ÂNGELA TERESA BACELAR ALBUQUERQUE BAMPI

Correlação de dados clínicos e métodos não invasivos na detecção da aterosclerose humana

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz

SÃO PAULO

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade se São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bampi, Ângela Teresa Bacelar Albuquerque
Correlação de dados clínicos e métodos não-invasivos na detecção da aterosclerose humana / Ângela Teresa Bacelar Albuquerque Bampi. – São Paulo, 2007.
Tese (doutorado)–Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Cardio-Pneumologia.
Àrea de concentração: Cardiologia.
Orientador: Protásio Lemos da Luz

Descritores: 1.Endotélio/ultra-sonografia 2.Proteína C reativa 3.Lipídeos 4.Tomografia 5.Artérias carótidas 6.Aterosclerose 7.Fatores de riscos.

USP/FM/SBD-327/07

Dedicatória

*Dedico essa tese a meus pais **Lins** e **Inesita** devido ao apoio incondicional e aos sacrifícios passados para me propiciar educação, além da demonstração de perseverança e incentivo ao estudo. Vocês são exemplo de luta e amor pelos filhos. Dedico também a minha filha **Marcella** que com resignação aceitou e compreendeu a minha ausência, sempre me estimulando na concretização desse projeto.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. ***Protásio Lemos da Luz*** *pelo incentivo, apoio, paciência e dedicação durante a minha pós-graduação.*

Ao Prof. Dr. ***Antônio Carlos Palandri Chagas****, pelo seu incentivo e auxilio durante o estudo*

Ao Dr. ***Desidério Favarato*** *pela sua atenção e colaboração na execução da pesquisa.*

Ao Dr. ***Fernando Cesena*** *pelo seu auxilio e opiniões que só acrescentou ao projeto*

Ao Dr. ***Carlos Eduardo Rochite*** *pela seu participação e disponibilidade*

A Dra. ***Silmara Coimbra*** *que orientou e supervisionou todo treinamento*

A enfermeira ***Marisa Góes*** *que ensinou as normas da pesquisa clínica e sua amizade e atenção foram fundamentais para o término da pesquisa.*

As secretárias ***Fabiana Lima e Silvia Furtado*** *que sempre estiveram presente e colaboraram na execução do projeto.*

A todos da ***Equipe da Unidade de Aterosclerose*** *que durante esses anos estiveram também presente durante a pesquisa.*

Ao ***Instituto do Coração*** *(InCor) e seus funcionários que colaboraram com essa pesquisa*

Aos meus irmãos, ***Ana Verônica, Andréa Lúcia, Carlos Henrique, Paulo Jorge*** *e* ***João Junior,*** *aos meus cunhados* ***Sergio, Eveline e Daniele*** *e os sobrinhos* ***Serginho, Mariana, Paula, Bruna, João Paulo e Tiago*** *que foram fundamentais durante essa caminhada procurando sempre estar presente, apoiando e incentivando a execução desse estudo*

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO..... 1

1.1. Características patológicas..... 3

1.2. Métodos diagnósticos e opções de tratamento..... 10

2. OBJETIVOS..... 14

3. MÉTODO..... 16

3.1. Casuística..... 17

3.2. Métodos..... 18

3.2.1. Avaliação dos Fatores de Risco..... 18

3.2.2. Exames Laboratoriais..... 19

3.2.3. Cinecoronariografia..... 22

3.2.4. Ultra-Sonografia com Doppler das Artérias Carótidas..... 23

3.2.5. Índice Tornozelo- Braquial..... 26

3.2.6. Estudo de Reatividade Vascular..... 27

3.2.7. Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores..... 32

3.2.7.1. Análise de Dados..... 33

3.3. Análise Estatística..... 36

4. RESULTADOS..... 38

4.1. Fatores de risco vs. características clínicas..... 43

4.2. Extensão das lesões coronárias pela cinecoronariografia vs. índices não invasivos..... 49

4.3. Análise pela curva ROC..... 61

4.4. Escore de cálcio..... 62

5. DISCUSSÃO..... 69

5.1. Parâmetros clínicos e laboratoriais..... 71

5.2. Análise direta dos vasos arteriais..... 73

5.3. Limitações..... 76

5.4. Relevância..... 77

6. CONCLUSÕES..... 79

7. ANEXOS..... 81

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 91

Lista de Abreviaturas e Siglas

AVC	Acidente vascular cerebral
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronária
DAP	Doença arterial periférica
DMF	Dilatação mediada pelo fluxo; função dependente do endotélio.
DM	Diabetes mellitus
DMT	Dilatação mediada pelo nitrato; função independente do endotélio
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-c	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IMC	Índice de massa corpórea
IMT	Espessura da intima - média da carótida
LDL-c	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
Mg	Miligrama
Min	Minuto
Mm	Milímetro
MmHg	Milímetro de mercúrio
mg/dl	Miligrama por decilitro
mg/l	miligrama por litro
NO	Oxido nítrico
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR-us	Proteína C reativa ultra-sensível
sl	Sublingual
TG	Triglicérides
TSH	Hormônio estimulante da tiróide

Resumo

Bampi ATBA. Correlação de dados clínicos e métodos não invasivos na detecção da aterosclerose humana (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007

A doença cardiovascular aterosclerótica é a principal causa de morte no hemisfério ocidental, portanto também no Brasil. A detecção não invasiva da aterosclerose é fundamental para prevenção. **Objetivos:** Correlacionar os fatores de risco (escore de Framingham), o perfil lipídico, a PCR-us, a espessura da íntima-média da carótida, a função endotelial, o índice tornozelo-braquial e o escore de cálcio pela tomografia computadorizada, com a extensão da doença coronariana determinada pelo índice de Friesinger, na cinecoronariografia. **Casuística e métodos:** Foram estudados 100 pacientes de ambos os sexos, com idade de 55,1±10,7 sendo 55% homens e 45% mulheres. Não foram incluídos pacientes com síndrome coronariana aguda, insuficiência renal dialítica, doença do colágeno e câncer. Todos se submeteram a avaliação clínica, laboratorial (glicemia, perfil lipídico e PCR-us), função endotelial da artéria braquial e ultra-sonografia da artéria carótida por ultra-som de alta resolução, índice tornozelo-braquial e tomografia computadorizada coronária para determinação do escore de cálcio. Foram calculados o colesterol não HDL-c e a relação TG/HDL-c. Todos os pacientes foram submetidos à cinecoronariografia por indicação do médico assistente. Foram considerados normais pacientes sem lesão obstrutiva na cinecoronariografia. **Resultados:** Pela análise univariada, escore de cálcio (529,5 ± 930,9) um HDL-c (45,9±15,5), relação TG/HDL (5,5±9,2) e IMT (0,77±0,22) mostraram correlação significativa com o índice de Friesinger. Já por análise multivariada somente o escore de cálcio, relação TG/HDL-c aumentada e HDL-c baixo correlacionaram-se significativamente com a extensão da DAC.

A PCR-s (3,4±3,5), LDL-c (122,8±51,5) e DMF (4,8±5,7) não se correlacionaram com o índice de Friensinger. **Conclusão:** Assim, é possível ter uma idéia aproximada da presença/extensão da DAC usando métodos não invasivos, especialmente escore de cálcio, relação TG/HDL-c e HDL-c baixo.

Descritores: Endotélio/ultra-sonografia, Proteína C reativa, Lipídeos, Tomografia, artérias carótidas, aterosclerose, fatores de risco.

Summary

Bampi ATBA. Correlation of clinic evolution and non invasive methods in detection of human atherosclerosis (thesis). São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2007

Background: Atherosclerotic cardiovascular disease is the leading cause of death in the western hemisphere including Brazil. Non-invasive detection of atherosclerosis is critical to prevention. **Objectives**: We correlated the risk factors (score of Framingham), lipid profile, PCR-us, carotid intima-media thickness, endothelial function, ankle-brachial index and calcium score by computed tomography with the extent of coronary disease determined by the Friesinger index, by coronary angiography. **Methods**: We studied 100 patients of both sexes, aged from 55.1 ± 10.7, 55% men and 45% women. Patients with acute coronary syndrome, renal dialitic, collagen disease and cancer were not included. All were submitted to clinical evaluation, laboratory (blood glucose, lipid profile and hs-CRP), endothelial function of brachial artery and ultra-sonography of carotid artery by high-resolution ultra-sound, ankle-brachial index and computed tomography for coronary determination of calcium score. We calculated the cholesterol not HDL-c and TG/HDL-c ratio. All patients were submitted to coronary angiography for indication by attending physician. We considered normal patients without obstructive lesion in coronary angiography. **Results**: By univariate analysis, calcium score, HDL-c, TG/HDL ratio and IMT showed significant correlation with Friesinger index. However, multivariate analysis only calcium score, increased TG/HDL-c and low HDL-c correlated significantly with the extension of the CAD. The hs-CRP, LDL-c and FMD, did not correlate Friensinger index. **Conclusion**: Thus, it is possible to have an approximate idea of the presence/extension of CAD by non-invasive methods, especially calcium score, TG/HDL-C ratio and HDL-c.

Keywords: Endothelium / ultra-sonography, C-reactive protein, Lipids, tomography, carotids arteries, atherosclerosis, the risk factors.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Aterosclerose é uma doença inflamatória progressiva crônica que atinge essencialmente todos os leitos arteriais, incluindo a aorta torácica e abdominal, artérias coronarianas, carótidas, artérias periféricas, renais e mesentéricas, sendo a doença cardiovascular aterosclerótica a principal causa de morte no hemisfério ocidental, incluído o Brasil. [1] Lotufo P [2] apontou que a doença arterial coronária foi responsável por 47,5% de todos os óbitos no triênio 1996-1998, no Brasil. Em estudo sobre mortalidade mundial, no período de 1990-2001 documentaram-se 5,5 milhões de mortes por doença isquêmica do coração nos países de baixa renda. [3]

O processo inflamatório da aterosclerose tem início precoce, estando associado à interação de fatores genéticos e ambientais.[4] Conseqüentemente, interagem a predisposição genética dos indivíduos, a dieta, o estilo de vida e a hemodinâmica arterial local.[5] Lesões iniciais encontram-se presentes em crianças, adolescentes, adultos jovens, homens ou mulheres, negros ou brancos, como observado em estudos de necropsia de pessoas jovens que tiveram morte violenta devido a guerras, acidentes, suicídios ou homicídios. [6-10] Nestes estudos documentaram-se a presença de estrias gordurosas, lesões iniciais da aterosclerose, bem como lesões

fibróticas mais avançadas. Esses indivíduos eram assintomáticos e sua idade média era de menos de 30 anos. No estudo de Bogalusa [11] o grau de envolvimento da aterosclerose na aorta e nas artérias coronárias foi diretamente proporcional à presença de fatores clássicos de risco. Assim, o desenvolvimento da aterosclerose em humanos é um processo não perceptível e precoce.

1.1. Características patológicas

No estágio inicial da aterosclerose ocorre alteração estrutural e funcional no endotélio, com perda do equilíbrio entre substâncias profibrinolíticas e protrombóticas. As células endoteliais, através de suas funções fisiológicas, mantêm a integridade da parede vascular e constituem uma barreira permeável através da qual ocorrem difusão, trocas ou transporte ativos de substâncias, proporcionando uma superfície não trombogênica e não aderente a plaquetas e leucócitos; por outro lado atuam na manutenção do tônus vascular. Torna-se, deste modo, um verdadeiro sensor de sinais hemodinâmicos e/ou químicos do sangue e possui características específicas em diferentes leitos vasculares. Qualquer alteração em uma de suas funções gera manifestações iniciais de disfunção endotelial, podendo desencadear interações celulares com monócitos, linfócitos T, plaquetas e células musculares lisas, iniciando-se a formação da placa de ateroma.[12] As lesões iniciais têm predominância nas bifurcações

arteriais, onde o fluxo laminar sanguíneo está alterado, o que interfere no "shear stress" e nas características normais do endotélio, com diminuição da produção de óxido nítrico (N0), que é o principal produto vasodilatador e protetor contra lesão vascular, inflamação e trombose. Como sugerido por vários investigadores, podemos caracterizar a formação da placa aterosclerótica como um continuum de cinco fases: 1- disfunção endotelial; 2- penetração de LDL e leucócitos T e monócitos para região subendotelial; 3- oxidação de LDL; 4- formação de células espumosas; 5- migração e proliferação de células musculares lisas vasculares (CMLV) para o espaço subendotelial, e síntese da matriz extracelular; 6- lesão estrutural do endotélio, com deposição de plaquetas e formação de trombos. [13-18]

A deposição de leucócitos sobre o endotélio, e sua penetração no espaço subendotelial, é mediada por moléculas de adesão, expressas no endotélio e nas células circulantes. Entre as moléculas de adesão destacam-se a VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule), a ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), a E-selectina, também denominada de molécula de adesão da fase aguda, e a ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule)[18]. A expressão de moléculas de adesão é induzida por citocinas sintetizadas em pequenas concentrações pelo endotélio arterial, tais como interleucina-1β (IL-1 β), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), interleucina 18, mas também por angiotensina II. Na vigência de disfunção endotelial, as concentrações destas citocinas se elevam, estimulando a produção de moléculas de adesão, assim favorecendo o recrutamento e adesão de monócitos à superfície endotelial [19].

Um fator relevante na gênese da aterosclerose é a oxidação da LDL. Em contato com células endoteliais, macrófagos ou células musculares lisas que produzem radicais livres de O_2, as partículas de LDL sofrem oxidação progressiva; inicialmente, apenas de seus lípides (LDL mox, minimamente oxidada) e, depois, também de seu componente protéico (LDLox, totalmente oxidada).[20.] A partícula oxidada passa a ser reconhecida por receptores acetilados e CD-36 na superfície dos macrófagos. Os macrófagos são oriundos da diferenciação de monócitos que também penetraram na região subendotelial simultaneamente à LDL. Como os receptores acetilados não são regulados pela concentração intracelular de colesterol, os macrófagos incorporam grande quantidade de partículas LDLox e tornam-se ricos em conteúdo lipídico. [21-23] Desta maneira se formam as células espumosas, características das estrias gordurosas, que é a lesão inicial da aterosclerose. A MCP-1 (monocyte chemoatractant protein-1) exerce um importante papel na migração de monócitos. É um poderoso agente quimiotático; uma família do quimiotático linfocitário atrai linfócitos T para o subendotélio; a diferenciação de monócitos em macrófagos e a proliferação destes devem-se em grande parte pela ação do M-CSF (macrophage colony stimulating factor). A LDLox, além de formar células espumosas, age na produção de MCP-1 e IL-1, retém os monócitos no subendotélio e tem ação tóxica direta sobre o endotélio, causando lesão estrutural.

Outro fator importante é a migração de CMLV da camada média arterial para a região endotelial, [24] onde proliferam e passam a produzir não

só citocinas e fatores de crescimento como também matriz extracelular, constituída principalmente de colágeno e proteoglicanos.

A LDLox também participa de um evento tardio que é a erosão da placa, causando a formação de microtrombos de plaquetas, produzindo fatores de crescimento derivados de plaquetas, incluindo o PDGF (platelet derived growth factor), podendo o endotélio apresentar lesões extensas. A interação entre plaquetas, endotélio, células musculares lisas e macrófagos irá determinar o grau de proliferação celular, secreção de matriz extracelular e, consequentemente, a extensão da placa madura.[25] Um aspecto importante da participação do endotélio na aterosclerose é a sua regeneração. Foi demonstrado em estudo experimental que o endotélio se regenera em quatro semanas após lesão por cateter,[26] o que tem importante implicação clínica; isto impede a ocorrência de eventos cardiovasculares no dia-a-dia, em função de aumentos súbitos da pressão arterial, hiperatividade simpática e tabagismo.

A evolução da lesão aterosclerótica de estria gordurosa até a placa fibrosa é bastante lenta, e das estrias gordurosas para lesões arteriais complexas requer infiltração de células inflamatórias e também proliferação de células musculares lisas, produtoras de matriz extracelular, que constitui o maior volume do ateroma avançado. Embora a evolução ocorra de forma gradual, pequenas rupturas da placa em formação podem gerar surtos proliferativos desencadeados pela trombina ou pelo PGDF. [27]

Ao contrário da proliferação celular, temos a apoptose - uma forma de morte celular programada que ocorre em diferentes estágios de evolução

das placas de ateroma – que pode limitar o crescimento intimal e o crescimento da placa. A apoptose causa perda celular, levando à formação da placa madura, que é composta por células e dois componentes estruturais distintos: um núcleo lipídico, pouco denso, e uma capa fibrosa, que representa 70% do tamanho total da placa. O núcleo lipídico é hipocelular e ricos em lípides extracelulares, principalmente cristais e ésteres de colesterol, sendo altamente trombogênico, enquanto a capa fibrosa é formada basicamente por células musculares lisas, matriz extracelular e células inflamatórias. A matriz consiste em colágeno, elastina, proteoglicanos e microfibrilas protéicas, e é regulada pelas citocinas e fatores de crescimento.

Stary et al [28] sugeriram uma classificação segundo os estágios das placas ateroscleróticas: Tipo I – aumento do número de macrófagos e aparecimento de células espumosas isoladas e esparsas; estão presentes em 45% dos lactentes.

Tipo II (estria gordurosa) – primeira lesão visível. Aparecem camadas de células espumosas e gotas de gordura dentro das células musculares lisas e no espaço extracelular; estas são de tamanho mínimo e aspecto heterogêneo, presentes em 65% dos adolescentes. A lesão é tipo IIa se houver espessamento intimal, e IIb se for mais delgada. A lesão IIa tem maior tendência à progressão.

Tipo III – lesão intermediária. É semelhante à lesão tipo II, exceto que há coleções confluentes de lipídios extracelulares.

Tipo IV – As coleções extracelulares, resultado da necrose de células espumosas, confluem para formação de grande coleção lipídica densa, o núcleo lipídico. Habitualmente não estão associadas a estreitamento da luz do vaso. Pelo contrário, pode haver aumento do diâmetro total do vaso, quando medido a partir da adventícia, isto é, há remodelamento positivo.

Tipo V – Há a formação de cápsula fibrosa, e quanto à abundância do núcleo lipídico pode ser classificada em fibroateroma (Va), se houver um ou mais núcleos lipídicos; Vb, se houver calcificação; Vc, se não houver núcleo lipídico ou se o mesmo for de volume mínimo.

As lesões avançadas são propensas a complicações por erosão, ruptura, hemorragia intraplaca ou trombose criando a placa complicada, aquela responsável pelas síndromes isquêmicas agudas. Tipo VIa – ruptura da superfície (erosão); VIb – hemorragia ou hematoma; VIc – trombose; VIabc – presença de ruptura, hemorragia e trombose.

Como as placas ateroscleróticas progridem lentamente, por um longo período de tempo, não afetam significativamente a luz arterial, mantendo o fluxo sanguíneo normal. Nesta fase, mesmo sob circunstâncias de demanda aumentada de oxigênio, como no exercício intenso, não há nenhum sintoma isquêmico. Isso foi inicialmente documentado por Glagov e cols [29] e denominado remodelamento arterial positivo. Nas fases iniciais da formação da placa há um espessamento da parede arterial e expansão externa, com manutenção da luz. Nesta fase, a arteriografia convencional não mostra nenhuma anormalidade na luz do vaso ou somente

irregularidades na parede arterial. No passado, esses achados não eram interpretados como indicativo da presença de aterosclerose, mas atualmente sabemos que o remodelamento arterial explica o longo período assintomático freqüentemente visto em pacientes com doença arterial coronária.

