

MARCADORES DE LESÃO VASCULAR SUBCLÍNICA EM IMAGEM: QUANDO E PORQUE SOLICITÁ-LOS

MARKERS OF SUBCLINICAL VASCULAR LESION IN IMAGING: WHEN AND WHY TO REQUEST THEM

Adriana Bertolami¹
Ibraim Masciarelli F. Pinto¹
Rui Manuel dos Santos Pova²

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Adriana Bertolami, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Av Dr Dante Pazzanese, 500, CEP 04012-909, adriabertolami@uol.com.br

Recebido em 24/03/2019,
Aceito em 22/04/2019

RESUMO

A doença aterosclerótica tem evolução lenta, o que dá a oportunidade de intervir no estilo de vida e até farmacologicamente na tentativa de aumentar a expectativa de vida livre de eventos. Para esse fim, habitualmente utilizam-se modelos de estratificação de risco baseada em modelos clássicos, como os critérios de Framingham, mas há um número representativo de eventos que acontecem em casos considerados de baixo risco. As principais dúvidas surgem nos casos considerados de risco intermediário, e, nessa situação, os exames de imagem podem auxiliar a identificar e tratar adequadamente casos de maior gravidade. Habitualmente, as avaliações são feitas por ultrassom das artérias carótidas (ACA) e pela medida do escore de cálcio por tomografia, cada um com suas particularidades e limitações técnicas. O desempenho dos métodos depende, em grande parte, do equipamento disponível e da *expertise* da equipe médica envolvida. Contudo, há claras vantagens da pesquisa de placas nas ACA e da quantificação da calcificação nas artérias carótidas (CAC) sobre a avaliação da espessura médio intimal (IMT - do inglês intima-media thickness), enquanto a pesquisa do grau de calcificação coronariana é recomendada em recentes diretrizes internacionais. Ao mesmo tempo, persistem algumas dúvidas se os exames têm desempenho distinto na estratificação de risco de infarto e acidente vascular cerebral.

Descritores: Aterosclerose; Espessura Íntima-Média Carótida; Artérias Carótidas; Placa Aterosclerótica.

ABSTRACT

Atherosclerotic disease is a slowly progressive condition, thereby providing the opportunity to intervene in the patient's lifestyle, and even pharmacologically, in an attempt to increase event-free life expectancy. To this end, risk stratification models based on classic criteria such as the Framingham criteria are generally used to stratify the individual patient risk, but there is a considerable number of events that occur in cases considered low risk. The main uncertainty arises in cases considered intermediate risk, and in these situations, imaging tests can help identify and appropriately treat cases of greater severity. The assessments are generally performed using carotid artery ultrasound and the measurement of calcium score by computed tomography, with each method having its own particularities and technical limitations. The performance of the methods largely depends on the available equipment and the expertise of the medical staff involved. However, there are clear advantages of plaque research in carotid arteries (ACA) and of the quantification of calcification in the carotid arteries (CAC) over the evaluation of intima - medial thickness (IMT), while investigation of the degree of coronary calcification is recommended in recent international guidelines. Meanwhile, questions remain as to whether the techniques perform differently in the risk stratification of infarction and stroke.

Keywords: Atherosclerosis; Carotid Intima - Medial Thickness; Carotid Arteries; Plaque, Atherosclerotic.

INTRODUÇÃO

Na tentativa de reduzir mortes e complicações consequentes à doença aterosclerótica, há o desejo de se identificar esta doença em sua fase subclínica, de modo a instituir mudanças no estilo de vida e muitas vezes iniciar o tratamento farmacológico para reduzir desfechos adversos. Para tanto, frequentemente se analisam fatores de risco

clínicos e laboratoriais e se procede à classificação dos pacientes como sendo de baixo, moderado ou alto risco. A despeito disto, porém, há relevante discrepância entre a avaliação convencional de risco e a incidência de eventos coronários adversos, de modo que não raramente, infarto do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) são encontrados em pacientes considerados como de risco

intermediário.¹⁻³ Em decorrência deste fato, observa-se na prática consequências indesejáveis, seja pelo tratamento excessivo em indivíduos de risco reduzido, ou por não se tratar de modo mais agressivo pacientes que apresentem placas de ateroma e, conseqüentemente, tenham risco mais elevado.^{2,3} Por isso, há grande potencial para o uso de métodos de imagem não invasivos, que possam demonstrar a presença de placas de ateroma, apontando assim quais os casos em que há maior risco de eventos adversos (EA) e que efetivamente necessitam de tratamento farmacológico que possam diminuir eventos e aumentar a sobrevida destes pacientes. O objetivo deste artigo é rever quais métodos diagnósticos têm utilidade comprovada e que podem contribuir na prática clínica.

AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MÉDIA INTIMAL DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS

A aterosclerose habitualmente compromete diferentes territórios arteriais, dentre eles as artérias carótidas (ACa) que, por sua vez, podem ser avaliadas de modo relativamente fácil pela ultrassonografia, uma vez que são vasos superficiais e, por isso, ao alcance desta forma de propedêutica.⁴ Desta forma, a identificação precoce de aterosclerose nestes vasos poderia ser utilizada para, efetivamente identificar quais pacientes se beneficiariam de tratamento mais intenso.⁴ Como o objetivo é diagnosticar doença aterosclerótica antes da ocorrência de eventos cardiovasculares (ECA), os estudos iniciais objetivavam medir a espessura do complexo formado pelas camadas média e íntima (IMT) da parede dos vasos arteriais. A aterosclerose promove alteração das paredes dos vasos em períodos que podem levar anos até o efetivo surgimento de placas e de qualquer manifestação clínica da doença dando, desta forma, a oportunidade para que se possa intervir na história natural da enfermidade de modo positivo.^{4,5} O ultrassom é um método seguro que não utiliza radiação ionizante ou meios de contraste e que apresenta as características de resolução espacial e temporal suficientes para realizar imagens das ACa, mesmo em movimento e de caracterizar a normalidade ou a presença de alterações na parede vascular conseqüentes ao comprometimento por aterosclerose, mesmo antes de haver manifestações clínicas da doença.⁶ (Figura 1)



Figura 1. A presença de aterosclerose promove diversas alterações na estrutura das artérias, dentre elas o aumento da espessura do complexo médio-intimal (IMT) que pode ser avaliado pelo ultrassom vascular. Neste exemplo, a linha amarela mostra a medida de um paciente que apresenta aumento do IMT, que equivale a 1,4mm (VN < 1,0mm).

Diferentes estudos demonstraram correlação entre IMT acima de 1,0mm e maior incidência de ECA. O estudo caso controle Rotterdam avaliou 374 pacientes com IAM, ou AVC e comparou as medidas do IMT desta população com a de 1496 casos controles e demonstrou que a área sob a curva ao se utilizar este índice para identificar casos de risco era 0,71 e dos fatores de risco convencionais 0,65.⁷ Ao se combinar os dados clínicos com os de imagem, a área sob a curva passou a ser de 0,72 (IC95% 0,69 a 0,75).⁷ Mais tarde, o ensaio *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group* avaliou 5858 pacientes com 65 anos ou mais por um período de 6,2 anos e demonstrou que os pacientes nos quintis mais elevados apresentavam 3,87 vezes mais risco de EA (IC95% 2,72 a 5,51) do que os casos encontrados nos quintis inferiores e eram consistentes tanto para prever a incidência de IAM ou AVC como também para o objetivo combinado destes diferentes desfechos.⁴ Este trabalho demonstrou ainda que o risco era elevado progressivamente para cada quintil de aumento da espessura da parede da artéria carótida com aumento do risco relativo tanto para AVC como para IAM.⁴ Meta-análise realizada por Lorenz e cols. analisou oito diferentes trabalhos que haviam incluído entre 1275 e 14214 pacientes em períodos de três a 10,7 anos e determinou que quando o ultrassom mostrava artérias isentas de qualquer tipo de placa de ateroma, a evolução clínica era mais favorável.⁸ A despeito de alguma heterogeneidade nos estudos, os autores acreditavam que era possível afirmar que aumentos do IMT associava-se com pior prognóstico, destacando porém o fato de que este parâmetro era algo mais efetivos para identificar pacientes com maior risco de desfechos cerebrovasculares adversos do que eventos coronários. Ademais, os autores determinaram que a relação entre a incidência de EA e IMT não era linear, isto é, a evolução foi mais desfavorável quando havia espessamento anormal da parede das ACa, mas estes não aumentavam em proporção direta com o incremento da 0,10mm no conjunto média-íntima.⁸

Outros trabalhos sugeriram que esta abordagem poderia ser útil para reestratificar diferentes subgrupos de pacientes. Cardoso e cols. acompanhando 478 brasileiros com diabetes tipo 2 por 10,8 anos identificaram pior prognóstico quando a IMT encontrava-se entre 1,5 e 1,8 vezes os valores de referência.⁹ Magnussen observou que, em hipertensos, quanto mais espesso o conjunto média-íntima, maior a incidência de ECA, mas chamava a atenção para o fato de que o valor de 0,9mm como limite superior da normalidade talvez fosse conservador e destacava a dificuldade de padronizar a obtenção e a análise das imagens, para evitar conclusões errôneas.¹⁰ O potencial desta medida em mulheres foi documentada por Timóteo e associados que identificaram relação positiva entre este IMT e incidência de EA em 300 casos, mas destacaram que o acréscimo não era muito expressivo (área sob a curva 0,68 - IC 95% 0,576-0,701, $p < .001$).¹¹

