Grutta L, Palumbo AA, Maffei E, Runza G, Bartolotta TV, Pugliese F, Mollet NR, Midiri M, Krestin GP. Coronary plaque imaging with multidetector computed tomography: technique and clinical applications. *Eur Radiol* 2006;16(Suppl 7):M44–53.
6. Enrico B, Suranyi P, Thilo C Bonomo L, Costello P, Schoepf UJ. Coronary artery plaque formation at coronary CT angiography: morphological analysis and relationship to hemodynamics. *Eur Radiol* 2009;19(4):837–844.
7. Casado MP, García OR, Diego J, Barba-CJ, Rodríguez PJ, Aguadé BS. Novedades en imagen cardiaca 2014. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(2):129–135.
8. Martin M, Corros C, Calvo J, Mesa A, Garcia CA, Rodríguez ML, Barreiro M, Rozado J, Colunga S, Hera JM, Morís C, Luyando LH. Tomografía computarizada cardiaca: Nuevas aplicaciones de una técnica en evolución. *Arch Cardiol Mex*. 2015;85(1):63-67.
9. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, Kondos G, Kronmal RA. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-gender-race percentiles—The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:345–52.
10. Carlos D, María V, Roque O, Manuel V, Carmen T, Marcelo S. Myocardial Ischemia Evaluation With Dual-source Computed Tomography: Comparison With Magnetic Resonance Imaging. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(11):864–870.
11. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med* 1997;102(4):350-6.
12. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21: 821-848.
13. Victoria MY, Antonio B, Ruben L, Ignacio F, Salvatore B, Sandra P, Francesc C, Guillem P, Joan C, Manel S. Factors Determining Success in Percutaneous Revascularization of Chronic Total Coronary Occlusion: Multidetector Computed Tomography Analysis. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(4):334–340.

14. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(4):827-32.
15. Barros AJ, Blázquez MA, Leta R, Pujadas S, Alomar X, Pons-Lladó G. Coronariografía no invasiva mediante tomografía computarizada con multidetectores en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria yergometría no diagnóstica. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(17):661–664.
16. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975;51:5–40.
17. Bischoff B, Kantert C, Meyer T, Hadamitzky M, Martinoff S, Schömig A, Hausleiter J. Cardiovascular risk assessment based on the quantification of coronary calcium in contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13(6):468.
18. de Azevedo CF, Hadlich MS, Bezerra SG, Petriz JL, Alves RR, de Souza O, Rati M, Albuquerque DC, Moll J. Prognostic value of CT angiography in patients with inconclusive functional stress tests. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(7):740-51.
19. Descalzo M, Vidal-Pérez R, Leta R, Alomar X, Pons-Lladó G, Carreras F. Usefulness of coronary artery calcium for detecting significant coronary artery disease in asymptomatic individuals. *Rev Clin Esp. (Barc)* 2014 Jun-Jul;214(5):235-41. Epub 2014 Feb 18.
20. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y, Kunishima T, Sato A, Nozato T, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Hibi K, Terashima M, Michishita I. Impacts of conventional coronary risk factors, diabetes and hypertension, on coronary atherosclerosis during statin therapy: subanalysis of the TRUTH study. *Coron Artery Dis* 2012;23(4):239-44.
21. Millar JA, Lever AF. Implications of pulse pressure as a predictor of cardiac risk in patients with hypertension. *Hypertension* 2000 Nov;36(5):907-11.
22. Graham G, Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, Agatston A, Raggi P, Shaw LJ, Berman D, Rana JS, Callister T, Rumberger JA, Min J, Blumenthal RS, Nasir K. Impact of coronary artery calcification on all-cause mortality in individuals with and without hypertension. *Atherosclerosis*. 2012 Dec;225(2):432-7.
23. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, BasileFasolo C, Sudano I, Salvetti A. Aging and endothelial dysfunction in normotensive subjects and essential hypertensive patients. *Circulation* 1995;91:1981-7.
24. Lim S, Shin H, Lee Y, Yoon JW, Kang SM, Choi SH. Effect of metabolic syndrome on coronary artery stenosis and plaque characteristics as assessed with 64-detector row cardiac CT. *Radiology* 2011;261(2):437-45.
25. Hadamitzky M, Meyer T, Hein F, Bischoff B, Byrne RA, Martinoff S, Schömig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in patients with arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012; 28:641–650.
26. Marchini J, Howie B, Myers S, McVean G, Donnelly P. A new multipoint method for genome-wide association studies by imputation of genotypes. *Nat Genet* 2007; 39:906-13.
27. Voros S, Rinehart S, Qian Z, Joshi P, Vazquez G, Fischer C, Belur P, Hulten E, Villines TC. Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging* 2011;4(5):537-48.