Há lesões que não são hemodinamicamente significativas; por exemplo, aquelas que apresentam estenose <70%, e podem, subitamente, tornarem-se instáveis, sofrer ruptura e causar oclusões parciais ou totais, precipitando uma síndrome coronária aguda.[30] Muitos fatores podem contribuir para este fenômeno, como as características estruturais da placa, as erosões endoteliais, inflamação e trombose. [31] Portanto, mesmo que a placa não limite o fluxo, não é uma garantia de um curso clínico livre de complicações, o que contribui para esclarecer por qual motivo os eventos coronarianos em dois terços dos casos são agudos, enquanto a angina estável representa somente um terço. Estudos angiográficos documentaram que em 65% dos casos de síndrome coronariana aguda a lesão prévia ou residual no vaso culpado era menor que 50%. [32]

A freqüência do fenômeno de instabilização, bem como o fato de que cirurgias de revascularização do miocárdio ou angioplastia em situações agudas estão associadas a maiores taxas de complicações que procedimentos eletivos, mostram quão importante é identificar pacientes susceptíveis a instabilidade coronariana.

1.2. Métodos diagnósticos e opções de tratamento

Nas últimas décadas, o principal foco de tratamento e investigação esteve em suas complicações (prevenção secundária), particularmente infarto do miocárdio, angina, morte súbita e insuficiência cardíaca. Muitos recursos humanos e econômicos, incluindo estudos de imagem, cateterismos, cirurgia de revascularização do miocárdio, intervenções hemodinâmicas, marcapassos e tratamento farmacológico têm sido usados para diagnóstico e tratamento dessas complicações. Apesar do inegável progresso em todas essas áreas e a melhora no resultado global, o manejo das complicações da doença pode ser interpretado como falha no diagnóstico médico. Estamos atuando após os eventos. A melhor alternativa seria prevenir o desenvolvimento da doença de base, a aterosclerose, ou pelo menos identificar quais pacientes são susceptíveis ao risco de um evento agudo e intervir antes da ocorrência de danos, como por exemplo a disfunção ventricular conseqüente de infarto agudo do miocárdio.

Identificar fatores de risco da doença de base é o fundamento principal da prevenção primária.[33] Isto está baseado na habilidade de identificar indivíduos propensos ao desenvolvimento da doença, bem como aqueles que apresentam riscos de complicação; a questão é adequar o uso de terapêuticas eficazes. No entanto, aproximadamente 40% dos pacientes com doença coronariana documentada não possuem fatores de risco clássicos. [34] Se por um lado a presença de fatores de risco clássicos confere um maior risco de aterosclerose, de outro a sua ausência não é

garantia da ausência da doença. A compreensão mais recente da fisiopatologia da aterosclerose tem decifrado algumas questões como o reconhecimento do papel da inflamação, do estresse oxidativo e da disfunção endotelial. E mais, novos fatores de risco podem ajudar a conhecer melhor a interação entre todos os fatores ambientais, genéticos e a aterosclerose.

Uma outra característica da aterosclerose é importante: trata-se de uma doença sistêmica e não localizada em apenas um território. O estudo de Framingham [35] mostrou que pacientes que apresentaram infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou insuficiência vascular periférica como sua primeira manifestação, nos 10 anos seguintes sofrem nova manifestação da doença em outro território vascular nas proporções que variam de 16% a 50%, para homens e mulheres. Consequentemente, estudos de prevenção secundária com estatinas têm sistematicamente documentado não só a redução de eventos cardíacos, bem como redução de acidente vascular cerebral e claudicação intermitente; essa observação clinica faz sentido biológico desde que os mecanismos básicos fisiopatológicos da aterosclerose sejam os mesmos, embora as variações regionais sejam observadas devido às características especificas dos leitos vasculares. Essa característica da aterosclerose torna possível analisar vasos periféricos, como as artérias carótidas, braquial, tibial posterior e pediosa, e levantar a hipótese do que pode ocorrer na circulação coronariana, como tem sido mostrado pela função endotelial [36] e espessura íntima - média da carótida [37] e associação da doença arterial periférica

medida pelo índice tornozelo-braquial. [38] O exame vascular não invasivo tem grandes vantagens, como facilidade de execução, custo operacional baixo e com baixo risco para o paciente.

Os métodos mais usados rotineiramente para predizer o risco cardiovascular têm sido o escore de Framingham [39-40] e o escore europeu de risco [(41)]. Eles levam em consideração a presença de fatores clássicos de risco, achados eletrocardiográficos e dados clínicos pertinentes. Embora o valor prático seja grande, esses métodos são usados para prever riscos, não a presença da doença já instalada. Além disso, um número considerável de pacientes não apresenta fatores de risco, como mencionado anteriormente; conseqüentemente, não são corretamente investigados; como também a presença de fatores de risco não significa que se desenvolverá a doença. Existe também um tempo longo entre a presença dos fatores de risco e o surgimento da doença; sendo assim, o indivíduo que apresentar um ou dois fatores de risco pode realmente representar um caso problemático, o que justifica a procura por métodos para detecção precoce da doença coronária. Quando a doença é detectada na sua fase inicial, pode ser proposto um tratamento primário individualizado. Porém, se a doença não está presente, o tratamento agressivo de um único fator de risco pode não ser justificado. Portanto, uma abordagem individualizada permitiria um tratamento eficaz e seguro com menor custo.

Diante disso, é desejável encontrar métodos seguros, não invasivos e de fácil execução, para identificar aterosclerose precoce. A detecção precoce de pacientes coronarianos contribuiria para diminuição de eventos

fatais. Há vários métodos não invasivos para detecção da aterosclerose coronária e muitos demonstraram sua eficácia, porém suas correlações com a extensão da doença coronariana são imprecisas.

Com o objetivo de identificar métodos ou índices que melhor detectem a doença coronariana, utilizamos o perfil lipídico, fatores de risco, marcador inflamatório e métodos não invasivos de analise de vasos, e correlacionamos com os achados da cinecoronariografia, usando o índice de Friesinger para quantificar a extensão das lesões coronarianas.

Objetivos

2. OBJETIVOS

Comparar vários métodos não invasivos com cinecoronariografia convencional, para detecção de lesões coronárias. Os métodos não invasivos utilizados foram: escore de Framingham, perfil lipídico, PCR-us, índice tornozelo – braquial, ultra-som de carótidas, função endotelial e o escore de cálcio coronariano por tomografia computadorizada.

Casuística e Métodos

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. CASUÍSTICA

Foram incluídos no estudo 100 indivíduos de ambos os sexos, do ambulatório da Unidade Clinica de Aterosclerose do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP) no período de janeiro de 2005 a agosto de 2007. Como critério de seleção os pacientes deveriam ter sido submetidos a cinecoronariografia, solicitada pelo médico assistente do ambulatório, no período de até um ano anterior ao projeto. As cinecoronariografias foram solicitadas para elucidação diagnóstica devido a sintomas sugestivos de DAC ou para decisão terapêutica naqueles que já eram portadores de doença coronariana comprovada por infarto prévio ou doença coronariana já documentada e em tratamento clinico. Não foi considerado critério de exclusão o uso de estatinas ou qualquer outra medicação para doença coronária.

Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa, sendo feita explicação do projeto e seus objetivos. Todos assinaram o termo de consentimento informado, conforme determina a resolução número 196, de 13 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

A comissão Científica e de Ética do InCor e a Comissão de Ética para Analise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq do Hospital das Clinicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo aprovaram o protocolo.

Os pacientes portadores de síndrome coronariana aguda, fibrilação atrial, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal dialítica e doenças do colágeno não foram incluídos no projeto.

3.2. Métodos

3.2.1. Avaliação dos Fatores de Risco

Todos os pacientes foram agendados para consulta no ambulatório de aterosclerose, sendo orientados a chegar em jejum por um período de 12 horas, não fumar e não fazer uso de medicação. No dia da consulta responderam a questionário elaborado para a pesquisa e foram submetidos à avaliação clínica. Como todos pertenciam ao ambulatório, utilizamos o perfil lipídico e a glicemia já realizada previamente com tempo máximo de até seis meses anteriores à sua entrada no projeto. Coletamos apenas o PCR-us e TSH. Através da avaliação clinica identificamos a história familiar de DAC, diabetes, hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia, alcoolismo e antecedente de AVC.

3.2.2. Exames Laboratoriais

As dosagens séricas foram realizadas no laboratório de análises clínicas do InCor – HC/FMUSP pelos seguintes métodos: Colesterol total pelo método enzimático colorimétrico, HDL-C colesterol pelo método enzimático colesterol oxidase, triglicérides pelo método colorimétrico enzimático utilizando a lípase de lipoproteínas. O LDL colesterol foi calculado pela fórmula de Friedwald et al (1972), isto é, LDL colesterol = (colesterol total - HDL-C colesterol) – Triglicérides/5, somente aplicável para valores de triglicérides até 350 mg/dl. A glicose pelo método enzimático colorimétrico com hexoquinase e a PCR-us por nefelometria.

Foram calculados a relação TG/HDL-c e o colesterol não HDL (colesterol não HDL = colesterol total – HDL). Considerando como normal triglicérides 150 mg/dl e HDL 40 mg/dl, a relação TG/HDL-c normal seria 3,75 mg/dl. Em 4397 indivíduos normais assintomáticos (dados não publicados Santos, RD) sendo 18% mulheres com idade média de 44±9,3 foram apresentados os seguintes resultados do perfil lipídico: CT= 194±83 mg/dl, LDL-c = 121±33 mg/dl, TG = 148±42 mg/dl, Colesterol não HDL-c = 148±42 mg/dl, TG/HDL-c = 3,64±4,5 com mediana de 2,7. Na população geral o HDL-c apresentou um valor de 47,6 mg/dl, sendo 42,8±3,9 mg/dl em homens e 54,7±5,4 mg/dl em mulheres.

Histórico familiar - Foi considerado como DAC precoce quando infarto agudo do miocárdio, angina pectoris e cirurgia de revascularização do

miocárdio estavam presentes em parente de primeiro grau (pai, mãe, irmãos) com idade < 55 anos para homens e < 65 anos para mulheres.

Hipertensão arterial (HAS) - Foi considerada a IV Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2004) [41] para diagnostico de HAS com valores de PAS > 130 mmhg ou PAD >85 mmhg.

Tabagismo - Consideramos tabagista todo paciente que fazia uso regular de tabaco até os últimos 6 meses precedentes ao estudo, independente do número de cigarros/dia.

Diabetes Mellitus (DM)- Foram considerados diabéticos os pacientes que já faziam uso regular de hipoglicemiante oral ou insulina e diagnóstico prévio de DM ou que apresentaram glicemia de jejum ≥126 mg/dl segundo o Consenso Brasileiro sobre Diabetes – 2002. [42]

Dislipidemia - Foram considerados dislipêmicos os pacientes com dados obtidos no prontuário ou em uso de fibrato ou estatinas. Os valores utilizados como normais são baseados na IV das Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007) [43], conforme relacionados: Colesterol total ≤ 200 mg/dl; LDL-c ≤ 130 mg/dl ; HDL-c □ 40 mg/d em homens e □ 50 mg/dl em mulheres; Triglicérides (TG) ≤150 mg/dl.

PCR-us – Os pacientes foram subdivididos em baixo risco, PCR-us <1mg/l, médio risco de 1 a 3 mg/l e alto risco >3 mg/l. A mesma foi colhida com 12 h de jejum no laboratório de pesquisa da unidade de aterosclerose.

Cintura abdominal - Foram usados critérios do NCEP III [44] com valores anormais para homem >102 cm e mulher > 88 cm sendo efetuada a sua medida na consulta no laboratório de aterosclerose.

Índice de massa corpórea *(IMC)* - Foram usados os valores < 25 como normal e ≥ 25 como anormais. Os pacientes foram pesados e a altura foi aferida durante a consulta.

Escore de Framingham - A avaliação clássica do risco de eventos cardiovasculares baseia-se na presença de vários fatores de risco. A escala de Framingham [45] foi desenvolvida a partir destes parâmetros, e o risco calculado para o período de dez anos. Essa escala tem sido muito útil, e possui particularidades diferentes para homens e mulheres. Seguindo essa escala, temos como risco baixo <10% em 10 anos; risco médio, 10-20%, e risco alto > 20% em 10 anos. Utilizamos o questionário clinico para fazer o cálculo do escore.

3.2.3. Cinecoronariografia

Todos os pacientes foram submetidos à cinecoronariografia por indicação clínica no período máximo de até 1 ano antes do estudo. A maioria dos exames (95%) foram realizados no setor de hemodinâmica do InCor em aparelhos da marca Phillips, modelo Integris BH 3000, nas projeções ortogonais habituais, por acesso braquial ou femoral. Apenas 6 pacientes tinham cinecoronariografia realizada em outro serviço.

O intervalo entre a cinecoronariografia e o inicio do protocolo foi em média de 3 meses, em 94% dos casos; Apenas 6 pacientes realizaram o exame com um intervalo de 6 meses a um ano.

A análise do exame foi realizada também pela rotina habitual, não havendo conhecimento da inclusão do paciente no projeto por parte do examinador.

A extensão da doença coronariana foi avaliada pelo índice de Friesinger [46], que quantifica as lesões das artérias coronárias, sendo a classificação feita pelo pesquisador a partir do laudo emitido pela hemodinâmica, utilizando uma variação de 0 a 15 pontos. Foram consideradas lesões críticas aquelas com estenose maior que 50%. Abaixo apresentamos a graduação do índice de Friesinger.

O índice de Friesinger foi analisado para cada leito coronário principal, isto é, coronária direita, ramo interventricular anterior e circunflexa e seus ramos. O escore global é a soma das 3 artérias acima.

0- Nenhuma anormalidade angiográfica.

1- Irregularidades nas artérias (<30%)

2- Lesão proximal estimada ser 30% - 68% da luz.

3- Múltiplas lesões proximais no mesmo vaso estimada de 30% a 68%

4- Lesão 69-100% distal e 69-99% proximal

5- Obstrução total proximal do vaso

As lesões de tronco de coronária esquerda são consideradas lesões proximais de ambas as coronárias: interventricular anterior e circunflexa. O índice mínimo é zero e o máximo 15.

3.2.4. Ultra-Sonografia com Doppler das Artérias Carótidas

Estes exames foram realizados pela pós-graduanda após treinamento adequado, no Laboratório de Aterosclerose. Foram feitos previamente 50 exames com finalidade de verificar a aptidão para realização do exame. Foi utilizado um aparelho de ultra-som vascular bidimensional APAGE 800 plus, ATL com o transdutor linear de 7,5 MHZ de alta resolução banda larga na artéria carótida comum esquerda e direita, corte longitudinal, cerca de 1cm abaixo da bifurcação. O transdutor foi posicionado perpendicularmente ao vaso, de forma a permitir clara visualização da

parede proximal, luz e parede distal, com identificação das camadas íntima, média e adventícia [47].

As imagens foram gravadas em fita de vídeo-cassete com registro eletrocardiográfico simultâneo. Foi selecionada uma imagem de calibração e três imagens (três batimentos distintos) da artéria em seu momento de maior diâmetro, nos primeiros 6 mseg da onda T, e três imagens no momento de menor diâmetro no pico da onda R , sendo suas medidas realizadas com auxílio de um programa computadorizado, desenvolvido no InCor, especificamente para análise do diâmetro, fluxo arterial e espessamento média-íntima.

Após calibração, foram delimitadas as fronteiras entre as camadas média e íntima na parede proximal e fronteira interna-luz na parede distal. Os parâmetros medidos foram a relação intima/média e a presença /ausência de placas ateroscleróticas. Assim, indivíduos com placas ou com relação íntima/média ≥ 1 mm em qualquer dos locais examinados foram considerados portadores de espessamento intima-média. Nos indivíduos portadores de placas nas artérias a medição ficou prejudicada; entretanto, os mesmos foram incluídos nos portadores de espessamento. Para analise estatística utilizamos a presença de placas e o IMT ≥ 1mm como alterado, e outros que não faziam parte do grupo acima como normais. Todos os exames foram analisados por observador treinado e cego aos resultados. As figuras 1 e 2 ilustram o procedimento.

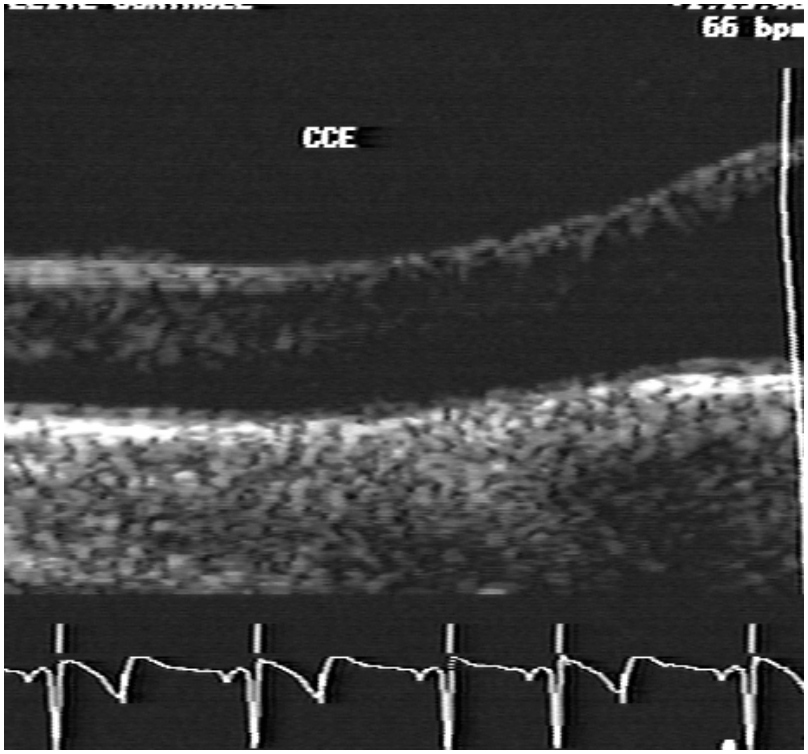

Figura 1. Espessamento íntima-média da carótida (Zoom).

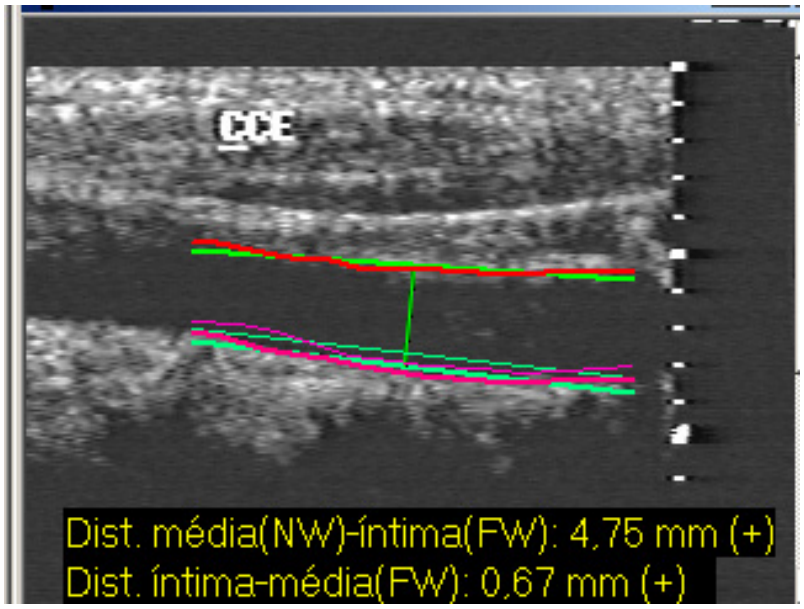

Figura 2. Medidas da espessura da intima-média da carótida.

3.2.5. Índice Tornozelo- Braquial

Igualmente realizado no Laboratório da Unidade de Aterosclerose pela pós-graduanda, após treinamento sob supervisão, no mesmo dia da consulta. É um método utilizado para avaliação de doença arterial periférica com repercussão hemodinâmica, utilizando as medidas da pressão arterial sistólica em membros superiores e inferiores.

Usamos um esfigmomanômetro aneróide com manguito adequado ao diâmetro do braço do paciente, para aferição da pressão arterial nos membros superiores e membros inferiores. Utilizamos um aparelho de Doppler portátil (Medepej – 3921- DV 2001) para medidas das pressões arteriais sistólica na artéria braquial, tibial posterior e pediosa, com o paciente em decúbito dorsal e temperatura ambiente acima de 20º C para evitar vasoconstricção arterial periférica.