Nambi e cols. mediram a IMT em 13145 pacientes e observaram reclassificação do risco em 23% dos casos, sendo o impacto maior em homens do que em mulheres. Por outro lado, afirmaram que a pesquisa da presença de placas de ateroma nas ACa poderia ser um método mais efetivo de estratificação de risco.¹²

Outras evidências e meta-análises, porém, questionaram a real contribuição clínica da IMT. Revendo trabalhos que, no total, incluíram 45828 pacientes no total, demonstrou-se que o exame permitiu a reclassificação adequada de apenas 0,8% da população no tocante à chance de ECA.¹³ Estas inconsistências podem, pelo menos em parte, serem provocadas por diferenças nas técnicas de registro dos exames. Alguns estudos realizam medidas nas porções proximais das ACa, outros nos segmentos distais, certos ensaios fazem múltiplas medidas, outros medida única, além de outras imprecisões que podem impactar a interpretação dos resultados.¹⁴ Considerando-se que a aterosclerose não compromete de modo igual toda a extensão das ACa, mas tem preferência por algumas regiões do vaso, diferenças quando ao número e local das medidas podem dar impressões distintas sobre a saúde vascular e induzir a erros.¹⁴

A potencial contribuição da ressonância magnética (RM) como alternativa para medir a IMT e aprimorar a estratificação de risco foi testada, mostrando-se método seguro, que reproduz todo o território arterial, sem o uso de radiação ionizante e com melhor reprodução da anatomia carotídea.¹⁵ Trabalhos iniciais confirmaram a acurácia do exame para identificar casos de maior risco e auxiliar na reclassificação dos pacientes. Contudo, a maior complexidade do exame não permite que ele seja considerado como uma forma rotineira de rastreamento de doença aterosclerótica na fase subclínica para grande grupos populacionais, mesmo com estas perspectivas favoráveis e o ultrassom permanece como a forma preferencial deste tipo de análise.¹⁶

DIAGNÓSTICO DE PLACAS DE ATEROMA NAS ACa

Ao contrário do que acontece com a medida da IMT das carótidas, a presença de placas de ateroma em algum território arterial permite o diagnóstico definitivo de aterosclerose e identificaria, com maior grau de precisão, indivíduos em risco mais elevado da presença de ECA.^{6,17} Essa abordagem é de padronização mais simples, mostra menor variabilidade intra e inter-observador e permite o acompanhamento dos pacientes ao longo do tempo.^{6,17} Além disso, as técnicas atuais de ultrassom facultam tanto a identificação da placa, como a estimativa de sua área, volume, grau de estenose e impacto hemodinâmico, elementos que, de certa forma refletem a gravidade do processo de aterosclerose em curso e que também podem dar informações úteis para o tratamento do paciente. Uma vez mais, por se tratarem de vasos de fácil acesso, o território escolhido para este tipo de avaliação foram as ACa. (Figuras 2A e 2B) Já em 2002, Spence e cols. documentaram o potencial deste exame em 1686 pacientes sem o diagnóstico prévio de doença coronária, seguidos por cinco anos, dividindo os casos em quartis, conforme a variação da espessura máxima da placa. Havia relação direta entre a evolução e a progressão ou regressão das dimensões das placas, sendo a taxa de eventos anual 9,4% para os pacientes com regressão da placa, 7,6% para aqueles sem mudanças no ateroma e 15,7% para os casos de progressão das obstruções ($p=0,003$).¹⁸ Destaque adicional merece o fato de que havia relação entre intervenção medicamentosa e alteração dos desfechos clínicos.¹⁸

