



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

FABÍOLA SANTOS GABRIEL

**PLACA ATEROSCLERÓTICA À ANGIOTOMOGRAFIA DE CORONÁRIAS  
EM PACIENTES COM ESCORE DE CÁLCIO ZERO**

ARACAJU

2017

FABÍOLA SANTOS GABRIEL

PLACA ATEROSCLERÓTICA À ANGIOTOMOGRAFIA DE CORONÁRIAS  
EM PACIENTES COM ESCORE DE CÁLCIO ZERO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito para obtenção do grau de Mestre em ciências da Saúde.

**Orientador:** prof°. Post-doc. Joselina Luzia Menezes Oliveira

ARACAJU

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

G118p Gabriel, Fabíola Santos  
Placa aterosclerótica à angiotomografia de coronárias em  
pacientes com escore de cálcio zero / Fabíola Santos Gabriel ;  
orientadora Joselina Luiza Menezes Oliveira. – Aracaju, 2017.  
77 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade  
Federal de Sergipe, 2017.

1. Placa aterosclerótica. 2. Coronariopatia. 3. Tomografia  
computadorizada. I. Oliveira, Joselina Luiza Menezes, orient. II. Título.

CDU 616.132.2

FABÍOLA SANTOS GABRIEL

PLACA ATEROSCLERÓTICA À ANGIOTOMOGRAFIA DE CORONÁRIAS  
EM PACIENTES COM ESCORE DE CÁLCIO ZERO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito para obtenção do grau de Mestre em ciências da Saúde.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

\_\_\_\_\_  
Orientador: Prof. Post-doc. Joselina Luzia Menezes Oliveira

\_\_\_\_\_  
1º Examinador: Prof. Dr. Antonio Carlos Sobral Sousa

\_\_\_\_\_  
2º Examinador: Prof. Dr. Enaldo Vieira de Melo

\_\_\_\_\_  
3º Examinador: Prof. Dra. Post-doc. Joselina Luzia Menezes Oliveira

PARECER

---

---

---

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus pela sua infinita bondade de me tornar capaz de realizar este trabalho e por todo processo de aprendizagem que me permitiu passar.

A minha Orientadora Dra. Joselina Luzia Menezes Oliveira, pela orientação, motivação, oportunidade e engajamento dedicado à elaboração deste trabalho.

A Dra. Sara Melo Macedo Santana e toda equipe da CLIMEDI pela generosidade e compreensão durante todo o mestrado e coletas de dados.

As equipes dos centros Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e Hospital Primavera.

Ao Dr. Luiz Flávio Galvão Gonçalves, pelos ensinamentos e assistência durante a coleta de dados e elaboração da presente dissertação.

Ao Dr. Enaldo Vieira de Melo, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube.

A minha família, que mesmo longe confiaram em mim.

Ao meu companheiro Carlos Augusto, que esteve ao meu lado durante todo o processo, por toda sua assistência, compreensão, amor e carinho.

Aos meus colegas de trabalho, Beliza, Cintia, Matheus, Michele, Joana, Ane. Em especial, Jessica, Thomaz, Viviane e Roosevelt que me ajudaram sempre que precisei.

Àqueles que não citei, mas foram essenciais, seja através do companheirismo, de um sorriso, de um gesto de carinho ou de amor. Minha gratidão a todos.

Sê humilde para evitar o orgulho, mas voa alto para alcançar a sabedoria

O orgulho é a fonte de todas as fraquezas, por que é a fonte de todos os vícios

Santo Agostinho

## RESUMO

Placa Aterosclerótica à Angiotomografia de Coronárias em Pacientes com Escore de Cálcio Zero. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Gabriel, FS. 2017.

**Fundamento:** Diante da alta mortalidade por Doenças Cardiovasculares no mundo faz-se necessário a estratificação dos principais fatores de riscos e escolha correta da modalidade diagnóstica. Diversos estudos demonstraram que escore de cálcio (EC) zero caracteriza baixo risco de eventos cardiovasculares. No entanto, a frequência de indivíduos portadores de placa aterosclerótica coronária com EC zero é conflitante na literatura médica especializada.

**Objetivo:** Avaliar a frequência de placa aterosclerótica coronária e fatores associados em portadores de EC zero, assim como determinar o grau de obstrução das mesmas.

**Métodos:** Trata-se de estudo transversal, prospectivo e com 367 voluntários portadores de EC zero mediante a realização de EC e angiotomografia computadorizada de coronárias (ATCC), no período de 2011 a 2016, em quatro centro de imagens. A amostra foi obtida por conveniência e de forma consecutiva.

**Resultados:** A frequência de placa aterosclerótica nas artérias coronárias dos 367 pacientes com EC zero foi de 9,3% (34 indivíduos); neste subgrupo a média de idade foi de  $52 \pm 10$  anos, 18 (52,9%) eram mulheres e 16 (47%) exibiam obstruções coronarianas significativas ( $> 50\%$ ), alguns em mais de um segmento. A frequência de não obesos (90,6% vs 9,4%;  $p=0,037$ ) e de etilistas (55,9% vs 44,1%;  $p=0,015$ ) foi significativamente maior nos portadores de placa aterosclerótica, apresentando, cada variável, odds ratio de 3,4 para o desenvolvimento das referidas placas.

**Conclusões:** A frequência de placa aterosclerótica com EC zero foi considerável, evidenciando que a ausência de calcificação, mediante a ATCC, não exclui placa e nem lesão obstrutiva principalmente nos não obesos e etilistas.

**Descritores:** Doença das coronárias; Placa aterosclerótica; Tomografia computadorizada multidetectores.

## ABSTRACT

Atherosclerotic plaque to coronary angiotomography in patients with a Zero Calcium Score. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Gabriel, FS. 2017.

**Background:** In view of the high mortality due to Cardiovascular Diseases in the world, a stratification of the main risk factors and correct choice of the diagnostic modality is necessary. Several studies have shown that the calcium score (CS) has a low risk of cardiovascular events. However, the frequency of individuals with coronary atherosclerotic plaques and zero CS is conflicting in the specialized medical literature.

**Objective:** To evaluate the frequency of coronary atherosclerotic plaques and associated factors in patients with CS.

**Methods:** This was a prospective, cross-sectional study with 367 volunteers with zero CS through the realization CS test and coronary computed tomography angiography (CCTA), from 2011 to 2016, in four imaging centers. The sample was obtained for convenience and consecutively.

**Results:** The frequency of atherosclerotic plaque in the coronary arteries of the 367 patients with zero CS was 9.3% (34 individuals); in this subgroup the mean age was  $52 \pm 10$  years, 18 (52.9%) were women and 16 (47%) had significant coronary obstructions (> 50%), some in more than one segment. The frequency of non-obese individuals (90.6% vs 9.4%,  $p = 0.037$ ) and those of alcoholics (55.9% vs 44.1%,  $p = 0.015$ ) was significantly higher in patients with atherosclerotic plaques, Variable, odds ratio of 3.4 for the development of these plaques.

**Conclusions:** The frequency of atherosclerotic plaque with zero CS was considerable, evidencing that the absence of calcification, through the CCTA, does not exclude plaque and nor obstructive lesion, mainly in the non-obese and the alcoholic.

Descriptors: Atherosclerotic plaque; Coronary artery disease; Multidetector Computed tomography.



## LISTA DE ABREVIATURAS

ACD	Artéria coronária direita
ADA	Artéria descendente anterior
ACX	Artéria circunflexa
ADP	Artéria descendente posterior
ATCMD	Angiotomografia computadorizada de múltiplos detectores
AVE	Acidente vascular encefálico
ATCC	Angiotomografia computadorizada de coronárias
BPM	Batimento cardíaco por minuto
CAC	Calcificação da artéria coronária
CASS	<i>Coronary Artery Surgery Study</i>
CD	Coronária direita
DAC	Doença arterial coronária
DA	Descendente anterior
DM	Diabetes mellitus
DCV	Doenças cardiovasculares
EBCT	<i>Tomografia por feixe de elétrons</i>
ECG	Eletrocardiograma
EC	Escore de cálcio
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FOV	<i>field of view</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HU	Unidade Hounsfield
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular
IMC	Índice de massa corpórea
IV	Intravenoso
KV	Kilovoltagem
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
MA	Miliampères
Mas	miliampères por segundo
RD1	Ramos diagonais primeiro
RD2	Ramos diagonais segundo
RM	Ramos marginal
RMPL	Ramos marginal póstero-lateral
SCA	Síndrome coronária aguda

SP	São Paulo
TCE	Tronco da coronária esquerda
TCMD	Tomografia computadorizada de múltiplos detectores
VCAM-1	Moléculas de adesão vascular

## Lista de tabelas

Tabela 1	Caracterização clínica dos pacientes com escore de cálcio zero em centros de imagem cardiológica nas cidades de São Paulo – SP e Aracaju – SE de 2011 a 2016.....	41
Tabela 2	Distribuição das características clínica de pacientes com escore de cálcio zero com e sem placa aterosclerótica em quatro centros de imagem cardiológica nas cidades de São Paulo – SP e Aracaju – SE de 2011 a 2016.....	43
Tabela 3	Distribuição das lesões ateroscleróticas à ATCC em pacientes com escore de cálcio zero.....	44
Tabela 4	Fatores associados a presença de placa em pacientes com escore de cálcio zero com e sem placa aterosclerótica em centros de imagem cardiológica nas idades de São Paulo – SP e Aracaju – de 2011 a 2016 .....	48
Tabela 5	Fatores associados a presença de placa em pacientes com escore de cálcio zero com e sem placa aterosclerótica em centros de imagem cardiológica nas cidades de São Paulo – SP e Aracaju – de 2011 a 2016.....	49

## Lista de figuras

Figura 1	Estágios da aterosclerose.....	18
Figura 2	Placa de ateroma com núcleo lipídico, células e fina camada fibrosa.....	19
Figura 3	Placa de ateroma com grande núcleo lipídico .....	20
Figura 4	Classificação das placas pela Angiotomografia computadorizada de coronárias.....	31
Figura 5	Amostra da população estudada.....	36
Figura 6	Ilustrações do escore de cálcio.....	37
Figura 7	Divisão dos segmentos coronários.....	39
Figura 8	Distribuição de placas por centro.....	42
Figura 9	Placa não calcificada com escore zero.....	43
Figura 10	Placa não calcificada com escore zero.....	44
Figura 11	Distribuição das placas ateroscleróticas por segmento coronário em pacientes com escore de cálcio zero em centros de imagem cardiológica nas cidades de São Paulo – SP e Aracaju – de 2011 a 2016.....	45
Figura 12	Presença de calcificação em Escore de Cálcio zero.....	46

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
2.1 Aterosclerose.....	17
2.2 Tomografia computadorizada de múltiplos detectores.....	21
2.3 Escore de Cálcio.....	22
2.3.1 Escore de Cálcio e eventos cardiovasculares.....	25
2.3.2 Escore de cálcio e lesão obstrutiva.....	26
2.4 Angiotomografia computadorizada de coronárias.....	28
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>33</b>
3.1 Objetivo Geral.....	33
3.2 3.2 Objetivos Específicos.....	33
<b>4 MÉTODOS.....</b>	<b>34</b>
4.1 Casuística.....	34
4.2 Metodologia de aquisição do Escore de Cálcio e Angiotomografia Computadorizada das artérias coronárias.....	35
4.3 Questões Éticas.....	38
4.4 Análise estatística.....	39
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
5.1 Características clínicas da amostra estudada.....	40
5.2 Características clínicas dos pacientes com escore de cálcio igual a zero, classificados quanto à presença e ausência de placa aterosclerótica nas artérias coronárias.....	45
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>49</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>52</b>
<b>8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....</b>	<b>53</b>
<b>9 PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>54</b>
<b>10 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>55</b>
APÊNDICES.....	63
Apêndice A – Instrumento de coleta.....	64

Apêndice B – Artigo publicado.....	67
Apêndice C - Artigo enviado para publicação.....	77

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte no mundo. Em apenas um ano, ocorrem 17,5 milhões de mortes causadas por doenças cardiovasculares, das quais 7,4 milhões foram secundárias à doença aterosclerótica coronária (DAC) (WHOSIS 2015). Apesar de grandes avanços no tratamento de pacientes com DAC, uma parcela de indivíduos aparentemente saudáveis morre sem sintomas prévios (GREENLAND et al., 2001). Outro fator agravante é que o infarto agudo do miocárdio (IAM) ou morte súbita são responsáveis por cerca da metade da morbidade precoce em adultos (LEIVAS 2012).

Diante deste cenário, um dos mais frequentes desafios da prática cardiológica cotidiana é a avaliação de pacientes com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica. Os fatores associados a DAC não modificáveis incluem Idade avançada, história familiar precoce de DAC antes dos 60 anos (pais e irmãos), Proteína - C reativa ultra - sensível alterada (GABRIEL et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2015). E aqueles modificáveis, tais como: dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade, tabagismo, sedentarismo e estresse mental (BARBIRATO et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2015). Os fatores de riscos isolados não são suficientes para prever eventos cardiovasculares, no entanto, sua associação aos métodos de imagem que quantifica a extensão da DAC em indivíduos com doença subclínica vem crescendo (VILLINES et al., 2011).

Dos métodos de imagem disponíveis, a angiotomografia computadorizada de coronárias (ATCC) permite a visualização da luz e da parede do vaso, podendo detectar placas que ainda não causaram estreitamento significativo, além de trazer informações sobre composição de placa de ateroma de acordo com sua densidade radiológica e apresenta valores de sensibilidade e especificidade similares à cineangiocoronariografia (atual padrão ouro no diagnóstico da DAC) (SCHROEDER et al., 2004).

A importância da presença de calcificação coronária identificada mediante o escore de cálcio (EC) para reclassificar pacientes para um risco mais elevado de eventos cardiovasculares é efetivamente conhecida, além disso, a ausência de cálcio pelo EC em muitos casos é associada a um risco muito baixo de eventos cardiovasculares futuros. No entanto, não permite a exclusão de placa aterosclerótica, mesmo apresentando um risco populacional baixo. Considerando-se que, trabalhos têm demonstrado eventos em pacientes com EC zero e presença de placa aterosclerótica não calcificada (MORADI; VARASTEY, 2016; VILLINES et al., 2011). Entretanto, a despeito dos dados controversos desses estudos internacionais, nacionalmente não foram encontrados trabalhos publicados acerca dessa questão específica. Com efeito, nem sempre os achados são replicáveis se mudarmos o contexto sociodemográfico, antropométrico ou mesmo o cenário local das condições de assistência à saúde. Um estudo precisa ser reproduzível para que seus achados sejam mais amplamente validados.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Aterosclerose

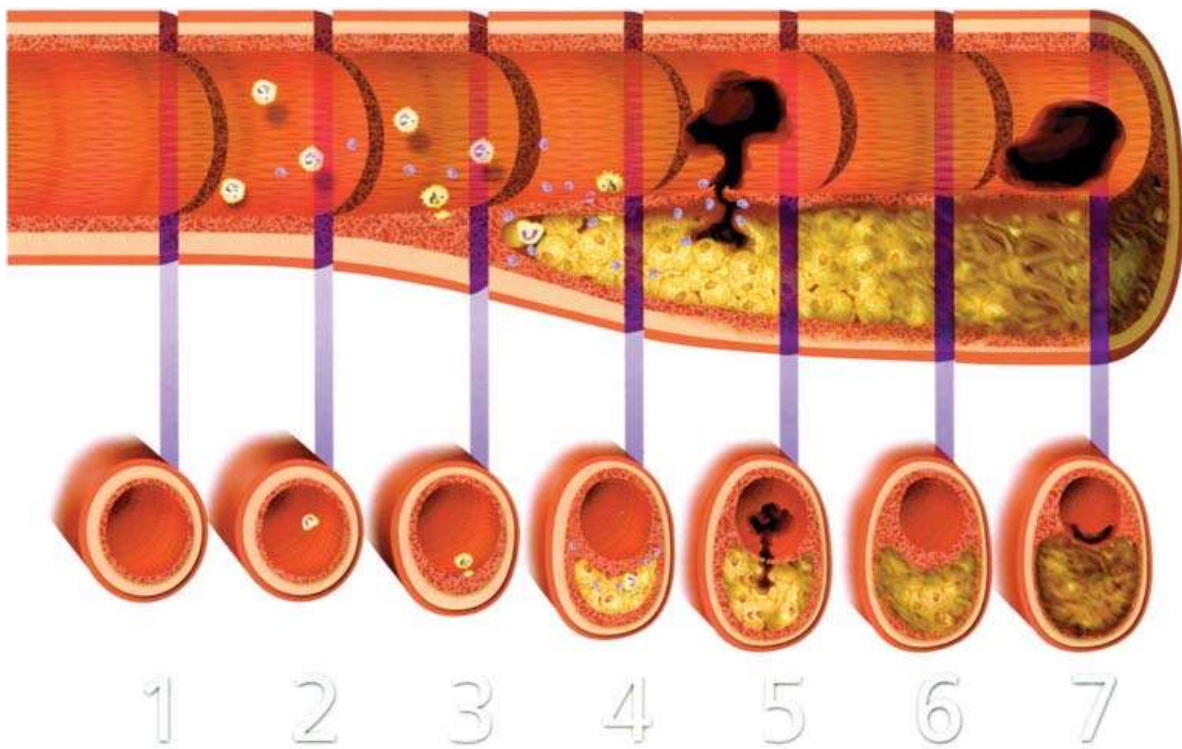
Um dos primeiros relatos da aterosclerose ocorreu em meados de 1790 pelo médico Edwuard Jenner, descobridor da vacina contra a varíola, enquanto dissecava um cadáver à procura da causa da morte de um indivíduo que ocorreu logo após período de dores no peito. Na ocasião ele observou no interior de uma das artérias, uma substância dura similar à areia, a qual ele descreveu como “pequenas pedras” (SILVA et al., 2006).

A aterosclerose é considerada uma doença inflamatória crônica progressiva com uma longa fase assintomática com início em locais de lesões endoteliais (LIBBY 2002). Sua progressão está relacionada aos fatores de risco, e varia de indivíduo para indivíduo. Essas lesões podem ser resultantes de vários fatores, incluindo; aumento das forças de cisalhamento locais, elevadas concentrações plasmáticas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), partículas de lipoproteínas remanescentes, toxinas químicas do cigarro, radicais livres, presença de diabetes mellitus, baixos níveis séricos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) que prejudica o transporte reverso do colesterol, resistência à insulina e entre outros (KAWAMORI et al., 1992).

O processo que leva ao desenvolvimento da DAC inicia-se precocemente nos indivíduos e a progressão da doença, assim como o perfil da placa, depende da influência de fatores de risco associados (TOTH 2008).

A lesão inicial no vaso diminui a produção de oxido nítrico pelas células endoteliais, leva a diminuição da capacidade vasodilatadora e prejudica funções de proteção do endotélio vascular. Como consequência, a LDL e células do sistema imune começam a se infiltrar na camada subendotelial do vaso iniciando a lesão aterosclerótica que passa por vários estágios, a figura 1 ilustra os estágios da aterosclerose. (LIBBY 2001; NAGHAVI et al., 2003; TOTH 2008).