Realizadas as medidas, dividimos o maior valor encontrado na pressão arterial das pernas pelo maior valor encontrado dos braços, respeitando o lado direito e esquerdo. A seguir, a fórmula:

$$\text{ITB direito} = \frac{\text{maior pressão no tornozelo direito}}{\text{maior pressão no braço}}$$

$$\text{ITB esquerdo} = \frac{\text{maior pressão no tornozelo esquerdo}}{\text{maior pressão no braço}}$$

Foram considerados valores normais entre 0,91 e 1,3. Valores inferiores a 0,9 em qualquer membro são compatíveis com diagnóstico de doença arterial periférica e valores acima de 1,3 também são anormais, e estão associados à doença aterosclerótica difusa dos vasos, com calcificação da camada média e rigidez da parede vascular, o que torna as artérias não compressíveis com a insuflação do manguito. Para análise estatística consideramos o valor anormal, independente se direito ou esquerdo, pois nosso objetivo foi detectar a presença de doença arterial periférica e correlacionar com a extensão da doença coronariana. [48]

3.2.6. Estudo de Reatividade Vascular

Realizado no Laboratório de Aterosclerose pela pós-graduanda, após treinamento adequado. O treinamento incluiu a realização de 100 estudos sob supervisão, seguindo as diretrizes internacionais para reatividade vascular.[49] Usamos ultra-som de alta resolução modo bidimensional ATL (modelo APOGEE 800 plus), equipado com transdutor linear 7,5 MHZ, em ambiente com temperatura controlada variando de 20º a 25º C, para medir as mudanças no diâmetro arterial em resposta ao fluxo aumentado e após uso de nitrato. Toda medicação, tabaco e alimentação foram suspensas nas 12 horas precedentes ao exame.

O indivíduo ficou em posição supina por 15 minutos antes do início do exame, e permaneceu nesta posição até o final do exame. As medidas

realizadas foram de repouso, durante hiperemia reativa, novamente em repouso e após uso de nitrato. Foi usado o membro superior esquerdo em todos os pacientes. A artéria braquial acima da prega do cotovelo foi medida em secção longitudinal. Uma marca anatômica foi usada para obtermos a mesma imagem da artéria; esta marca foi a prega do cotovelo. O centro do vaso foi identificado através da imagem mais clara entre a parede anterior e posterior do vaso, e o Doppler posicionado a 60º, em relação ao centro do vaso. A profundidade e o ganho foram otimizados para identificar o lúmen e a parede do vaso durante cada estudo. O aumento do fluxo foi induzido pela insuflação de um torniquete pneumático ao redor do braço até 250 mmHg, e mantido insuflado por 5 minutos, seguido de desinsuflação do torniquete, o que causou hiperemia reativa devido à isquemia e conseqüente dilatação dos vasos de resistência via mecanismos auto-regulatórios, induzindo-se com a desinsuflação um breve aumento de fluxo na artéria braquial para acomodar os vasos de resistência dilatados. O resultado do aumento de fluxo causa dilatação da artéria braquial. Após desinsuflar o torniquete, foram monitorizados os 5 primeiros fluxos e o diâmetro da artéria por um período de 15 a 120 segundos, gravado em fita VHS para posteriores mensurações. Outras medidas de diâmetro e fluxo foram feitas após 20 minutos de repouso e após 5 minutos do uso de nitrato sublingual, na forma de mononitrato de isossorbida 5mg. As medidas foram realizadas de modo semelhante e também gravadas em fita VHS.

Os pacientes com artérias de diâmetro menor que 2,5 mm e maior que 5,0 mm foram excluídos por serem mais difíceis de medir, e a

vasodilatação menor. A precisão da análise da reatividade da artéria braquial é altamente dependente das imagens ultra-sonográficas. [50]

O diâmetro da artéria braquial foi medido no corte longitudinal onde o lúmen-íntima é visualizado da parede anterior até a posterior. A análise da imagem foi realizada entre a médio-adventícia da parede anterior até a posterior, através de um software que mede um segmento da artéria e calcula a média. As imagens foram adquiridas em 6 ciclos cardíacos e expressas em uma média, coincidente com a onda T do ECG (diâmetro máximo).

A dilatação mediada pelo fluxo (DMF) é expressa na porcentagem de mudança do diâmetro da artéria braquial após estímulo em relação ao diâmetro basal, conforme fórmula:

$$\%DMF = \frac{(\text{Diâmetro na hiperemia reativa} - \text{diâmetro basal}) \times 100}{\text{Diâmetro basal}}$$

Em 62 indivíduos sadios, sendo 38 homens e 24 mulheres, estudados no Laboratório de Endotélio de nossa unidade, encontraram-se os seguintes valores: para homens DMF = 9,2% e mulheres = 10,8%.

Para avaliação da função endotélio independente, usamos nitrato 5 mg sublingual. As imagens foram analisadas (diâmetro e fluxo), e calculado a porcentagem de dilatação da artéria braquial. Considera-se, no momento, uma dilatação normal aquela de valor acima de 10%. Nos 62

individous normais estudados os valores foram 12,8% para homens e 14,9% para mulheres. Abaixo está a fórmula para o cálculo da porcentagem de mudança no diâmetro e fluxo após uso de nitrato:

d = diâmetro

$$\% \text{ Dilatação pós-nitrato} = \frac{(\text{D após nitrato- D pré-nitrato})}{\text{d pré-nitrato}}$$

$$\% \text{ Fluxo} = \frac{(\text{fluxo pós nitrato} - \text{fluxo basal } 0 \times 100)}{\text{fluxo basal}}$$

Todos os exames foram medidos por um observador treinado e que não pertencia à pesquisa; posteriormente, seus resultados foram checados por outro observador para confirmar as medidas realizadas. Na figura 2 mostramos o aparelho de US e a técnica usada para sua realização. Na figura 3 mostramos as imagens gravadas da artéria braquial basal e aos 5 minutos de sua oclusão, onde foram realizadas as medidas.

Figura 3. Técnica do ultra-som da artéria braquial.

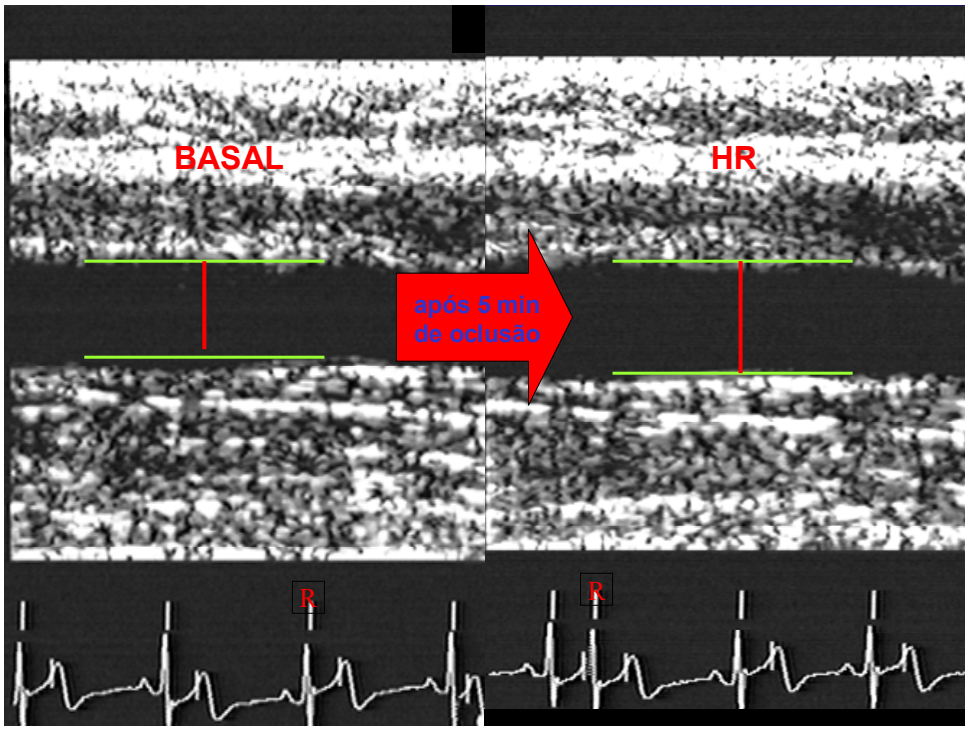

Figura 4. Diâmetro da artéria braquial após 5 min de oclusão.

3.2.7. Tomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores

A tomografia computadorizada de múltiplas colunas de detectores foi realizada via ambulatorial. O aparelho utilizado foi o Aquilion 64 (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japão) que é um sistema de tomografia helicoidal mecânica, no qual o tubo gerador de raios X está localizado em um arco que gira sobre a região a ser analisada. Foram adquiridas imagens axiais cobrindo todo o coração, sendo a de resolução

temporal máxima de 200ms e a espessura de corte de 3 mm. (A tomografia computadorizada de múltiplos detectores tem resolução espacial superior à tomografia por emissão de feixe de elétrons). No nosso protocolo a matrix foi de 512 x 512 pixeis e espessura de 3 mm.

Na avaliação do escore de cálcio, os pacientes não receberam nenhum tipo de contraste ou medicação para controle da freqüência cardíaca, e a duração total do exame foi de 5 a 10 minutos. Utilizaram-se eletrodos sobre o tórax que permitiram a geração do sinal eletrocardiográfico, que foi usado para aquisição sincronizada e prospectiva da imagem axial do coração. Isto resulta em imagens congeladas, isto é, com nenhuma ou pouca movimentação do coração. A aquisição das imagens axiais foi realizada com pausa respiratória em inspiração com duração média de 15 seg. Este protocolo de MDCT foi validado com os resultados da EBCT [(30).] Este estudo apresentou exposição à radiação menor que 1 minuto, o que significa 1,7 a 2,5 mSv (diretriz brasileira). Estes valores estão abaixo da classificação de doses muito fracas, onde não são observados riscos individuais significativos [51-52.]

3.2.7.1. Análise de Dados

A calcificação da artéria coronária foi avaliada pelo método do escore de Agatston [53] e volume de cálcio, com limiar de 130 HU. Usamos também o percentil de cálcio que foi criado utilizando uma escala de

percentil para sexo, idade e etnia baseado no estudo Multiethinic Study of Atherosclerosis (MESA).

Utilizou-se para medida do escore de cálcio estação de trabalho Vítrea TM 2 (Vital Images Inc, Plymouth, Mn, USA) com software especificamente desenhado e validado para esta avaliação. A analise foi feita por observador treinado e com experiência e sem conhecimento de qualquer dado clinico do paciente ou relacionado ao protocolo.

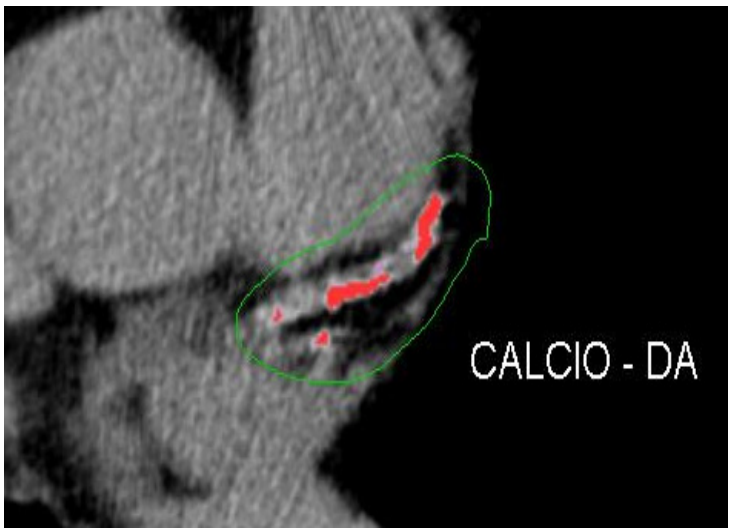

Figura 5. Calcificação da coronária em imagem de TC.

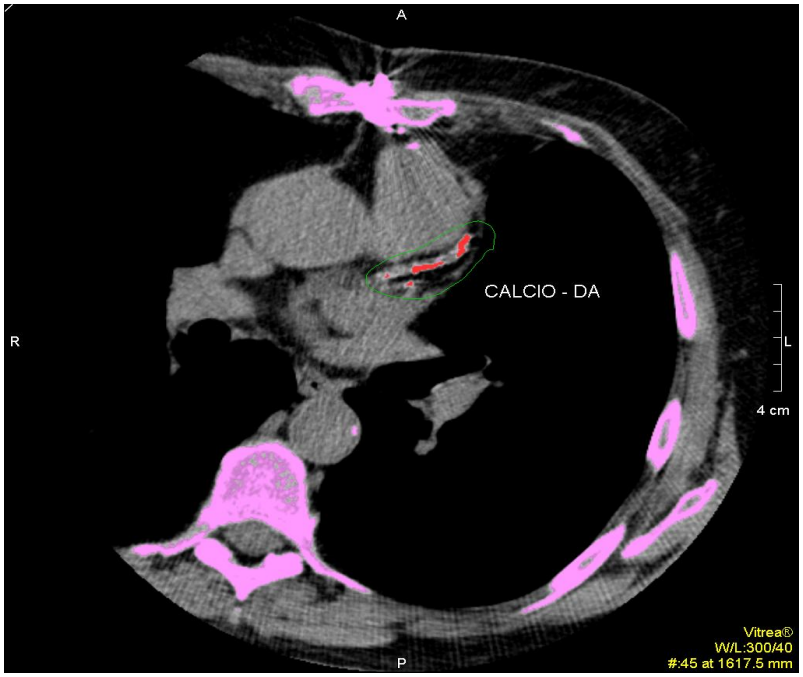

Figura 6. Calcificação da coronária em imagem de TC.

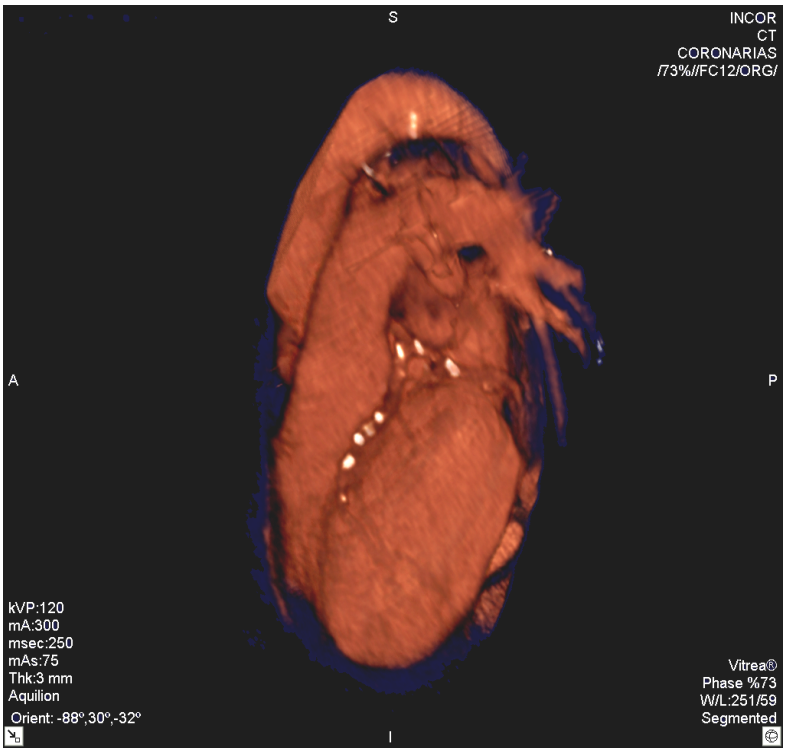

Figura 7. Placas de cálcio em coronárias na tomografia computadorizada escore de cálcio

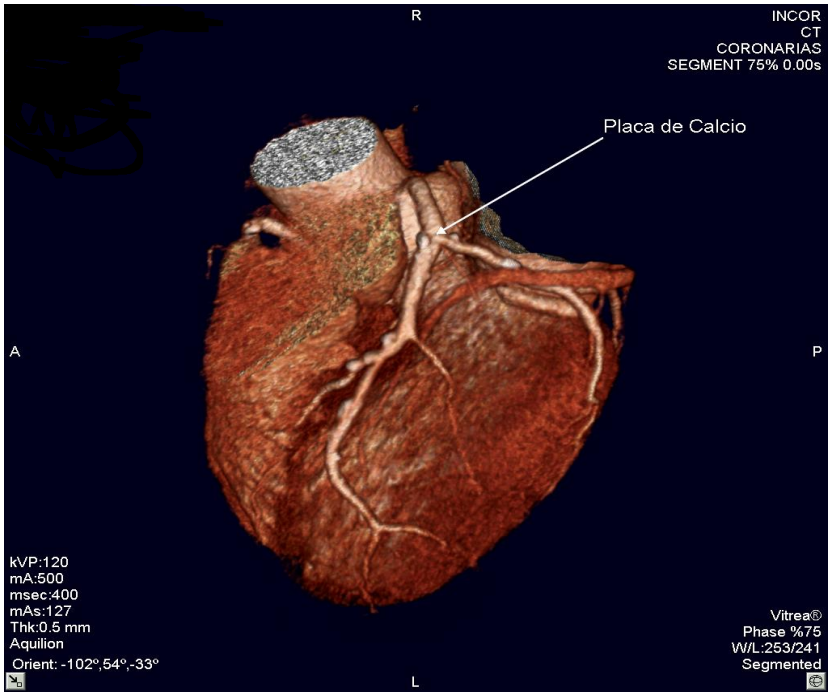

Figura 8. Placas de cálcio em coronárias pela angiotomografia computadorizada.

3.3. Análise Estatística

As variáveis classificatórias foram descritivamente apresentadas em tabelas de contingência contendo freqüências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas foi avaliada com o teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher.

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média, desvio padrão, mediana, valores mínimos e máximos. As médias foram comparadas com o teste t-Student e as variáveis

de distribuição não gaussianas foram avaliadas com o teste da soma de postos de Wilcoxon.

As variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada foram utilizadas no ajuste do modelo de regressão logística múltipla.

Os valores de $p<0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. [54]

Foi realizada também ANOVA não paramétrica para comparação das distribuições dos índices de Friesinger nos diversos quartis dos escores de cálcio, das variáveis lipídicas, bem como dos índices de Friesinger com a espessura íntima média e DMF dicotomizadas como normais e anormais.

Para medida de acurácia de cada variável com associação estatisticamente significativa com doença coronária extensa, indicada por índice de Friesinger acima de 5, realizamos a análise por meio de curvas ROC.

Resultados

4. Resultados

Na tabela 1 demonstramos as características demográficas e clínicas dos 100 pacientes, com idade média de 55,1± 10,7, variando entre 26 a 77 anos. O sexo masculino foi predominante, sendo 55% e 45% homens e mulheres, respectivamente. A PAS média foi 128,49 ± 32,47, sendo a maior 200 mmHg e a menor 100 mmHg e PAD média 79,45±17,40 variando entre 51 a 110 mmHg. 63% dos pacientes eram portadores de DAC documentada e 37% não apresentaram lesão obstrutiva na cinecoronariografia. Dentre os antecedentes de DAC, 39,4% tiveram infarto agudo do miocárdio.

Quanto aos fatores de risco para DAC prevaleceu a hipertensão arterial em 75% dos pacientes, seguida pela dislipidemia em 47% e diabetes em 28%. 15 pacientes faziam uso de tabaco regularmente. Em relação à cintura abdominal 32 mulheres (71,1%) e 26 homens (47,2%) apresentaram valores anormais. A média do IMC foi 32,1± 36,5 e estava < 25 em 11 pacientes, sendo 9 homens (20%) e 2 mulheres (6,7%). 70 pacientes usavam hipolipemiante oral.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas.