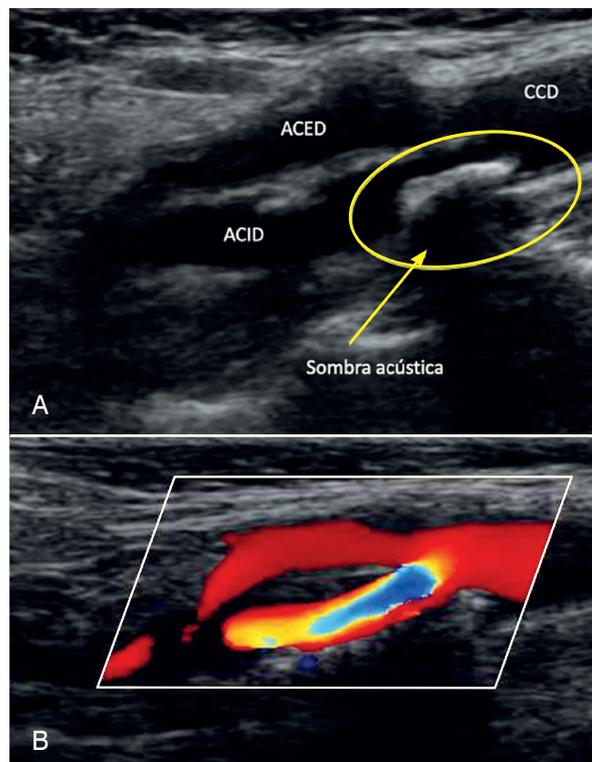


Figura 2. A) O ultrassom possibilita o diagnóstico de placas de ateroma nas artérias carótidas, que refletem a presença de aterosclerose sistêmica e indica maior risco de ocorrência de eventos cardiovasculares adversos. Neste exemplo há placa calcificada definida pela existência de sombra acústica (seta) na porção distal da carótida comum direita (CCD), que compromete também a origem da artéria carótida interna direita (ACID), mas poupa a artéria carótida externa direita (ACED). B) Além de revelar placas de ateroma, o ultrassom possibilita também a realização de outra medidas, como o impacto da estenose sobre o fluxo arterial. Neste exemplo, o Doppler colorido revela alteração significativa do fluxo consequente à presença da estenose.

Mais tarde, Rundek e cols. revisaram os dados de 2189 pacientes do estudo populacional Northern Manhattan nos quais foi feito ultrassom de ACa que, por sua vez, mostrou placas de ateroma em 1263 (58%). Ao término de 6,9 anos de evolução, houve EA em 319 pacientes, com risco 2,8 vezes maior nos casos com placa de 1,9mm ou mais. Os autores destacaram o fato de que a presença de placas em carótidas permaneceram como a única variável preditora de eventos em pacientes latinos, e 44% dos pacientes considerados de baixo risco pelo escore de Framingham passaram a ser considerados como tendo 18,3% de chance de EA por apresentarem placas nas ACa.¹⁹ Este é um fato importante, pois um dos aspectos mais relevantes de um biomarcador é sua utilidade em alterar a classificação clínica de risco feita pelos modelos clínicos convencionais. Perez e cols. confirmaram que a pesquisa de placas de ateroma nas ACa é uma forma eficaz de aprimorar a estratificação de risco baseada nos critérios de Framingham.²⁰ Em 2035 pacientes argentinos a presença de placas nas ACa aumentou a chance de EA de 51,5% para 61,8% (índice $K=0,360$, $p<0,05$) e os autores concluíram que este parâmetro deveria ser incorporado à prática clínica.²⁰

Gardener e cols. revendo 1374 pacientes também do estudo Northern-Manhattan demonstraram que a presença

de placas poderia ser utilizada para acompanhar a eficácia de medidas terapêuticas. Eles mostraram que aderência moderada ou estrita à dieta mediterrânea ao estilo de vida mais saudável resultava em estabilidade ou até mesmo em regressão das placas tendo, portanto, efeito protetor sobre a população estudada.²¹

Meta-análise de Ibarra e cols. comprovou a superioridade da pesquisa de placas nas ACa comparada à medida da IMT.²² Ao avaliar 27 estudos que incluíram 4878 pacientes, eles não detectaram diferenças significativas para o diagnóstico de doença coronária obstrutiva, mas revendo 11 estudos que incluíram 54336 pacientes, observou-se que a presença de placas nas ACa o risco de ocorrer IAM na evolução passava de diferenças em relação à capacidade de identificar casos de maior risco para a ocorrência de IAM.²² Ao incluir a pesquisa de placas de ateroma a área sob a curva passava de 0,61 para 0,64 (IC95% 1,1-1,82; $p=0,04$)²². Esta superioridade foi reforçada pelos resultados do estudo Bioimage que analisou 6102 indivíduos assintomáticos, de ambos os sexos, com idade entre 55 a 80 anos entre os homens e de 60 a 80 anos no caso das mulheres.¹⁷ Deve-se destacar que o imageamento das ACa não era restrito a um segmento curto do território cervical, mas compreendia todo o trajeto das ACa, desde a origem até as porções distais da artéria carótida interna, bilateralmente. Os autores determinaram a carga aterosclerótica a partir da soma de todos os segmentos com placas ao longo de todo o trajeto imageado das ACa, bilateralmente.¹⁷ O tempo de seguimento dos pacientes foi mais curto dos trabalhos aqui citados, com média de 2,7 anos, mas a carga aterosclerótica das ACa foi eficaz em reclassificar os pacientes, pois a razão de chance de eventos em indivíduos sem ateromatose carotídea era 0,78 (IC95% 0,31 a 1,91) e daqueles com maior carga era 2,36 (IC95% 1,13 a 4,92).¹⁷