Os fatores inflamatórios têm papel importante no desenvolvimento e evolução da lesão aterosclerótica. Esses fatores levam ao aumento da permeabilidade vascular aderência de leucócitos e plaquetas nas áreas lesadas do endotélio através das moléculas de adesão vascular (VCAM-1), molécula de adesão intercelular (ICAM-1), e E-seletina, também conhecida como molécula de adesão de fase aguda (LIBBY 2002). Sendo assim a placa de ateroma é formada por acúmulo de lípidos principalmente a LDL e células sanguíneas, associada aos fatores inflamatórios na camada íntima da artéria após injúrias ao tecido endotelial. As partículas de LDL são fagocitadas pelos leucócitos e acabam originando as chamadas células espumosas e estrias gordurosas. Com o processo inflamatório constante as lesões passam por diversos estágios de evolução ocasionando um maior acúmulo de leucócitos, LDL e proliferação de células musculares lisas levando ao espessamento da parede do vaso e redução do lúmen (ROSS 1999).



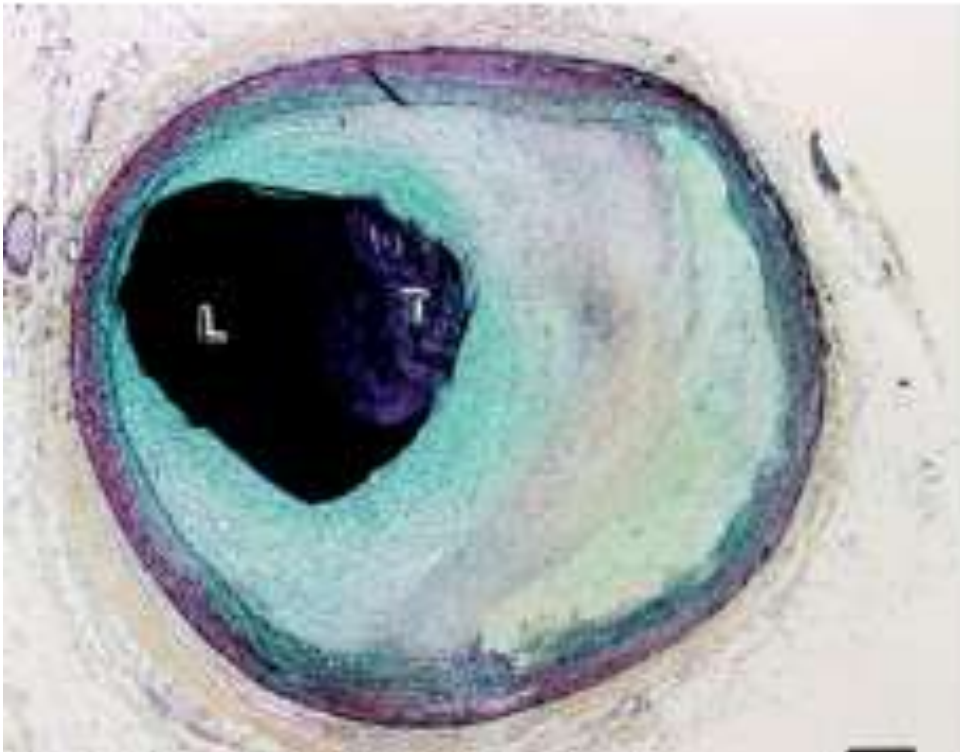
**Figura 1:** Estágios da aterosclerose

Legenda: 1. Estágio I - Artéria normal podendo haver acúmulo inicial de leucócitos; 2. Estágio II - Recrutamento de monócitos e lipídios para o endotélio atraídas por moléculas de adesão; 3. Estágio III - Início da deposição de lipídios, macrófagos, ocorre produção de citocinas e recrutamento de células

musculares lisas; 4.Estágio IV – Ateroma – Além de lípidos e células inflamatórias, há acúmulo de células necrosadas, tecido fibroso e cálcio, podendo haver deformidade da parede do vaso; 5.Estágio V - Pode acontecer erosões na capa fibrosa que recobre a placa, as estruturas da placa podem entrar em contato com os fatores da coagulação e levar a formação de trombos; 6.Estágio VI – A retração do trombo ocasiona em processo de cicatrização, levando ao aumento de tecido fibroso e calcificação; 7.Estágio VII – Caracteriza-se por substituição de células deterioradas por cálcio. Normalmente nesse estágio as lesões causam estenose do vaso.

Fonte: (LIBBY 2001)

As placas de aterosclerose consideradas instáveis com maior probabilidade de ruptura e de ocasionar eventos cardiovasculares são normalmente ricas em um núcleo lipídico, com grande número de células inflamatórias e proteoglicano (Figura 2). As placas instáveis têm sido observadas mais frequentemente em mulheres e a ruptura está mais associada a composição que ao tamanho da placa. Sendo as placas não obstrutivas as que sofrem mais ruptura (NAGHAVI et al., 2003). Por possuírem uma fina camada recobrindo a placa podem sofrer pequenas rachaduras, até mesmo com o fluxo sanguíneo ocasionando a formação de trombos que pode levar a oclusão da artéria e isquemia do tecido (DAVIES 1996; FALK 1992).



**Figura 2:** Placa de ateroma com núcleo lipídico, células e fina camada fibrosa

Legenda: L-Luz do vaso; T- presença de trombo não oclusivo.

Fonte: (FARB et al., 1996)

A placa de ateroma desenvolve-se lentamente, os lípides depositados são recobertos por uma capa fibrosa, com o desenvolvimento da placa se torna mais rígida, podendo haver deposição do mineral cálcio resultando em diferentes graus de calcificação da placa (Figura 3) (SUNG et al., 2004; FRIEDLANDER et al., 2001). A placa continua-se desenvolvendo, a proliferação celular pode aumentar ao ponto de a placa precipitar-se para a luz da artéria e diminuir o fluxo sanguíneo levando a oclusão do vaso. Mesmo que não ocorra oclusão do vaso a placa de ateroma continua com o acúmulo de sais de cálcio o que pode levar em algumas placas rigidez similar ao osso.



**Figura 3:** Placa de ateroma com grande núcleo lipídico

Legenda: L – Luz do vaso; Setas - calcificação focal; Pontas de setas - trombos não-oclusivos.

Fonte: (FARB, et al., 1996).

Em alguns casos de aterosclerose pode haver formação de um núcleo necrótico, consequência da morte de células e da ativação de macrófagos que produzem enzimas de degeneração que atacam à capa fibrosa que recobre a placa levando à vulnerabilidade e instabilidade a placa que pode se romper expor seu conteúdo na corrente sanguínea gerar um coágulo ocluir a artéria e desencadear eventos como IAM e acidente vascular encefálico (AVE). As placas vulneráveis e placas consideradas estáveis podem ser identificadas por várias técnicas, incluindo, ultrassom intravascular, tomografia de coerência óptica, tomografia computadorizada e ressonância magnética (OHAYON et al., 2008; FUSTER et al., 2005).

## **2.2 Tomografia computadorizada de múltiplos detectores**

A tomografia computadorizada foi introduzida na medicina em 1970 através dos estudos do engenheiro britânico Sir Godfrey Newbold Hounsfield. Hounsfield junto com o matemático Alan MacLeod Cormack professor de matemática da universidade de *Tufts (Medford, Massachusetts, EUA)* - 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 o que lhes renderam em 1979 o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia (HOUNSFIELD 2002; MAHESH 2002).

Os feixes de raios X são emitidos pelo tubo de Raios X e capturados por um conjunto de detectores posicionado de forma a capturar os raios que atravessam o objeto estudado. Os dados coletados pelos detectores são processados e digitalizados em Pixels (termo derivado do inglês *picture elements* – menores unidades formadoras da imagem digital) posteriormente reconstruídos, utilizando-se de um procedimento denominado, do inglês, *filtered back projection*. Cada pixel apresenta uma escala de cinza que se relaciona a atenuação sofrida pelos raios X. A referida escala é definida numericamente, sendo chamada de escala de Hounsfield tendo como referência a

atenuação dos raios X na água e no ar. Onde a água representa 0 HU e o ar representa -1000 HU (MAHESH 2002; EMADI et al., 2014)

A representação tridimensional do pixel é denominada *voxel* (do inglês *volume element*) o *voxel* representa a profundidade do pixel. Através desses chamados volumes é possível a visualização da imagem em diversos planos e realizar reconstruções bidimensionais e tridimensionais (MAHESH 2002).

### 2.3 Escore de Cálcio

A quantificação do Escore de cálcio (EC) iniciou-se na cardiologia 1980 com o desenvolvimento de aparelhos de *tomografia por feixe de elétrons* (EBCT). Esse método de quantificação foi desenvolvido através de estudos do cardiologista americano Arthur Agatston e do radiologista Warren Janowitz. Atualmente o escore de Agatston ou escore de cálcio, como é conhecido, é um método bem estabelecido direcionado para prever risco cardiovascular através da quantificação do cálcio coronário, a quantificação se baseia no grau de atenuação dos raios X e na área dos depósitos de cálcio na parede arterial. Devido ao alto custo e aplicabilidade limitada do EBCT, a quantificação da calcificação coronária é atualmente realizada através da tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD) e apresenta resultados similares aos do EBCT (BECKER et al., 2001). Uma grande vantagem da quantificação através do TCMD, é a utilização do mesmo aparelho que realiza a angiotomografia computadorizada de coronárias (ATCC). Sendo hoje a TCMD, por sua vez, um método com alta sensibilidade para detecção e elevada acurácia para a quantificação da calcificação coronária (AGATSTON et al., 1990; RUMBERGER et al., 1995). Para isso são feitas imagens do coração em cortes transversais (em geral de 3 mm de espessura) de maneira sincronizada ao ECG, sem a utilização de contraste iodado e com baixa dose de radiação.

O uso do EC cresce cada vez mais, visto que já foi demonstrado que a calcificação na parede vascular é um fenômeno bastante específico do processo de aterosclerose e guarda íntima relação com fatores inflamatórios localizados na parede arterial, sendo já demonstrado anteriormente em estudo anátomo-patológico (LIEBER e JORGENS 1961; ERBEL e SCHMERMUND 2004; DEMER e TINTUT 2008). Além do cálcio ser um indicador de presença de aterosclerose, a quantidade de calcificação da artéria coronária (CAC) se relaciona com a carga da placa aterosclerótica total do indivíduo (WEXLER et al., 1996). Atualmente, a principal utilização do escore de cálcio é a de ferramenta para estratificação de risco cardiovascular por meio da detecção de aterosclerose subclínica, especialmente em pacientes assintomáticos de risco intermediário (GREENLAND et al., 2007; 2010). A ausência de calcificação coronária vem demonstrando uma baixa probabilidade de isquemia miocárdica evidenciada por testes funcionais (GREENLAND et al., 2007; SARWAR et al., 2009). No entanto, utilização e interpretação do escore de cálcio devem ser realizadas em conjunto com a avaliação dos outros fatores de risco (diabetes, hipertensão, tabagismo e etc.), podendo dessa maneira auxiliar na estratificação, especialmente naqueles indivíduos assintomáticos classificados como tendo risco intermediário pelos critérios de Framingham (GREENLAND et al., 2007; 2010; SARA et al., 2014). Nessa população, a utilização do EC permite a reclassificação adequada de boa parte dos indivíduos em uma categoria de maior ou de menor risco e potencialmente com maior chance de benefício levando a alterações do tratamento (SHAW et al., 2009; ERBEL e SCHMERMUND 2004).

Quanto mais elevado o risco cardiovascular, mais rigorosas devem ser as metas de tratamento em relação ao perfil lipídico. Contudo, já estão bem estabelecidas, na literatura, as limitações dos algoritmos de estratificação de risco quanto à predição do risco de doença coronária, assim como: não considerar os antecedentes familiares de doença precoce; não quantificar o tabagismo; não levar em consideração o risco em indivíduos jovens ou em mulheres com fatores de risco descontrolados; dentre outros. Os fatores de risco clássicos para DCV (idade, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemia) ajudam na estratificação e identificação de

indivíduos sob risco, no entanto, metade dos indivíduos que desenvolvem doença coronária não apresentam nenhum fator de risco ou apresentam no máximo um fator (GREENLAND et al., 2003) Nesse contexto, o estudo da aterosclerose subclínica pode evidenciar informações adicionais para estratificação de risco individual (SANTOS e NASIR 2009).

Vários trabalhos procuraram estabelecer a correlação entre o escore de cálcio e a presença de redução luminal coronária. Esses estudos demonstraram que, apesar do EC ter alta sensibilidade e valor preditivo negativo para detecção de estenose coronária significativa, a especificidade e o valor preditivo positivo foram muito baixos. Isso significa que, apesar de a ausência de calcificação coronária se traduzir numa baixa probabilidade de estenose coronária evidenciada pela angiografia convencional especialmente em pacientes assintomáticos, a presença de calcificação não significa necessariamente que haja estenose luminal (GREENLAND et al., 2007).

Os valores do EC podem ser descritos em números absolutos (Quadro 1) ou em valores ajustados para idade, sexo e etnia do paciente, podendo ser descritos por percentis de distribuição na população geral calculados por vários bancos de dados populacionais comparados entre indivíduos com as mesmas características clínicas (MCCLELLAND et al., 2006).

<b>Quantificação EC</b>	
<b>0</b>	<b>Nenhum</b>
<b>1 – 99</b>	<b>Leve</b>
<b>100 – 400</b>	<b>Moderado</b>
<b>&gt; 400</b>	<b>Severo</b>

EC – Escore de cálcio

**Quadro 1** – Quantificação Escore de cálcio (Escore de Agatston) quanto ao risco cardiovascular



### **2.3.1 Escore de Cálcio e eventos cardiovasculares**

Quando comparado a outros métodos não invasivos para detecção de aterosclerose subclínica, o escore de cálcio vem mostrando melhor desempenho na predição de eventos cardiovasculares (MCCLELLAND et al., 2006; SIMON et al., 2007).

Diversos estudos evidenciaram a correlação entre CAC e eventos coronários em pacientes sem eventos cardiovasculares prévios. Estudo realizado com 632 pacientes assintomáticos por período de  $32 \pm 7$  meses, descreveu a ocorrência de 19 eventos relacionados a DAC e 8 óbitos, sendo que desses eventos 70% ocorreram em pacientes com CAC no último quartil ( $> 400$  Agatston). A ausência de CAC estava associada a uma taxa de eventos de 0,11% por ano quando comparada com 4,8% por ano com um escore  $> 400$  (RAGGI et al., 2001). Outro estudo com seguimento de  $37 \pm 12$  meses, com amostra 8.855 pacientes, demonstrou que a CAC foi marcadora de eventos cardíacos e sua presença fornecia pontuação adicional a idade e outros fatores de risco, em pacientes previamente assintomáticos reclassificando para maior risco (ARAD et al., 2005). Existem evidências de que a CAC poderia agregar valor aos fatores de risco tradicionais até mesmo ao escore de Framingham na estratificação de risco dos pacientes de prevenção primária.

Budoff et al., em uma grande coorte de 25.253 pacientes seguida por aproximadamente 12 anos, demonstraram que, quanto maior a quantidade e a extensão da calcificação coronária, pior o prognóstico (BUDOFF et al., 2007). Por outro lado, a ausência de calcificação coronária esteve associada a um risco muito baixo de morte durante o período de seguimento. Tais achados foram corroborados em uma meta-análise com mais de 71.500 pacientes assintomáticos, em que a taxa de eventos na população com EC de zero foi de apenas 0,47% em 50 meses de seguimento (SARWAR et al., 2009). Vários estudos, tanto retrospectivos quanto prospectivos, demonstraram a capacidade do EC para predição de mortalidade e eventos cardiovasculares de maneira independente adicionando maior risco aos fatores tradicionais (GREENLAND et al., 2007).

Desde que se iniciou a quantificação da CAC, diversos trabalhos realizados com escore de cálcio o descreve como uma excelente ferramenta para estratificação de risco cardiovascular sendo demonstrado em diversos estudos. No entanto uma parcela de indivíduos que apresentam EC zero apresentam eventos ou placa aterosclerótica não calcificada, sendo os valores dessa pequena parcela ainda conflitantes na literatura. Visto ainda que, trabalhos publicados recentemente em pacientes da unidade de dor torácica têm evidenciado uma prevalência significativamente importante de EC zero e presença de placa aterosclerótica. Mostrado uma parcela de pacientes com lesão obstrutiva e até mesmo eventos (VILLINES et al.,2011).

Em subanálise do ensaio multicêntrico CORE64 realizado com pacientes com suspeita de síndrome coronária aguda 8% dos indivíduos com SCA e 4% sem SCA apresentaram placa com estenose  $\geq 50\%$  da luz do vaso mesmo com EC igual a zero (SARA et al.; 2011). Esses dados divergem de informações já descritas na presente revisão de literatura, demonstrando a necessidade de mais estudos em diferentes populações com o olhar sobre esse grupo, que mesmo pequeno apresentam desfecho desconhecido.

### **2.3.2 Escore de cálcio e lesão obstrutiva**

O escore de cálcio tem se mostrado uma importante ferramenta para estratificar riscos cardiovasculares. Sendo a detecção de cálcio nas artérias coronárias um indicador de placa aterosclerótica (AZEVEDO et al., 2012). No entanto, a ausência de calcificação não pode excluir a presença de placa e obstrução. Como já descrito anteriormente nesta revisão pode haver placas ateroscleróticas, muitas vezes instáveis, sem presença de cálcio (FARB et al., 1996).

Em estudo sobre avaliação da acurácia diagnóstica do EC comparado a ATCC na predição de estenose das artérias coronárias em pacientes com baixo e intermediário risco de DAC, foi demonstrado que um escore de cálcio zero ou menor que 100 não apresenta precisão diagnóstica comparada a ATCC para excluir estenose

significativa. Entre os pacientes analisados foi observado uma frequência de 7,6 lesões obstrutivas em pacientes com EC igual a zero (HANIFEHPOUR et al., 2016). Em outro estudo, 67 pacientes com escore de cálcio zero demonstraram uma prevalência ainda maior de placa. Após realização da cineangiocoronariografia, 11 (16,4%) pacientes apresentaram lesões obstrutivas nas coronárias. Por outro lado, esse estudo demonstrou lesões com maior gravidade em pacientes com quantificação de cálcio >400 (PARSA et al., 2015).

Segundo relato de caso realizado em um sobrevivente de 45 anos de linfoma Hodgkin submetido ao escore de cálcio com quantificação igual a zero, submetido posteriormente a cinecoronariografia, foi evidenciado placas ateroscleróticas em três vasos. Logo, os autores sugeriram que em sobreviventes desse tipo de câncer o escore de cálcio pode apresentar uma especificidade ainda menor comparado ao restante da população (ENGBERS et al., 2015).

Em uma coorte com 711 pacientes assintomáticos de alto risco para DAC 306 pacientes tiveram EC zero, dentre eles, 19% apresentaram placas não calcificadas à ATCC (PLANK et al., 2014). Uma outra coorte também avaliou a presença de placa em pacientes sintomáticos com escore zero e demonstrou uma frequência similar, 18,9% dos pacientes com EC zero apresentaram placas. Destes pacientes, 1,9% apresentaram obstrução >50. No entanto, as lesões não foram associadas a revascularização futura. (HULTEN et al., 2014).