	N	%
Pacientes	100	100
Idade (anos)	55,1± 10,7	
Homens	55	55
Mulheres	45	45
Com DAC	63	63
Sem DAC	37	37
HAS	75	75
DM	28	28
Dislipidemia	36	36
Tabagismo	15	15
IAM prévio	30	30
Cintura abdominal	97,4 ± 9,9	
IMC	32,1± 36,5	

Na tabela 2 analisamos o perfil dos exames laboratoriais. 62 pacientes (62%) apresentaram LDL-C <130 mg/dl e 38 pacientes (38%) apresentaram LDC-c ≥130 mg/dl. Na relação HDL-c, 36 (84%) mulheres apresentaram HDL-c < 50 mg/dl e 24 (43,6%) homens apresentaram valores < 40mg/dl. A PCR ultra-sensível apresentou valores < 5,0 mg/l em 71 pacientes (81,6%) e > 5 mg/l em 16 pacientes (18,3%), sendo 17,4% de baixo risco, 48,8% com risco intermediário e 33,8% de alto risco. Os triglicérides apresentaram valores ≤ 150mg/dl em 56 pacientes (56%) e >150mg/dl em 44 pacientes (44%). A função endotelial dependente do endotélio (DMF) apresentou valores >8% em 11 homens (13%) e >10% em

6 mulheres (7,1%). O IMT apresentou valores <0,8 mm em 58 pacientes (67,4%) e >0,8 mm em 28 pacientes (32,5%). A relação TG/HDL apresentou valores <3,75 em 53 pacientes (53%) e >3,75 em 47 pacientes (47%). A tabela 2 apresenta o perfil dos exames dos pacientes.

Tabela 2. Médias dos Exames Laboratoriais.

	N	**Média ± DP**
Colesterol Total (mg/dl)	100	200,5 ± 53,8
Colesterol não HDL-c	100	154 ± 47,5
HDLc (mg/dl)	100	45,9 ± 5,5
LDLc (mg/dl)	100	122,8 ± 51,5
Triglicérides (mg/dl)	100	203,0 ± 339,3
TG/HDLc (mg/dl)	100	5,5 ± 9,2
PCR ultra-sensível (mg/l)	86	4,9 ± 12,4
Glicemia (mg/dl)	100	114,5 ± 51,0

Tabela 3. Média dos exames não invasivos.

	N	**Média ± DP**
DMF (%)	84	4,8±5,7
DMT (%)	84	16,0 ± 8,07
IMT (mm)	90	0,77±0,22
ITB	89	1,05± 0,7
Agatston	95	529,5 ± 930,9

Na tabela 4 analisamos a extensão da doença coronária medida pelo índice de Friesinger; 37 pacientes (37%) tinham cinecoronariografia normal e 63% tinham índice ≥3. O índice de Friesinger médio foi 5,9.

Tabela 4. Freqüência do Índice de Friesinger.

	Frequência	**Porcentagem**
0	37	37,0
3	4	4,0
4	3	3,0
5	4	4,0
6	5	5,0
7	6	6,0
8	6	6,0
9	6	6,0
10	5	5,0
11	3	3,0
12	9	9,0
13	6	6,0
14	5	5,0
15	2	2,0
Media	5,9 ± 5,2	

Na tabela 5 analisamos o índice de Friesinger em relação ao sexo, demonstrando que 46% das mulheres tinham Índice de Friesinger igual à zero, enquanto na população masculina foram só 29%.

Tabela 5. Distribuição do Índice de Friesinger por sexo.

		Sexo		Total
		Homens	**Mulheres**	
Indice de Friesinger	0	16	21	37
	3	0	4	4
	4	0	3	3
	5	3	1	4
	6	5	0	5
	7	5	1	6
	8	5	1	6
	9	3	3	6
	10	3	2	5
	11	3	0	3
	12	3	5	8
	13	3	3	6
	14	4	1	5
	15	2	0	2
Total		55	45	100

4.1. Fatores de risco vs. características clínicas

Na primeira abordagem analisamos características clinicas com a finalidade de explorar possíveis correlações entre as mesmas.

Escore de Framingham vs. idade - de um modo geral notamos aumento do escore de Framingham com o avançar da idade; porém observa-se grande variação individual (figura 9):

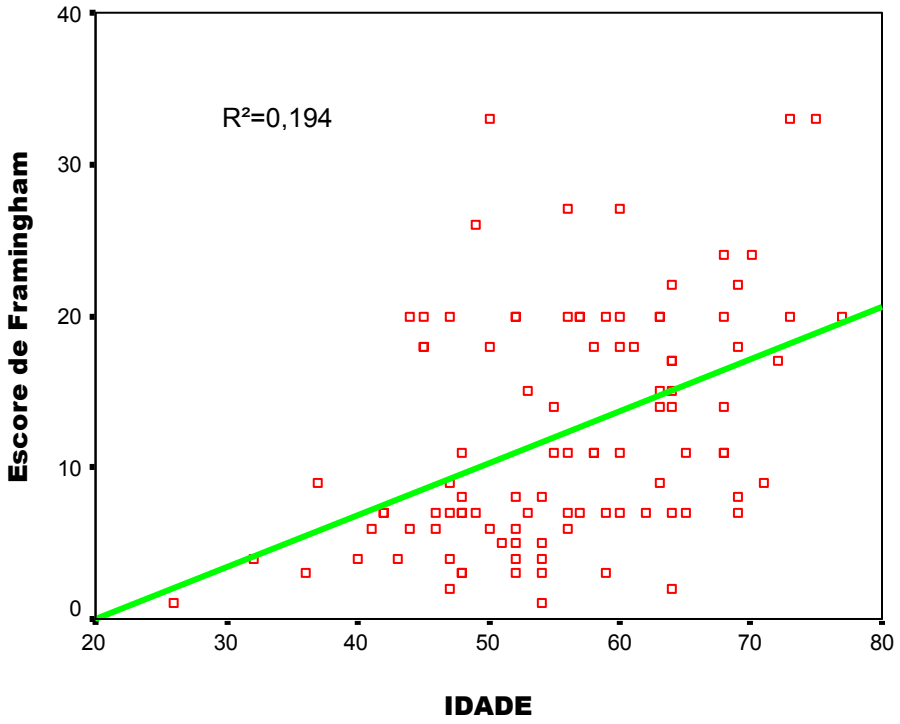

Figura 9. Escore de Framingham vs. Idade.

Escore de Framingham vs IMT – Como mencionado anteriormente, o IMT foi dividido em ≥ 1,0mm e < 1,0 mm. Nota-se discreto aumento do escore de Framingham em pacientes com IMT ≥ 1,0 mm, de valor estatístico limítrofe (figura 10):

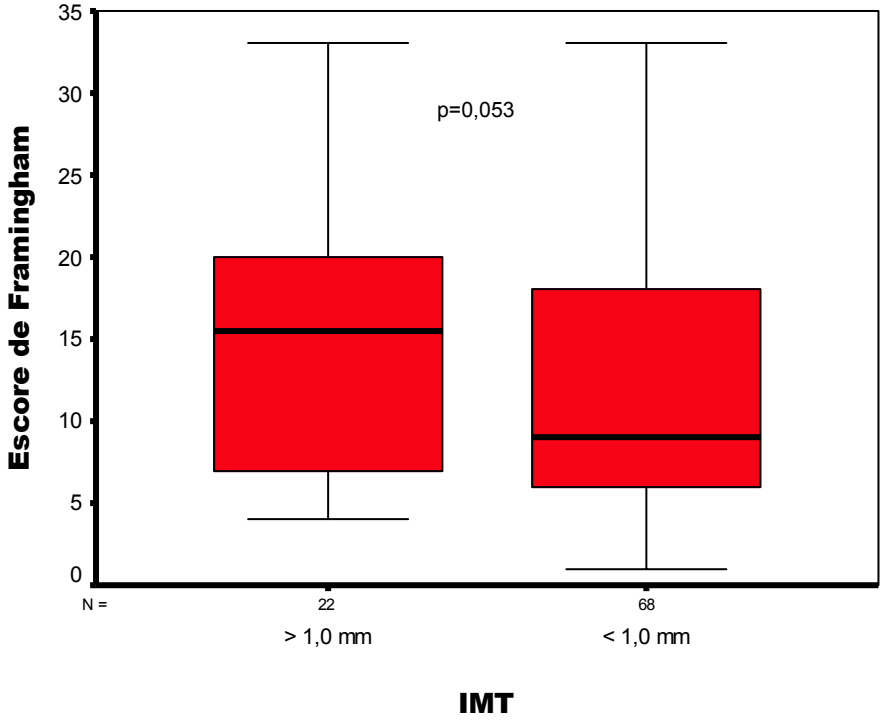

Figura 10. Escore de Framingham vs IMT.

Índice de Friesinger vs. idade - Não houve correlação entre idade e extensão da DAC (p=0,272) (figura 11):

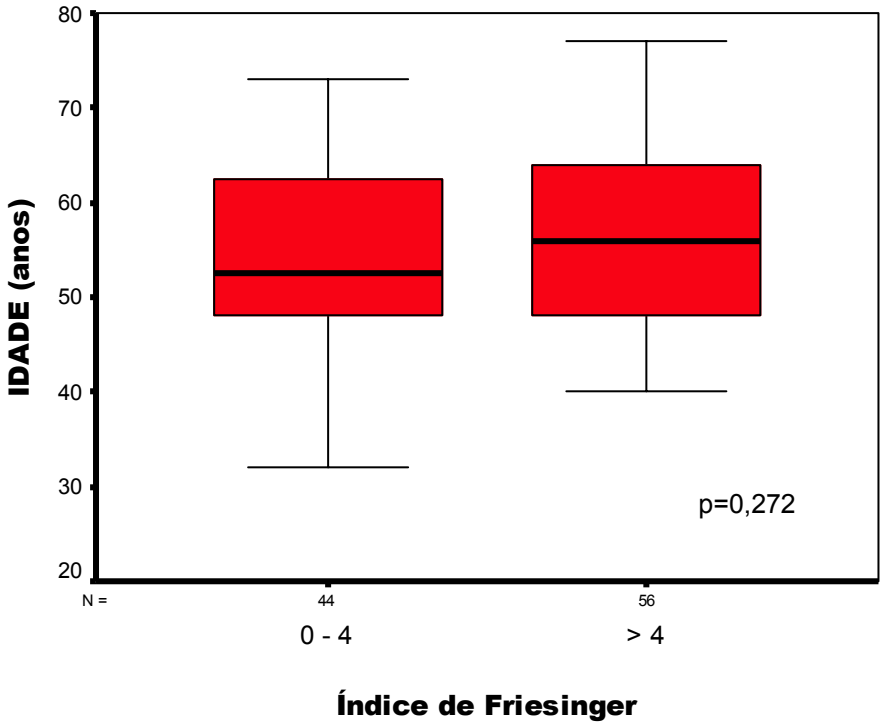

Figura 11. Índice de Friesinger vs idade.

Índice de Friesinger vs. tabagismo - Não houve associação entre o uso de tabaco e a extensão da doença coronariana. Curiosamente os pacientes fumantes apresentaram índice de Friensinger menor (p=0,174) (figura 12):

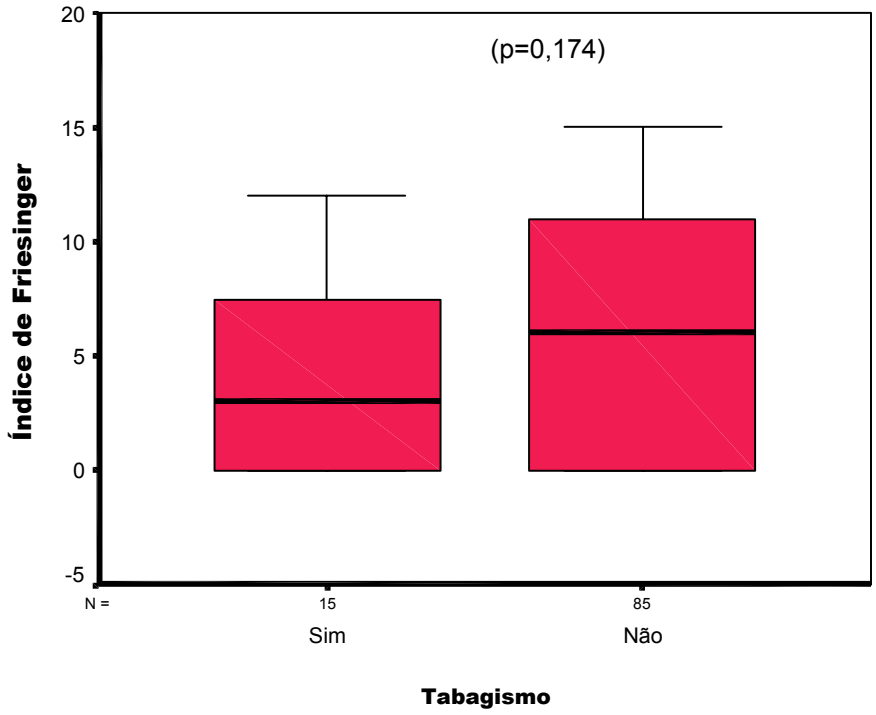

Figura 12. Índice de Friesinger vs. Tabagismo.

Índice de Friesinger vs IMC - Não houve diferença estatística nos indivíduos com IMC ≤ 25 e >25(p=0,469) (figura 13):

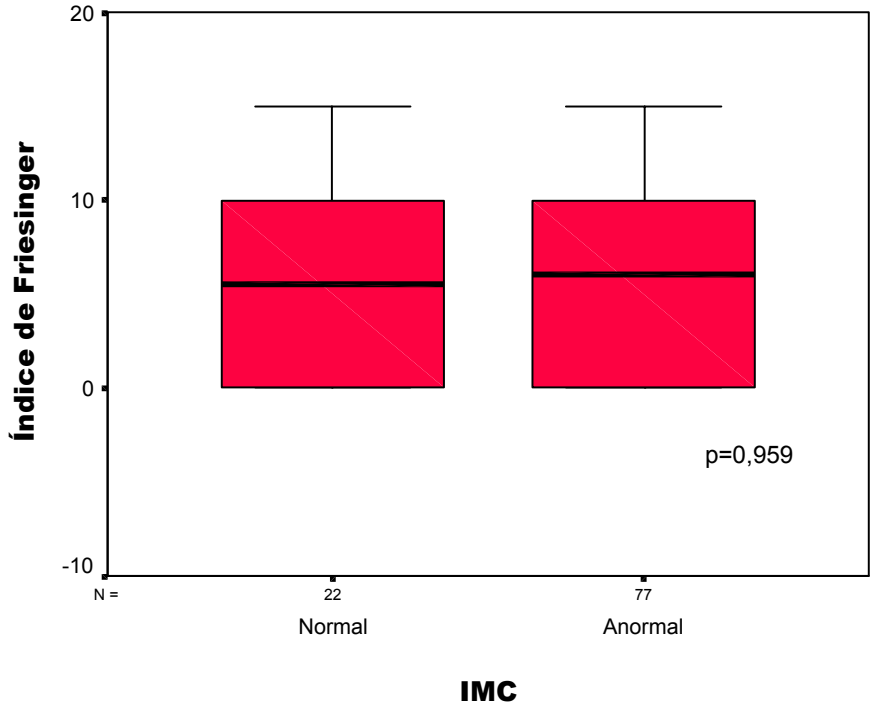

Figura 13. Índice de Friesinger vs. IMC.

Índice de Friesinger vs. Diabetes mellitus - A presença de diabetes não esteve associada a maior extensão da doença coronariana (p=0,831) (figura 14):

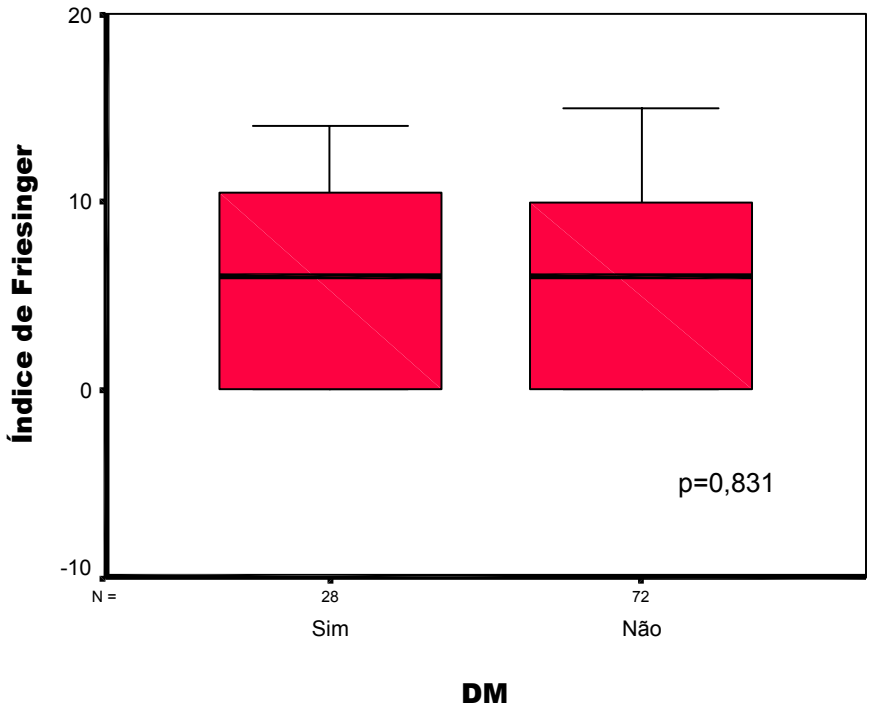

Figura 14. Índice de Friesinger vs. DM.

4.2. Extensão das lesões coronárias pela cinecoronariografia vs. índices não invasivos

Para verificar a capacidade dos diversos índices não invasivos em identificar a presença e extensão da DAC pela cinecoronariografia, comparamos os outros métodos com o índice de Friesinger. Abaixo seguem as análises realizadas.

Índice de Friesinger vs. escore de cálcio medido pelos quartis de Agatston - O escore de cálcio foi o índice que apresentou melhor correlação com a extensão da doença coronariana. Para analise estatística o escore de cálcio foi divido em quartis. Na figura 15 apresentamos os resultados evidenciando um aumento linear de modo que quanto maior é o Agatston, maior é o Friesinger (p=0,0001).

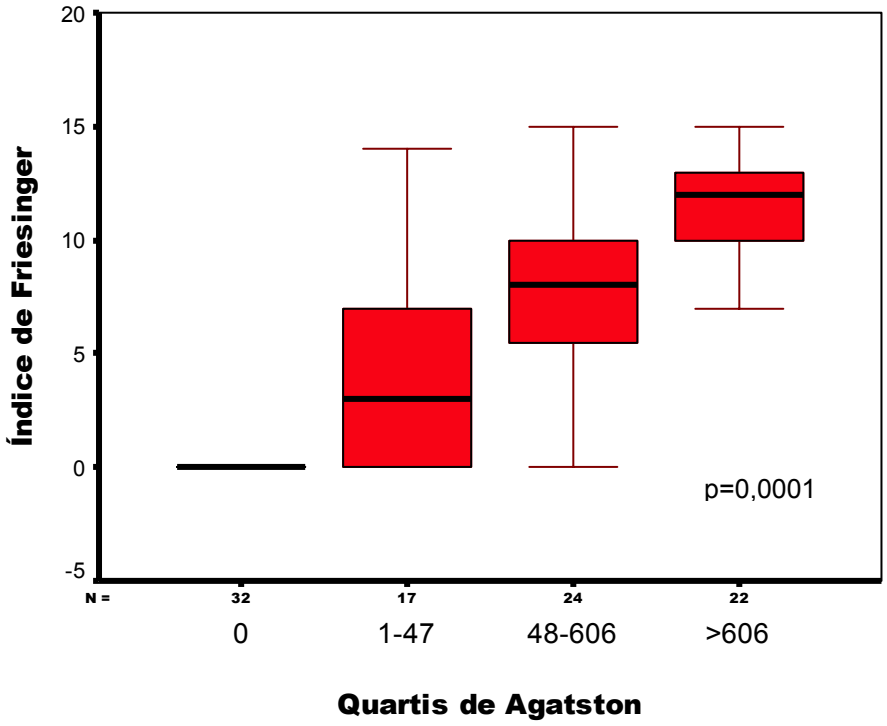

Figura 15. Relação entre índice de Friesinger e quartis de escore de Agatston

Índice de Friesinger vs. escore de cálcio medido pelo volume de cálcio - O escore de cálcio por volume foi um índice que também apresentou correlação, com reposta semelhante ao Agatston com p=0,0001. Representamos na figura 16.