Desta forma, a pesquisa de placas de ateroma nas ACa por ultrassom tem papel comprovado na prática por modificar a avaliação feita por modelos convencionais, refletir o impacto de intervenções de estilo de vida sobre a evolução dos pacientes, sendo um exame seguro e de fácil execução. A avaliação de alguns pormenores dos trabalhos realizados, por outro lado, sugere que este parâmetro tem impacto algo maior para identificar os casos de maior risco para AVC do que para ECA, mas são concordes em demonstrar que a presença de estenoses nas ACa representa fator de risco independente para identificar casos de pior prognóstico.¹⁷⁻²⁰

A RM também foi proposta como forma de pesquisar placas de ateroma nas ACa, sendo seu principal atrativo a maior resolução de contraste que permite melhor caracterização dos componentes do ateroma, o que poderia refletir a evolução das aterosclerose.^{23,24} Este entusiasmo foi confirmado por estudos experimentais que demonstraram a propriedade do exame em identificar a presença de placas naqueles vasos, quantificar o grau de redução da luz arterial e estimar o impacto hemodinâmico da placa.^{23,24} Bissell e cols. demonstraram o potencial do exame para servir de biomarcador, avaliando 64 pacientes sem diagnóstico de doença coronária ou diabetes, que foram submetidos à RM das ACa. Seus resultados mostravam associação entre os achados do exame e fatores de risco convencionais, mas havia estenoses em alguns casos não considerados de alto risco pelos modelos convencionais.²⁵ Embora contando com

pequena amostra, este trabalho estimula a realização de pesquisas adicionais para confirmar o potencial de contribuição da ressonância. Já o uso prático do exame é limitado pela sua maior complexidade em relação ao ultrassom.

DIAGNÓSTICO SUBCLÍNICO DE ATROSCLEROSE A PARTIR DA IMAGEM DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS: O QUE VALORIZAR

A medida da IMT é amplamente conhecida e pode ser feita em qualquer tipo de equipamento de ultrassom. Por outro lado, mostra grande variabilidade intra e inter-observador, pode ser apenas uma consequência da presença de hipertensão, e não há estudos documentando a mudança de desfechos a partir do encontro de alteração neste índice. Placas nas ACa, por sua vez, refletem de modo mais preciso a presença de aterosclerose antes da manifestação clínica e correlacionam-se de modo muito mais intenso com a incidência de EA. Seu registro pode ser algo mais complexo porque os melhores resultados são obtidos a partir de imagem com ultrassom tridimensional, mas certamente sua contribuição clínica é mais relevante e permite a melhor individualização das medidas de prevenção. Por outro lado, tomografia e RM apresentam maior resolução espacial (tomografia) e de contraste (ressonância), mas a maior complexidade destes métodos fazem com que eles não sejam amplamente utilizados como forma de rastreamento populacional de aterosclerose subclínica.¹⁷

IDENTIFICAÇÃO DIRETA DE ATROSCLEROSE CORONÁRIA

A possibilidade de documentar a presença de aterosclerose nas artérias coronárias desperta grande interesse, pois traz consigo a possibilidade de aprimorar a reestratificação de risco identificando pacientes que apresentem maior probabilidade de desenvolver ECA. O principal objetivo nestes casos é o selecionar pacientes que necessitam de mudanças radicais de estilo de vida e mesmo de medicação com fármacos para aumentar a expectativa de vida livre de eventos.

Uma possibilidade é a avaliação do índice de calcificação nas artérias coronárias (CAC), cuja utilização clínica já se iniciou nas últimas décadas do século XX, com o uso da tecnologia de tomografia por emissão de feixe de elétrons, equipamento não mais manufaturado, mas que apresentava como características favoráveis a elevada resolução temporal e a baixa dose de radiação. A tecnologia e o método foram validados por Agatston e associados que demonstraram correlação entre os achados desta técnica e os resultados da fluoroscopia para encontrar áreas de calcificação nas artérias coronárias. Ainda no século passado, já se encontravam normalizadas os modelos de interpretação do exame e as sugestões sobre o impacto que seus resultados trariam na prática clínica.^{26,27}