Em um estudo realizado em 40 paciente da emergência com SCA, entre 13 pacientes com escore de cálcio zero, 11 (85%) apresentaram placas ateroscleróticas nas artérias coronárias (HENNEMAN et al., 2009). Isso reforça dados de outros estudos os quais não indicam o escore de cálcio na emergência ou em pacientes que apresentam alto risco para DAC. Logo o uso do EC zero pode ter sua utilização limitada, uma vez que as complicações aterotrombóticas das síndromes coronarianas agudas podem surgir sem a presença de calcificação da placa. A ausência de cálcio em pacientes sintomáticos com indicação de cineangiocoronariografia não é capaz de excluir a presença de lesões significativas (SCHAAP et al., 2013). Nesses casos, o EC não traz informações diagnósticas e prognósticas, tendo menor poder de predição de

eventos devendo ser realizado juntamente com a ATCC ou em associação a uma outra modalidade diagnóstica (HENNEMAN et al., 2009; STANIAK et al., 2013).

## **2.4 Angiotomografia computadorizada de coronárias**

A Angiotomografia computadorizada de coronárias (ATCC) tem sido utilizada com crescente sucesso na prática clínica, seu uso revolucionou a abordagem diagnóstica dos pacientes com suspeita de DAC, que ainda é a principal causa de mortes nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. É útil tanto para quantificação da calcificação coronária (utilizando o EC), como para detecção não invasiva da doença arterial coronária (através da ATCC), após o uso do contraste iodado é possível a visualização da luz das artérias coronárias, sendo uma grande aliada na exclusão de obstruções no lúmen coronário e na caracterização do tipo de placa. Levando-se em consideração evidências atuais de eventos estarem associados a característica da placa e menos ao tamanho (SARA et al., 2014; HUNDLEY et al., 2010).

A realização da ATCC foi possível após advento dos tomógrafos helicoidais ou espirais. Permitindo atualmente com utilização do contraste endovenoso, identificar presença de placas ateroscleróticas e predizer o grau da estenose, permitindo também avaliação do lúmen e da parede do vaso, além de estruturas adjacentes. (SCHROEDER et al. 2004).

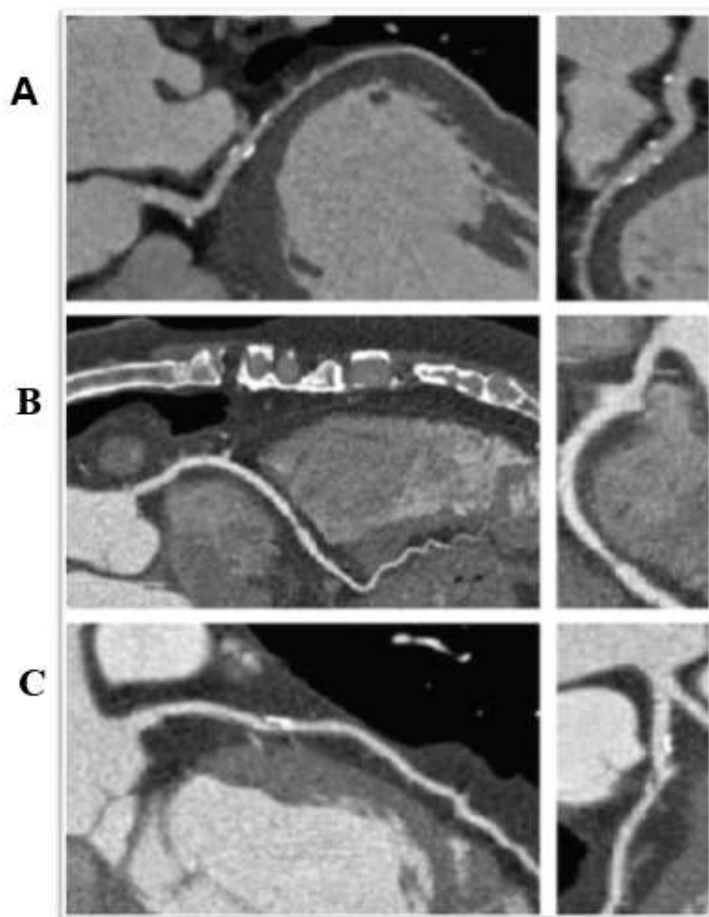
A forma que a ATCC adquire as imagens consiste em um conjunto de detectores paralelos a fonte de raios X que gira continuamente ao redor do paciente enquanto a mesa se move captando em uma única apneia respiratória imagens volumétricas que posteriormente podem ser reconstruídas bidimensionalmente e tridimensionalmente (MAHESH 2002; GOLDMAN 2008). É importante ter conhecimento que atualmente os tomógrafos utilizados para angiotomografia de coronárias deve possuir a partir de 64 colunas de detectores, pois apresentam uma resolução espacial e temporal superiores aos de 16 fileiras de detectores que não são mais recomendados

para realização de ATCC de coronárias segundo diretrizes atuais (STEIN et al., 2008; SARA et al., 2014).

Com os crescentes avanços tecnológicos, temos a cada dia tomógrafos com velocidade do tubo variando entre 280 e 500 ms, aquisições sincronizadas ao ECG, com espessura de corte de 0,5 mm e com voxels isotrópicos (simétricos em todas as direções), esses avanços nos permite Aquisição de imagens em uma única apneia respiratória e reconstrução do exame em diversos ciclos cardíacos (MAHESH 2002).

Diversos trabalhos confirmaram alta acurácia da ATCC, se comparado à angiografia coronariana convencional (padrão ouro), mostrando poder preditivo negativo variando ente 96 a 100%, sensibilidade entre 91 a 99% e especificidade de 74 a 96% (GOPALAKRISHNAN et al., 2008; VANHOENACKER et al., 2007; MARK et al., 2010).

As placas ateroscleróticas visualizadas pela ATCC são classificadas em calcificadas, parcialmente calcificadas e não calcificadas (Figura 4). Sendo a última de principal interesse no presente estudo, pois não são visualizadas pelo escore de cálcio. No entanto são identificadas pela ATCC após utilização do meio de contraste iodado. Outro ponto que se deve levar em consideração a favor da ATCC é que as ferramentas para estimativa de probabilidade pré-teste de DAC, entre eles o *Diamond and Forrester* e o *Coronary Artery Surgery Study* (CASS), costumam superestimar a chance de paciente apresentar DAC obstrutiva verificado pela ATCC segundo estudo *CONFIRM*. O que parece estar de acordo com o grande número de testes ergométricos realizados em pacientes de risco intermediário, mas que na verdade são de baixo risco (CHENG et al., 2011). Ao serem encaminhados para a cineangiocoronariografia apresentam resultados negativos. Mostrando que a ATCC também seria benéfica para esses pacientes, visto que o poder preditivo negativo está entre 96 a 100%, ou seja, tem grande poder para excluir os não doentes.



**Figura 4:** Classificação das placas pela Angiotomografia computadorizada de coronárias

Legenda: A) placa calcificada; B) placa não calcificada; C) placa parcialmente calcificada.

Fonte: (OLIVEIRA JLM et al., 2015).

A angiografia coronária pela ATCC é um método com precisão estabelecida para demonstrar as características das placas através da densidade radiológica obtida. Sendo demonstrado em estudo histológico densidades significativamente diferentes ( $p < 0,0001$ ). Apresentando os seguintes resultados: em relação a sensibilidade, especificidade, e valores preditivo positivo e negativo, placas ricas em lipídio, 92%, 84%, 67% e 97%; placas fibróticas, 78%, 73%, 61% e 86%; placas calcificadas 100%, 98%, 86% e 100%; e trombo, 7%, 95%, 33% e 73%, respectivamente (SCHROEDER et al. 2004).

Atualmente o principal emprego da ATCC é direcionado para pacientes sintomáticos de risco intermediário, mostrando informações anatômicas importantes para, em conjunto com a história clínica e/ou testes funcionais, auxiliar na melhor decisão terapêutica. Sendo também utilizada em pacientes assintomáticos, especialmente nos indivíduos de alto risco com história familiar de doença coronária precoce, além das situações em que se é importante descartar doença coronária obstrutiva, como em pacientes com disfunção ventricular sem etiologia definida e na avaliação pré-operatória de cirurgias não cardíacas. Apesar de menor nível de evidência nas diretrizes mais recentes (SARA et al., 2014; HUNDLEY et al., 2010).

A cada dia é maior a importância do conhecimento das características das placas de ateroma quanto a sua vulnerabilidade, sendo as placas parcialmente calcificadas e não calcificadas as consideradas mais vulneráveis. Através da ATCC é possível a avaliação de algumas características associadas a placa vulnerável, como o volume da placa aterosclerótica, o processo de remodelamento positivo e a presença de áreas hipoatenuantes no interior da placa (SCHROEDER et al. 2004; SARA et al., 2014). Além de se conhecer as características das placas faz-se necessário o conhecimento do paciente vulnerável (quais fatores estão associados a ele). Já foi demonstrado por diversos estudos que em muitos pacientes o primeiro indicio de DAC é o IAM (WHOSIS 2015). Revelando que uma grande parcela dos indivíduos não está sendo diagnosticado no tempo correto, fazendo-se necessário uma metodologia com alta acurácia, sendo não invasiva que tenha o poder de identificar e excluir com segurança a presença de DAC, e até mesmo avaliar outras anomalias cardíacas não obstrutivas. Levando-se em consideração que a presença de eventos já foi observada em pacientes sem doença obstrutiva (WANG et al., 2009), reforçando ainda mais o uso da ATCC que é capaz de visualizar todas as estruturas cardíacas, podendo identificar alterações anatômicas que possam levar a eventos futuros.

A precisão da ATCC em distinguir placas com características distintas torna o método capaz de auxiliar na detecção de tipos de placa associados a eventos cardiovasculares (LEBER et al., 2003; INOUE et al 2004). Já foi demonstrado que as características fornecidas pela ATCC podem agregar valor na estratificação de risco

dos pacientes, levando em conta conhecimento prévio de que placas pouco obstrutivas, como são mais frequentes do que as obstrutivas, são as que mais estão relacionadas a evento isquêmico agudo (ALDERMAN et al., 1993). Saindo daí o conceito de “placa vulnerável”. Este termo foi originalmente utilizado por Little (LITTLE 1990) ao relatar que a placa responsável por um infarto ou angina instável não necessariamente provoca obstrução da luz do vaso antes de provocar o evento. Uma placa aterosclerótica apresentaria 2 características importantes: primeiro, pode ser obstrutiva; segundo, pode ser “vulnerável” ao passo que também pode ser trombogênica se exposta a um estímulo desencadeante (LITTLE 1990). Uma lesão não precisamente deve ser obstrutiva para ser trombogênica e também nem todas as lesões obstrutivas são trombogênicas. Estudos já publicados, inclusive análise de corações após IAM fatal, sugerem que a placa não calcificada (FARB et al., 1996; MOTOYAMA et al., 2009) e a placa de composição mista ou parcialmente calcificada (com componente calcificado e não calcificado) seriam as placas com maior risco de gerar uma síndrome isquêmica aguda (FARB et al., 1996). No cenário atual de alta morbidade e mortalidade relacionada a DAC e a outras doenças cardiovasculares reforçam a necessidade da escolha do melhor método diagnóstico.



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar a frequência de placa aterosclerótica à ATCC em pacientes com escore de cálcio zero.

#### **3.2 Objetivos Secundários**

- 1 Comparar as características clínicas em pacientes com escore zero com e sem placa;
- 2 Avaliar o grau de obstrução imposto pela placa.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Casuística

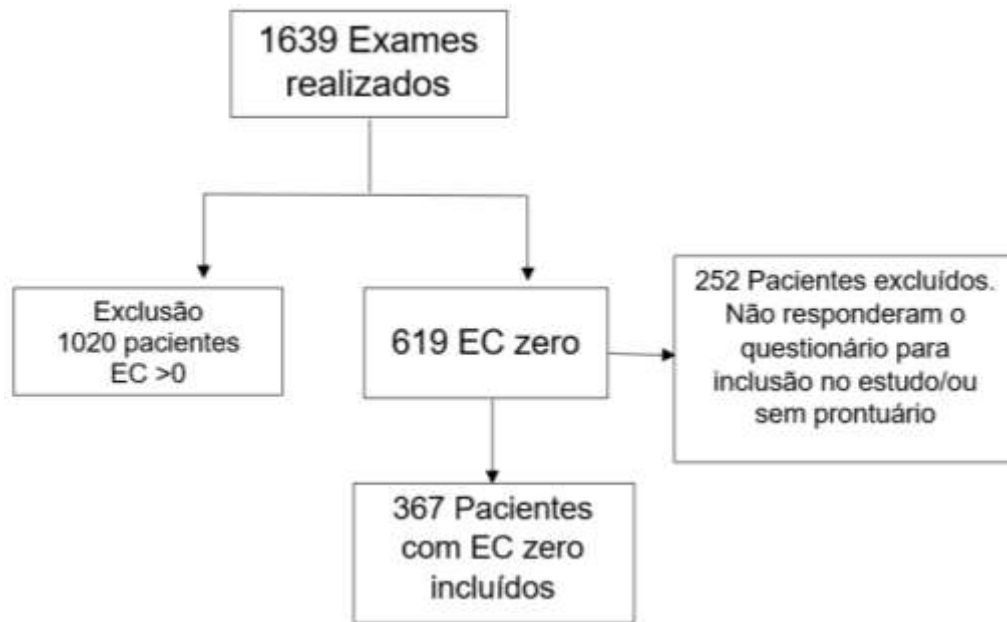
Trata-se de estudo transversal, analítico com dados coletados predominantemente de forma prospectiva no período de abril de 2011 a novembro de 2016.

Foram analisados 1639 pacientes encaminhados pelos seus médicos assistentes para realização de ATCC (figura 5). Os pacientes apresentavam uma ou mais das seguintes indicações: histórico familiar de DAC precoce, precordialgia, fatores de riscos associados a DAC e testes de isquemia positivos ou inconclusivos.

A amostra foi constituída de modo não aleatória com os voluntários selecionados de forma consecutiva, com idade a partir  $\geq 30$  anos, os quais foram submetidos à ATCC em quatro centros especializados de imagem, sendo dois públicos: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo-SP e Hospital Universitário do Campus da Saúde Dr. João Cardoso Nascimento da Universidade Federal de Sergipe e dois privados: Hospital Primavera e Clínica de Medicina Nuclear e Diabetes-CLIMEDI.

Foram excluídos aqueles submetidos a procedimentos de revascularização do miocárdio percutânea ou cirúrgica, os portadores de insuficiência renal e os que referiam sensibilidade ao meio de contraste iodado.

Os exames realizados nas instituições privadas não acarretaram em ônus para os pacientes nem para os pesquisadores.



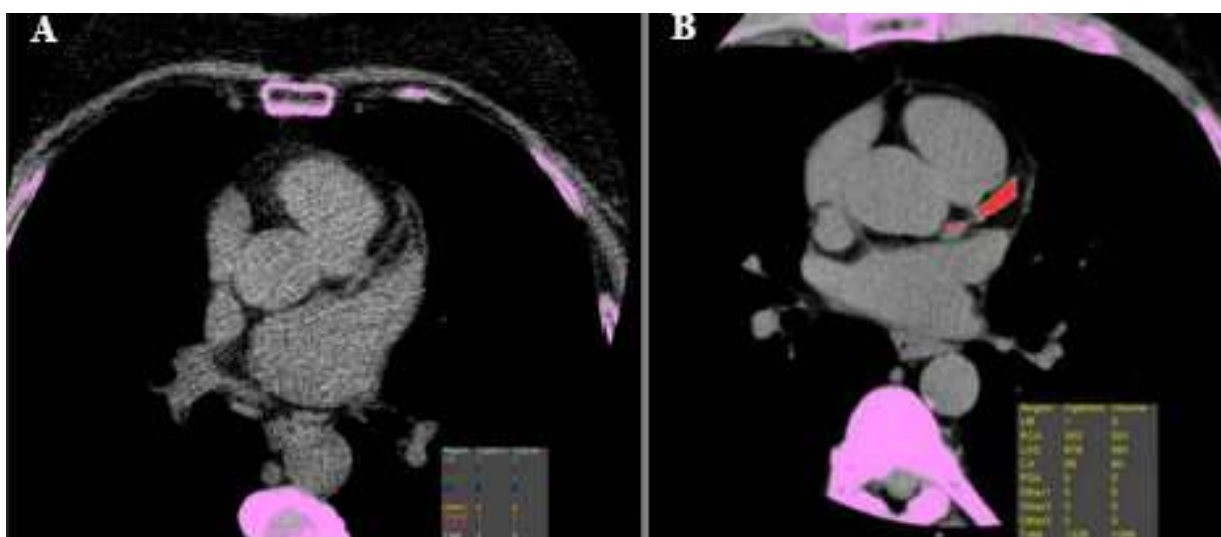
**Figura 5 – Amostra da população estudada**

#### **4.2 Metodologia de aquisição do Escore de Cálcio e Angiotomografia Computadorizada das artérias coronárias**

As ATCC foram realizadas em tomógrafos de 64 colunas de detectores dos seguintes modelos e fabricantes: *Aquilion64™* - *Toshiba™ Medical Systems Corporation*, Otawara, Japão e *Discovery STE VCT* - *General Electric Company, Connecticut, EUA*.

A tomografia não contrastada para análise do escore de cálcio (EC) foi realizada em um campo de varredura longitudinal a partir da delimitação na bifurcação da traqueia e o término na inclusão da silhueta cardíaca, incluindo a porção final do diafragma para total cobertura da área cardíaca. As imagens correspondentes ao EC foram adquiridas com campo de visão (*field of view, FOV*) de 200 mm; espessura de corte de 2,5-3 mm; intervalo de corte de 1,25-1,5 mm; Colimação de 2 x 32 x 0,6 mm; Tempo de rotação de 350 msec; Tensão do tubo de 120 kV; E corrente do tubo de até 600 mAs.

O escore de cálcio foi quantificado baseado no algoritmo de Agatston, a calcificação foi definida como a presença de uma lesão com área maior que 1 mm<sup>2</sup> e intensidade igual ou superior a 130 *unidades Hounsfield* (HU), que foi automaticamente identificada e marcada com cor pelo *software* (Figura 6). A presença de placas coronárias e a extensão da estenose foram avaliadas nos pacientes com escore de cálcio zero.



**Figura 6** – Ilustrações do escore de cálcio

**Legenda:** A) Exemplo de caso com escore de cálcio zero; B) caso com escore de cálcio positivo.

Imagens demonstrando calcificação no território da artéria descendente anterior (em vermelho).

Estruturas com atenuação superior a 130 unidades Hounsfield identificadas em cor rosa.

