

Marcio Hiroshi Miname

**Avaliação da aterosclerose subclínica coronariana e
carotídea em portadores de hipercolesterolemia familiar :
análise pela angiotomografia coronária, rigidez arterial e
espessura íntima-média carotídea**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Miname, Marcio Hiroshi

Avaliação da aterosclerose subclínica coronariana e carotídea em portadores de hipercolesterolemia familiar : análise pela angiotomografia coronária, rigidez arterial e espessura íntima-média carotídea / Marcio Hiroshi Miname. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Raul Dias dos Santos Filho.

Descritores: 1.Hipercolesterolemia familiar 2.Aterosclerose 3.Doença da artéria coronariana 4.Doenças das artérias carótidas 5.Angiotomografia coronária 6.Artérias/fisiopatologia

USP/FM/DBD-192/10

“A coisa mais indispensável a um homem é reconhecer o uso que deve fazer do seu próprio conhecimento”.

Platão

Dedicatória

Aos meus pais, Mitsue e Yoshishiro Miname, pela educação, pelo apoio
e incentivo durante todos os anos de minha vida.

A minha esposa Fabiana, sempre companheira e presente em todos os
momentos de alegria e tristeza.

A minha princesinha Maria Fernanda, que trouxe novo sentido a vida...

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho, pelas inúmeras oportunidades de crescimento no meio científico oferecidas a mim, pelo exemplo de pesquisador, por sua energia e entusiasmo contagiantes, pelo conhecimento transmitido e finalmente pela amizade e confiança depositada em todos esses anos de convívio. Muito obrigado!

Aos pacientes, que foram o motivo desta tese e que ajudaram a construí-la. Obrigado a todos!

Ao Dr Mario S. Ribeiro II, pela importante ajuda e dedicação na análise das tomografias.

Ao Prof. Dr Carlos Eduardo Rochitte, pelas importantes sugestões na elaboração da metodologia desta tese.

Ao Prof. Dr Luiz A Bortolotto, sempre cordial e amigo, pela realização dos ultrasons de carótidas e pelas discussões a respeito do tema rigidez arterial.

Ao Prof. Dr. Luiz Antonio Machado César, pela valiosa contribuição na elaboração desta tese.

Ao Prof. Dr. Raul Maranhão, por ter me recebido com cordialidade no Laboratório de Lípide do InCor-HCFMUSP e pela oportunidade oferecida em participar das pesquisas do laboratório.

Aos Drs José Parga e Francisco Ávila, sempre dispostos a auxiliar na realização das tomografias.

As enfermeiras Cristina, Neuza, Selma e Helena do setor de tomografia e ressonância magnética, por todo suporte oferecido.

A todos os biomédicos do setor de tomografia e ressonância magnética.

À Maria da Conceição M Latrilha pela grande ajuda na coleta de sangue, armazenamento do material e análise.

Às funcionárias da pós-graduação, Neusa Rodrigues Dini, Juliana Lattari Sobrinho e Eva Malheiros Guiss de Oliveira, pelo carinho e atenção.

Ao Dr Lilton Rodolfo Castellan Martinez por transmitir sua experiência em relação a condução da tese, pela ajuda na inclusão de pacientes e pela amizade nestes 5 anos de convívio.

À amiga Ana Carolina Moron Gagliardi Miguel, companheira e amiga durante toda condução da tese, sempre pronta a me orientar e tirar dúvidas.

À Dra Viviane Rocha, sempre solícita e disponível a ajudar a todos da unidade de Lípidos, também auxiliando na revisão desta tese.

Aos companheiros da Unidade Clínica de Lipídeos, Otávio Mangili, Leonardo Mangili, Henrique Staniak, Antonio Laurinavicius, Carolina Chrisman, Wilson Salgado Filho, Paulo Harada, Márcia Carneiro, pelo apoio, convívio e amizade.

À Dr. Ana Paula Marte, com quem aprendi a ter espírito crítico no meio científico, pela ajuda na inclusão de pacientes e pela amizade.