Do ponto de vista prático, a quantificação do CAC pela tomografia inclui uma aquisição de imagens transversais, de 3mm de espessura, sem a utilização do meio de contraste iodado, acoplados ao eletrocardiograma. Em seguida, procede-se à análise em estações de trabalho com programas específicos para medir o grau de calcificação, definido como regiões com hiperatenuação de pelo menos 130 unidades

Hounsfield (UH) de atenuação, em pelo menos 3 pixels adjacentes (1mm²), em cortes de 3 mm de espessura.²⁶⁻²⁹ O método de Agatston inclui ainda o uso de um fator de correção para compensar pela atenuação que o cálcio possa ter causado sobre os raios x: considera-se fator 1 para placas que atenuam entre 130 e 199UH, fator 2 para placas com UH variando entre 200 e 299 UH, fator 3 quando a atenuação variava entre 300-399 UH e fator 4 quando a atenuação encontra-se acima de 400UH.²⁶⁻²⁹ Por outro lado, o resultado costuma ser expresso em valores absolutos a partir da definição da adição das áreas nas quais se encontrou cálcio e pode ser avaliado em números absolutos ou após a normalização para sexo e idade.²⁶⁻²⁹ Isto é feito porque o grau de calcificação nas artérias coronárias pode variar conforme o gênero, a idade e a etnia e certos valores podem ser considerados de maior ou menor relevância para cada paciente.²⁶⁻²⁹ A forma habitual de interpretação dos resultados do CAC encontra-se na Tabela 1.²⁷⁻²⁹

O valor desta abordagem na estratificação de risco de assintomáticos já se mostrava presente desde os estudos iniciais. Raggi e cols, avaliaram 10037 pacientes, 903 deles diabéticos e demonstravam que o CAC permitia a reclassificação do risco estimado clinicamente pelos modelos convencionais. Na população estudada, o valor do escore para diabéticos foi maior do que nos indivíduos com glicemia normal (281 ± 567 and 119 ± 341, p < 0,0001), mas a grande contribuição do exame se dava nos casos em que não havia calcificação coronária. Nesta condição, a sobrevida livre de eventos para pacientes com ou sem diabetes, ao final de cinco anos de evolução era 98,8% and 99,4%, respectivamente com p = 0,5, refletindo o elevado poder preditivo negativo deste índice.³⁰

O estudo de Yeboah e cols, analisou a eficácia do CAC como biomarcador, comparando sua eficácia em relação a outras formas de classificação de risco. Revendo a população do estudo MESA os autores encontraram 1330 indivíduos assintomáticos, não diabéticos, com classificação de risco pré teste intermediária e nos quais diversos exames haviam sido realizados, incluindo proteína C reativa, medida do índice tornozelo braço, medida da resposta vascular mediada, análise da espessura média-íntima e o CAC.³¹ Com uma mediana de 7,6 anos de evolução, determinou-se que a história familiar, o PCR ultrassensível, o índice tornozelo braço e o CAC prediziam a incidência de eventos, mas o último era o elemento que melhor discriminava entre casos de maior ou menor risco.³² Mais tarde, analisando 4955 pacientes recrutados no mesmo estudo MESA, Gepner e cols.

confirmaram que após 11,3±3 anos de evolução, o escore de cálcio era superior aos demais parâmetros para identificar casos risco de apresentar ECA, mas seu desempenho era semelhante ao do ultrassom para encontrar casos com maior probabilidade de AVC.³³ O estudo Bioimage confirmou a eficácia do CAC, mas não demonstrou superioridade deste exame em relação ao ultrassom na identificação de casos de pior prognóstico.¹⁷ Neste trabalho, o índice de reclassificação com o uso do CAC foi maior tanto para objetivos primários (morte de causa cardiovascular, AVC e IAM - 0,25 vs 0,23) como para os secundários (morte de qualquer causa, AVC, IAM, angina instável e revascularização do miocárdio - 0,22 vs 0,17), mas esta diferença não foi significativa.¹⁷

Estudo de 23637 pacientes comparando o CAC com outros fatores de risco comprovou a utilidade deste índice, pois após seguimento de 11,4 anos, a evolução, em especial a incidência de IAM foi afetada negativamente pela presença de qualquer grau de calcificação.³⁴ Porém, um aspecto fundamental para implementar o uso do CAC como biomarcador foi dada por Mitchell e cols. que analisaram 13644 pacientes observando que o uso de estatinas reduziu o número de eventos em pacientes com cálcio nas artérias coronárias, mas não teve impacto nos casos de CAC=0 (35). Ademais, o benefício trazido por estes fármacos era proporcional ao grau de calcificação, sendo o número de pacientes necessários a tratar para reduzir um evento em 10 anos de 100 nos casos de CAC entre 1 e 100 e de apenas 12 nos casos de CAC > 100.³⁵