Fonte: Próprio autor

Na segunda etapa do protocolo, foi obtida angiotomografia computadorizada de coronárias com a utilização dos parâmetros do EC para delimitação do FOV, com voltagem de 120 KV e amperagem de 400 miliamperes. Com o paciente ainda monitorizado sobre a mesa do tomógrafo, foi injetado por via endovenosa aproximadamente 1,5 mL/Kg de iopamidol, um contraste iodado não iônico em concentrações de 350 ou 370 mg/mL (*Ultravist® 370*, *Bayer HealthCare and Pharmaceuticals*, Berlim, Alemanha; *HenetiX® 350*, *Guerbet Produtos Radiológicos*

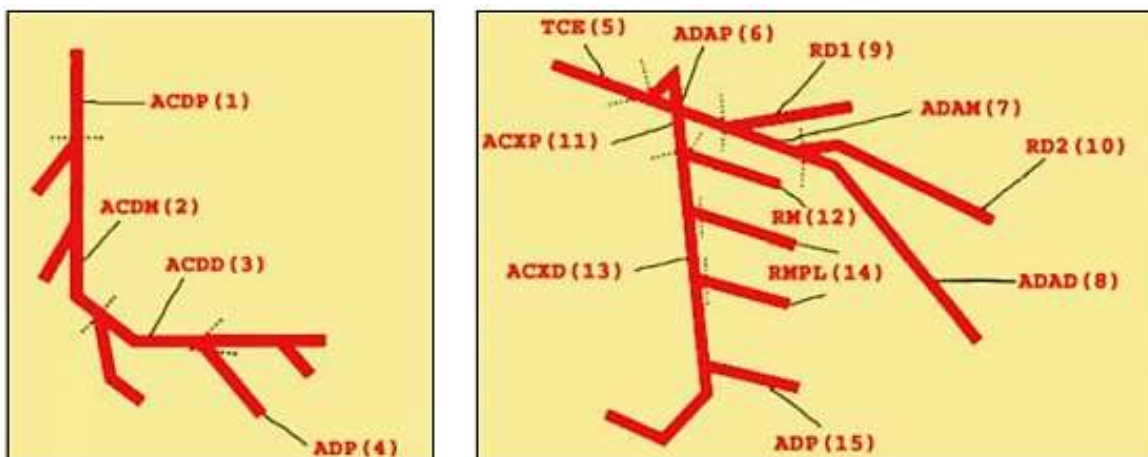
Ltda, *Paris*, França), a uma taxa entre 4,5 e 5,5 mL/s. Aproximadamente 20 segundos depois, o paciente realizou um exercício de apneia com duração de cerca de 20 segundos durante a aquisição com a finalidade de minimizar os artefatos de movimento das imagens. Durante a aquisição das imagens da ATCC, a frequência cardíaca não deve variar mais que 10% em relação à frequência basal. O equipamento toma como referência os valores monitorizados da frequência cardíaca e determina os parâmetros necessários para aquisição das imagens como o *helical pitch* (relação entre a distância percorrida pela mesa durante um giro de 360° do tubo de raios X, a espessura de corte e o número de colunas de detectores), a velocidade de rotação do tubo de raios X e o tempo total de aquisição das imagens, tendo como objetivo atingir a melhor resolução temporal possível.

Para manter a qualidade técnica do exame foi administrado betabloqueador oral ou intravenoso (IV) nas situações em que pacientes apresentavam ritmo sinusal e frequência cardíaca (FC) >70 bpm.

As imagens geradas foram enviadas para estações de trabalho para análise das artérias coronárias por observadores experientes. As placas nas artérias coronárias foram definidas como presença ou ausência de placa aterosclerótica. A extensão da estenose foi obtida através do cálculo do diâmetro da parte mais estreita do lúmen comparado com o diâmetro do lúmen mais próximo do mesmo segmento. As placas detectadas pela ATCC foram classificadas em lesão não obstrutiva e lesão obstrutiva.

Considerou-se lesões obstrutivas aquelas com estenose a partir de 50% da luz do vaso.

Para análise dos segmentos coronários foi adotada a divisão proposta pela American Heart Association (Figura 7)



**Figura 7** – Divisão dos segmentos coronários

**Legenda.** Segmentos coronários de acordo com a classificação da American Heart Association. Subdivisão das artérias coronárias em 15 segmentos. Segmentos 1 a 4 correspondem à artéria coronária direita (ACD proximal, média e distal e artéria descendente posterior – ADP); segmento 5, ao tronco da coronária esquerda (TCE); segmentos 6 a 10, à artéria descendente anterior (ADA proximal, média e distal e ramos diagonais primeiro e segundo – RD1 e RD2); segmentos de 11 a 15, à artéria circunflexa (ACX proximal e distal e ramos marginal e marginal pósterolateral – RM e RMPL).

Fonte: (ANDRADE 2006)

### 4.3 Questões Éticas

O estudo foi submetido à avaliação pelo comitê de ética, como extensão do projeto da pesquisa aprovada pelo CNPq intitulada “Tomografia Cardiovascular em portadores de isquemia miocárdica com e sem Hipertensão Arterial” (CNPq Chamada Pública MCT/CNPq-Nº 14/2012 Universal/Universal 14/2012), com o número do CAAE 0289.0.107.000-11, sob- responsabilidade da Prof. Post-doc. Joselina Luzia Menezes Oliveira-UFS. Os pacientes confirmaram sua aceitação em participar da pesquisa através do preenchimento do questionário biodemografico e assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). O exame realizado tem segurança previamente testada.

#### 4.4 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio-padrão. Foi aplicado o teste Kolmogorov-Smirnov para avaliar o pressuposto de normalidade amostral. Em seguida, utilizou-se o teste  $t$  de Student ou o teste de Mann-Whitney para grupos independentes, de acordo com padrão de normalidade da amostra. Quanto às variáveis categóricas, utilizou-se frequência absoluta e percentagem. Para comparar características das variáveis categóricas entre os dois grupos, utilizou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando mais adequado. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos para o valor de  $p$  foram inferiores a 5% ( $p \leq 0,05$ ) e poder  $p = 0,80$ .

Para estimativa da frequência de placa aterosclerótica foi utilizado um método de Bootstrap considerando-se 1000 amostras repetitivas de tamanho  $n=367$ . Foi assumido nível de significância 5% e intervalo de confiança de 95%.

Os resultados obtidos foram analisados utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 20.0 para *Windows* (IBM® Corporation, Somers, EUA).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características clínicas da amostra estudada

Dos 1639 pacientes que realizaram EC e ATCC nos quatro centros durante a coletas de dados, 619 apresentaram EC igual a zero, já os demais pacientes apresentavam calcificação nas coronárias maior que zero. Dentre os 619 pacientes com EC igual a zero, foram incluídos 367 pacientes que responderam ao questionário para participação no estudo. A idade média dos pacientes foi de  $53,7 \pm 10,5$  anos sendo 63,5% do sexo feminino. O número de hipertensos foi 57,5%, dislipidêmicos 49,3% e diabéticos 15,0%. Os dados de caracterização clínica dos pacientes com escore de cálcio zero segundo a presença ou ausência de placa aterosclerótica à ATCC estão descritos na Tabela 1.

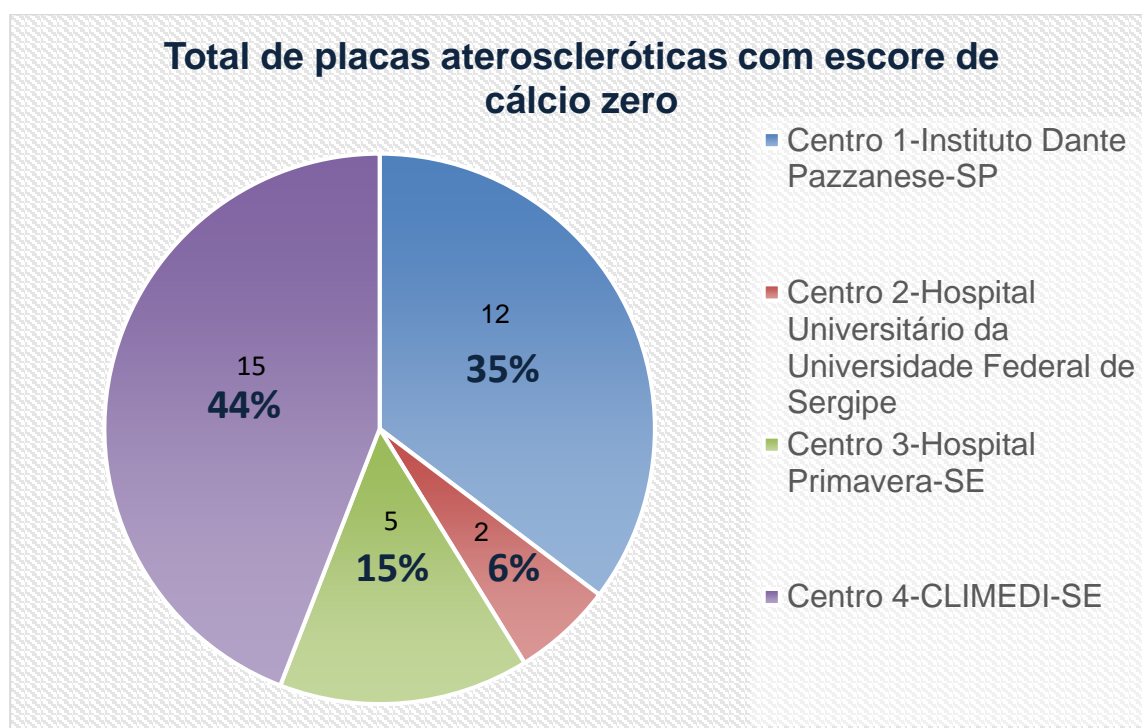
**Tabela 1 – Caracterização clínica dos pacientes com escore de cálcio zero em centros de imagem cardiológica nas cidades de São Paulo – SP e Aracaju – SE de 2011 a 2016**

<b>Variável</b>	<b>n<sup>2</sup></b>	<b>Valores %</b>
Idade média (anos) <sup>1</sup>	367	$53,7 \pm 10,5$
Gênero feminino	233/367	63,5
Hipertensão arterial sistêmica	211/367	57,5%
Dislipidemia	180/367	49,3%
Diabetes	55/367	15,0%
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	309	$27,3 \pm 4,4$
Obesidade	77/316	24,4%
Precordialgia	226/362	35,9%
Antecedentes familiares para DAC	187/364	51,4%
Etilismo	135/367	36,8%
Tabagismo	51/366	13,9%

IMC- Índice de massa corpórea; DAC- Doença arterial coronária; 1 - Valores representados em média  $\pm$  desvio padrão; demais valores expressos em frequência simples (%); 2 – n diferente do total por falta de dados nos registros dos centros coletados.



A frequência de placa aterosclerótica nas artérias coronárias na amostra foi de 9,3% (34 de 367) com intervalo de confiança (IC)<sup>95%</sup> (6,3 a 12,3) (a frequência por centro está descrita na figura 8). A média de idade nos pacientes com placa foi 52±10,7anos. Nesse grupo, 52,9% dos pacientes eram do sexo feminino (Tabela 2). Após análise de cada segmento coronário, observou-se 47,0% (16/34) de lesões obstrutivas, ou seja, maior que 50% da luz do vaso (Figura 9 e 10); 12 pacientes apresentaram lesão em um segmento; 3 pacientes com lesões envolvendo dois segmentos, e 1 paciente com lesão com envolvimento de mais de dois segmentos. Houveram 53% (18/34) de lesões não obstrutivas, sendo verificado 15 Indivíduos com placa de ateroma em um segmento. Destes, 3 apresentaram lesão em mais de um segmento das coronárias, não sendo encontrado neste grupo lesões com envolvimento em mais de dois vasos (Tabela 3).



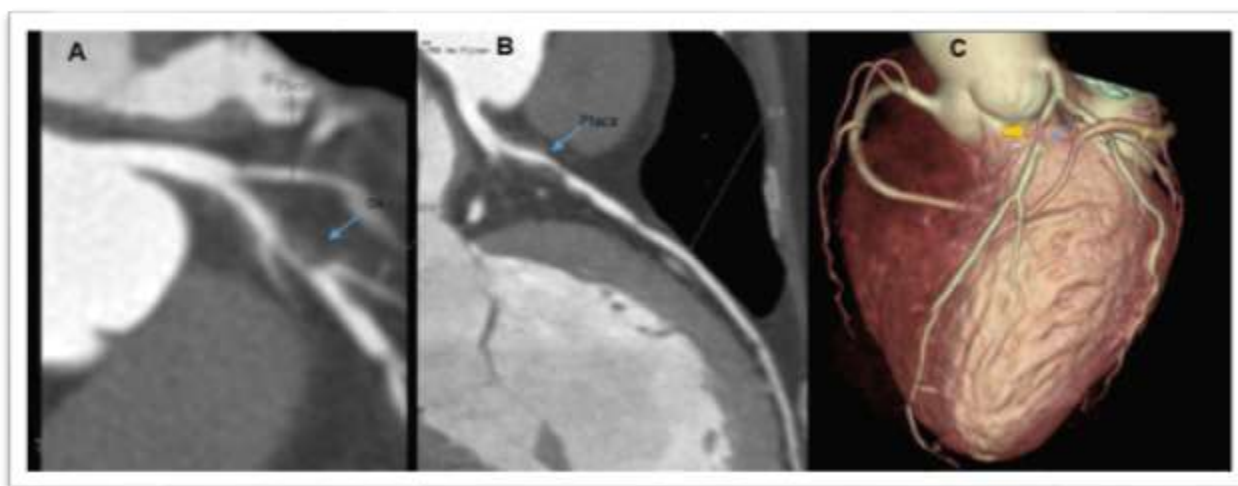
**Figura 8 – Distribuição de placas por centro**

CLIMEDI – SE – Clínica de medicina nuclear e diabetes – Sergipe

**Tabela 2 – Distribuição das características clínica de pacientes com escore de cálcio zero com e sem placa aterosclerótica em quatro centros de imagem cardiológica nas cidades de São Paulo – SP e Aracaju – SE de 2011 a 2016**

Variável	n <sup>2</sup>	Com placa n=34	Sem placa n=367	P
Idade <sup>1</sup> (anos)	367	52±10,7	53,9±10,5	0,31
Peso (Kg)	367	71,6±12,9	73,7±15,2	0,42
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	309	25,9±3,3	27,5±4,4	<b>0,046</b>
Feminino	233/367	18 (52,9)	215 (64,6)	0,180
Tabagista	51/366	8 (24,2)	43 (12,9)	0,073
Não obesos	284/316	29 (90,6)	210 (73,9)	<b>0,037</b>
Diabetes mellitus	55/367	6 (17,6)	49 (14,7)	0,648
Dislipidemia	180/365	16 (47,1)	164 (49,5)	0,782
Hipertensão arterial sistêmica	211/367	20 (58,8)	191 (57,4)	0,712
Etilista	135/367	19 (55,9)	116 (34,8)	<b>0,015</b>
Antecedentes familiares	187/364	18 (52,9)	169 (51,2)	0,848

IMC- Índice de massa corpórea; 1 - Valores representados em média ± desvio padrão; demais valores expressos em frequência simples (%); 2 – n diferente do total por falta de dados nos registros dos centros coletados.



**Figura 9 – Placa não calcificada com escore zero**

**Legenda –** Sexo feminino 51 anos; A e B – reconstruções multiplanares evidenciando placa com redução luminal importante em artéria descendente anterior (ADA); C – Reconstrução tridimensional mostrando falha artéria descendente anterior (ADA) seta amarela.



**Figura 10** – Placa não calcificada com escore zero

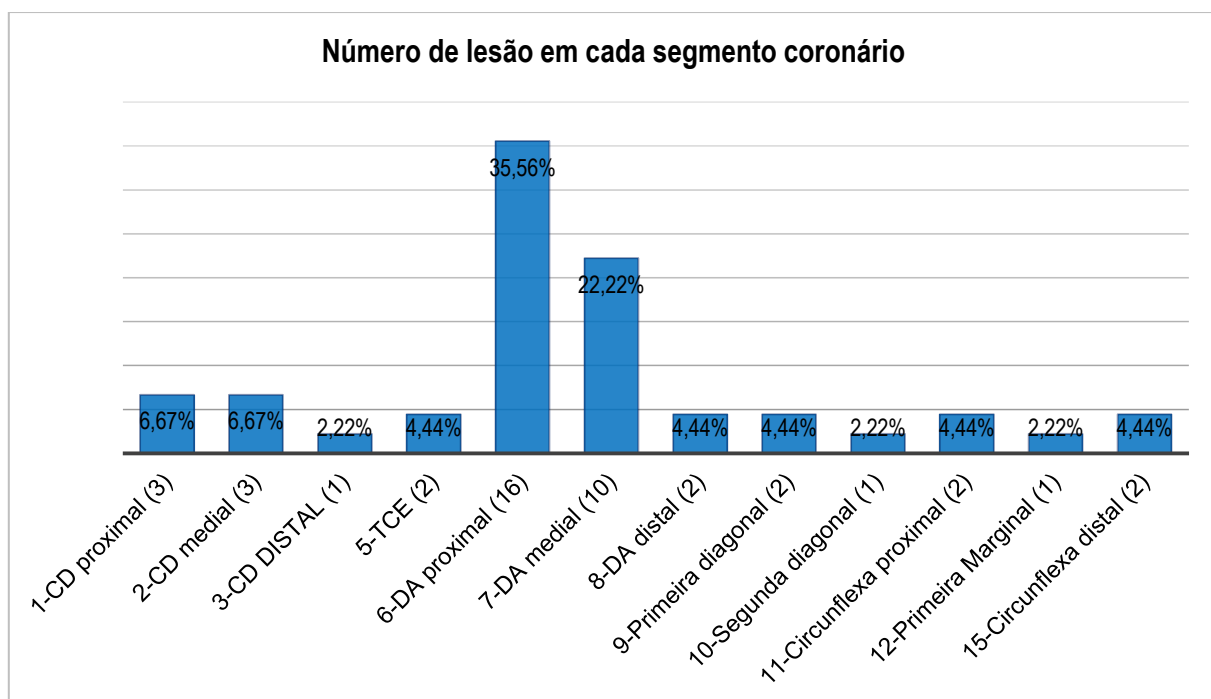
**Legenda** – Sexo feminino 38 anos; A e B – reconstruções multiplanares evidenciando placa com redução luminal importante em artéria descendente anterior (ADA); C – Reconstrução tridimensional mostrando falha artéria descendente anterior (ADA) seta amarela.