Table 1. Biodemographic and clinical data of CAD patients

Variable	Total	Hypertensive	Normotensive	<i>P</i>
Number of patients	442	305 (69.0)	137 (31.0)	
Age, years	59 ± 11	60 ± 10.4	57 ± 12.4	.015
Male	233 (52.7)	159 (52.1)	74 (54.0)	.714
Heart rate, beats/min	64 ± 9	64 ± 8	63 ± 10	.109
Diabetes mellitus	96 (21.7)	82 (26.9)	14 (10.2)	<.001
Obesity	128 (30.3)	108 (35.4)	20 (14.5)	<.001
BMI, kg/m ²	27.7 ± 4.8	28.7 ± 5.0	25.7 ± 3.7	<.001
Waist Circumference, cm	95.7 ± 12	98 ± 11.5	90.6 ± 11.8	<.001
Dyslipidemia	243 (55.0)	195 (63.9)	48 (35)	<.001
Symptoms (*)				
Typical angina	94 (21.3)	69 (22.6)	25 (18.2)	.299
Atypical angina	128 (29.0)	98 (32.1)	30 (21.9)	.028
No cardiac chest pain	48 (10.9)	37 (12.1)	11 (8.0)	.200
Asymptomatic	169 (38.2)	98 (32.1)	66 (48.2)	.004
Family history of premature CAD	219 (49.5)	161 (52.8)	58 (42.3)	.042
Current smoker	29 (6.6)	21 (6.9)	8 (5.9)	.885
Current drinker	106 (30.5)	63 (20.6)	43 (31.3)	.019
Sedentary lifestyle	294 (74.4)	214 (70.1)	80 (58.3)	.001
Medications				
Beta-blocker	237 (45)	204 (66.8)	33 (24.1)	<.001
Aspirin	272 (41.6)	233 (76.3)	39 (28.4)	<.001
Statin	204 (53.8)	157 (51.4)	47 (34.3)	<.001
Calcium channel blocker	160 (14.1)	156 (51.1)	4 (2.9)	<.001
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	108 (35.5)	94 (30.8)	14 (10.2)	<.001
Angiotensin II receptor blockers	185 (23.2)	180 (59.0)	5 (3.6)	<.001

Data are presented as mean ± SD and n (%) and compared by *t*-test and chi-square test, respectively. BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease.

Table 2. Laboratory data of CAD patients

Variable, mg/dL	Total (442)	Hypertensive (305)	Normotensive (137)	<i>P</i>
Fasting glucose	103.8 ± 36	107.8 ± 36.3	93.2 ± 19.1	<.001
Total cholesterol	183.4 ± 49.6	181.6 ± 48.4	188.3 ± 52.7	.350
HDL cholesterol	52.7 ± 19.3	51 ± 16	57.2 ± 25.6	.027
LDL cholesterol	107.2 ± 37.3	104.6 ± 33.7	113.5 ± 44.8	.102
Triglycerides	137.7 ± 92.6	148.8 ± 101.4	108.5 ± 55.4	<.001
Creatinine	.92 ± .44	.90 ± .25	1.0 ± .79	.101

Data are presented as mean ± SD and compared by *t*-test. CAD, coronary artery disease; HDL, High-density lipoprotein; LDL, Low-density lipoprotein.