Em virtude de trabalhos como este, diretrizes condutas de associações americanas, recentemente publicadas, recomendam que se utilize o CAC para refinar a estratificação de risco de pacientes com estimativa pré-teste intermediária e que oriente o início do uso de estatinas, mesmo no caso de assintomáticos. Quando o CAC estiver entre 1-99 os autores afirmam que é razoável prescrever estes fármacos em pacientes com 55 anos de idade ou mais e em qualquer idade se o CAC for maior que 100 ou estiver acima do percentil 75, ambas com recomendação nível IIa.³⁶

A despeito de sua grande utilidade clínica, o CAC apresenta limitações. Sua contribuição é importante em casos de assintomáticos, mas quando há sintomas pode haver resultados falso-negativos em até 20% dos pacientes, algumas mesmo provocando redução significativa da luz arterial. (Figuras 3A e 3B)³⁷ Além disso a carga aterosclerótica total é melhor refletida pela angiotomografia que fornece as informações sobre placas calcificadas e não calcificadas e que tem sido considerado um importante marcador da evolução clínica de pacientes com suspeita ou com diagnóstico clínico de doença coronária obstrutiva.³⁸ Em recente publicação avaliando os resultados de 1345 pacientes de um registro em andamento, Lee e cols. revelaram que a consideração do total de placas comprometendo as artérias coronárias adicionava capacidade de encontrar casos de maior risco mesmo nos pacientes com placas que reduzissem em mais do que 50% a luz do vaso, reforçando a utilidade deste conceito.³⁸ A despeito destes resultados favoráveis, porém, ainda faltam trabalhos demonstrando de modo inequívoco a necessidade de se realizar angiotomografia em pacientes assintomáticos, sendo este exame indicado diante da presença de elementos clínicos ou de exames subsidiários que justifiquem a suspeita clínica de coronariopatia obstrutiva.

Tabela 1. modelo clássico de interpretação do escore de cálcio coronário.

Escore de cálcio em valores absolutos	Escore de cálcio em valores relativos após ajuste para gênero, idade e etnia (percentil)	Grau de calcificação
0	0	ausente
1-10	1-25	mínima
11-100	26-50	discreta
101-400	51-75	moderada
401-1000	76-90	acentuada
>1000	>90	muito acentuada