**Tabela 3** – Distribuição das lesões ateroscleróticas à ATCC em pacientes com escore de cálcio zero

Variável	Um vaso envolvido	Dois vasos envolvidos	Mais de dois vasos envolvidos	Total n=34
Lesão obstrutiva >50%	12 (75%)	3 (18,7%)	1 (6,3%)	16(47,0%)
Lesão não obstrutiva	15 (83,3%)	3 (16,6%)	0	18(53%)

ATCC – Angiotomografia computadorizada de coronárias; Frequências estão representadas em porcentagem

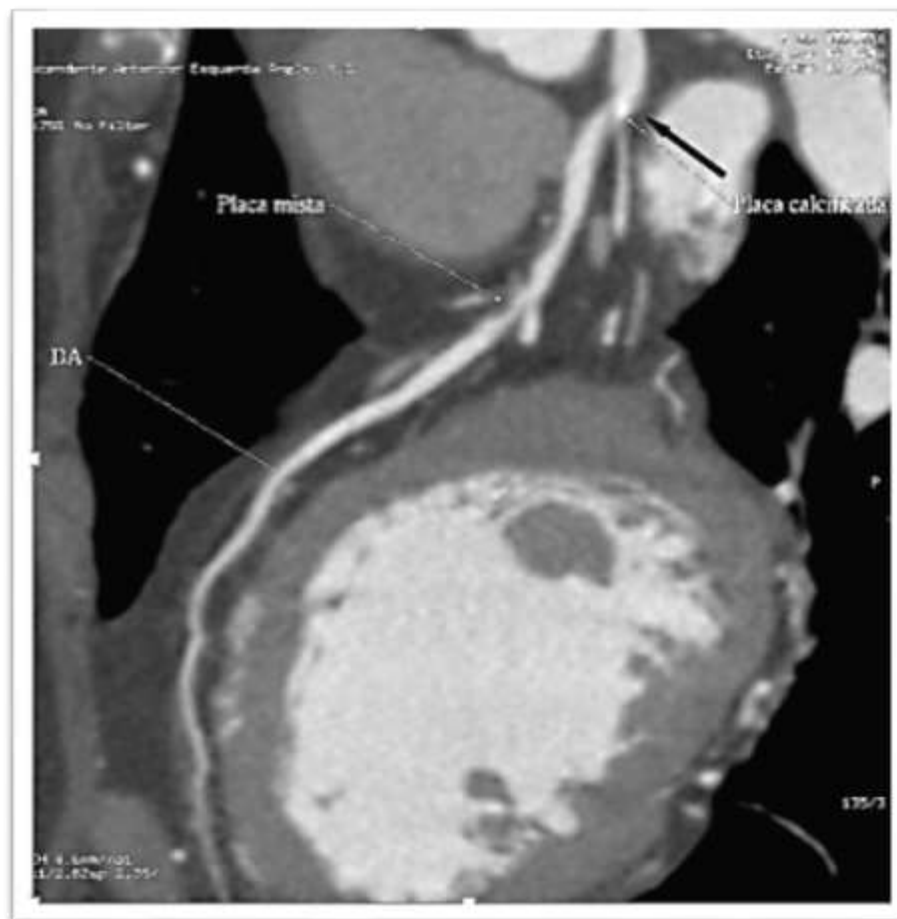
Entre os 15 segmentos analisados, o vaso apresentando o maior número de lesão foi a artéria descendente anterior (ADA). No qual observou-se 16 (35,56%) lesões na ADA proximal, 10 lesões (22,22%) em ADA medial e 2 (4,44%) em ADA distal (Figura 11).



**Figura 11** – Distribuição das placas ateroscleróticas por segmento coronário em pacientes com escore de cálcio zero em centros de imagem cardíológica nas cidades de São Paulo – SP e Aracaju – de 2011 a 2016

**Legenda** - Segmentos não descritos no gráfico não foi encontrado placas ateroscleróticas; 1-CD- Coronária direita proximal; 2-CD - Coronária direita medial; 3-CD- Coronária direita distal; 4-Descendente posterior; 5-TCE-Tronco da coronária esquerda; 6-DA-Descendente anterior proximal; 7-DA-Descendente anterior medial; 8-DA - Descendente anterior distal; 9-Primeira diagonal; 10-Segunda diagonal; 11-Circunflexa proximal; 12-Primeira Marginal; 13- Circunflexa distal; 14-Segunda marginal (Sem placa); 15- Ventricular posterior (Sem placa).

Vale ressaltar, que quando foi feita análise das características dos ateromas encontrados, na fase ATCC com contraste, 3/34 (8,8%) pacientes apresentaram placas com algum grau de calcificação, não detectadas pelo EC (Figura 12).



**Figura 12:** Presença de calcificação em Escore de Cálcio zero.

**Legenda** - Paciente do sexo feminino, 67 anos; seta preta – pequena placa não calcificada em descendente anterior (DA) (não quantificada pelo escore de cálcio) e placa não calcificada com redução luminal estimada ente 50% a 70%.

## 5.2 Características clínicas dos pacientes com escore de cálcio igual a zero, classificados quanto à presença e ausência de placa aterosclerótica nas artérias coronárias

Na amostra, a frequência de 90,6% (29) de não obesos ( $p= 0,037$ ); IMC de  $25,9\pm3,3$  nos pacientes com placa versus  $27,5\pm4,4$  nos sem placas com  $p= 0,046$ ; e 55,9% (19) etilistas com  $p= 0,015$  apresentaram valores significativos com presença de

placas ateroscleróticas nas coronárias. As demais características clínicas não apresentaram associação significativa com a presença de placa (Tabela 2).

A análise da razão de chance bruta dos fatores associados a presença de placa em pacientes com escore de cálcio zero com e sem placa aterosclerótica demonstrou que o etilismo (*odds ratio* =2,3, IC<sup>95%</sup> = 1,1 – 4,8, p=0,018) e ausência de obesidade (*odds ratio* =3,4, IC<sup>95%</sup> = 1,0 – 11,5, p=0,049) tem maior associação com placa aterosclerótica (Tabela 4).

Após a análise da tabela de contingência para razão de chance ajustada confirmou-se *odds ratio* mais elevados nos pacientes etilistas (*odds ratio* = 3,4, IC<sup>95%</sup> = 1,1- 5,19, p= 0,018) e nos pacientes não obesos (*odds ratio* = 3,4, IC<sup>95%</sup> = 1,0 – 11,7, p= 0,047) (Tabela 5).

**Tabela - 4 Fatores associados a presença de placa em pacientes com escore de cálcio zero com e sem placa aterosclerótica em centros de imagem cardiológica nas idades de São Paulo – SP e Aracaju – de 2011 a 2016**

<b>Variável</b>	<b>Razão de chance bruta</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
Idade	0,976	0,940 - 1,01	0,216
Sexo			
M	1,62	0,796- 3,29	0,183
F	1	1	
Tabagismo			
SIM	2,15	0,919 - 5,09	0,079
NÃO	1	1	
Obesidade			
NÃO	3,40	1,01 – 11,51	<b>0,049</b>
SIM	1	1	
Diabetes mellitus			
SIM	1,24	0,489 – 3,15	0,649
NÃO	1	1	
Dislipidemia			
SIM	1,10	0,545 – 2,24	0,782
NÃO	1	1	
Hipertensão arterial sistêmica			
SIM	1,06	0,519 – 2,17	0,869
NÃO	1	1	
Etilismo			
SIM	2,37	1,16 - 4,83	<b>0,018</b>
NÃO	1	1	
Antecedentes familiares			
SIM	1,07	0,528 -2,17	0,366
NÃO	1	1	

IC – intervalo de confiança =95%.

**Tabela - 5 Fatores associados a presença de placa em pacientes com escore de cálcio zero com e sem placa aterosclerótica em centros de imagem cardiológica nas cidades de São Paulo – SP e Aracaju – de 2011 a 2016**

<b>Variável</b>	<b>Razão de chance ajustada</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Etilista	3,46	1,16 -5,19	<b>0,018</b>
Não etilista	1	1	
Não obeso	3,45	1,01 – 11,7	<b>0,047</b>
Obeso	1	1	

IC – Intervalo de confiança =95%.



## 6 DISCUSSÃO

O principal achado da presente investigação foi a presença considerável (9,3%) de placas ateroscleróticas coronarianas, frequentemente obstrutivas (redução luminal  $\geq$  50%) em indivíduos com EC zero.

As características clínicas que se associaram à ocorrência de tais placas foram o etilismo e a ausência de obesidade. Por outro lado, o mesmo não ocorreu com fatores de risco frequentemente associados à DAC, tais como: DM, HAS e Dislipidemia (BARBIRATO et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2015).

Esse resultado é consistente com as frequências descritas na literatura. Em um estudo realizado em Isfahan – (Irã), também com EC zero e placa aterosclerótica, foram analisados 385 pacientes com escore zero e 16 (4,1%) apresentaram placas à ATCC (MORADI; VARASTEH, 2016). Em outro estudo com pacientes sintomáticos e assintomáticos, demonstrou que apenas os pacientes sintomáticos com EC zero apresentaram placa aterosclerótica (8,4%) (KAMRAN, et al; 2009). Segundo o estudo CONFIRM, entre os pacientes com EC zero, 13% apresentaram lesões ateroscleróticas não obstrutivas e 3,5% apresentaram lesão obstrutiva ( $\geq$ 50%) (VILLINES et al., 2011). Em uma coorte multicêntrica com participação do Brasil, confirmou-se que o EC zero não exclui a presença de placa nas artérias coronárias. Além disso, demonstrou-se que um EC zero não exclui a necessidade de revascularização. Com uma amostra constituída por 291 pacientes, sendo 72 com EC igual a zero, 19% (14) apresentaram uma estenose  $\geq$ 50% e desses, 13% necessitaram de revascularização (GOTTSLIEB et al., 2010). Os dados da literatura demonstram frequências distintas em relação à presença de placa aterosclerótica com EC igual a zero. No entanto, até mesmo o estudo com a menor frequência demonstra a importância da realização da angiotomografia de coronárias. Além disso, é relevante citar a importância da detecção de placas ateroscleróticas mediante à ATCC, mesmo aquelas sem redução luminal significativa. Segundo subanálise recente de um grande registro com mais de 27 mil indivíduos revelou que, em pacientes sem redução luminal  $>$  50%, o uso estatinas traria

potencial benefício apenas naqueles pacientes com placas identificáveis pela ATCC, sem qualquer benefício naqueles nos quais as mesmas não foram encontradas (CHOW et al., 2015).

Uma maior frequência de placa aterosclerótica com EC igual a zero é observada em pacientes sintomáticos e com suspeita de SCA. Os dados da literatura demonstram a importância da utilização da ATCC na unidade de dor torácica havendo estudos com frequência de até 39% (HENNEMAN, et al; 2008). Segundo ensaio clínico controlado e randomizado (ROMICAT II) pacientes com dor torácica aguda, o escore de cálcio zero não excluiu a presença da SCA, assim como uma alta calcificação não exclui a necessidade da realização da ATCC (PURSNANI, et al; 2015). Henneman *et al* analisaram 40 pacientes com suspeita de síndrome coronária aguda (SCA) e identificaram que 13 pacientes possuíam escore zero e após a realização da ATCC 11 (85%) apresentaram placas ateroscleróticas, sendo que em 5 (39%) foi observada lesão obstrutiva (HENNEMAN, et al; 2008). Segundo estudo também realizado com pacientes com dor no peito, 125 de 668 apresentaram EC zero, desses 9 (7,2%) tiveram DAC obstrutiva e 16 (12,8%) apresentaram DAC não obstrutiva demonstrando maior associação com o sexo feminino (RUBINSHTAIN, et al; 2007). No nosso estudo, foi observada uma maior associação do sexo feminino com a presença de placa, contudo, sem valores significativos.

As características clínicas associadas à placa aterosclerótica foram: etilismo e a ausência de obesidade. No entanto, fatores de risco frequentemente associados a DAC (DM, HAS e dislipidemia) não se correlacionaram com a presença de placa no presente estudo. Curiosamente, a obesidade não foi associada à presença de placa. Os pacientes com IMC mais elevados apresentaram associação com a ausência de lesão aterosclerótica. Alguns trabalhos já associaram a obesidade como um fator protetor para a DAC. O que foi denominado como o “paradoxo da obesidade” (PARSA; JAHANSHAH; 2015). No entanto a associação feita por esses trabalhos não se relaciona a adiposidade abdominal, que é associada à DAC e considerada mais patológica do que o acúmulo de gordura subcutâneo (PARSA; JAHANSHAH; 2015. MORRIGONE; 1999. EMPANA, et al; 2014). Neste estudo não foi medida a

circunferência abdominal dos indivíduos estudados, o que não permite resultados mais consistentes. Além disso, muitos trabalhos que associam a obesidade como fator protetor apresentam pacientes mais jovens na amostra dos obesos o que pode ocasionar vieses (RUBINSSTEIN; HALON; 2006).

O etilismo também apresenta resultado divergente na literatura. Alguns estudos associam o consumo de bebida alcoólica com um efeito benéfico, e outros o associam como fator de risco para DAC. A proteção do consumo de álcool em alguns trabalhos pode ser associada com a presença do resveratrol em bebidas como vinho. Já que muitos estudos que relacionam o efeito protetor do álcool o associam à bebida (RENAUD; LORGERIL 1992; MAISCH 2016; GAZIANO, et al 1993). Sendo o resveratrol conhecido por sua importante função antioxidante e anti-inflamatória. Além do efeito benéfico na produção, pelo fígado, de HDL; e na diminuição da produção de LDL, impedindo a oxidação da LDL circulante. Sendo assim, está associado à redução do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (SAUTTER, et al 2015). Com esse resultado observa-se a necessidade de mais estudos que estratifiquem o tipo de bebida alcoólica consumida, e não só o consumo ou não de álcool.

## 7 CONCLUSÕES

A frequência de indivíduos com placa aterosclerótica com escore de cálcio zero foi considerável na amostra e predominantemente obstrutiva.

Entre os fatores de risco para DAC, observamos associação do etilismo social com a presença de placa aterosclerótica e a obesidade sugeriu ser um fator de proteção para esse grupo de paciente.

## 8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Esse estudo apresenta baixa validade externa devido à pouca disponibilidade do método angiotomografia coronariana na maioria dos hospitais do SUS no país.

A estratificação de risco coronário não foi realizada nos participantes antes da inclusão e as informações dos fatores de risco foram obtidos por questionários. Além disso a mostra foi coletada em quatros centros diferentes, por mais que haja um padrão na realização do exame, cada centro tem uma população e rotina peculiar. Podendo haver ainda vieses de indicação e de análise dos resultados.

Os resultados não foram comparados com a cineangiocoronariografia (ainda considerado padrão ouro). No entanto, a alta acurácia, sensibilidade e especificidade da ATCC no diagnóstico da DAC já estão consolidadas.

## **9 PERSPECTIVAS FUTURAS**

O estudo não avaliou a importância prognóstica da presença de placa aterosclerótica em pacientes com EC zero. Sendo importante análise posterior desses pacientes.

## 10 REFERÊNCIAS

- AGATSTON, AS. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. **J Am Coll Cardiol**, v. 15, n. 4, p. 827–832, 1990.
- ALAN, SG. et al. Heart Disease and Stroke 2013 Statistical Update. **Circulation**, v. 127 n. 6, p. 12-45, 2013.
- ALDERMAN, EL. et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. **J Am Coll Cardiol**, v. 22, n. 4, p. 1141-54, 1993.
- ARAD, Y. et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. **J Am Coll Cardiol**, v. 46, p. 158-65, 2005.
- AZEVEDO, C.F.; ROCHITTE, C.E.; LIMA, J.A.C. Escore de cálcio e angiotomografia coronariana na estratificação do risco cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 98, n. 6, 2012.
- BARBIRATO, GB. et al. Prevalência de isquemia induzida por estresse mental. **Arq. Bras. Cardiol**, v.94, n.3, p. 321-327, 2010.
- BECKER, CR. et al. Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. **AJR Am J Roentgenol**, v. 176, n. 5, p. 1295-8, 2001.
- CARVALHO, ACA. et al. Desenvolvimento de placas de ateroma em pacientes diabéticos e hipertensos. **R. Ci. méd. biol**, v. 9, n. Supl.1, p. 73-77, 2010.
- CHENG, VY. et al. Performance of the Traditional Age, Sex, and Angina Typicality-Based Approach for Estimating Pre-test Probability of Angiographically Significant Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Computed Tomographic Angiography: Results from the Multinational CONFIRM Registry (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry). **Circulation**, v. 124, 22, p. 2423-2432, 2011.
- CHOW BJ. et al. Prognostic and therapeutic implications of statin and aspirin therapy in individuals with nonobstructive coronary artery disease: results from the CONFIRM

(COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter registry) registry. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 35, p. 4, p. 981-989, 2015.

COOKE, JP.; BITTERMAN, H. Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases. **Ann Med**, v. 36 n. 1, p. 33-40, 2004.

DAVIES, MJ. The composition of coronary artery plaque. **N Engl J Med**, v. 69, p. 377–381, 1993.

DEMER, LL.; TINTUT Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. **Circulation**, V. 117n. 22, p. 2938-48, 2008.

ENGBERS, E; MOUDEN M; JAGER P. et al. Zero coronary calcium in the presence of three-vessel and left main coronary artery disease in a Hodgkin lymphoma survivor. **Neth Heart J**, v. 23, n. 7, p. 395–398, 2015.

EMADI, N. et al. Comparison of CT-Number and Gray Scale Value of Different Dental Materials and Hard Tissues in CT and CBCT. **Iran Endod J**, v. 9 n. 4, p. 83–286, 2014.

EMPANA, JP. et al. Sagittal abdominal diameter an risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men in Paris Prospective Study I. **Circulation**, v. 110, n. 18, p.2781–2785, 2004.

ERBEL, R.; SCHMERMUND, A. Clinical significance of coronary calcification. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, V. 24, n. 10, p. 172-72, 2004.

FALK, E. Why do plaques rupture? **Circulation**, v. 86 n. suppl III, p. 11130-11142, 1992.

FALK, E.; SHAH, PK.; FUSTER, V.; Coronary plaque disruption. **Circulation**, V. 92, P. 657–671, 1995.

FARB, A. et al. Coronary Plaque Erosion Without Rupture Into a Lipid Core. **Circulation**, n. 93, p. 1354-1363, 1996.

FRIEDLANDER, AH.; ALTMAN, L. Carotid artery atheromas in postmenopausal women. Their prevalence on panoramic radiographs and their relationship to atherogenic risk factors. **J. Am. Dent. Assoc**, v.132, p.1130-1136, 2001.

FUSTER, V.; LEWIS, A. Conner Memorial Lecture: mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology [published erratum appears in Circulation. **Circulation**, v. 91, p. 2126–2146, 1995.



FUSTER, V. et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. **J Am Coll Cardiol**, v. 46, n. 6, p. 937–954, 2005.

GABRIEL, FS. Angiotomografia de Coronárias e Proteína C Reativa na Avaliação da Doença Arterial Coronariana. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, V. 29, n. 5, p. 338-347, 2016.

GAZIANO, JM. et al. Moderate alcohol intake, increased levels of highdensity lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. **N Engl J Med**, v. 329, p. 1829–1834, 1993.

GREENLAND, P.; SMITH SC.; GRUNDY, SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. **Circulation**, v. 104, n. 15, p. 1863-7, 2001.

GREENLAND, P. 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: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. **J Am Coll Cardiol**, v. 49, n. 3, p. 378-402, 2007.

GREENLAND, P. et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 122 n. 25, p. 584-636, 2010.

GOPALAKRISHNAN, P.; WILSON, GT.; TAK, T.; Accuracy of multislice computed tomography coronary angiography: a pooled estimate. **Cardiol Rev**, v. 16 n. 4, p. 189-96, 2008.

GOLDMAN, WL. Principles of CT: Multislice CT. **J. Nucl. Med. Technol**, v. 36, n. 2, p. 57-68, 2008.

HANIFEHPOUR, R; MOTEVALLI, M; GHANAATI, H. et al. Diagnostic Accuracy of Coronary Calcium Score Less than 100 in Excluding Coronary Artery Disease. **Iranian Journal of Radiology**, v. 13, n. 2, 2016.