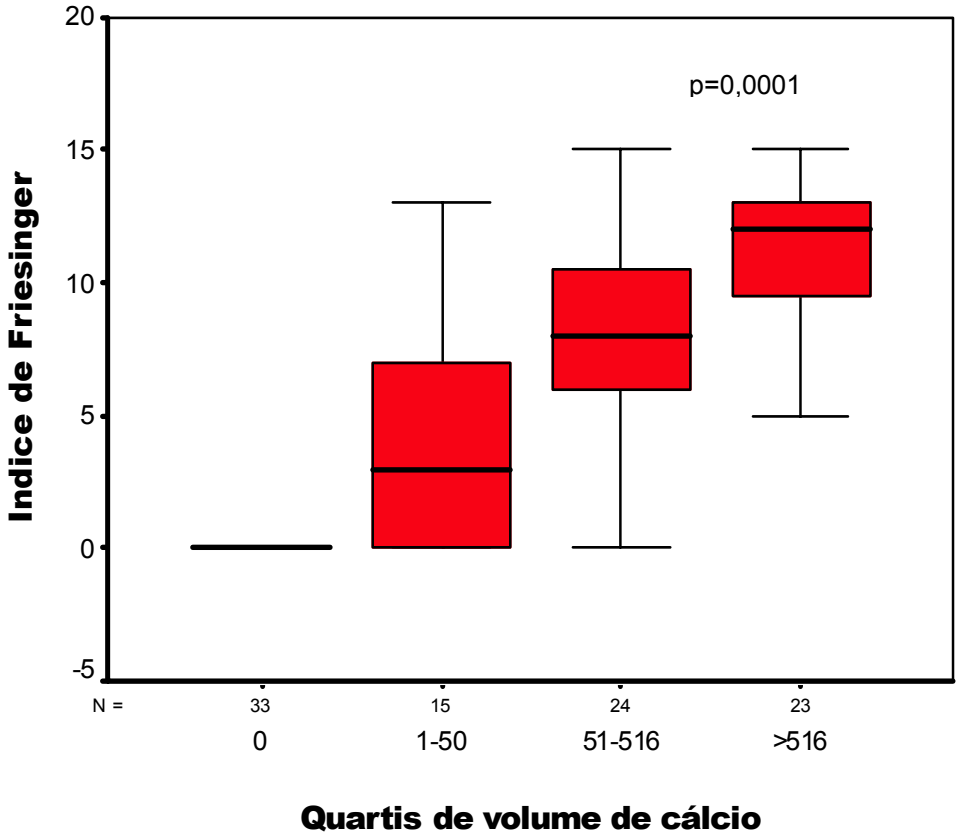

Figura 16. Índice de Friesinger vs. volume de cálcio.

Percentil de cálcio calculado pelo MESA vs. índice de Friesinger - O percentil de cálcio calculado pelo MESA também apresentou uma boa correlação,com ponto de corte percentil 66. Demonstramos na figura 17.

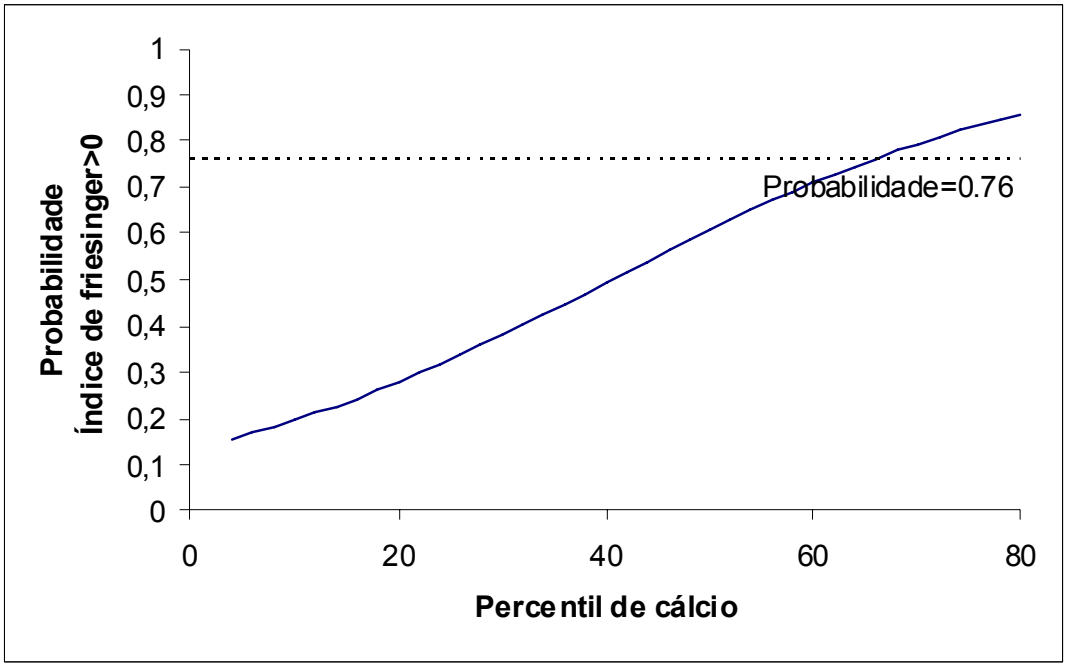

Figura 17.Índice de Friesinger vs. percentil de cálcio calculado pelo MESA.

Índice de Friesinger vs. quartis de HDL-c - Encontramos também correlação com os quartis de HDL-c em uma relação inversa, isto é, quanto maior a extensão da DAC, menor o HDL-c. Notar que com HDL-c >50 mg/dl a média do índice de Friesinger aproxima-se do zero, como demonstrado na figura 18 (p=0,0001)

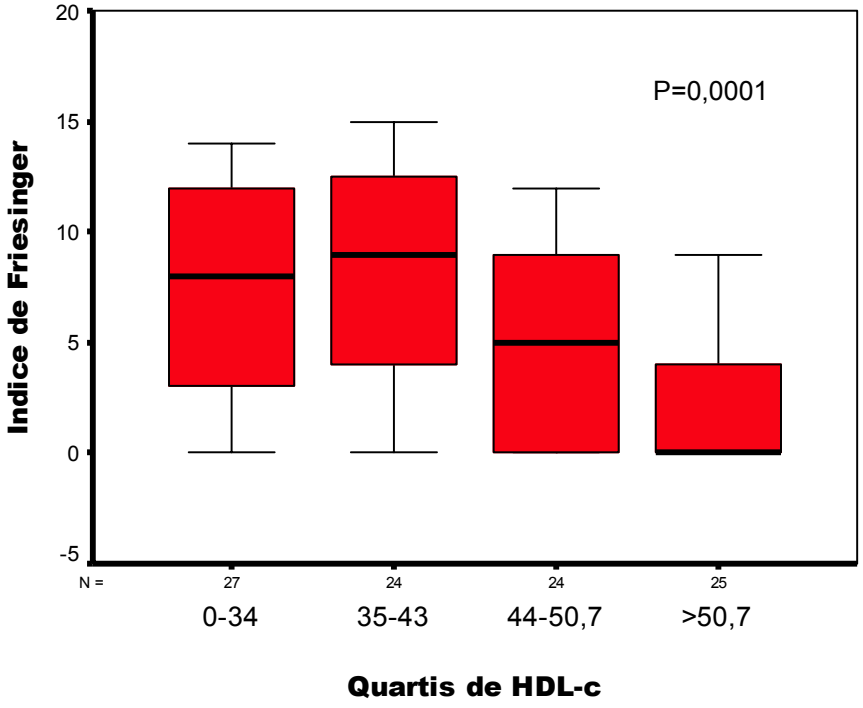

Figura 18. Relação índice de Friesinger e quartis de HDL-c.

Índice de Friesinger vs. quartis de colesterol total - Houve associação negativa estatisticamente significativa entre a extensão da doença e os níveis de colesterol total; p=0,032 (figura 19):

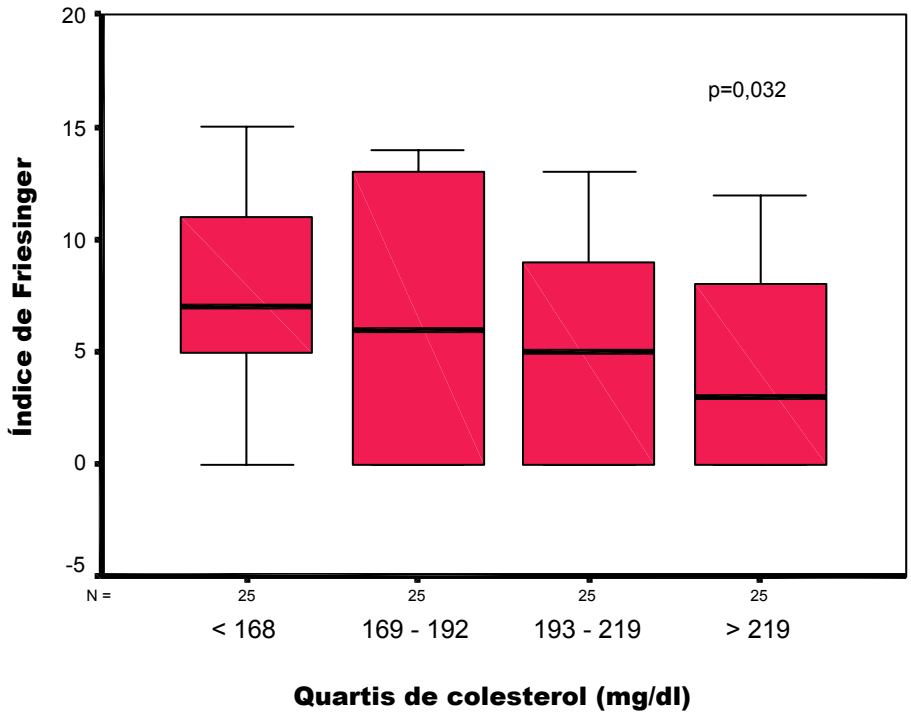

Figura 19. Relação índice de Friesinger vs quartis de colesterol total.

Índice de Friesinger vs. quartis LDL-c - Não houve uma correlação (p=0,277) (figura 20):

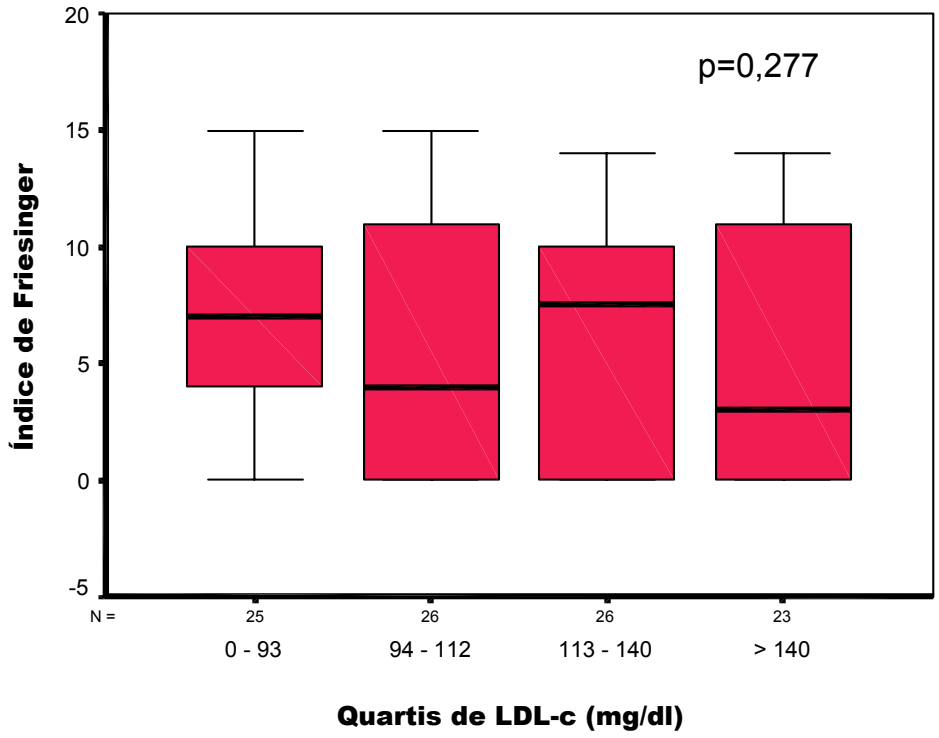

Figura 20. Índice de Friesinger vs quartis de LDL-c.

Índice de Friesinger vs. triglicérides - Não houve correlação entre triglicérides com maior extensão de DAC (p=0,652). Demonstramos na figura 21:

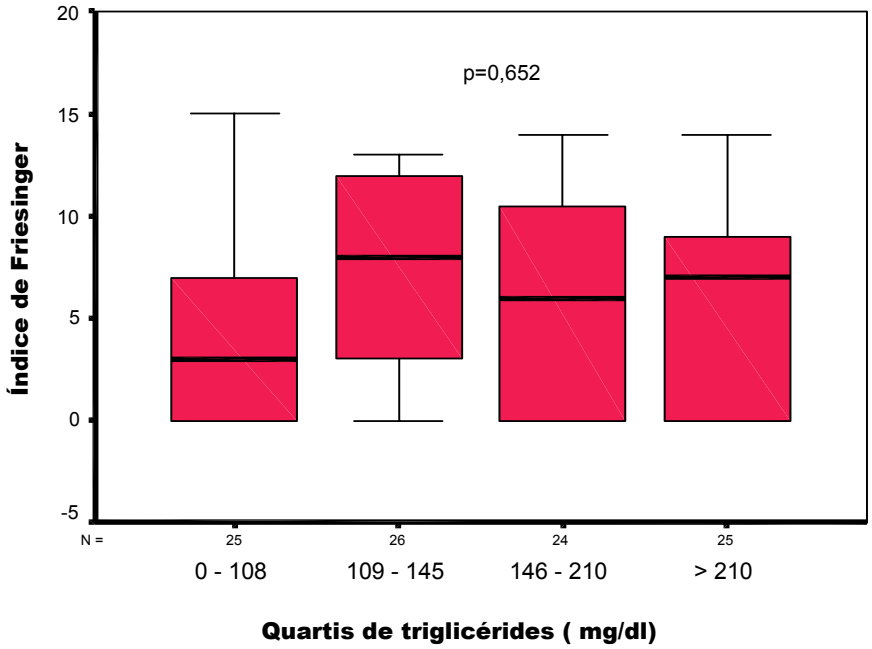

Figura 21. Índice de Friesinger vs quartis de triglicérides.

Índice de Friesinger vs quartis da relação TG/HDL-c - Houve correlação, na qual os maiores valores da relação TG/HDL-c se correlacionaram com maior extensão de DAC (p= 0.004). Figura 22:

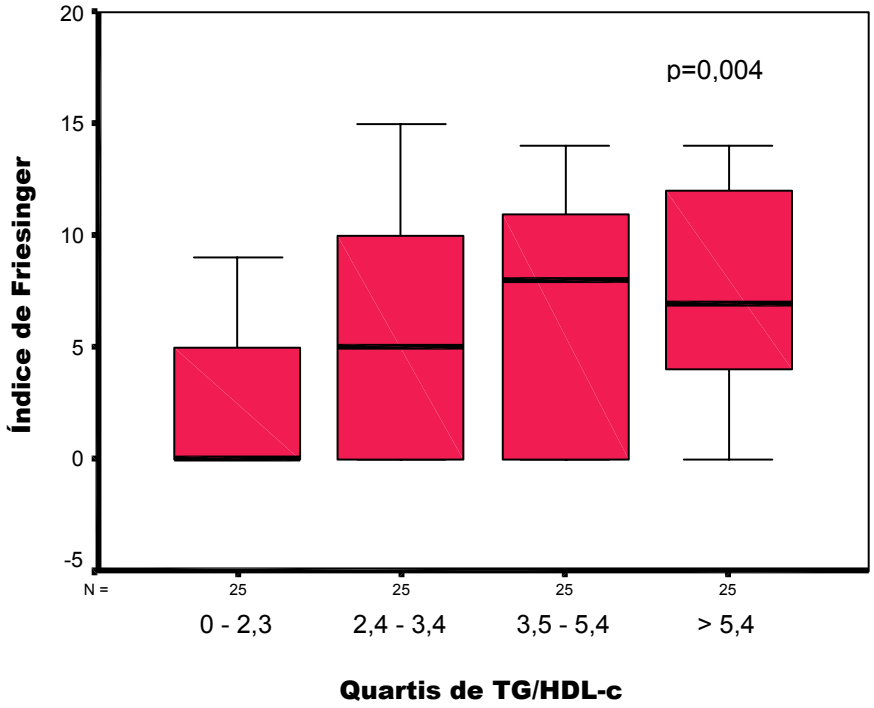

Figura 22. Índice de Friesinger vs quartis da relação TG/HDL-c.

Índice de Friesinger vs. PCR-us - Não encontramos correlação entre este marcador inflamatório sistêmico e extensão de DAC (p=0,468). (Figura 23):

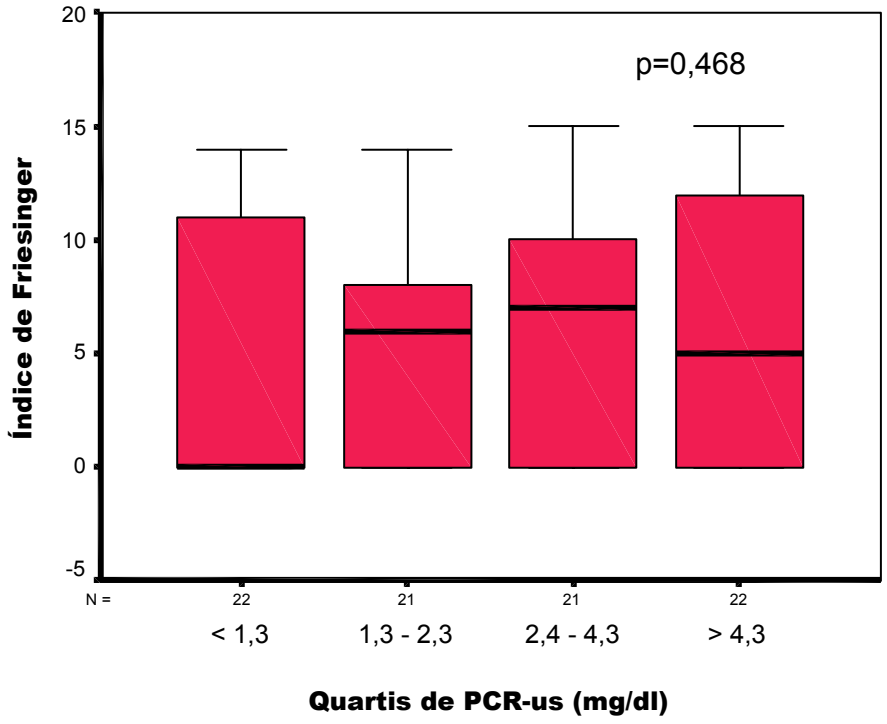

Figura 23. Relação entre índice de Friesinger vs. PCR-us

Índice de Friesinger versus IMT - Dividindo o IMT em normal e alterado houve uma correlação da extensão da DAC com o aumento da espessura da intima-média da carótida (p=0,004). Porém, quando dividimos por quartis não encontramos correlação. (figura 24):

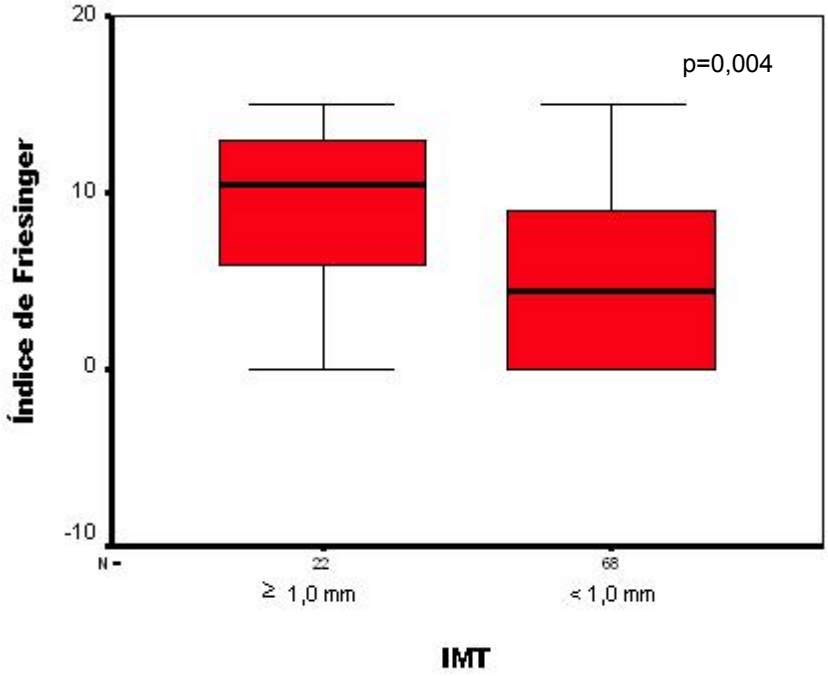

Figura 24. Relação entre índice de Friesinger e IMT.