Table 3. Coronary artery calcium score and artery lesions in CAD patients

Variable	Value (CAD risk)	Total (442)	Hypertensive (305)	Normotensive (137)	<i>P</i>
CTCA-detected CAD		261 (59.0)	194 (63.6)	67 (48.9)	.004
Coronary artery lesions	≥ 3 vessels	33 (7.5)	28 (9.1)	5 (3.6)	.030
	≥ 2 vessels	89 (20.1)	64 (20.9)	25 (18.2)	.365
Significant atherosclerotic segment	≥50%	92 (20.8)	72 (23.6)	20 (14.6)	.031
Significant stenosis	≥50%	0 (0 - 6)	0 (0 - 6)	0 (0 - 3)	.028
CAD extension index	0-0.9 (low)	235 (53.2)	153 (50.3)	84 (60.8)	.036
	1-50 (moderate)	199 (45.0)	145 (47.5)	54 (39.1)	.073
	≥ 51 (high)	8 (1.8)	7 (2.2)	1 (0.1)	.254
CACS	0 (low)	168 (38.0)	97 (32.0)	71 (51.8)	.020
	≥ 75 (intermediate)	132 (29.9)	99 (32.5)	33(24.1)	.075
	≥ 100 (high)	116 (26.2)	85 (27.9)	31 (22.6)	.247
ASE	0 (very low)	184 (41.6)	113 (37.0)	71(51.8)	.019
	1-99 (low)	142 (32.1)	107 (35.0)	35(25.5)	.055
	100-399 (intermediate)	64 (14.5)	44 (14.4)	20(14.6)	.100
	≥ 400 (high)	52 (11.8)	41 (13.4)	11 (8.0)	.090
Plaque type	Calcified	228 (51.5)	170 (55.7)	58 (42.3)	.009
	Partially calcified	51 (11.5)	38 (12.5)	13 (9.5)	.366
	Non-calcified	61 (13.8)	45 (14.8)	16 (11.7)	.386

Data are expressed as number of patients (percentages) and compared by chi-square or Fisher test compared by Mann-Whitney test. ASE, Agatston score equivalent; CACS: coronary artery calcium score; CAD, coronary artery disease; CTCA, computed tomography coronary angiography; HU, attenuation coefficient.

Table 4 Multivariate logistic regression reduced models for variables associated with coronary artery lesions

Variable	Significant Stenosis (≥ 50%)		Coronary artery lesions (≥ 3 vessels)		Atherosclerotic significant segments (≥ 50%)		High CACS	(≥ 100)
	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>
Age	1.03 (1.01-1.06)	.002	1.04 (1.01-1.06)	.002	1.05 (1.03-1.07)	<.001	1.09 (1.06-1.11)	<.001
Gender (male)	2.99 (1.79-5.00)	<.001	2.56 (1.47-4.46)	.001	2.35 (1.56-3.54)	<.001	3.46 (2.09-5.73)	<.001
Hypertension	1.49 (.83-2.68)	.178	1.31 (.80-1.99)	.375	1.12(0.71-1.78)	.609	.95(.54-1.66)	.868
Dyslipidemia	1.78 (1.08-2.94)	.024	2.47 (1.04-4.35)	.002	2.30 (1.52-3.47)	<.001	1.99 (1.21-3.27)	.007
Diabetes mellitus	1.07 (.60-1.90)	.809	1.08 (.62-1.81)	.786	1.10(0.67-1.83)	.685	1.05(.60-1.82)	.864
Family history of premature CAD	1.46 (.89-2.39)	.126	1.33 (.81-2.01)	.229	1.21(0.70-1.78)	.352	1.17(.72-1.90)	.506

OR, odds ratio; CI, confidence interval; CACS, coronary artery calcium score; CAD, coronary artery disease.

Table 5 Multivariate logistic regression reduced models for variables associated with plaque types

Variable	Calcified		Partially calcified		Non-calcified	
	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>
Age	1.09 (1.06-1.12)	<i><.001</i>	1.05 (1.01-1.08)	<i>.005</i>	1.00 (.97-1.03)	<i>.703</i>
Gender (Male)	1.75 (1.09-2.79)	<i>.018</i>	1.63 (.82-3.26)	<i>.161</i>	2.02 (1.08-3.77)	<i>.026</i>
Hypertension	1.12(.95-2.23)	<i>.060</i>	1.45 (.64-3.29)	<i>.369</i>	1.26 (.64-2.49)	<i>.490</i>
Dyslipidemia	1.87 (1.17-3.00)	<i>.009</i>	1.60 (.78-3.26)	<i>.193</i>	1.11 (.58-2.10)	<i>.748</i>
Diabetes mellitus	1.87 (1.04-3.38)	<i>.036</i>	1.09 (.49-2.45)	<i>.818</i>	1.37 (.68-2.75)	<i>.364</i>