- HENNEMAN, M. et al. Noninvasive Evaluation With Multislice Computed Tomography in Suspected Acute Coronary Syndrome. **jacc. J Am Coll Cardiol**, v. 52, n. 3, p. 216–22, 2009.
- HOUNSFIELD, GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. **Br J Radiol**, v. 46 n. 552 p.1016-22, 1973.
- HUNDLEY, WG. et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. **Circulation**. v. 121, n. 22, p. 2462-508, 2010.
- HULTEN, E; BITTENCOUNT, MS; GHASHHAJRA, B. et al. Incremental prognostic value of coronary artery calcium score versus CT angiography among symptomatic patients without known coronary artery disease. **Atherosclerosis**, v. 233, n. 1, p. 190-5, 2014.
- INOUE F. et al. Evaluation of plaque texture by means of multislice computed tomography in patients with acute coronary syndrome and stable angina. **Circ J**, v. 68, n. 9, p. 840-4, 2004.
- JAMES, EQ. et al. Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation: Constriction of epicardial and resistance vessels. **JACC**, v. 22, n. 3, p. 642-647, 1993.
- KAMRAN, A. et al. Influence of symptomatic status on the prevalence of obstructive coronary artery disease in patients with zero calcium score. **Atherosclerosis**, v. 203, n. 2, p. 533-537, 2009.
- KAWAMORI, R. et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. **Diabetes Care**, v.15, n.10, p.1290-1294, 1992.
- KORLEY, FK. et al. Low High-Sensitivity Troponin I and Zero Coronary Artery Calcium Score Identifies Coronary CT Angiography Candidates in Whom Further Testing Could be Avoided. **Academic Radiology**, v. 22, n. 8, p.1060-1067, 2015.
- LANAS F. et al. For the INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America The INTERHEART Latin American Study. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1067-74, 2007.

- LEBER, AW. et al. Composition of coronary atherosclerotic plaques in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris determined by contrastenhanced multislice computed tomography. **Am J Cardiol**, v. 91, n. 6, p. 714-8, 2003.
- LIEBER, A; JORGENS, J. Cinefluorography of coronary artery calcification. Correlation with clinical arteriosclerotic heart disease and autopsy findings. **Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med**, v. 86, p. 1063-7, 1961.
- LEIVAS, JASL. Avaliação de doença aterosclerótica em assintomáticos, Angiotomografia e Escore de cálcio. **Rev Soc Cardiol**, v. 20, n. 24, p. 22-26, 2012.
- LIBBY, P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. **Circulation**, v. 104, n. 3, p. 365–72, 2001.
- LIBBY P. Inflammation and atherosclerosis. **Circulation**, v. 105, p. 1135-1143, 2002.
- LITTLE WC. Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**, v. 66, n. 16, p. 44G-7G, 1990.
- MAISCH, B. Alcoholic cardiomyopathy The result of dosage and individual predisposition. **Herz**, v. 41, n. 6, p. 484–493, 2016.
- MARK, DB. et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 Expert Consensus Document on Coronary Computed Tomographic Angiography. **Circulation**, v. 121, p. 2509-2543, 2010.
- MAHESH M. Search for isotropic resolution in CT from conventional through multiple-row detector. **Radiographics**, v. 22 n. 4. P-949-62, 2002.
- MANSUR, AD; FAVARATO, D. Tendências da Taxa de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil 1980-2012. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n. 1, p. 2016.
- MOTOYAMA, S. et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. **J Am Coll Cardiol**, v. 54, n. 1, p. 49-57, 2009.
- MORADI, M.; VARASTEH E. Coronary atherosclerosis evaluation among Iranian patients with zero coronary calcium score in computed tomography coronary angiography. **Adv Biomed Res**, v. 5, n.24, p. 1-5, 2016.
- MORRICONE, L. et al. The role of central fat distribution in coronary artery disease in obesity: comparison of nondiabetic obese, diabetic obese and normal weight subjects. **Int J Obesity**, v. 23, n. 4, p. 1129–1135, 1999.

NAGHAVI, M. et al From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I. **Circulation**, v. 108, n. 14, p. 1664-1672, 2003.

Oliveira, JLM. et al. Sexo Masculino e Hipertensão Arterial São Preditores de Placa à Angiotomografia das Coronárias. **Arq Bras Cardiol**, v.104, n. 5, p. 409-416, 2015.

OHAYON, J. et al. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.200, n. 295, p.717-727, 2008.

PARSA, A; FARHANG Z; GILANI, L. et al. Value of Coronary Artery Calcium Scoring in Iranian Patients Suspected to Coronary Artery Disease. **Acta Med Iran**, v. 53, n. 6, p. 356-362, 2015.

PARSA, AFZ.; JAHANSHAH, B. I Is the relationship of body mass index to severity of coronary artery disease different from that of waist-to-hip ratio and severity of coronary artery disease? Paradoxical findings. **Cardiovasc J Afr**, v. 26, n. 1, p. 13-16, 2015.

PURSNANI. et al. Use of Coronary Artery Calcium Scanning Beyond Coronary Computed Tomographic Angiography in the Emergency Department Evaluation for Acute Chest Pain. The ROMICAT II Trial. **Circ Cardiovasc Imaging**, v. 8 n. 3, p. 1-17, 2015

RAGGI, P., COOIL B., CALLISTER, TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. **Am Heart J**, v. 141, n. 3, p. 375-82, 2001.

RAGGI, P. et al. Progression of coronary artery calcium and occurrence of myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. **Hypertension**, v. 46, n. p. 238-43, 2005.

RAFF, GL., et al. "SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography." **Journal of Cardiovascular Computed Tomography**, v. 3 p. 122-136, 2009.

RENAUD, S; LORGERIL, M. Alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. **Lancet**, v. 339, n. 8808, p. 1523–1526, 1992.

ROSS, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. **N. Engl. J. Med**, v.340, n.2, p.115-126, 1999.

RUMBERGER, JA. et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. **Circulation**, v. 92, n. 8, p. 2157-62, 1995.

RUBINSHTAIN R.; HALON DA. Relation between obesity and severity of coronary artery disease. **Am J Cardiol**, v. 97, n. 9, p. 1277–1280, 2006.

RUBINSHTAIN, R. et al. 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**, v. 99, p. 472–475, 2007.

SANTOS, RD.; NASIR, K. Insights into atherosclerosis from invasive and noninvasive imaging studies: Should we treat subclinical atherosclerosis? **Atherosclerosis**, v. 205 n. 2, p. 349-56, 2009.

SARA L. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. **ArqBrasCardiol**, v.103, n. 6Supl.3, p.1-86, 2014.

SARWAR, A. et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 2, n. 6, p. 675-88, 2009.

SAUTTER, CK. et al. Determinação de resveratrol em sucos de uva no Brasil. **Ciênc. Tecnol. Aliment**, v.25, n. 3, p. 437-442, 2005.

SARA, L. et al. Acurácia do escore de cálcio na detecção de estenose coronária significativa em pacientes com dor torácica aguda subanálise do estudo multicêntrico CORE64 / Accuracy of coronary calcium score to detect significant coronary stenosis in patients with acute chest pain a CORE64 substudy. **Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc**, v. 24, n. 1, p. 42-50, 2011.

SCHROEDER, S. et al. Non-invasive evaluation of atherosclerosis with contrast enhanced 16 slice spiral computed tomography: results of ex vivo investigations. **Heart**, v. 90, n. 12, p. 1471-5, 2004.

SCHAAP, J. et al. Usefulness of coronary calcium scoring to myocardial perfusion SPECT in the diagnosis of coronary artery disease in a predominantly high risk population. **Int J Cardiovasc Imaging**, v. 29, n. 3, p. 677-84, 2013.

- SILVA, JM. et al. A Cardiopatia Isquêmica como Exemplo de um Evento Trombótico. Nota Histórica. **Rev Port Cardiol**, v. 25, n. 5, p. 537-543, 2006.
- STEIN, PD. et al. 64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. **Am J Med**, v. 121 n. 8, p. 715-25, 2008.
- STANIAK, HL. et al. Calcium score to evaluate chest pain in the emergency room. **Arq Bras Cardiol**, v. 100, n. 1, p. 90-3, 2013.
- SUNG, EC.; FRIEDLANDER, AH.; OBASHIGAWA JA. The prevalence of calcified carotid atheromas on the panoramic radiographs of patients with dilated cardiomyopathy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod**, v.97, p.404-407, 2004.
- TOTH, PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. **Int J Clin Pract**, v. 62 n.8, 1246-54, 2008.
- VANHOENACKER, PK. et al. Diagnostic performance of multidetector CT angiography for assessment of coronary artery disease: meta-analysis. **Radiology**, v. 244, n. 2, p. 419-28, 2007.
- VILLINES, TC. et al. Prevalence and Severity of Coronary Artery Disease and Adverse Events Among Symptomatic Patients With Coronary Artery Calcification Scores of Zero Undergoing Coronary Computed Tomography Angiography, **JACC**, v.58, n. 24, p. 2533-40, 2011.
- WEXLER, L. et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. **Circulation**, v. 94, n. 5, p. 1175-92, 1996.
- WANG, R. et al. Infarto agudo do miocárdio de parede inferior sem lesão obstrutiva coronária. **Rev. Bras. Cardiol. Invasiva**, v. 17, n. 3, p. 423-426, 2009.
- WHO Statistical System. (WHOSIS). World health statistics. [Cited on 2015 out 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2html>.

## APÊNDICE

APÊNDICE A  
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, \_\_\_\_\_,  
RG \_\_\_\_\_, declaro a minha aceitação em participar como sujeito da pesquisa **“Escore de cálcio igual a zero e presença de Doença Arterial Coronária”**, sob responsabilidade das pesquisadoras **Prof<sup>a</sup> Post- Doc. Joselina Luzia Menezes Oliveira e Fabíola Santos Gabriel** aluna do curso de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe.

Justificativa e relevância: A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade no mundo. Em apenas um ano, ocorrem 17,5 milhões de mortes causadas por doenças cardiovasculares, das quais 7,4 milhões secundárias à doença aterosclerótica coronariana. Muitos estudos demonstram que um escore de cálcio (EC) igual a zero caracteriza em baixo risco de eventos cardiovasculares em 10 anos. No entanto, indivíduos que não apresentam calcificação coronária por tomografia apresentam placa aterosclerótica não calcificada em algum seguimento das artérias coronárias. O que nos leva a investigar a prevalência desses indivíduos.

A pesquisa tem como objetivo: Avaliar a prevalência de indivíduos com EC igual a zero e com presença de DAC e conhecer as principais características clínicas desses pacientes.

Os procedimentos de coleta de dados: Estou ciente que responderei a um questionário com as minhas características clínicas antes de realizar a angiotomografia das coronárias e que os pesquisadores poderão entrar em contato por telefone para ter conhecimento de procedimentos realizados após o exame.

Estou esclarecido quanto ao direito de excluir meu consentimento a qualquer fase do processo e que será garantido o sigilo da minha identidade, sem qualquer prejuízo da minha imagem de acordo com a Resolução nº 196, item IV, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde. Estou ciente de que a minha participação no estudo não apresenta riscos a minha saúde física e mental e é totalmente voluntária.

Declaro consentir livremente em participar da pesquisa e permito ainda que os pesquisadores utilizem os resultados do exame de angiotomografia e da análise dos dados e, inclusive para divulgação e publicação, sem, contudo, desrespeitar o meu direito à privacidade.

Aracaju/SE, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

Em caso de dúvida entrar em contato pelos tels.

(79) 9102-5521 – Fabíola Santos Gabriel (aluna mestrado)

(79) 9191-3051 – Joselina Luzia Menezes Oliveira (pesquisadora responsável)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador



## APÊNDICE A

**HOSPITAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE****Prof<sup>a</sup>. Post-Doc. Joselina Menezes Oliveira****QUESTIONÁRIO DO BANCO DE DADOS**

Nome: \_\_\_\_\_

 Registro: \_\_\_\_\_ Identidade: \_\_\_\_\_ Origem: \_\_\_\_\_ Urgência \_\_\_\_\_ Internado \_\_\_\_\_  
 Externo \_\_\_\_\_ Ambulatório \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Med. Solicitante: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos Telefone: ( ) \_\_\_\_\_

Sexo: Masc. \_\_\_ Fem. \_\_\_ Peso: \_\_\_ kg Alt: \_\_\_ cm IMC: \_\_\_\_\_

Exame físico: PA Sistólica: \_\_\_\_\_ PA Diastólica: \_\_\_\_\_ Frequência cardíaca: \_\_\_\_\_

Sintomas: \_\_\_ Assintomático \_\_\_ Precordialgia típica \_\_\_ Precordialgia atípica \_\_\_ Dispnéia

Comorbidades: HAS \_\_\_ DM \_\_\_ DLP \_\_\_ Não fuma \_\_\_ Tabagismo \_\_\_ Ex-tabagista (2 anos) \_\_\_

Sedentário \_\_\_ Ativo \_\_\_ Atleta \_\_\_ Não etilista \_\_\_ Etilismo social \_\_\_ Etilismo \_\_\_

História familiar de DAC (Pai &lt; 55anos, Mãe &lt; 65 anos, irmãos) \_\_\_\_\_

IAM prévio \_\_\_\_\_ ATC Ano \_\_\_\_\_ RM Ano \_\_\_\_\_ Stent \_\_\_\_\_

Indicação do exame: Precordialgia Típica \_\_\_ Precordialgia atípica \_\_\_ Dispnéia \_\_\_

Cintilo Alterada \_\_\_ Teste Erg. Alterado \_\_\_ Pré-operatório \_\_\_

Estratificação: risco \_\_\_ Arritmia \_\_\_ Síncope \_\_\_

Assintomático em investigação (check up) \_\_\_ Outros \_\_\_\_\_

Cintilografia: Estressor - TE \_\_\_ MI BI \_\_\_ Adenosina \_\_\_ Não realizado \_\_\_

Resultado: Positivo \_\_\_ Negativo \_\_\_ Fração de ejeção (repouso): \_\_\_\_\_

Se positivo – Fixa: \_\_\_\_\_ Reversível: \_\_\_\_\_ Parcialmente: \_\_\_\_\_

Medicações: Betabloqueador\_\_ Nitrato\_\_ Bloq. De Cálcio\_\_ IECA\_\_ BRA\_\_ AAS\_\_

Estatina\_\_ Clopidogrel\_\_ Antidiabético VO\_\_ Insulina\_\_ Anticoagulante\_\_

Exames: Glicemia:\_\_\_\_ Colesterol Total:\_\_\_\_ HDL:\_\_\_\_ LDL:\_\_\_\_ Triglicérides:\_\_\_\_

TSH:\_\_\_\_ T4L:\_\_\_\_ Uréia:\_\_\_\_ Creatinina:\_\_\_\_ K:\_\_\_\_ TGO:\_\_\_\_ TGP:\_\_\_\_

Dados do aparelho: Kv:\_\_\_\_ mA:\_\_\_\_ Fluxo:\_\_\_\_ Modulação:\_\_\_\_

DLP total:\_\_\_\_ Contraste:\_\_\_\_ Realce:\_\_\_\_ Perfusão:\_\_\_\_

ECG: BRE\_\_ BRD\_\_ Fibrilação atrial\_\_ Flutter\_\_

Outras alterações: \_\_\_\_\_

Teste Ergométrico (Data: \_\_/\_\_/\_\_) Não realizado\_\_

Sintoma: Dor Típica\_\_ Dor Atípica\_\_ Outros sintomas\_\_

ST: Ascendente\_\_ Retificado\_\_ Descendente\_\_ Supra\_\_ Normal\_\_

FC: Max\_\_ Sub Máx\_\_ Ineficaz\_\_ Acima da Máxima Repouso:\_\_\_\_ Pico:\_\_\_\_

PAS repouso:\_\_\_\_ PAD repouso:\_\_\_\_ PAS pico:\_\_\_\_ PAD pico:\_\_\_\_ METs:\_\_\_\_ VO2:\_\_\_\_

Cateterismo (Data: \_\_/\_\_/\_\_ N:\_\_\_\_) Não realizado\_\_

TCE: \_\_\_\_\_

DA: \_\_\_\_\_

Dg: \_\_\_\_\_

CX: \_\_\_\_\_

Mg: \_\_\_\_\_

CD: \_\_\_\_\_

VP: \_\_\_\_\_

DP: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B

International Journal of Cardiovascular Sciences 2016;29(5):338-347

338

## ARTIGO ORIGINAL

## Angiotomografia de Coronárias e Proteína C Reativa na Avaliação da Doença Arterial Coronariana

*Coronary Computed Tomography Angiography and C-Reactive Protein in the Evaluation of Coronary Artery Disease*

Fabiola Santos Gabriel<sup>1,2</sup>, Marcos Antonio Almeida-Santos<sup>3,4</sup>, Thiago Dominguez Crespo Hirata<sup>3,5</sup>, Mario Hiroyuki Hirata<sup>2,6</sup>, Ibraim Masciarelli Francisco Pinto<sup>2</sup>, Antônio Carlos Sobral Sousa<sup>1,4</sup>, Flavia Bianca Suica Mota<sup>3</sup>, Daniel Pio de Oliveira<sup>3</sup>, Joselina Luzia Menezes Oliveira<sup>1,2,4</sup>

Núcleo de Pós-graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe<sup>1</sup>, São Cristóvão, SE; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia<sup>2</sup>, São Paulo, SP; Núcleo de Pós-graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes<sup>3</sup>, Centro de Ensino e Pesquisa da Fundação São Lucas<sup>4</sup>, Aracaju, SE; Universidade de São Paulo<sup>5</sup>, São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A doença arterial coronariana (DAC) constitui a principal causa de morte nos países desenvolvidos. No Brasil, gasta-se aproximadamente 1,74% do Produto Interno Bruto com doenças cardiovasculares. Testes de isquemia possuem baixa acurácia diagnóstica em indivíduos com risco intermediário de DAC e a angiotomografia computadorizada de múltiplos detectores (ATCMD) pode contribuir para esclarecer o diagnóstico desses pacientes, não obstante o custo deste procedimento que ainda é elevado para o nosso padrão. A proteína C reativa (PCR) eleva-se no caso de inflamação sistêmica e tem sido utilizada como marcador de DAC.

**Objetivo:** Avaliar a correlação da PCR com a presença de placas ateroscleróticas identificadas pela angiotomografia.

**Métodos:** Trata-se de um estudo de corte transversal, no qual foram incluídos 118 pacientes com risco intermediário para DAC, que realizaram ATCMD das artérias coronárias e dosagem de PCR de setembro de 2011 a janeiro de 2013 em um hospital de referência cardiológica.

**Resultados:** Cerca de 55% da amostra foi representada pelo gênero masculino. A DAC, HAS e obesidade foram identificadas em 66,6%, 76,3% e 31,8% dos indivíduos, respectivamente. Observou-se que os pacientes com concentrações elevadas de PCR tiveram uma chance 2,9 maior de apresentarem DAC diagnosticada por ATCMD ( $p = 0,016$ ).