Índice de Friesinger versus cintura abdominal - Não houve correlação no grupo total entre gordura abdominal e extensão de DAC (p= 0,251);

Índice de Friesinger versus DMF - Também não houve correlação entre DMF e índice de Friesinger (p= 0,617);

Índice de Friesinger versus ITB - não houve correlação (p= 0,379).

Índice de Friesinger versus IMC – não apresentou correlação (p=0,959).

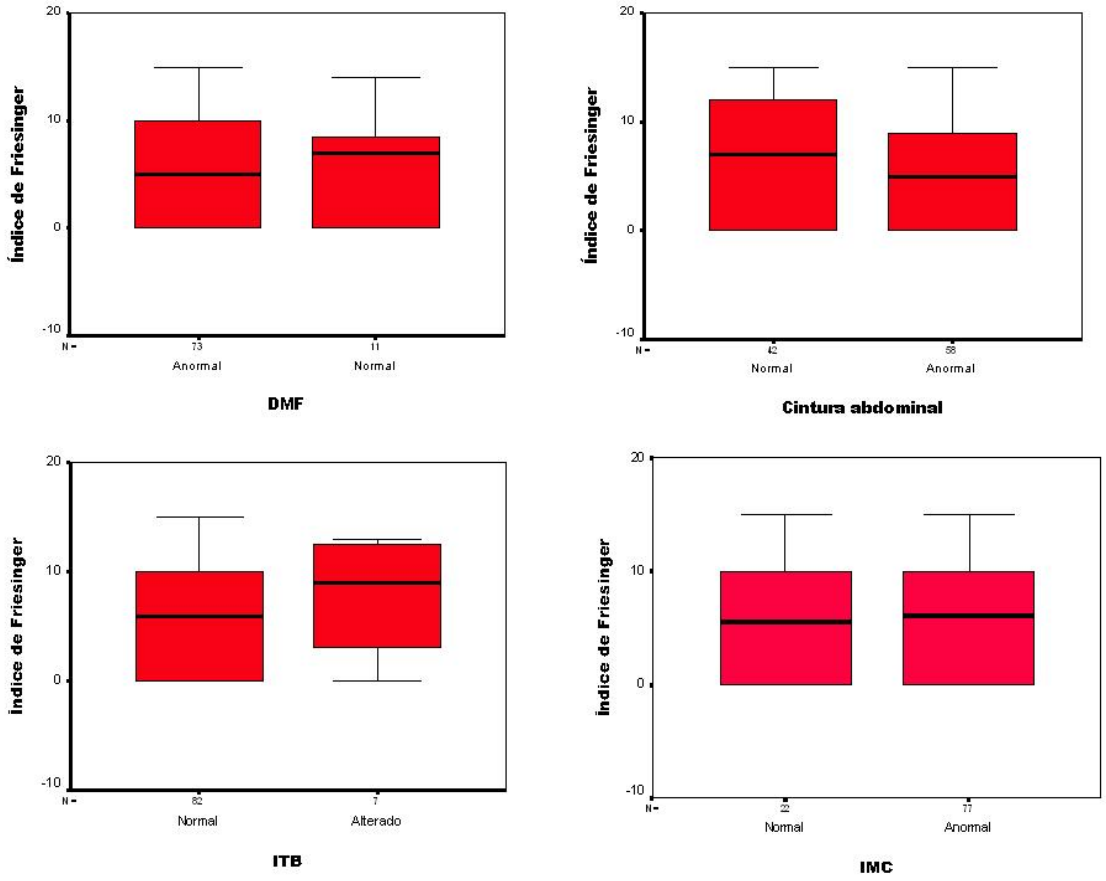

Figura 25. Índice de Friesinger versus DMF, cintura abdominal, IMC e ITB.

4.3. Análise pela curva ROC

As variáveis que mantiveram associação estatisticamente significativa na análise multivariada – o escore de cálcio, HDL-c e relação TG/HDL-c – foram analisadas por meio de curvas ROC para determinação de sua acurácia na detecção de doença coronária extensa. A variável com maior área sob a curva foi 92,7% para o escore de cálcio, 68% para a relação TG/HDL-c e 28,9% para o HDL-c. O ponto de corte do escore de Agatston com melhor perfil de acurácia foi 55, que apresentou 81% de sensibilidade e 90% de especificidade.

Simulações em diferentes pontos de corte para o escore de cálcio, relação TG/HDL-c em 3,75 e HDL-c em 40 mg/dl revelaram as seguintes coordenadas de sensibilidade e especificidade:

- Para Agatston igual a zero: sensibilidade 96% e especificidade 70%;
- Para Agatston igual a 100: sensibilidade 77% e especificidade 95%;
- TG/HDL-c (3,75): sensibilidade 61,5% e especificidade 63%;
- HDL-c 40 mg/dl: sensibilidade 42,3 e especificidade 20%

Quando as curvas ROC foram construídas usando os quartis dessas variáveis obtiveram-se os seguintes pontos ideais de corte: para o escore de cálcio quartil 2,5, correspondente a 81% de sensibilidade e 90% de especificidade; para a relação TG/HDL-c foi o quartil 1,5 com sensibilidade

de 86,5% e especificidade de 29,5%, enquanto que para o HDL-c foi o quartil 1,5 com sensibilidade de 65,4% e especificidade de 29,5%. As curvas ROC são apresentadas na figura 26.

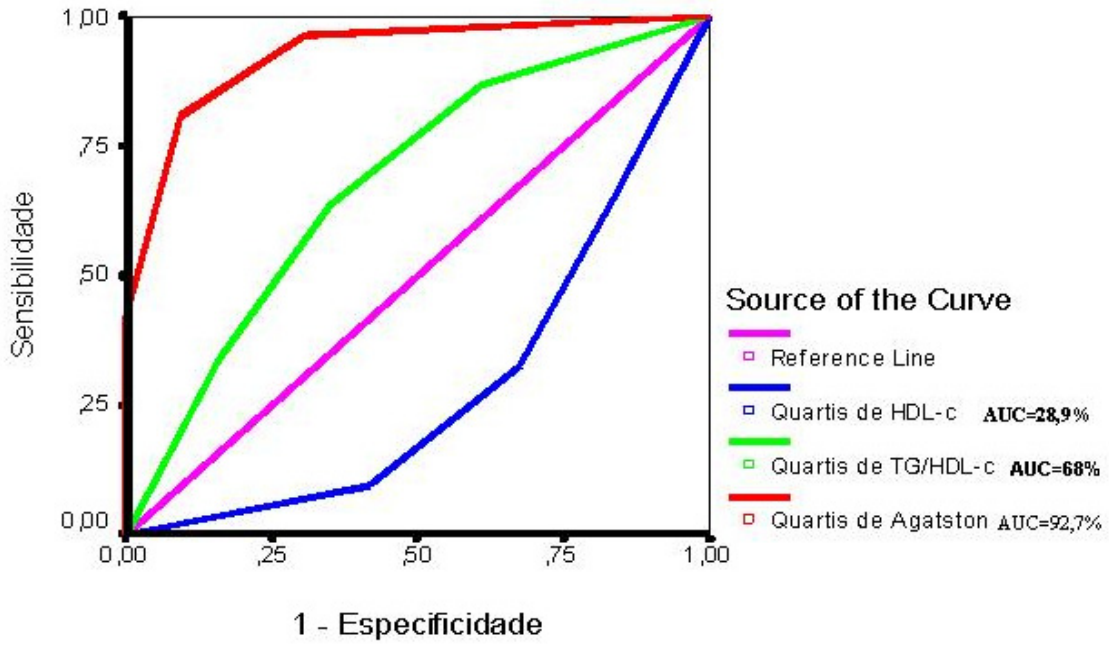

Figura 26. Curva ROC.

4.4. Escore de cálcio

Como a quantidade de cálcio nas artérias coronárias verificada pela tomografia computadorizada foi o marcador que melhor se correlacionou com índice de Friesinger, inclusive com alta sensibilidade e especificidade, poderíamos considerá-lo um marcador de aterosclerose. Assim,

correlacionamos outros índices clínicos e não invasivos com o escore de Agatston.

Quartis de Agatston vs. idade - Apresentou uma relação na qual os indivíduos mais velhos têm maior escore de cálcio. (p=0,0001) (figura 27)

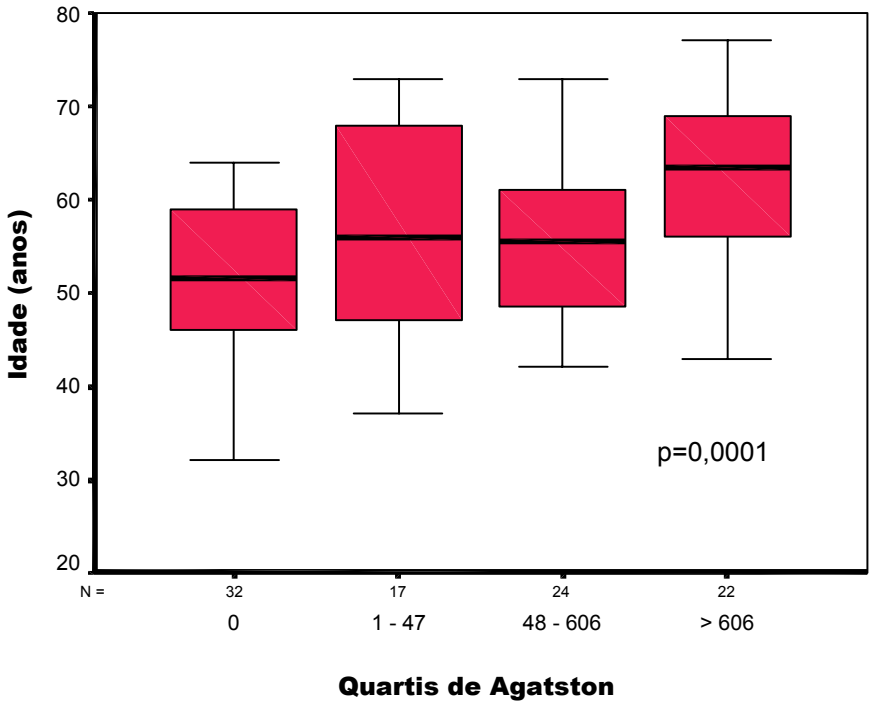

Figura 27. Quartis do Agatston vs. Idade.

Escore de Framingham vs. quartis de escore Agatston - Observamos uma fraca associação na qual indivíduos mais velhos apresentaram risco mais elevado relacionado a maior escore de cálcio (figura 28).

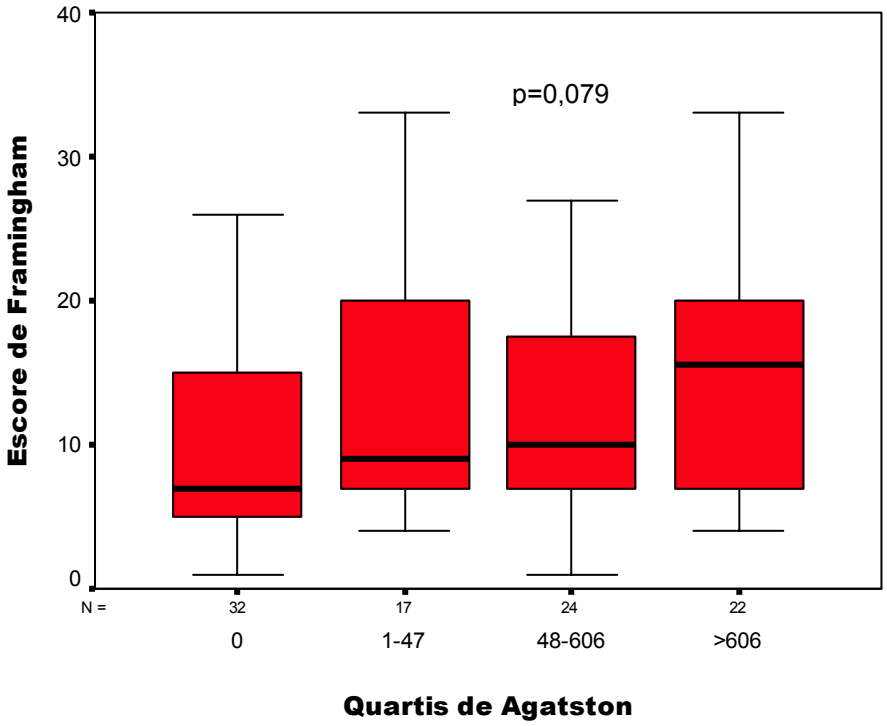

Figura 28. Escore de Framingham vs. quartis de escore de Agatston.

Escore de Agatston vs. quartis de HDL-c – Não observamos uma correlação estatisticamente significativa (p=0,079) (figura 29):

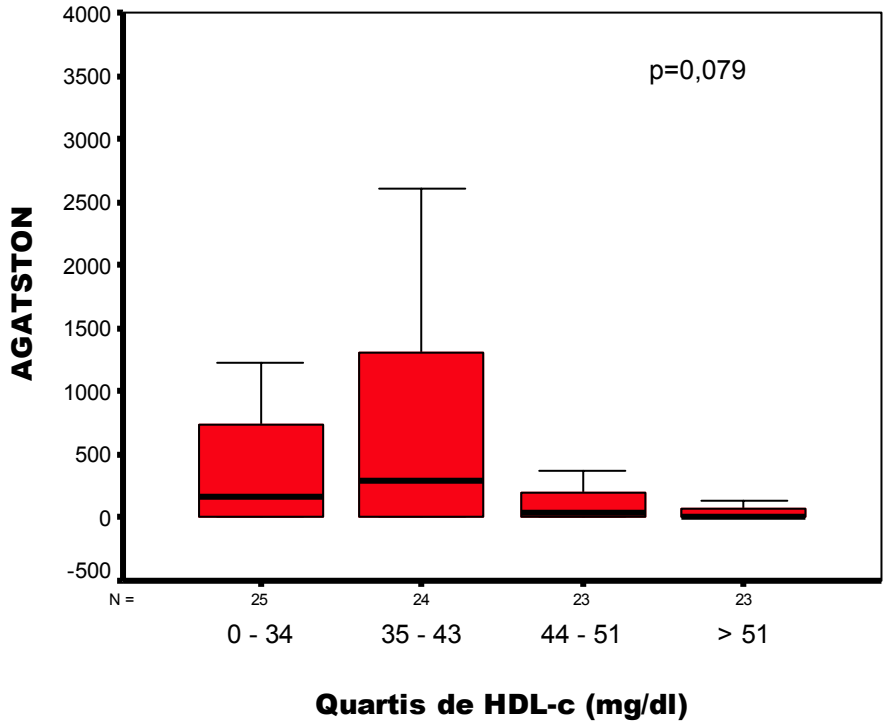

Figura 29. Escore Cálcio e quartis HDL-c.

Escore de Agatston vs. quartis colesterol total - Não encontramos correlação; p= 0,833 (figura 30):

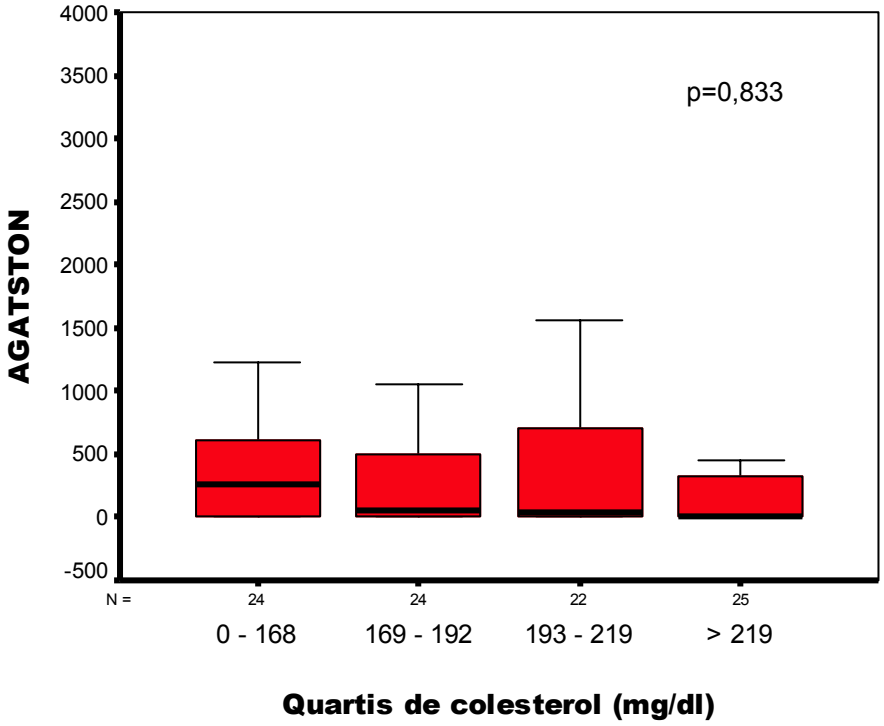

Figura 30. Escore de Agatston versus quartis de colesterol.

Escore de Agatston vs. quartis de LDL-c – Não encontramos correlação com níveis aumentados de LDL-c e escore de cálcio elevado, com p= 0,153 (figura 31):

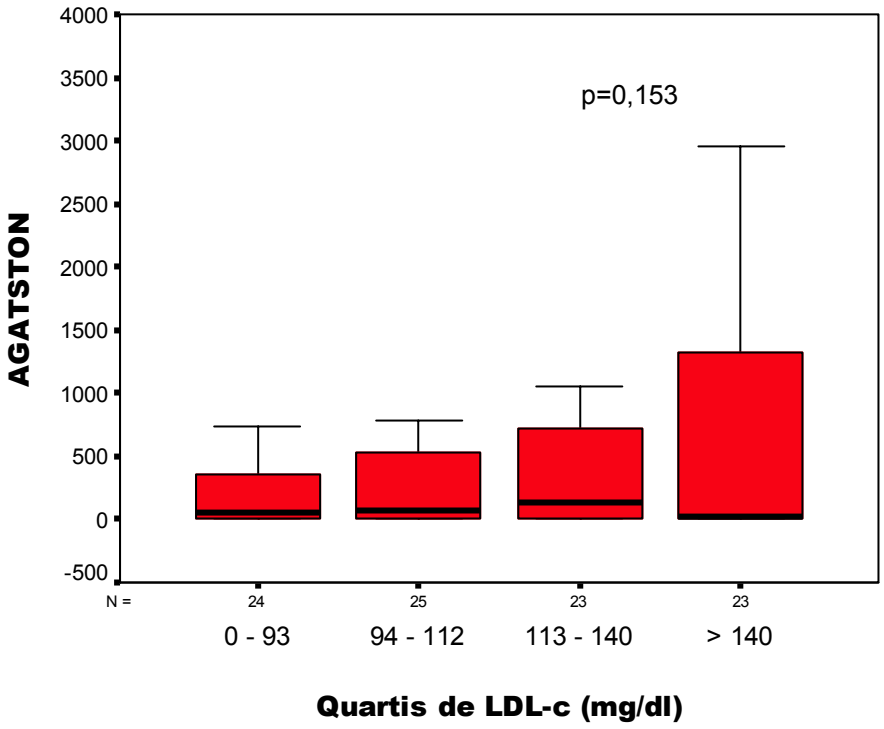

Figura 31. Escore Cálcio vs quartis LDL-c.