OR, odds ratio; CI, confidence interval; CAD, coronary artery disease

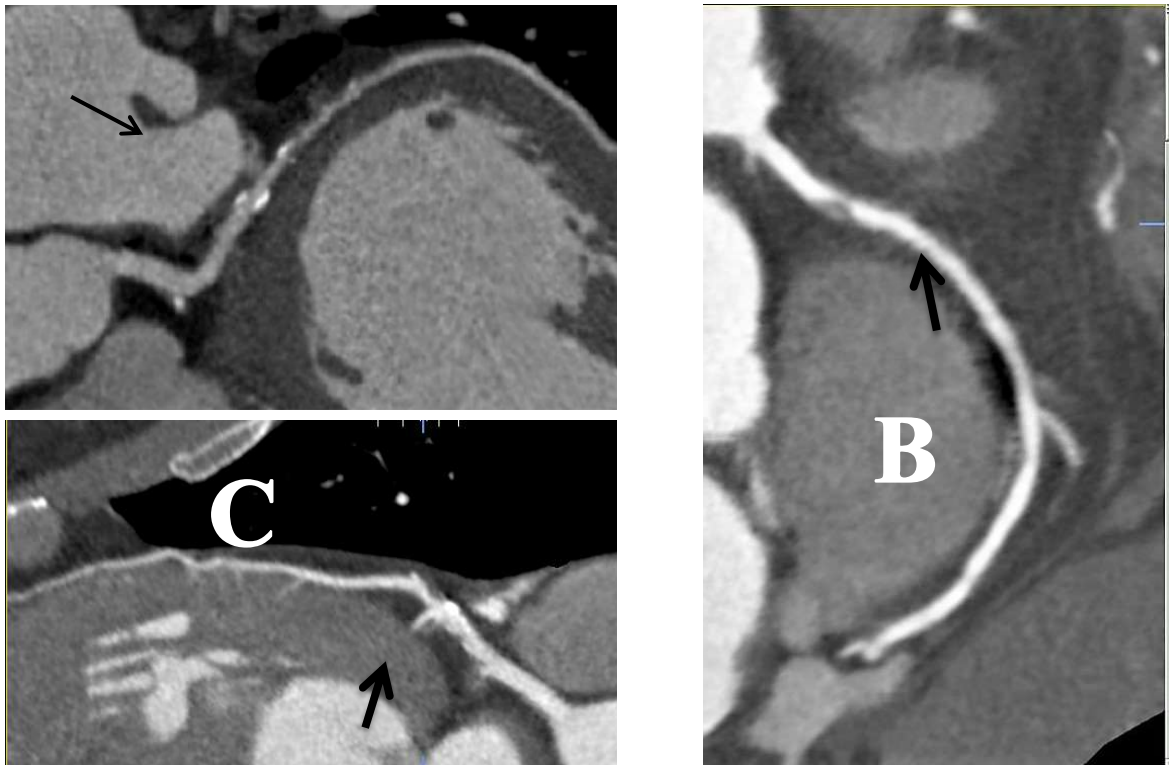
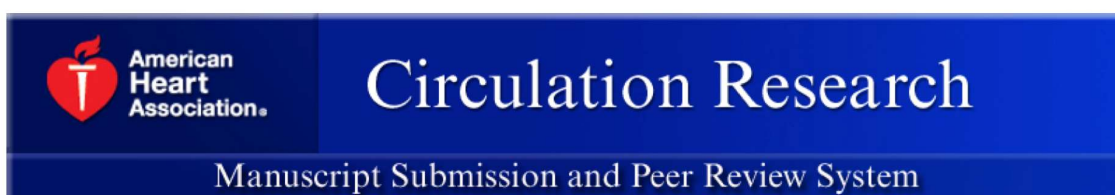


Figure 1 – Type of plaques in normotensive patients. A - Calcified Plaque ; B – Non calcified Plaque; C – Partially calcified Plaque.



Disclaimer: The manuscript and its contents are confidential,
intended for journal review purposes only, and not to be further
disclosed.

URL: <http://circres-submit.aha-journals.org>

Title: Usefulness of computed tomography coronary angiography and
calcium score to evaluate cardiovascular risk independently of
hypertension in coronary artery disease patients

Manuscript number: CIRCRES/2016/309107