**Conclusão:** Indivíduos com PCR alterada têm maior chance de apresentarem DAC diagnosticada à ATCMD e possuem valores de PCR mais elevados que pacientes sem DAC. A PCR, junto a outros fatores de risco, pode representar um elemento preditivo relevante para o diagnóstico de DAC na ATCMD, ou em situações quando a realização da ATCMD não é possível. (Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(5):338-347)

**Palavra-chave:** Doença da Arteria Coronariana / mortalidade, Tomografia Computadorizada Multidetecores / métodos, Aterosclerose, Trombose, Proteína C Reativa.

### Abstract

**Background:** Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of death in developed countries. In Brazil, approximately 1.74% of the gross domestic product is spent on cardiovascular diseases. Ischemia tests have a low diagnostic accuracy for patients with intermediate CAD risk, and multidetector computed tomography angiography (MDCTA) may help establish the diagnosis of these patients, despite the cost of this procedure, which is still high for our standards. C-reactive protein (CRP) is increased in cases of systemic inflammation and has been used as a CAD marker.

**Objective:** To evaluate the correlation of CRP with the presence of atherosclerotic plaques identified on CT angiography.

**Methods:** Cross-sectional study including 118 patients with intermediate risk of CAD, who underwent coronary MDCTA and CRP measurement from September 2011 to January 2013 in a referral cardiology hospital.

**Results:** Males comprised about 55% of the sample. CAD, hypertension, and obesity were identified in 66.6%, 76.3%, and 31.8% of the subjects, respectively. We observed that patients with increased CRP levels had a 2.9-fold higher chance of presenting CAD on MDCTA ( $p = 0.016$ ).

**Conclusion:** Individuals with altered CRP are more likely to present CAD diagnosed by MDCTA and have higher CRP values than patients without CAD. CRP, along with other risk factors, may represent a relevant predictive element in the diagnosis of CAD in MDCTA, or in situations in which MDCTA is not feasible. (Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(5):338-347)

**Keywords:** Coronary Artery Disease / mortality; Multidetector Computed Tomography / methods; Atherosclerosis; Thrombosis; C-Reactive Protein.

(Full texts in English - <http://www.onlinejcs.org>)

Correspondência: Joselina Luzia Menezes Oliveira

Praça Graccho Cardoso, n.76/402, Bairro São José, CEP: 49015-180 - Aracaju, SE - Brasil  
E-mail: [joselinaserp@ig.com.br](mailto:joselinaserp@ig.com.br)

DOI: 10.5935/2359-4802.20160059

Artigo recebido em 18/09/16, aceito em 20/09/16, revisado em 24/11/16.

## Introdução

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade no mundo. Em um único ano, ocorrem 17,5 milhões de mortes causadas por doenças cardiovasculares, das quais 7,4 milhões são secundárias à doença arterial coronariana (DAC). Apenas no Brasil, cerca de, 1,74% do Produto Interno Bruto (PIB) é direcionado para gastos com doenças cardiovasculares.<sup>1,2</sup>

A angiotomografia computadorizada de múltiplos detectores (ATCMD) é um método diagnóstico para pacientes com risco intermediário de DAC.<sup>4</sup> Este método apresenta alta acurácia diagnóstica (sensibilidade de 91 a 99% e especificidade de 74 a 96%) e alto valor preditivo negativo (entre 96% e 100%). Tal método permite a obtenção de forma rápida e não invasiva de imagens da luz e paredes das artérias coronárias, além de quantificar o diâmetro e analisar a composição das placas de ateroma, diferenciando as calcificadas das não calcificadas.<sup>4,5</sup> Adicionalmente, a ATCMD mostra melhor desempenho sobre testes funcionais para identificar doença obstrutiva e apresenta crescente aplicação na prática clínica, o que se relaciona com recentes avanços tecnológicos dos tomógrafos de múltiplos detectores, melhorando ainda mais a resolução temporal e espacial das imagens.<sup>6</sup>

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda produzida pelos hepatócitos que se eleva em casos de inflamação sistêmica. Sua síntese é regulada por concentrações aumentadas da citocina interleucina-6 (IL-6).<sup>7</sup>

O mecanismo responsável pela associação da PCR com doenças cardiovasculares pode ser atribuído ao fato do processo inflamatório contribuir para a formação da placa de ateroma nas células endoteliais do vaso, além de facilitar a ruptura da placa aterosclerótica, provocando trombólise.<sup>7</sup>

Além da PCR, outros possíveis marcadores de DAC e preditores de eventos cardiovasculares já testados incluem o fibrinogênio, a proteína sérica amiloide, as citocinas e as células do sangue periférico envolvidas na inflamação, como os leucócitos, linfócitos e monócitos. Contudo, a PCR sérica é o marcador que se mostra mais promissor no auxílio ao diagnóstico da DAC, além de apresentar facilidade na determinação da sua concentração, alta sensibilidade e precisão, e fácil reprodutibilidade.<sup>8,9</sup>

## Métodos

### Casuística

Trata-se de um estudo de corte transversal, realizado de setembro de 2011 a janeiro de 2013 em um centro de referência cardiológica, incluindo indivíduos eletivos ou encaminhados do serviço de urgência submetidos à ATCMD das coronárias e à dosagem de PCR.

A amostra foi composta por pacientes encaminhados pelos seus cardiologistas com indicação clínica para realização de ATCMD. A determinação de risco intermediário foi realizada de acordo com o escore de Framingham, considerando um risco de 10 a 20% de infarto do miocárdio, angina, ou morte por causa cardíaca no intervalo de 10 anos (valor que costuma ser superestimado em países latino-americanos).<sup>10</sup> Foram excluídos pacientes com peso acima de 120 kg devido à limitação de peso da mesa do tomógrafo e clearance de creatinina < 50 mL/min devido à nefrotoxicidade do contraste iodado.

O estudo possui aprovação do comitê de ética e pesquisa sob número de protocolo CAAE 1818.0.000.107-06.

### Angiotomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores

Para aquisição da ATCMD para avaliação das artérias coronárias, utilizou-se um protocolo dividido em duas fases. Primeiro, foi realizada uma aquisição denominada escore de cálcio (EC) sem contraste e acoplada ao eletrocardiograma e logo após, com utilização de meios de contraste, realizou-se a ATCMD.<sup>11</sup>

Inicialmente, obteve-se como imagens localizadoras um scan anteroposterior do tórax e outro de perfil para selecionar os cortes axiais do exame. O início do bloco foi delimitado na bifurcação da traqueia e o término na inclusão da silhueta cardíaca, incluindo a porção final do diafragma para total varredura da área cardíaca. Após a delimitação da área a ser estudada através do campo de visão (*field of view*, FOV), foram feitas aquisições prospectivas.

Para evitar distorção de imagem, é necessário que a frequência cardíaca esteja ≤ 65 bpm, pois os disparos dos raios X devem ser realizados em sincronia com o ciclo cardíaco do paciente. Nos casos em que os pacientes apresentavam frequência cardíaca acima de 65 bpm, foi administrado atenolol 25-100 mg.



Na segunda etapa do protocolo, foi obtida angiotomografia das artérias coronárias com a utilização dos parâmetros do EC para delimitação do FOV, com voltagem de 120 KV e amperagem de 400 miliampères.

Com o paciente ainda monitorizado sobre a mesa do tomógrafo, foi injetado por via endovenosa aproximadamente 1,5 mL/Kg de iopamidol, um contraste iodado não iônico, a uma concentração de 370 mg/mL (*Ultravist*® 370, Bayer HealthCare and Pharmaceuticals, Berlim, Alemanha), a uma taxa de 4,5 mL/s. Aproximadamente 15 segundos depois, o paciente realizou um exercício de apneia com duração de cerca de 20 segundos durante a aquisição com a finalidade de minimizar os artefatos de movimento das imagens.

Durante a aquisição das imagens da ATCMD, a frequência cardíaca não deve variar mais que 10% em relação à frequência basal. O equipamento toma como referência os valores monitorizados da frequência cardíaca e determina os parâmetros necessários para aquisição das imagens como o *helical pitch* (relação entre a distância percorrida pela mesa durante um giro de 360° do tubo de raios X, a espessura de corte e o número de colunas de detectores), a velocidade de rotação do tubo de raios X e o tempo total de aquisição das imagens, tendo como objetivo atingir a melhor resolução temporal possível.<sup>12</sup>

As imagens geradas foram enviadas para uma estação de trabalho para análise das artérias coronárias por observadores experientes. Os pacientes que apresentaram algum tipo de placa aterosclerótica à ATCMD foram diagnosticados como tendo DAC.

#### Dosagem de Proteína C Reativa

Sangue venoso periférico foi coletado em tubo seco estéril (BD Vacutainer SST II Advance) e centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos. O soro separado foi utilizado para a dosagem de PCR.

A dosagem quantitativa da PCR foi realizada com o reagente bioquímico CRP VITROS Chemistry Products, slides CRP VITROS e o kit Calibrador 7 VITROS Chemistry Products nos sistemas químicos VITROS 250/350/950/5,1 FS e 4600 e no sistema integrado VITROS 5600® (Johnson & Johnson).

Para dosagem da PCR, foi utilizado imunoensaio enzimático tipo sanduíche. A sensibilidade do teste é de 0,5 mg/dL e as amostras que atingiram

esta concentração foram analisadas com PCR ultrasensível (PCR-US).

A dosagem quantitativa da concentração de PCR-US foi realizada por teste imunológico utilizando os reagentes do kit hs-CRP VITROS Chemistry Products, o sistema químico VITROS 5,1 FS, no equipamento VITROS 5600® (Johnson & Johnson).

Os reagentes do kit vêm em forma líquida e pronta para uso. O método utilizado para as medidas foi a espectroscopia e a turvação das amostras foi medida a 660 nm.

#### Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o programa Stata, versão 14.1. Os dados estão expressos como média e desvio padrão para as variáveis numéricas e número absoluto e porcentagem para as variáveis categóricas. Em comparações entre variáveis quantitativas, foi utilizado o teste de t de Student, ou o teste de Mann-Whitney quando o padrão de distribuição era não normal. A avaliação do pressuposto de normalidade de distribuição foi realizada com o teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis categóricas, os testes utilizados foram do qui-quadrado ou exato de Fisher. Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. Para avaliar a concordância dos métodos, foi utilizado coeficiente kappa (utilizado a estatística kappa, que estima se houve divergência entre a porcentagem da concordância encontrada e a esperada).

Modelos preditivos de achados positivos à angiotomografia foram avaliados e testes de calibração (Hosmer-Lemeshow) e capacidade de discriminar (área sob a curva ROC) foram aplicados. Optou-se por selecionar um modelo de predição de DAC positiva em angiotomografia que, além de parcimonioso e de fácil aplicação clínica, resultasse em pós-estimativas de adequação com calibração e capacidade discriminativa satisfatórias. O modelo com a melhor adequação incluiu, entre os preditores, as variáveis gênero, idade e PCR (que foi avaliada na forma dicotômica como alterada ou normal). Mediante regressão logística múltipla, *odds ratios*, intervalos de confiança de 95% (IC95%) e valores de p foram calculados para esses preditores.

Desenvolveu-se um nomograma com o objetivo de representar graficamente o modelo de predição e, ao mesmo tempo, proporcionar escores que permitissem estimar a probabilidade de angiotomografia positiva para DAC em uma amostra com perfil populacional semelhante.

## Resultados

### Características clínicas da população estudada

Dos 118 pacientes que realizaram ATCMD das artérias coronárias e dosagem de PCR, a média de idade foi de  $59 \pm 10,51$  anos. Ao todo, 55,1% dos pacientes eram do gênero masculino e 76,3% apresentavam hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Tabela 1).

### Resultados da angiotomografia computadorizada de múltiplos detectores e dosagem de proteína C reativa

Dentre os pacientes submetidos à ATCMD, 81 (68,6%) foram identificados como tendo DAC pela presença de placas de ateroma em algum segmento das artérias coronárias. Comparando os pacientes com e sem placas, não se observou diferenças significativas em relação ao gênero ou à presença de diabetes mellitus (DM) e obesidade. Entretanto, os parâmetros dislipidemia (77,2%,  $p = 0,002$ ), HAS (82,7%,  $p = 0,015$ ), uso de estatina

(73,1%,  $p = 0,026$ ), e uso de ácido acetilsalicílico (AAS) (58,0%,  $p < 0,001$ ) foram mais frequente no grupo com DAC (Tabela 2).

Dentre todos os indivíduos do estudo, a concentração de PCR variou de 0,02 a 5,0 mg/dL, apresentando importante assimetria positiva (3,06) e kurtose (13,69), com padrão de distribuição não normal ao teste de Shapiro-Wilk ( $p < 0,001$ ). Após categorizar os valores de PCR em dois níveis (normais e alterados), nós analisamos sua distribuição de acordo com o gênero (Figura 1). Observou-se que 59,3% ( $n = 70$ ) dos pacientes apresentaram PCR alterada (valor  $\geq 0,3$  mg/dL). Comparando-se os grupos com PCR alterada e normal, observou-se que não houve diferenças em relação à presença de DM, dislipidemia, HAS, obesidade e uso de estatinas. Entretanto, observamos taxas significativamente menores de PCR alterada no gênero masculino (43,4%,  $p = 0,021$ ) em comparação às taxas de PCR normal. Por outro lado, a taxa de PCR alterada foi significativamente maior entre pacientes em uso de AAS quando comparadas às taxas de PCR normal (56,8%,  $p = 0,042$ ) (Tabela 2).

**Tabela 1**

Dados biodemográficos dos pacientes que realizaram angiotomografia computadorizada de múltiplos detectores e dosagem de proteína C reativa

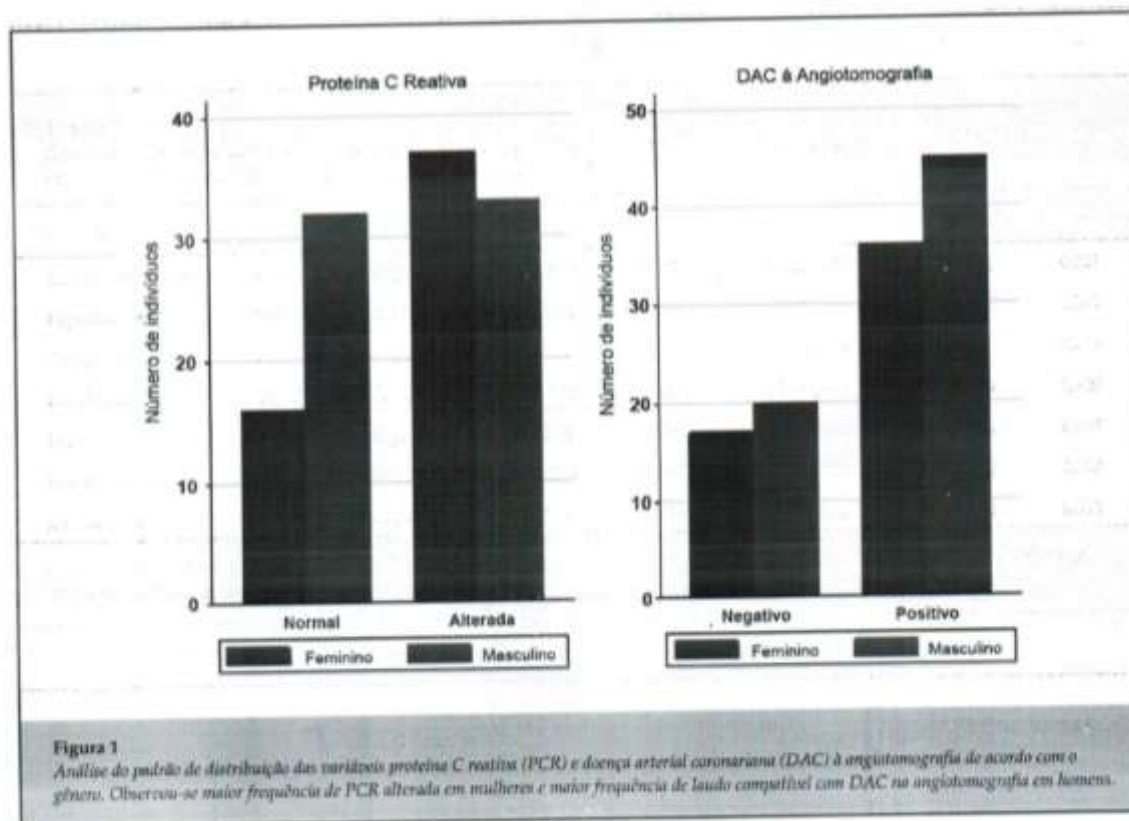
Dados Biodemográficos	Valores	N
Idade média (anos)	$59,2 \pm 10,5$	118
Gênero masculino	55,1%	65/118
Etnia		
Branco	72,9%	86/118
Negro	18,6%	22/118
Pardo	6,8%	8/118
Asiáticos	1,7%	2/118
Hipertensão	76,3%	90/118
Dislipidemia	66,1%	78/114
Obesidade	31,8%	34/107
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$27,35 \pm 5,52$	118
Diabetes	22,9%	27/113
Uso de Estatina	54,2%	64/97
Uso de AAS	38,1%	45/99

IMC: índice de massa corpórea; AAS: ácido acetilsalicílico. Os valores estão representados como média  $\pm$  desvio padrão. As frequências estão representadas em porcentagem.

**Tabela 2**  
Associação entre características clínicas e doença arterial coronariana na angiotomografia computadorizada de múltiplos detectores ou valores alterados de proteína C reativa

Variáveis	N	DAC	Sem DAC	p	PCR alterada	PCR normal	p
Gênero masculino	65/118	45 (55,6%)	20 (54,1%)	0,879	23 (43,4%)	42 (64,6%)	0,021
Hipertensão	90/118	67 (82,7%)	23 (62,2%)	0,015	43 (81,1%)	47 (72,3%)	0,262
Dislipidemia	78/114	61 (77,2%)	17 (48,3%)	0,002	39 (76,5%)	39 (61,9%)	0,096
Obesidade	34/107	24 (33,3%)	10 (28,6%)	0,620	23 (37,7%)	11 (23,9%)	0,129
Diabetes	27/113	22 (28,2%)	5 (14,3%)	0,109	13 (26,0%)	14 (22,2%)	0,640
Uso de estatina	64/97	49 (73,1%)	15 (50,0%)	0,026	31 (72,1%)	33 (61,1%)	0,257
Uso de AAS	45/99	40 (58,0%)	5 (16,7%)	<0,001	25(56,8%)	20 (36,4%)	0,042

AAS: ácido acetilsalicílico; DAC: doença arterial coronariana; PCR: proteína C reativa. Os valores estão representados em porcentagem. Valor de p obtido mediante teste do qui-quadrado para medidas de associação.



A concentração média de PCR foi de  $0,76 \pm 0,55$  mg/dL nos pacientes que apresentaram placas e  $0,48 \pm 0,21$  mg/dL entre aqueles sem placas ( $p = 0,026$ ).

Dos pacientes com placas, as mulheres apresentaram idade média mais elevada ( $64 \pm 10,7$  anos,  $p = 0,01$ ), enquanto no grupo com PCR alterada, a idade média



foi mais alta entre os homens ( $63 \pm 10,8$  anos,  $p = 0,003$ ) (Tabela 3).