Agatston vs IMT - Encontramos correlação entre presença de espessamento da íntima-média da carótida com escore de cálcio elevado, demonstrado na figura 32, com p= 0,002:

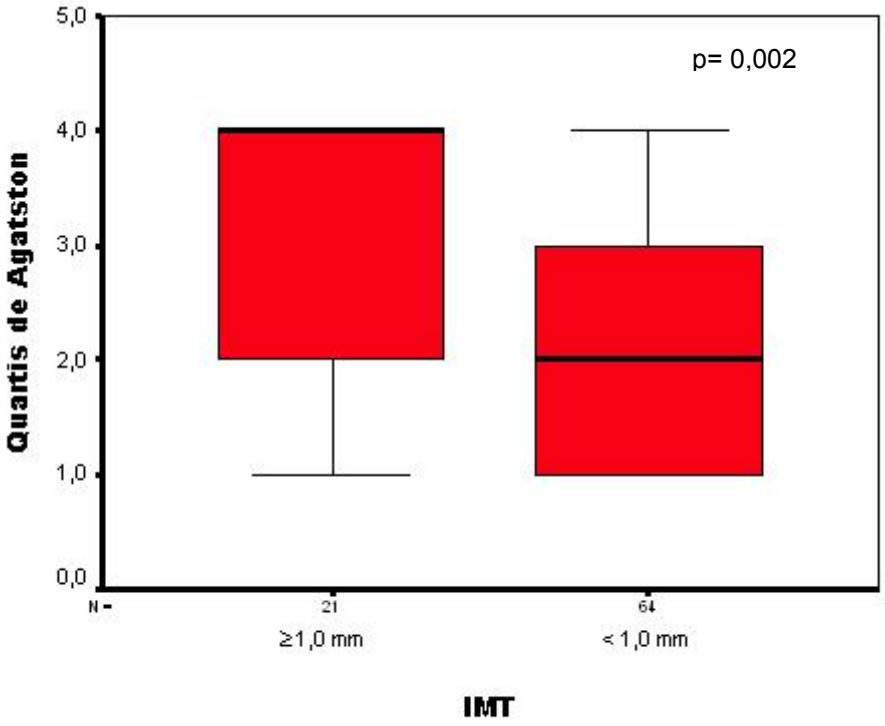

Figura 32. Quartis de escore de cálcio vs. IMT.

Não encontramos correlação significativa entre o escore de Agatston e triglicérides, colesterol não HDL-c, PCR-us, cintura abdominal, DMF, ITB e IMC.

Discussão

5. DISCUSSÃO

Devido às graves complicações cardiovasculares e cerebrais da aterosclerose, há grande interesse em sua detecção não invasiva, visto que esta doença tem longo período evolutivo que pode ser inteiramente assintomático. O objetivo principal é evitar eventos fatais e não fatais através de uma prevenção primária mais agressiva nos indivíduos predispostos.

Com esta visão, utilizamos métodos não invasivos de fácil execução em pacientes selecionados no ambulatório de aterosclerose, com fatores de risco ou com a doença já estabelecida para compará-los com achados da coronariografia convencional.

Nossos resultados mostram que o escore de cálcio, HDL-c, relação TG/HDL-c são os parâmetros que melhor se correlacionaram com a extensão da doença coronária estabelecida pelo índice de Friesinger. Vários aspectos do estudo merecem discussão.

5.1. Parâmetros clínicos e laboratoriais

Nossa população é representativa do chamado “mundo real” da DAC no Brasil. Era importante ter pacientes que representassem todo o espectro da DAC, desde os normais até indivíduos com DAC extensa. Lembramos que normais aqui são aqueles com luminograma normal, que não necessariamente significa que estejam livres da aterosclerose.

Assim, todos os pacientes tinham fatores de risco para DAC, e 70% deles já faziam uso de hipolipemiante oral, o que está de acordo com as diretrizes para prevenção secundária, desde que 64% de nossa população tinham DAC comprovada. Dentre os fatores de risco, a maior incidência foi de HAS (75%), seguido pela dislipidemia (46%) e diabetes (28%). A presença de tabagismo foi pequena, com quinze pacientes (15%). Comparando nossos dados com os dados recentes da cidade do Rio de Janeiro em pacientes acometidos com IAM [(61)], nota-se semelhança em relação ao DM (28 % vs. 25,3%), e incidência maior de HAS (75% vs. 58,18). A presença de tabagismo não apresentou relação com a presença de DAC obstrutiva. A incidência de tabagismo ficou abaixo dos dados do IBGE, que demonstra a prevalência de 24% de fumantes no Brasil. Num estudo brasileiro demonstrou-se a prevalência de tabagismo maior que no nosso (42%), em homens coronariopatas internados em hospital Universitário [62]. Essa baixa incidência pode ser devida à prevenção secundária em pacientes já portadores de DAC.

O escore de Framingham também apresentou correlação não significativa com a extensão da doença coronariana. O escore de Framingham destina-se a predizer eventos a longo prazo, e o presente estudo é um corte transversal. Isso provavelmente explica, em parte, a falta de correlação.

Quanto aos exames laboratoriais, os pacientes apresentaram maior valor de triglicérides e glicemia, valores estes considerados anormais pela diretriz brasileira de dislipidemia e diabetes. Já o colesterol total, o HDL-c e LDL-c, estavam dentro dos limites considerados normais, provavelmente pelo uso de estatinas. Entretanto, 38% apresentavam LDL-c ≥130 mg/dl, que é considerado nível elevado em pacientes com prevenção secundária. Vários estudos demonstraram a correlação entre DAC e esses fatores de risco. No estudo Framingham [(63)] o risco de DAC em pacientes diabéticos do sexo feminino é 4,9 vezes maior e entre homens 2,1 vezes maior. A fração HDL-c baixa também está dentre os fatores de risco na escala de Framingham, enquanto o HDL-c elevado previne disfunção endotelial [(64)]. Apesar da média do HDL-c estar em níveis satisfatórios, a análise dos seus quartis demonstrou uma relação inversa com maior extensão da DAC; assim, os níveis menores coincidem com maiores índices de Friesinger, concordando com o estudo Lipid Research Center [(65)] e o estudo Framingham, no qual ficou estabelecido que níveis baixos de HDL-c constituem fator de risco independente para DAC. Em nosso meio, Magalhães [(66)] avaliou 165 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, e demonstrou que HDL-c abaixo de 35 mg/dl

foi o único preditor independente de risco de mortalidade em 5 anos. O resultado da PCR ultra-sensível apresentou valor médio de 3,4 e não apresentou correlação com índice de Friesinger ou escore de cálcio. Vários trabalhos evidenciaram a PCR como marcador sensível para eventos coronários [(67)]. Esta baixa correlação pode também estar relacionada ao uso de estatina, de poder antiinflamatório, e chega a diminuir a PCR-us em até 16% [(68)]. A relação TG/HDL apresentou associação com índice de Friesinger, não apresentando, entretanto, correlação com escore de cálcio. O aumento desta correlação coincide com aumento das partículas de LDL pequenas e densas que são mais aterogênicas. Pela curva ROC esta relação é uma variável com valor que poderíamos chamar intermediário para detecção de DAC. Em nosso meio, Da Luz P. et al [(69)], em estudo com 495 pacientes portadores de DAC, encontraram níveis elevados da relação TG/HDL-c associados com precocidade de DAC.

5.2. Análise direta dos vasos arteriais

Várias correlações foram feitas entre o índice de Friesinger e métodos de analise direta de artérias coronárias e periféricas.

Utilizamos o escore de Agatston, o de volume e percentil de cálcio calculado pelo MESA, e todos os métodos mostraram correlação positiva com a extensão da doença coronariana medida pelo índice de Friesinger (p=0.0001), concordando com estudos que mostram maior incidência de eventos coronarianos na presença de calcificação da artéria coronária [(70)].

Comparando a média do Agatston com o a idade dos indivíduos, há um aumento no cálcio coronariano proporcionalmente com o aumento da idade. Vários estudos foram publicados demonstrando a sua eficácia e sua utilização para estratificação de risco [71]. Em estudo brasileiro no qual foi realizada tomografia computadorizada para quantificar o cálcio em indivíduos assintomáticos, houve correlação direta entre a idade e o escore de cálcio coronariano (r=0,4, p<0,01) [72].

O escore de Framingham apresentou uma correlação (p=0,079) quando comparado ao escore de cálcio. Em metanálise realizada em indivíduos assintomáticos, o escore de cálcio acima da média foi associado com infarto agudo do miocárdio e morte [73]. É ainda incerto qual o valor preditivo nos doentes de alto risco, mas é superior aos índices clássicos [74]. Foi demonstrada a sua associação com o escore de Framingham avaliado por Greenland et al [75] em 1461 indivíduos assintomáticos de meia idade (>45 anos) como um fator de risco para DAC. Eles foram seguidos por 8,5 anos após a TC ser realizada. O percentil de cálcio >300 foi preditivo de IAM ou morte por coronariopatia (p=<0.001) comparado com o escore zero. Além disso, em índividous com escore de Framingham maior que 10% o escore de cálcio aumentado indica maior probalidade de eventos; no entanto, nos indivíduos com escore de Framingham <10% não ocorria esta mesma correlação.[76] Portanto, o escore de cálcio emergiu como o mais importante marcador de presença e também ausência de DAC.

As medidas do IMT apresentaram um valor médio de 0,77 mm, definido como normal. Entretanto, ao separarmos em pacientes com IMT

≥1,0 mm e <1,0 mm, observamos que os portadores de espessamento carotídeo tinham maior extensão da doença coronariana e maior escore de cálcio . Estes dados confirmam estudos que demonstram a correlação do espessamento da íntima-média da carótida com o aumento de eventos cardiovasculares. [77-78]. Por exemplo, no the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study, (79) o risco de infarto agudo do miocárdio aumenta 11% a cada aumento de 0,1 mm na espessura da íntimo-média da carótida [80]. Salienta-se que o Doppler carotídeo é um exame simples, barato e que pode ser feito por praticamente todos os laboratórios de ecocardiograma.

Os resultados da dilatação arterial tanto endotélio dependente como independente, não apresentaram correlação com o índice de Friesinger, nem com o escore de cálcio. Lembramos que todos os pacientes apresentavam pelo menos um fator de risco para DAC ou já tinham a doença estabelecida, de forma que já poderiam ter disfunção endotelial de base comprovada. Em vários estudos [81] há comprovação que a DMF alterada tem relação com a disfunção endotelial; conseqüentemente, está presente em indivíduos com fatores de risco para DAC ou já com a doença estabelecida[82]. No trabalho de Witte et al [83] a disfunção endotelial foi um fator de risco para doença coronariana em indivíduos de baixo risco para DAC, o que não ocorreu nos indivíduos de intermediário ou alto risco. Como é um método com grande sensibilidade, podendo sofrer alterações com alimentação, idade, sexo e uso de estatina, talvez não seja surpresa que a DMF não se correlacione com o índice de Friesinger. Vários de nossos pacientes tomaram estatina e o LDL-c era mais baixo do que seria se jamais houvessem passado por tratamento.

Assim, neste estudo transversal não confirmamos a disfunção endotelial como marcadora de DAC.

O índice tornozelo-braquial apresentou valores anormais em apenas 13 pacientes, sendo 7 com valores ≤0,9 e 6 pacientes com valores ≥1,3. Não houve correlação nem com o índice de Friesinger, nem com escore de cálcio, não apresentando poder estatístico para comparação. Apesar de vários estudos mostrarem ser o ITB um marcador de doença arterial periférica, e sua presença esta associada com eventos coronarianos, isto não se confirmou aqui. Vários trabalhos já publicados relatam que a presença de doença arterial periférica está associada a eventos coronarianos [84-86].

Em síntese, é possível ter uma idéia da presença ou ausência de lesões coronárias por métodos não invasivos. Evidentemente não há precisão absoluta nesta relação, apenas aproximação. Isto permite que em certos pacientes se façam investigações mais profundas, e em outros não.

5.3. Limitações

Todos os pacientes incluidos no projeto, inclusive os com angiografia coronária normal, tinham fatores de risco para DAC ou já eram sabidamente portadores e faziam uso de medicações específicas. Assim essa população talvez não inclua indivíduos realmente normais. Isso pode influenciar o resultado de alguns exames como a função endotelial, a PCR-us e os lípides

plasmáticos. Porém nos dias de hoje é quase impossível encontrar pacientes nestas condições que não tomem medicação.

A faixa etária foi de ± 55 anos, o que é precoce para detecção de doença arterial periférica, talvez esse dado seja responsável pela não correlação do ITB com DAC.

Dentre os indivíduos selecionados, alguns apresentavam lesões graves de coronária, o que impediu a suspensão de medicação para realização de função endotelial. Ainda assim 84 pacientes foram estudados

5.4. Relevância

A aterosclerose é a causa mais comum das doenças líderes de mortalidade no mundo ocidental e em desenvolvimento, como infarto do miocárdio e morte súbita. No Brasil as doenças cardiovasculares são responsáveis por cerca de 20% das internações do Sistema Único de Saúde (SUS) em pacientes acima de 30 anos (1.137156 - Datasus). Por outro lado, os gastos do sistema nacional de saúde com o tratamento dessas doenças chegam a R$ 377.875.790,49, segundo dados do próprio SUS. No próprio InCor, aproximadamente 60% das 4619 cirurgias cardíacas realizadas em 2003 (dados não publicados) foram para tratamento de insuficiência coronária. Assim, não só do ponto de vista humano como do ponto de vista econômico, políticas de prevenção parecem plenamente justificadas. Devido a seu inicio precoce, sua evolução lenta e longos períodos assintomáticos, a

aterosclerose coronária pode ter como primeira manisfestação uma grave complicação como IAM. Assim, se faz necessária a identificação precoce dos indivíduos em risco. Um preceito essencial é que a aplicação de medidas preventivas deva ser feita para quem de fato delas precisa, visto que essas medidas sendo de longo prazo interferem no estilo de vida das pessoas, podendo ser custosas e causadoras de efeitos colaterais indesejáveis. A estratégia da aplicação de medidas preventivas em massa não se baseia em predisposições ou respostas individuais . No entanto, as respostas podem variar muito. Por exemplo, lembramos que nem todo indivíduo com hipercolesterolemia desenvolve aterosclerose clinicamente significativa, nem no mesmo período de tempo que outros. Por isso, estratégias baseadas em análises individuais têm grandeimportância.

Para termos uma identificação precoce de doença coronariana, os métodos não podem apresentar riscos, mesmo que baixos, como no caso de cinecoronariografia. Assim, os métodos não-invasivos são ideais. No entanto, são sempre aplicáveis à população geral, pois tal medida seria redundante e custosa, daí a necessidade de se definir qual é o melhor método (s), ou seja, o mais sensível e específico. Além disso, é necessário considerar, além dos custos, sua disponibilidade. Criar esta hierarquização foi o que pretendemos no presente trabalho. Este é, pensamos, um objetivo defensável, como tentamos demonstrar através deste estudo.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

1) É possível obter-se uma estimativa da extensão da DAC por meios não invasivos;
2) O escore de cálcio foi um forte indicador da extensão da doença coronariana;
3) Os níveis baixos de HDL-c também demonstraram correlação com a extensão da DAC;
4) Os níveis mais elevados da relação TG/HDL-c estiveram relacionados com maior extensão de DAC;
5) A espessura do IMT também esteve associada a maior extensão de DAC;
6) Não houve correlação entre LDL-c, DMF, PCR-us, CT, relaçãoTG/HDL-c, colesterol não HDL-c com a extensão de DAC.

É possível, assim, uma correlação significativa entre a extensão da DAC, com base nos valores do escore de cálcio, do HDL-c plasmático e relação TG/HDL-c.

Anexos

7. ANEXOS

Anexo A. Dados dos pacientes.

N°Paciente		sexo	HAS	DM	tabagismo	peso	altura	IMC	Cint.Abdom
1	69	1	1	2	2	68	1,65	25	94
2	49	1	1	2	1	57,4	1,69	20,1	88
3	47	2	2	2	2	55,7	1,54	23,9	78
4	69	1	1	2	2	90,4	1,66	36,2	106
5	65	1	1	2	1	74,4	1,64	27,7	103
6	47	1	1	2	2	99,7	173	33,3	110
7	46	2	1	2	2	76,5	1,52	33,1	102
8	62	2	2	2	1	61,7	1,61	23,5	84
9	55	2	1	2	2	60,5	1,49	27,3	92
10	48	1	2	2	2	83,6	1,81	25,5	97
11	54	1	2	2	2	83	1,71	28,4	103
12	47	1	1	1	2	93,3	1,65	34,3	109
13	56	2	1	2	2	58,9	1,49	26,5	88
14	45	1	1	2	1	79,2	1,73	26,5	95
15	64	2	1	2	2	63,3	1,56	26	94
16	56	1	1	1	2	62,4	1,6	24,4	84
17	48	1	2	2	2	93,8	1,75	30,6	102
18	53	1	2	2	2	92,8	1,65	34,1	105
19	58	2	1	2	2	66,4	1,52	28,7	107
20	71	2	1	2	2	78,5	1,57	31,8	93
21	73	2	1	1	2	63,6	1,59	25,2	109
22	43	1	1	1	2	77	1,62	29,3	96
23	47	1	1	2	2	95	1,72	32,1	104
24	42	1	1	2	1	88	1,85	25,7	92
25	56	1	2	1	2	78	1,79	24,6	97
26	44	1	1	1	2	81,4	1,76	26,3	93
27	59	2	2	1	2	60,6	1,55	25,2	86
28	64	2	1	1	2	64	1,54	27	99
29	59	2	2	2	2	69,7	1,5	31	93
30	50	2	1	1	2	74,2	1,58	29,7	100
31	50	1	1	1	2	110	1,75	35,9	122
32	47	1	2	2	2	92,5	1,71	31,6	106
33	69	2	1	2	2	70,2	1,62	26,7	80
34	68	1	1	1	2	66,3	1,6	25,9	94

Continua

N°Paciente		sexo	HAS	DM	tabagismo	peso	altura	IMC	Cint.Abdom
35	68	2	1	2	2	56,4	1,5	25,1	93
36	36	2	1	1	2	78,5	1,5	34,4	105
37	64	1	2	2	2	69,9	1,68	24,8	95
38	70	2	1	1	2	105	169	36,8	122
39	41	1	2	2	2	92	1,77	29,4	104
40	56	1	1	1	2	85,7	164,5	31,9	103
41	26	1	1	2	2	79,3	1,75	25,9	88
42	49	1	2	2	2	92	1,64	34,2	108
43	45	1	2	1	2	81	1,65	29,8	102
44	63	2	1	1	2	62,9	1,58	25,2	92
45	63	2	1	1	2	80	1,54	33,7	111
46	69	2	1	2	2	100	1,56	41,1	101
47	42	1	1	2	2	73,8	1,64	27,4	93
48	60	2	1	2	2	81,5	1,58	32,6	91
49	75	1	1	2	2	72	1,7	24,9	98
50	48	1	1	1	2	80,3	1,62	30,6	95
51	60	2	1	2	1	76,5	1,53	32,7	106
52	52	2	1	2	2	70	1,59	27,7	83
53	55	1	2	2	2	81,4	1,71	27,8	99
54	44	1	2	2	2	81	1,76	26,3	104
55	54	2	2	2	1	68,6	1,52	29,7	99
56	59	1	1	2	2	79,9	1,6	31,2	100
57	54	1	1	2	2	67	1,6	26,2	94
58	46	1	1	2	1	66,2	1,78	20,9	82
59	52	1	1	2	2	96,4	1,73	32,2	110
60	60	1	1	2	2	76,4	1,52	33,1	103
61	52	2	1	2	2	70,9	1,63	26,7	88
62	64	1	1	2	2	71,7	171,5	24,5	94
63	64	2	1	1	2	73,4	1,52	31,8	98
64	63	1	2	2	1	53,4	1,61	20,6	92
65	40	1	2	1	1	99	1,8	30,6	106
66	48	2	1	2	2	76,8	1,6	30	89
67	50	1	1	2	2	104	164	38,7	110
68	52	1	1	1	2	94,1	1,62	35,8	118
69	58	1	1	2	2	86,7	1,67	31,1	110
70	54	2	1	2	2	68,9	1,53	29,4	94
71	48	2	1	2	2	60,4	1,46	28,3	88
72	57	1	1	2	2	78,4	181	23,9	93
73	51	2	1	2	2	69	1,54	29,1	96
74	68	2	1	2	2	55,4	1,49	25	81
75	53	2	1	2	2	69,3	1,62	26,4	89
76	32	1	2	2	2	65	1,68	23	90
77	56	1	1	2	2	86	1,68	30,5	110

Continua

N°Paciente		sexo	HAS	DM	tabagismo	peso	altura	IMC	Cint.Abdom
78	64	2	1	2	2	54,9	1,46	25,8	86
79	45	1	1	1	2	78,5	169	27,5	103
80	60	1	2	2	2	67	162	25,5	93
81	58	1	2	2	2	64,9	1,59	25,3	87
82	72	2	1	2	2	48,5	1,55	20,2	93
83	77	2	1	1	2	82	1,59	32,4	90
84	61	1	1	2	2	85,4	1,69	29,9	111
85	52	1	1	1	2	95	1,68	33,7	110
86	57	2	2	2	1	49	1,47	22,7	89
87	73	1	1	2	2	82,5	169	28,9	107
88	37	1	2	2	1	55	1,65	20,2	75
89	57	1	1	1	1	93,7	1,67	33,6	111
90	60	2	1	1	2	81	157	32,9	105
91	54	2	1	2	2	53	1,56	21,8	77
92	65	2	1	2	2	65	1,56	26,7	98
93	48	1	1	2	2	67	1,61	25,8	94
94	68	2	1	1	2	51	1,5	22,7	82
95	68	2	1	2	2	66	1,45	31,1	105
96	52	2	2	2	2	54	1,57	21,9	80
97	64	1	1	2	1	110	1,74	36,3	110
98	52	2	1	2	2	94	1,64	34,9	109
99	63	2	1	1	2	88	150	391	109
100	63	2	1	2	1	60	1,41	30,2	101

Fim

Anexo B. Coordenadas da Curva.

Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To	Sensitivity	1 - Specificity
AGATSTON	-1,00	1,000	1,000
	,50	,962	,302
	1,50	,962	,279
	3,50	,962	,256
	5,50	,942	,256
	8,50	,923	,256
	12,00	,904	,256
	15,50	,885	,233
	19,50	,885	,209
	22,00	,885	,163
	23,50	,885	,140
	25,50	,865	,140
	29,00	,846	,140
	33,50	,827	,140
	41,50	,827	,116
	50,50	,808	,116
	55,00	,808	,093
	65,50	,788	,093
	76,00	,788	,070
	84,00	,769	,070
	97,50	,769	,047
	116,00	,750	,047
	129,00	,731	,047
	146,00	,731	,023
	190,00	,692	,023
	220,50	,692	,000
	224,00	,673	,000
	230,00	,654	,000
	240,50	,635	,000
	270,00	,615	,000
	308,00	,596	,000
	322,50	,577	,000
	349,00	,558	,000
	378,00	,538	,000
	414,00	,519	,000
	469,00	,500	,000
	513,00	,481	,000
	570,50	,462	,000
	608,50	,442	,000
	617,50	,423	,000
	662,00	,404	,000

Continua

Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To	Sensitivity	1 - Specificity
	716,50	,385	,000
	760,00	,365	,000
	871,50	,346	,000
	1003,50	,327	,000
	1070,00	,308	,000
	1155,00	,288	,000
	1394,00	,269	,000
	1592,00	,250	,000
	1831,50	,231	,000
	2067,50	,212	,000
	2255,50	,192	,000
	2491,00	,173	,000
	2575,50	,154	,000
	2599,50	,135	,000
	2654,00	,115	,000
	2823,50	,096	,000
	2996,00	,077	,000
	3054,00	,058	,000
	3164,50	,038	,000
	3508,50	,019	,000
	3752,00	,000	,000
HDL-c	3,00	1,000	1,000
	12,50	,981	1,000
	21,50	,942	1,000
	23,50	,942	,977
	25,50	,923	,977
	27,00	,885	,977
	28,50	,846	,977
	30,00	,827	,977
	31,50	,827	,953
	32,50	,712	,884
	33,50	,692	,860
	34,50	,654	,837
	35,50	,577	,837
	36,50	,538	,837
	37,50	,519	,814
	38,50	,500	,814
	39,50	,462	,814
	40,50	,423	,791
	41,50	,404	,767
	42,50	,365	,698
	43,50	,327	,674
	44,50	,308	,628

Continua

Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To	Sensitivity	1 - Specificity
	45,50	,250	,605
	46,50	,212	,605
	47,50	,192	,558
	48,50	,154	,558
	49,50	,135	,535
	50,50	,096	,419
	52,00	,077	,395
	54,00	,077	,372
	55,50	,058	,326
	57,00	,058	,279
	59,00	,058	,256
	61,00	,058	,209
	62,50	,038	,186
	64,00	,038	,163
	68,50	,038	,140
	72,50	,038	,116
	73,50	,038	,047
	75,50	,019	,047
	80,00	,000	,023
	84,00	,000	,000
TG/HDL-cl	-,33	1,000	1,000
	,76	1,000	,977
	,98	1,000	,953
	1,12	1,000	,930
	1,19	1,000	,907
	1,27	1,000	,884
	1,32	,981	,884
	1,36	,981	,860
	1,38	,981	,837
	1,44	,962	,837
	1,52	,962	,814
	1,55	,962	,791
	1,56	,962	,767
	1,60	,962	,744
	1,65	,962	,721
	1,67	,962	,698
	1,69	,962	,674
	1,82	,962	,651
	2,01	,942	,651
	2,13	,923	,651
	2,21	,904	,628
	2,26	,885	,628
	2,32	,885	,605

Continua

Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To	Sensitivity	1 - Specificity
	2,36	,865	,605
	2,39	,846	,605
	2,45	,827	,581
	2,54	,827	,558
	2,59	,808	,558
	2,62	,788	,558
	2,72	,788	,535
	2,81	,769	,535
	2,84	,769	,512
	2,88	,769	,488
	2,91	,750	,488
	2,96	,750	,465
	3,05	,731	,465
	3,15	,712	,465
	3,24	,692	,465
	3,29	,692	,419
	3,31	,673	,419
	3,36	,654	,419
	3,44	,654	,395
	3,49	,635	,395
	3,55	,635	,349
	3,60	,615	,349
	3,69	,615	,326
	3,79	,596	,326
	3,82	,596	,302
	3,87	,558	,302
	3,96	,538	,302
	4,10	,519	,302
	4,21	,500	,302
	4,27	,500	,279
	4,45	,481	,279
	4,70	,481	,256
	4,85	,462	,256
	4,95	,462	,233
	5,05	,404	,233
	5,15	,385	,233
	5,21	,385	,209
	5,26	,385	,186
	5,35	,365	,186
	5,40	,346	,186
	5,42	,346	,163
	5,47	,327	,163
	5,61	,327	,116

Continua

Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To	Sensitivity	1 - Specificity
	5,76	,308	,116
	5,90	,288	,116
	6,20	,269	,116
	6,45	,250	,116
	6,60	,250	,093
	6,75	,231	,093
	6,84	,231	,070
	6,94	,212	,070
	7,15	,192	,070
	7,60	,173	,070
	7,95	,154	,047
	8,07	,135	,047
	8,32	,115	,047
	8,70	,096	,047
	9,50	,077	,047
	10,53	,058	,047
	17,43	,038	,047
	24,08	,038	,023
	38,63	,019	,023
	63,61	,000	,023
	75,22	,000	,000
			Fim

Anexo C. Coordenadas da Curva. (Quartis)

Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To	Sensitivity	1 - Specificity
Quartis de Agatston	,00	1,000	1,000
	1,50	,962	,302
	2,50	,808	,093
	3,50	,423	,000
	5,00	,000	,000
Quartis de HDL	,00	1,000	1,000
	1,50	,654	,837
	2,50	,327	,674
	3,50	,096	,419
	5,00	,000	,000
Quartis de TG/HDL	,00	1,000	1,000
	1,50	,865	,605
	2,50	,635	,349
	3,50	,346	,163
	5,00	,000	,000

Referências Bibliográficas

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Mansur AP, Souza MFM, Favarato D, Avakian SD, Cesar LAM, Aldrigui JM, et al. Stroke and ischemic heart disease mortality trends in Brazil from 1979 to 1996. Neuroepidemiology 2003; 22:179-83.

2- Lotufo,P Mortalidade pela Doença Cerebrovascular no Brasil. Rev Bras Hipertens 2000:7(4)

3-Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, Global Burden of Disease and Risk Factors. Oxford University Press; New York 2006

4-Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999; 340:115-26.

5-Lloyd-Jones DM, Nam BO, D'Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, Wilson PWF, O'Donnell CJ. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. A prospective study of parents and offspring. JAMA. 2004;291:2204-2211

6. Enos WF, I-Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. JAMA. 1953; 152:1090-3.

7- McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. JAMA. 1971; 216:1185-7.

8. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med. 1998; 338:1650-6.

9 Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY). JAMA. 1990; 264: 3018-24.

10-Joszeph A, Acekrman D, Talley JD, Johnstone J, Kyupersmith J. Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims an autopsy study. J Am Coll Cardiol. 1993;22: 59-67.

10-Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Srinivasan SR, Webber LS, Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study).. Am J Cardiol 1992;70:851-858

11-Da Luz P; Favarato D: Doença coronária crônica. Arq. Bras. Cardiol. 1999; 72 (1); 22-38

13-Da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP: Endotélio doenças cardiovasculares. Atheneu; São paulo; 2003.

14. Ross, R., The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362, 801–809

15. Davis PF, Mundel T, Barbee KA. A mechanism for heterogeneous endothelial responses to .ow in vivo and in vitro.J Biomech 1995; 28: 1553–1560.

16. Frangos SG, Gahtan V, Sumpio B. . Localization of atherosclerosis—role of hemodynamics. Arch Surg 1999;134: 1142–1149.

17. Pedersen EM, Oyre S, Agerbaek M, Kristensen IB, Ringgaard S, Boesiger P, Paaske WP. Distribution of early atherosclerotic lesions in the human abdominal aorta correlates with wall shear stresses measured in vivo. Eur J Vas Endovas Surg 1999; 18: 328–333.

18-Buchanan JR, Kleinstreuer CK, Hyun S, Truskey GA. Hemodynamics simulation and identi.cation of susceptible sites of atherosclerotic lesion formation in a model abdominal aorta. J Biochem 2003; 36: 1185-96.

19-Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002;420:19-26

20-Bevilaqua MP. Endothelial- leukocyte adhesion molecules. Annu Rev Immunol 1993; 11:767-804

21-Gimbrone Jr. MA, Monocyte rolling, arrest and spresding on Il-4-activated vascular endothelium under flow is mediated via sequencial action of L-selectin, beta-1-intergrins and beta-2-intergrins. J Cell Biol 1994; 125:1417-27

22-Berliner JA, Navab M, Folman AM et al. Atherosclerois: basic mechanisms, oxidation, inflammation and genetic. Circulation 1995; 91:2488-96

23-Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE et al. Beyond cholesterol. Modification of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl j Med 1989; 320:915-924

24-Metha JI, Li D. Identification, regulation and function of a novel lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1429-1435

25-Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature 2000; 407: 233-41

26-Shimokawa H, Flavahan NA, Vanhoutte PM, Natural course of the impairment of endothelium dependent relaxation after balloon endothelium removal in porcine coronary arteries. Possible dysfunction of a pertussis toxin-sensitive G protein. Circ Res 1989; 65:740-753

27- Geng Y-J, Libby P. Progression of Atheroma. A struggle between death and procreation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22:1370-1380

28- Stary HC, Chander AB, Dinsmore RE, Fuster V,Glagov S Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association.Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;Sep;15):1512-31

29. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 1987;316:1371–5.

30-Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1988;12: 56-62.

31-Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation. 1995;91:2844-50.

32- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation. 1995;92:657-71.

33- Da Luz PL, Bertini PJ, Favarato D. Noninvasive detection of coronary artery disease – Challenges for prevention of disease and clinical events. Clinics 2005; 60:415-428

34- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA. 2003;290:898-904.

35. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study. Am J Cardiol. 1979; 44:53-9.

36 Celemajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfiled JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic

subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol. 1994; 24:1468-74.

37. Rembold KE, Ayers CR, Wills MB, Rembold CM. Usefulness of carotid intimal medial thickness and flow-mediated dilation in a preventive cardiovascular practice. Am J Cardiol. 2003; 91:1475-7.

38. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson, SK, Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. Atherosclerosis: Ankle-Arm Index as a Marker of Atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Circulation. 1993; 88(3): 837-845

39. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. Am Heart J. 1990;121: 293–8.

40- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H,Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998; 97:1837–47.

41-Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987–1003.

42– IV Diretriz Brasileira sobre Hipertensão Arterial. Arq Brás Cardiol 2004; 82:1-14

43– Consenso Brasileiro sobre Diabetes. Rio de Janeiro. Diagraphic. 2003

44– IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras cardiol 2007; 88: Supl I .44- 1.

45- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL,Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP,Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the center for disease control and prevention and American Heart Association. Circulation 2003;107:499-511

46-Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol I Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–2497.

47 – Hanley AJG, Karter AJ, Willians K, et al. Prediction of type 2 Diabetes Mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study. circulation. 2005; 112: 3713-21

48 - Drawbe Tr, Kanne , The Framingham Study, an aproach to coronary heart disease. Circulation, 1966; 553-555

49- Friesinger. GC; Page EE; Ross RS; Prognostic significance of coronary arteriography. Trans. Assoc. Am. Physicians. 1970; 83:78-89

50- Redberg R, Vogel R, Criqui MH, Herrington DM, Lima JAC, Roman MJ. Task Force # 3- What Is Spectrum of Current and Emerging Techiniques for the nonivasive Measurement of Atherosclerosis? JACC;2003: 41;1856-1897

51- Makdissse M. Índice tornozelo-braquial: importância e uso na prática clínica. Editora Segmento Farma , 2004

52- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent

flow-mediated vasodilatation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol. 2002; 39(2):257-65.

53-Vogel RA. Measurement of Endothelial Function by Brachial Artery Flow–Mediated Vasodilation. Am J Cardiol 2001;88(suppl):31E–34E

54-Brodoefel H, Reimann A, Burgstahler C, Schumacher F, Herberts T, Tsiflikas I, Schroeder S, Claussen CD, Kopp AF, Heuschmid M. Noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography in an unselected patient collective: Effect of heart rate, heart rate variability and coronary calcifications on image quality and diagnostic accuracy. Eur J Radiol2007;

55- O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovit R, et al. American College of Cardiology/ American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. Circulation 2000; 102: 126-40.

56-Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation Dose in Computed Tomography of the Heart. Circulation 2003; 107: 917-922.

57- Caballero JS. Conceitos básicos sobre radiações ionizantes (Radioatividade) e proteção radiológica aplicadas à medicina. SAMSS – Serviço de Assistência Médica e Social aos Servidores e SST – Seção de Segurança do trabalho. Jul.1992

58- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultra fast computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1990; 15: 827-832.

59- Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DM, Burke GL. Risk Factors for the Progression of Coronary Artery

Calcification in Asymptomatic Subjects: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation 2007;115;2722-2730

60- Rosner, B FUNDAMENTALS OF BIOSTATISTICS, Duxbury Press, 4ª edição New York, 1994, pp. 682

61- Escosteguy CC, Portela MC, Medronho RA, Vasconcelos MTL. Infarto agudo do miocárdio: perfil clínico - epidemiológico e fatores associados ao óbito hospitalar no município do Rio de Janeiro. Arq Bras Cardiol 2003; 80: 593-99.

62- Pereira AF, Santos MDB, Cicogna AC, Padovani CR, Soares EA, Burini RC. Detecção de fatores de risco alterado em pacientes coronariopatas hospitalizados. Arq Bras Cardiol 2002; 79; 256-62

63-Wilson PW, D'Agostinho RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837-4759

64. Feldman T, Frazier N, Shah A, Maccubbin D, Tribble D, Donahue S. Efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin in elderly patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:392A.

65-The Lipid Research Clinics coronary Primary Prevention Trial. Results I: reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251:351-64

66-Magalhães CC, O HDL-c baixo é preditor de mortalidade cardiovascular em pacientes de ambos os sexos submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio –Tese de doutorado.

67- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003; 111:1805–1812

68- O`Keef JH, Cordain L, Jones P, Abuissa H, Coronary artery disease prognosis and C-reactive protein levels improve in proportion to percent lowering of low density lipoprotein. Am J Card 2006;98:135-139

69- Da Luz PL, Cesena FHY, Favarato D, Cerqueira ES. Comparison of serum lipid values with coronary artery disease at 50, 50 to 59, 60 to 69 and >70 years of age. Am J Cardiol 2005; 96: 1640-43

70- Taylor AJ, Feuerstein I, Wong H, Barko W, Brazaitis M, O'Malley PG. Do conventional risk factors predict subclinical coronary artery disease? Results form the prospective

71. Secci A, Wong N, Tang W, Wang S, Doherty T, Detrano R. Electron beam computed tomographic coronary calcium as a predictor of coronary events: comparison of two protocols. Circulation 1997; 96: 1122-9.

72- Meneghelo RS,. Santos RD, Almeida B, Hidal J, Martinez T, Moron R, Ramires JAF, Nasri F. Arq Bras Cardiol. 2003; 81 :(Supl. VII), 27-31

73-Greenland P, Smith SC, Grundy SM. Improving Coronary heart disease assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and non-invasive cardiovascular tests. Circulation 2001;104:1863-6774

74-Raggi P, Callister TQ, Cooil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron beam computed tomography. Circulation 2000; 101: 850-5.

75- Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH, Herrington DM, Lima JA, Roman MJ. Task Force #3—what is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? J Am Coll Cardiol. 2003; 41:1855-917.

76. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA. 2004; 291:210-5.

77-. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burque GL, Wolfson SKJr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999; 340:14-22.

78. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. Circulation. 1993; 87 Suppl II:56-65.

79-Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002 Dec 4;288(21):2709-16.

80 – Meer IMV, Bots ML, Hofman A, Sol AI, Kuip DAM, Witteman JCM. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. Circulation. 2004;109: 1089-94

81 – Zeiher AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, et al. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. Circulation 1994; 89: 2525-2532.

82- Kuvin JT, Karas RH, Clinical utility of endothelial function testing. Ready for prime time? Circulation 2003; 107: 3243-47

83- Witte DR, Westerink, J, Koning EJ, Der Graaf YV,. Grobbee DE,. Bots ML, Is the Association Between Flow-Mediated Dilation and Cardiovascular Risk Limited to Low-Risk Populations? JACC 2005; 45:1987–93.

84 – McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, Wu C, Homma S, Sharrett R. Ankle-braquial index and subclinical cardiac and carotid disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2005; 162:33-41

85 – Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G, Chambless LE, Sharrett AE, Nieto FJ, Folsom AR, Rosamond WD. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. BMC Cardiovascular Disorders 2007; 7:1-10

86- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith Jr S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. Circulation 1999; 100:1481-92