Às amigas Cristina Cícero e Carolina Pereira, pela amizade e auxílio na pesquisa clínica.

À Sueli Stifone pela colaboração em todos os momentos e atenção nestes anos de convívio.

Aos amigos Dr Tarso Accorsi e Dr Karim Warde, pelo importante apoio e amizade em todos esses anos.

Aos meus irmãos Glaucia e Glauco Miname, pelo companheirismo e amizade.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de quadros, figuras, tabelas e anexos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Detecção da aterosclerose subclínica	6
1.2	Tomografia computadorizada de coronárias	7
1.2.1	Escore de cálcio	7
1.2.2	Angiotomografia de coronárias	9
1.3	Velocidade de onda de pulso (VOP)	14
1.4	Espessura íntima-média carotídea (EIMC).....	17
1.5	Justificativa.....	20
2	OBJETIVOS	22
3	MÉTODOS	24
3.1	População, critérios de inclusão e exclusão.....	25
3.2	Avaliação clínica	27
3.3	Avaliação laboratorial.....	29
3.4	Avaliação e análise da placa coronária pela angiotomografia.....	31
3.4.1	Quantificação das placas coronárias	32
3.5	Avaliação e análise da EIMC	34
3.6	Determinação da distensibilidade da aorta pela medida da velocidade de onda de pulso (VOP).....	35
3.7	Análise Estatística.....	36
3.8	Questões éticas	37
4	RESULTADOS.....	38
4.1	Comparação das características clínicas e laboratoriais do grupo HF e controles.....	39
4.2	Características da angiotomografia de coronárias.....	41

4.3	Parâmetros de rigidez arterial e EIMC analisados no grupo HF	44
4.4	Análise da associação dos achados da angiotomografia de coronárias com parâmetros clínicos, laboratoriais e de doença vascular subclínica carotídea e aórtica do grupo HF	44
4.4.1	Marcadores da presença de placa aterosclerótica a angiotomografia	44
4.4.2	Correlação do número de segmentos com placas com parâmetros clínicos e laboratoriais	47
4.4.3	Relação entre composição de placa coronária e idade.....	49
4.4.4	Determinantes da presença de estenose luminal coronária acima de 50%.....	50
4.5	Determinantes da presença de placa não calcificada.....	53
4.6	Determinantes da presença de placa mista	55
4.7	Determinantes da presença de placa calcificada.....	56
5	DISCUSSÃO	58
5.1	Comparação entre HF e controles	59
5.2	Determinantes da presença de placas	60
5.3	Determinantes de obstrução coronária	62
5.4	Composição de placa aterosclerótica avaliada pela angiotomografia.....	63
5.5	Relação de composição de placa aterosclerótica e obstrução avaliada pela angiotomografia com a EIMC	67
5.6	Relação de composição de placa e obstrução com rigidez arterial.....	68
6	LIMITAÇÕES	69
7	CONCLUSÕES	71
8	ANEXOS	73
9	REFERÊNCIAS.....	89

Lista de abreviaturas

ACC	artéria carótida comum
Apo A-I	apolipoproteína A-I
Apo B	apolipoproteína B
CAC	calcificação da artéria coronária
CD	artéria coronária direita
ClCr	clearance de creatinina
CT	colesterol total
CX	artéria circunflexa
DA	artéria descendente anterior
DAC	doença arterial coronária
DCV	doença cardiovascular
Delta D	variação de diâmetro
Delta P	variação de pressão
EBT	tomografia de emissão de elétrons
EIMC	espessura íntima média carotídea
ERF	escore de risco de Framingham em 10 anos
et al	e todos
FDB	defeito familiar da apolipoproteína B
HDL-c	HDL-colesterol
HF	Hipercolesterolemia familiar
HU	Unidades Hounsfield
LDL-c	LDL-colesterol