A análise do padrão de distribuição das variáveis "PCR" e "DAC em angiotomografia" de acordo com o gênero (Figura 1) revelou maior frequência de PCR alterada em mulheres e maior frequência de laudo compatível com DAC em angiotomografia em homens. O índice kappa de concordância foi de 0,21 (Tabela 4).

A análise das tabelas de contingência resultou em *odds ratio* mais elevados em pacientes que apresentaram concentrações alteradas de PCR (*odds ratio* = 2,9, IC95% = 1,22 – 6,97,  $p = 0,016$ ).

Apesar do gênero masculino ter apresentado *odds ratio* mais elevado (1,88), este achado não teve significância estatística (IC95% = 0,76 – 4,66,  $p = 0,171$ ), o que

pode ter decorrido, entre outros fatores, do reduzido tamanho amostral.

Apresentaram *odds ratios* com significância estatística tanto a idade (1,07, IC95% = 1,03 – 1,12,  $p = 0,001$ ) quanto a PCR (2,92, IC95% = 1,22 – 6,98,  $p = 0,016$ ). O teste de Hosmer-Lemeshow indicou satisfatória adequação do modelo ( $p = 0,57$ ) e área sob a curva ROC (0,74), que se revelou regular em termos de predição (Figura 2).

Acréscimos de covariáveis não incrementaram significativamente a capacidade preditiva do modelo e incorreram em redução do poder, possivelmente devido ao tamanho amostral. Em contrapartida, análises após retirada isolada ou combinada de covariáveis resultaram em modelos de menor adequação, o que foi verificado pela redução da área sob a curva ROC, que variou entre 0,61 e 0,73.

**Tabela 3**  
Resultados de angiotomografia computadorizada de múltiplos detectores e proteína C reativa

PCR versus DAC	N	Valores	p
PCR no grupo sem DAC (mg/dL)	37	$0,48 \pm 0,21$	0,026
PCR no grupo com DAC (mg/dL)	81	$0,76 \pm 0,55$	
Idade dos homens com DAC (anos)	45	$59 \pm 8,9$	0,01
Idade das mulheres com DAC (anos)	36	$64 \pm 10,7$	
Idade dos homens com PCR alterada (anos)	36	$63 \pm 10,8$	0,003
Idade das mulheres com PCR alterada (anos)	37	$56 \pm 9,8$	

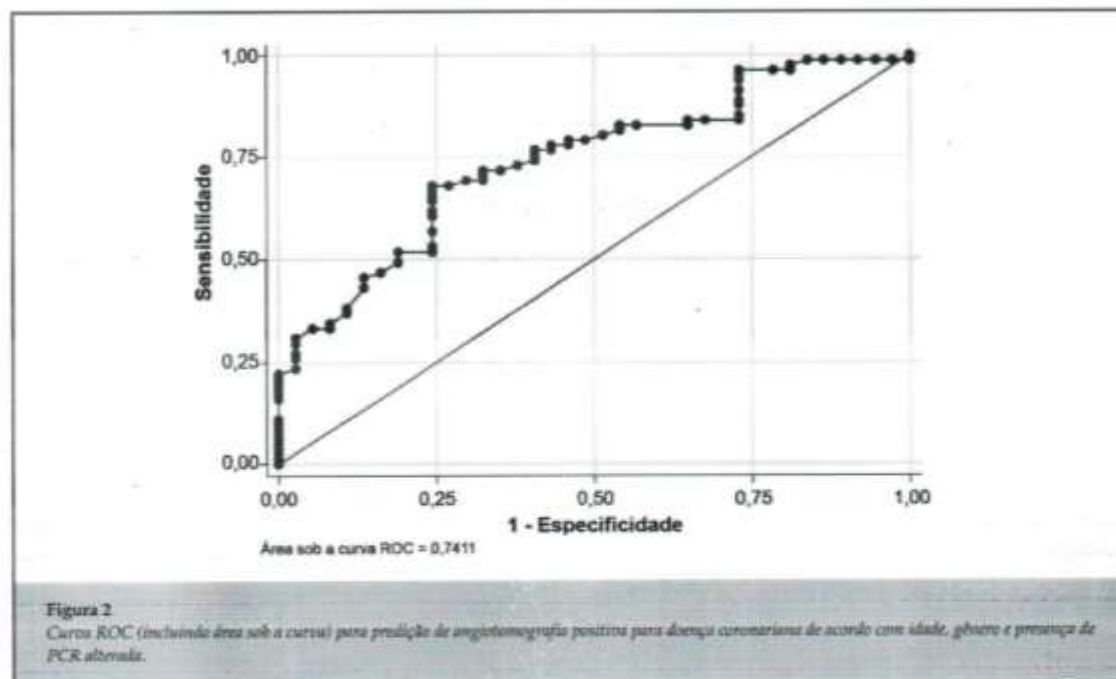
PCR: proteína C reativa; DAC: doença arterial coronariana. Os valores estão representados como média  $\pm$  desvio padrão.

**Tabela 4**  
Concordância no diagnóstico da doença arterial coronariana entre a angiotomografia computadorizada de múltiplos detectores e a proteína C reativa com utilização do índice kappa

PCR	Presença de DAC à ATCMD	Ausência de DAC à ATCMD	Total	Kappa observado	p
Alterada ( $\geq 0,3$ mg/dL)	54	16	70	0,21	0,016
Normal ( $< 0,3$ mg/dL)	27	21	48		
Total	81	37	118		

PCR: proteína C reativa; ATCMD: angiotomografia computadorizada de múltiplos detectores; DAC: doença arterial coronariana.





O nomograma na Figura 3 mostra uma análise visual do modelo preditivo adotado nesse estudo. A partir de valores extraídos da amostra estudada, nós elaboramos alguns exemplos da probabilidade de DAC positiva como desfecho na dependência dos preditores:

- 1) 42 anos (5 pontos) + gênero masculino (1 ponto) + PCR alterada (1 ponto) = 7 pontos = quase 50% de probabilidade.
- 2) 67 anos (8 pontos) + PCR alterada (1 ponto) + gênero masculino (1 ponto) = 10 pontos = 85% de probabilidade.
- 3) 42 anos (5 pontos), gênero feminino e PCR normal = 5 pontos = 20% de probabilidade.

Através da análise visual do nomograma (Figura 3), observou-se que a idade do indivíduo foi o maior preditor da presença de placa quando comparada com o gênero e a concentração de PCR. Igualmente, a classificação baseada na PCR alterada mostrou-se capaz de contribuir para um escore maior que a diferença de gênero.

## Discussão

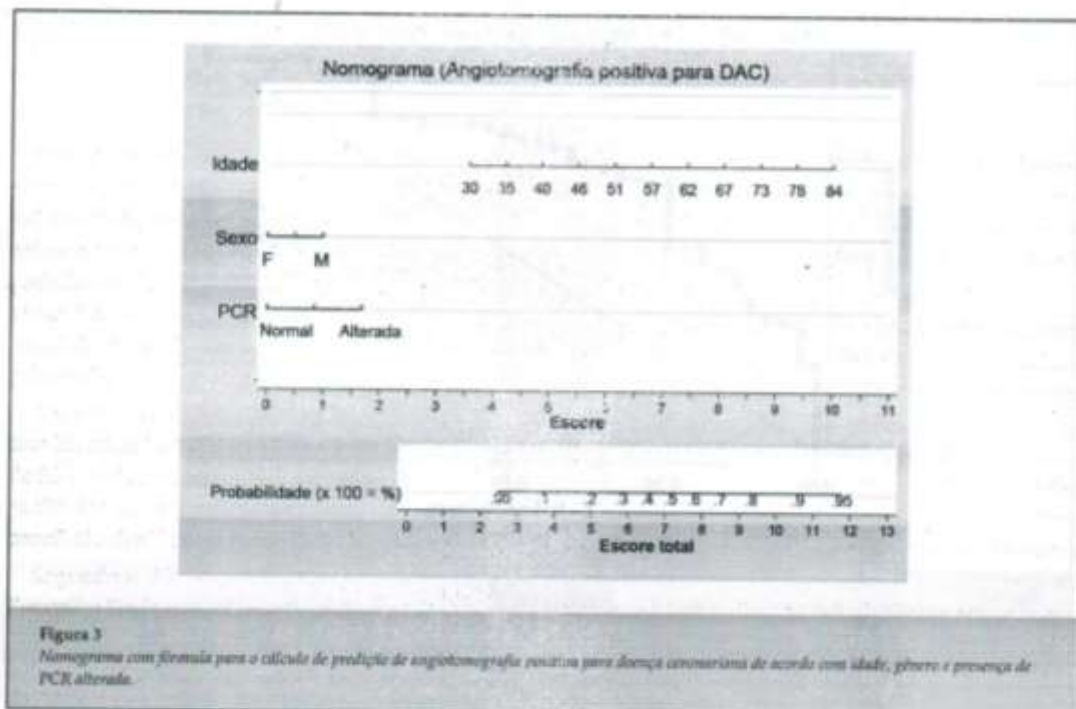
Nossos resultados mostraram uma correlação entre a concentração de PCR e a presença de DAC diagnosticada

por ATCMD na população estudada. Este achado é concordante com diversos trabalhos da literatura que destacam a PCR alterada como um importante marcador de DAC.<sup>13-15</sup>

Um estudo realizado com 450 indivíduos no Irã (284 com DAC documentada e 166 saudáveis) classificou a PCR > 0,3 mg/dL como um fator de risco independente para DAC (*odds ratio* 3,46,  $p < 0,001$ ) quando comparada à ausência de DAC, o que foi semelhante aos nossos achados que foram também significativos. Assim como em nosso estudo, as mulheres também apresentaram concentrações mais elevadas de PCR.<sup>16</sup>

Dislipidemia, HAS, DM e obesidade são os fatores de risco para DAC mais descritos na literatura.<sup>17,18</sup> Nos indivíduos analisados, a HAS e a dislipidemia apresentaram uma frequência significativamente maior no grupo de pacientes com DAC diagnosticada através da ATCMD. Já o DM e a obesidade não apresentaram frequência significativamente maior neste mesmo grupo. O número de diabéticos avaliados com a ATCMD e dosagem de PCR foi pequeno, o que pode ter interferido nos resultados.

A presença de obesidade e DAC não mostrou associação significativa com PCR alterada.



Um estudo realizado em Québec, Canadá, demonstrou concentrações de PCR mais elevada nos obesos.<sup>17</sup> Tal resultado pode ser explicado pelo fato do tecido adiposo estar associado à síntese de IL-6, uma citocina pró-inflamatória que estimula os hepatócitos a produzirem PCR.<sup>18,20</sup> A exclusão de obesos pode explicar a falta de significância na relação obesidade e DAC diagnosticado pela ATCMD no presente trabalho.

Em um estudo realizado por Lima et al.,<sup>21</sup> pacientes com hipertensão e DM tipo 2 apresentaram PCR acima de 0,3 mg/dL; porém, quando ambas as doenças foram analisadas separadamente, deixaram de mostrar uma correlação significativa com a PCR elevada.

Segundo o *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*, o uso de estatinas diminui diretamente os níveis de PCR.<sup>22</sup> No entanto, no presente estudo não houve diferenças significativas em relação à concentração de PCR entre os pacientes que faziam e os que não faziam uso de estatinas.

Demonstramos que a concentração de PCR esteve mais elevada no gênero feminino, que corrobora os achados de um estudo realizado em Minas Gerais com 536 indivíduos (50,37% homens) que também encontrou

concentração de PCR mais elevada em mulheres.<sup>23</sup> Em uma análise realizada com 6101 participantes do *Dallas Heart Study*, as mulheres apresentaram concentração de PCR significativamente mais elevada que os homens.<sup>24</sup>

Em 2009, a *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory* publicou orientações sobre biomarcadores para prevenção primária da doença cardiovascular. De acordo com as orientações, a PCR não deve ser dosada na população geral como forma de determinar a ocorrência de doença cardiovascular, apenas para auxiliar na estratificação de indivíduos com risco intermediário de DAC e na decisão de iniciar ou não o uso de estatina como forma de prevenção primária.<sup>14</sup> A angiotomografia de coronárias é indicada em indivíduos de risco baixo e intermediário com um classe de recomendação IIa, além de apresentar alta sensibilidade e especificidade para excluir a doença.<sup>4</sup>

De acordo com estudos recentes, a ATCMD apresenta melhor desempenho diagnóstico para identificar DAC obstrutiva quando comparada a testes funcionais. No estudo PROMISE, indivíduos foram submetidos à ATCMD e testes de estresse e encaminhados

posteriormente para cateterismo (padrão-ouro no diagnóstico de DAC). No geral, 72,1% dos indivíduos que haviam sido submetidos anteriormente à ATCMD apresentaram DAC obstrutiva, enquanto apenas 47,5% dos que realizaram teste de estresse apresentaram DAC obstrutiva identificada no cateterismo, indicando assim uma maior acurácia da ATCMD.<sup>25</sup>

Observamos em nosso estudo que indivíduos com concentrações aumentadas de PCR tiveram chance maior de apresentar DAC à ATCMD. A dosagem de PCR é um método de fácil acesso e baixo custo e pode auxiliar outros métodos na estratificação e diagnóstico da DAC quando a realização da ATCMD não é possível.

Segundo orientações europeias e americanas, a PCR pode ser útil em doentes com DAC documentada como um marcador independente de prognóstico de morte, infarto agudo do miocárdio e reestenose pós-intervenção coronária percutânea. Por outro lado, a implementação de intervenções de prevenção secundária com eficácia comprovada não devem depender da concentração de PCR.<sup>7,26</sup>

Entre as limitações do nosso estudo, podemos mencionar o pequeno tamanho amostral, o que impede a inserção de maior número de covariáveis. Igualmente, a dicotomização em "normal" e "alterado" para analisar os achados de angiotomografia e PCR, apesar de proporcionar um modelo de melhor entendimento para o cardiologista clínico, abdica da possibilidade de avaliar o efeito desses preditores em uma ampla faixa de valores.

Este foi um estudo de corte transversal, o que não permite formular hipóteses causais. Por conseguinte, não se pode interpretar a associação entre PCR elevada e angiotomografia compatível com DAC como uma relação de causa e efeito, seja na amostra, seja na população-alvo.

## Conclusão

O índice de concordância entre a angiotomografia e a PCR alcançou níveis discretos, porém estatisticamente

significativos. Indivíduos com PCR classificada como "alterada" têm maior chance de apresentar DAC diagnosticada pela ATCMD, se comparados com indivíduos com PCR classificada como "normal". Isso sugere que a categorização da PCR, aliada a outros fatores de risco e testes de isquemia, ou em situações em que não é possível realizar a ATCMD, representa um elemento preditivo relevante para o diagnóstico da DAC.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Gabriel FS, Oliveira JLM. Obtenção de dados: Gabriel FS, Oliveira JLM. Análise e interpretação dos dados: Gabriel FS, Almeida-Santos MA, Hirata TDC, Oliveira JLM. Análise estatística: Gabriel FS, Almeida-Santos MA, Oliveira JLM. Redação do manuscrito: Gabriel FS, Almeida-Santos MA, Hirata TDC, Hirata MH, Pinto IMF, Sousa ACS, Mota FBS, Oliveira DP, Oliveira JLM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gabriel FS, Almeida-Santos MA, Hirata TDC, Hirata MH, Pinto IMF, Sousa ACS, Mota FBS, Oliveira DP, 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 de dissertação de Mestrado de Fabíola Santos Gabriel pela Universidade Federal de Sergipe.



## Referências

- World Health Organization. (WHO). Statistical Systems. (WHOSIS). [Cited in 2015 Oct 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>.
- Alan SG, Darinsh M, Veronique LR, Emelia JB, Janet DB, William BB, et al. Heart disease and stroke statistics - 2013 update. *Circulation*. 2013;127(6):e6-e245.
- Balbinotto Neto G, Silva EN. The costs of cardiovascular disease in Brazil: a brief economic comment. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(4):198-9.
- Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr J, Gerber TC, Hecht HS, et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121(22):2663-99.
- Rochitte CE, Pinto IM, Fernandes JL, Filho CF, Jansen A, Carvalho AC, et al. Grupo de Estudos de Ressonância e Tomografia Cardiovascular (GERT) do Departamento de Cardiologia Clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. [I cardiovascular magnetic resonance and computed tomography guidelines of the Brazilian Society of Cardiology - Executive summary]. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(3):e48-59.
- Sara L, Sztarf G, Tachibana A, Shiozaki AK, Villa AV, de Oliveira AC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Colégio Brasileiro de Radiologia. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
- Santos WB, Mesquita ET, Vieira RM, Olej B, Coutinho M, Avezum A. [C-reactive protein and cardiovascular disease: basis of scientific evidence]. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(4):452-6.
- Denardi CA, Casella Filho A, Chagas AC. C-reactive protein: an update. *Rev SOCERJ*. 2008;21(5):329-34.
- Cortes-Bergoderi M, Thomas RJ, Albuquerque FN, Batsis JA, Burdick G, Peter-Terzi C, et al. Validity of cardiovascular risk prediction models in Latin America and among Hispanics in the United States of America: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;32(2):131-9.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrastatic computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.
- Nóbrega AI. Manual de tomografia computadorizada. São Paulo: Centro Universitário São Camilo / Atheneu; 2005.
- Lima LM, Carvalho MG, Vale AA, Neto CP, Garcia JC, Saad JA, et al. High-sensitivity C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *J Bras Patol Med Lab*. 2007;43(2):83-6.
- Myers L, Christenson RH, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, Pfeiffer CM, et al. NACB LMPG Committee Members. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2009;55(2):378-64.
- Silva D, Pais de Lacerda A. [High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease]. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(11):733-45.
- Haidari M, Javadi E, Sadeghi B, Hajiloei M, Ghorbali J. Evaluation of C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation as a risk factor for stable coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2003;34(4):309-15.
- Kidder PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hermkens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97(3):425-8.
- Oliveira JL, Hirata MH, Sousa AG, Gabriel FS, Hirata TD, Tavares Ida S, et al. Male gender and arterial hypertension are plaque predictors at coronary computed tomography angiography. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(3):409-16.
- Lemieux I, Pascot A, Prad'homme D, Alméras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(6):961-7.
- Marurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6.
- Lima LM, Carvalho Md, Soares AL, Sabino Ade P, Fernandes AP, Novelli BA, et al. High-sensitivity C-reactive protein in subjects with type 2 diabetes mellitus and/or high blood pressure. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(6):956-60.
- Clearfield M, Downs JR, Weis S, Whitney EJ, Krueger W, Shapiro DR, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): efficacy and tolerability of long-term treatment with lovastatin in women. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001;10(10):971-81.
- Fernandes AC, Gazzinelli A, Meléndez GV. Associação entre medidas de adiposidade, variáveis demográficas e bioquímicas com os níveis séricos de proteína C-reativa em população rural. *Arch Latinoam Nutr*. 2009;59(1):54-60.
- Khara A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):464-9.
- Douglas PS, Hoffmann J, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi H, Cavanaugh B, et al. PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300.
- Fox K, Gracia MA, Ardissino D, Buzman P, Camici PG, Crea F, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1341-81.

## APÊNDICE C