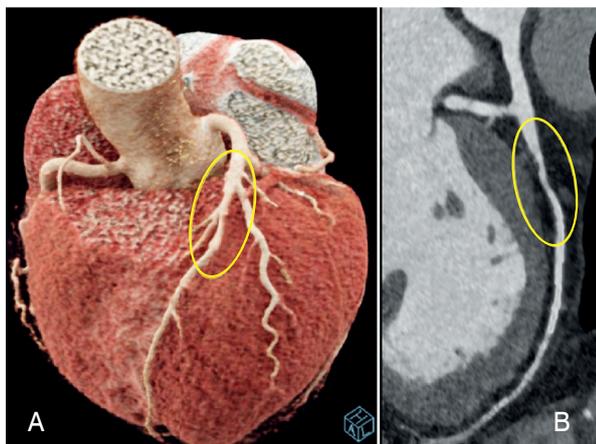


Figura 3. Alguns pacientes sintomáticos ou com alterações aos exames não-invasivos podem apresentar obstruções mesmo sem exibir pontos de calcificação nas coronárias. Esta exemplo mostra a tomografia de um paciente com 54 anos, palpitação e tontura aos esforços, com teste ergométrico ineficaz. As reconstruções tridimensionais (A) e a reformatação longitudinal (B) mostram placa significativa, não calcificada na porção média da artéria descendente anterior. Não havia pontos de calcificação em outros segmentos da árvore arterial coronária.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de métodos de imagem permite aprimorar a estratificação de risco, diagnosticando aterosclerose ainda na fase pré-clínica, o que pode ter impacto positivo na expectativa de vida livre de EA. Em especial, eles possibilitam a melhor identificação de casos que necessitam de mudanças rigorosas do estilo de vida e do uso de estatinas. A escolha do método depende do objetivo principal da pesquisa, do equipamento e da expertise da equipe médica envolvida. Contudo, há claras vantagens da pesquisa de placas nas ACa e da quantificação do CAC sobre a avaliação do IMT, enquanto que a pesquisa do grau de calcificação coronária já se encontra recomendado em recentes diretrizes internacionais.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
2. Lauer MS. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk. *JAMA*. 2007;297(12):1376-8.
3. Muntendam P, McCall C, Sanz J, Falk E, Fuster V, High-Risk Plaque Initiative. The Biolmage Study: novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease—study design and objectives. *Am Heart J*. 2010;160(1):49-57 e1.
4. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. 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(1):14-22.
5. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 2005;257(5):430-7.
6. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111; quiz 189-90.
7. del Sol AI, Moons KG, Hollander M, Hofman A, Koudstaal PJ, Grobbee DE, et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32(7):1532-8.
8. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
9. Cardoso CRL, Salles GC, Leite NC, Salles GF. Prognostic impact of carotid intima-media thickness and carotid plaques on the development of micro- and macrovascular complications in individuals with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):2.
10. Magnussen CG. Carotid artery intima-media thickness and hypertensive heart disease: a short review. *Clin Hypertens*. 2017;23:7.
11. Timoteo AT, Carmo MM, Ferreira RC. Carotid intima-media thickness and carotid plaques improves prediction of obstructive angiographic coronary artery disease in women. *Angiology*. 2013;64(1):57-63.
12. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1600-7.
13. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(10):1025-38.
14. Bansal M, Agarwala R, Kasliwal RR. Imaging atherosclerosis for cardiovascular risk prediction- in search of the holy grail! *Indian Heart J*. 2018;70(5):587-92.
15. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
16. Zhang Y, Guallar E, Qiao Y, Wasserman BA. Is carotid intima-media thickness as predictive as other noninvasive techniques for the detection of coronary artery disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(7):1341-5.
17. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(11):1065-74.

18. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002;33(12):2916-22.
19. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2008;70(14):1200-7.
20. Perez HA, Garcia NH, Spence JD, Armando LJ. Adding carotid total plaque area to the Framingham risk score improves cardiovascular risk classification. *Arch Med Sci*. 2016;12(3):513-20.
21. Gardener H, Wright CB, Cabral D, Scarmeas N, Gu Y, Cheung K, et al. Mediterranean diet and carotid atherosclerosis in the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):303-10.
22. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33.
23. Canton G, Hippe DS, Sun J, Underhill HR, Kerwin WS, Tang D, et al. Characterization of distensibility, plaque burden, and composition of the atherosclerotic carotid artery using magnetic resonance imaging. *Med Phys*. 2012;39(10):6247-53.
24. Ogura A, Hayakawa K, Maeda F, Kajihara M, Takatsu Y, Yamamura K. Characterization of carotid artery plaque components on magnetic resonance imaging using signal intensity of the phantom as a reference. *Acad Radiol*. 2013;20(12):1551-6.
25. Bissell LA, Erhayiem B, Fent G, Hensor EMA, Burska A, Donica H, et al. Carotid artery volumetric measures associate with clinical ten-year cardiovascular (CV) risk scores and individual traditional CV risk factors in rheumatoid arthritis; a carotid-MRI feasibility study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):266.
26. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.
27. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(3):243-52.
28. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JA. Coronary artery calcium score and coronary computed tomographic angiography for cardiovascular risk stratification. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(6):559-68.
29. Neves PO, Andrade J, Moncao H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol Bras*. 2017;50(3):182-9.
30. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1663-9.
31. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-95.
32. Yeboah J. Targeting specific traditional risk factors to improve cardiovascular outcomes: Sound or flawed? *Atherosclerosis*. 2013;226(2):335-6.
33. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Budoff MJ, Polak JF, Blaha MJ, et al. Comparison of Carotid Plaque Score and Coronary Artery Calcium Score for Predicting Cardiovascular Disease Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2).pii:e005179.
34. Mitchell JD, Paisley R, Moon P, Novak E, Villines TC. Coronary Artery Calcium and Long-Term Risk of Death, Myocardial Infarction, and Stroke: The Walter Reed Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(12):1799-806.
35. Mitchell JD, Fergestrom N, Gage BF, Paisley R, Moon P, Novak E, et al. Impact of Statins on Cardiovascular Outcomes Following Coronary Artery Calcium Scoring. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3233-42.
36. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019:CIR0000000000000678.
37. Gabriel FS, Goncalves LFG, Melo EV, Sousa ACS, Pinto IMF, Santana SMM, et al. Atherosclerotic Plaque in Patients with Zero Calcium Score at Coronary Computed Tomography Angiography. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(5):420-7.
38. Lee SE, Sung JM, Rizvi A, Lin FY, Kumar A, Hadamitzky M, et al. Quantification of Coronary Atherosclerosis in the Assessment of Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(7):e007562.