NCEP-ATPIII	III Painel de Tratamento do Adulto do Programa de Educação Nacional de Colesterol
Nº	número
PCRs	proteína C reativa altamente sensível
PCSK9	proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
ROC	receiver operating characteristic
TCE	tronco da coronária esquerda
TCMD	tomografia computadorizada com múltiplos detectores
US-MEDPED	USA Make Early Diagnosis to Prevent Early Death
VOP	Velocidade de onda de pulso

Lista de símbolos

<	menor que
>	maior que
=	igual
±	mais ou menos
μm	micrômetro
mmHg	milímetros de mercúrio
m/s	metros por segundo
ml/min	mililitros por minuto
n	amostra
p	nível descritivo de probabilidade do teste
r	coeficiente de correlação

Lista de quadros

Quadro 1:	Critérios do <i>U.S. MEDPED group</i> para diagnóstico de HF	26
Quadro 2:	Critérios de obesidade abdominal para síndrome metabólica	28
Quadro 3:	Fatores de risco para aterosclerose em portadores de HF	31

Lista de figuras

- Figura 1:** Segmentação da árvore coronária em 19 segmentos..... 32
- Figura 2:** Curva ROC do escore de Agatston para predição de estenose acima de 50% pela angiotomografia de coronária..... 51

Lista de tabelas

Tabela 1:	Características clínicas dos grupos HF e controles	39
Tabela 2:	Características laboratoriais dos grupos HF e controles	40
Tabela 3:	Demais dados laboratoriais do grupo HF	40
Tabela 4:	Características da angiotomografia nos grupos HF e controles: análise por paciente	41
Tabela 5:	Características da angiotomografia nos grupos HF e controles: análise por segmento e escore de cálcio (Agatston)	42
Tabela 6:	Número de segmentos com estenose acima de 50% de acordo com a localização no território da árvore coronariana no grupo HF e controles	43
Tabela 7:	Número total de segmentos com placas segundo localização por território na árvore coronária	43
Tabela 8:	EIMC e parâmetros de rigidez arterial carotídeo e aórtico do grupo HF	44
Tabela 9:	Comparação das características clínicas significativamente diferentes dos pacientes HF que apresentavam ou não placa à angiotomografia	46
Tabela 10:	Comparação das características laboratoriais significativamente diferentes dos pacientes HF que apresentavam ou não placa à angiotomografia	46
Tabela 11:	Comparação dos parâmetros de rigidez arterial, escore de cálcio (Agatston) e EIMC dos pacientes que apresentavam placa à angiotomografia em relação aos que não apresentavam	46
Tabela 12:	Correlação do número total de segmentos coronários com placas e parâmetros clínicos	48
Tabela 13:	Correlação do número total de segmentos coronários com placas e parâmetros laboratoriais	48

Tabela 14: Correlação do número total de segmentos coronários com placas com escore de cálcio (Agatston), parâmetros de rigidez arterial carotídea e aórtica e EIMC.....	49
Tabela 15: Número de segmentos de acordo com composição e distribuição em tercís de idade.....	49
Tabela 16: Valor de kappa (IC95%) entre valores de EIMC, VOP, CAC e PCRas que denotam gravidade com a presença de estenose coronária acima de 50% e a presença de placa aterosclerótica.....	52
Tabela 17: Características clínicas dos pacientes com ou sem placa não calcificada entre os portadores de placa aterosclerótica que apresentaram diferença significativa.....	54
Tabela 18: Parâmetros da angiotomografia entre pacientes com placa não calcificada e na ausência da mesma.....	54
Tabela 19: Parâmetros da angiotomografia entre pacientes com placa mista e na ausência da mesma.....	56
Tabela 20: Parâmetros da angiotomografia entre pacientes com e sem placa calcificada	57

Lista de anexos

ANEXO A: Teste de Bland-Altman para detecção de diferença entre medidas da artéria carótida direita e esquerda	74
ANEXO B: Tabelas completas com características clínicas e laboratoriais em pacientes que apresentavam ou não placas ateroscleróticas detectadas pela angiotomografia.....	75
ANEXO C: Tabelas completas com características clínicas, laboratoriais, parâmetros de rigidez arterial aórtica e carotídea, EIMC e escore de cálcio coronário dos pacientes que apresentavam ou não estenose luminal acima de 50%.....	77
ANEXO D: Tabelas completas com características clínicas, laboratoriais, parâmetros de rigidez arterial aórtica e carotídea, EIMC e escore de cálcio dos pacientes que apresentavam ou não placa não calcificada entre os portadores de placa aterosclerótica na angiotomografia de coronária	80
ANEXO E: Tabelas completas com características clínicas, laboratoriais, parâmetros de rigidez arterial aórtica e carotídea, EIMC e escore de cálcio dos pacientes que apresentavam ou não placa mista entre os portadores de placa aterosclerótica na angiotomografia de coronária..	83
ANEXO F: Tabelas completas com características clínicas, laboratoriais, parâmetros de rigidez arterial aórtica e carotídea, EIMC e escore de cálcio dos pacientes que apresentavam ou não placa calcificada entre os portadores de placa aterosclerótica na angiotomografia de coronária	86

Resumo

Miname MH. *Avaliação da aterosclerose subclínica coronariana e carotídea em portadores de hipercolesterolemia familiar: Análise pela angiotomografia coronária, rigidez arterial e espessura íntima-média carotídea* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 108p.

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença autossômica dominante caracterizada por níveis elevados de LDL-c e doença arterial coronária (DAC) precoce. Existem evidências de maior prevalência de aterosclerose subclínica nesta população avaliada pelo escore de cálcio (CAC) e pela espessura íntima-média carotídea (EIMC). O objetivo do nosso estudo foi avaliar aterosclerose subclínica por meio da angiotomografia de coronárias em portadores de HF sem aterosclerose manifesta, correlacionando os achados com parâmetros clínicos, laboratoriais, rigidez aórtica e carotídea e com a EIMC. Incluímos 102 HFs, (45±13 anos, 36% homens, LDL-c 280±54mg/dL) e 35 controles (46±12 anos, 40% homens, LDL-c 103±18mg/dL). O grupo HF apresentava maior carga de placa aterosclerótica representado por: maior número de pacientes com placa (48% versus 14%, p=0,0005), maior número de pacientes com estenose luminal acima de 50% (19% versus 3%, p=0,015), maior número total de segmentos com placas (2,0±2,8 versus 0,4±1,3, p=0,0016), maior número de segmentos com placas calcificadas (0,8±1,54 versus 0,11±0,67, p= 0,0044) e maior escore de cálcio pelo método de Agatston (55±129, mediana:0 versus 38±140, mediana:0; p=0,0028). Houve correlação positiva no grupo HF do número total de segmentos com placa com: idade (r=0,41, p<0,0001), escore de risco de Framingham (r=0,25, p=0,012), colesterol total (r=0,36, p<0,0002), LDL-c (r=0,27, p=0,005), HDL-c (r=0,24, p=0,017), apolipoproteína B (r=0,3, p=0,0032) e escore de cálcio (r=0,93, p<0,0001). Além disso, houve correlação negativa com: variação sístico-diastólica carotídea (r=-0,23, p=0,028) e percentual de distensão carotídeo (r=-0,24, p=0,014). A análise multivariada de determinantes da presença de placa aterosclerótica, revelou que idade (OR=1,105, IC95%: 1,049-1,164, p<0,001) e colesterol total (OR=1,013, IC95%:1,001-1,025) foram as variáveis associadas com a presença da mesma. A única variável associada com presença de obstrução luminal acima de 50% foi o escore de cálcio coronário (OR=1,004; IC95%:1,001-1,008; p=0,014). Em relação a determinantes da composição de placa, na análise multivariada a presença de placa não calcificada esteve associada com o sexo masculino (OR:15,45; IC95%: 1,72-138,23, p=0,014), a placa mista com antecedente familiar de DAC precoce (OR=4,90; IC95%:1,32-18,21, p=0,018) e placa calcificada a menor chance com o sexo masculino (OR=0,21; IC95%: 0,05-0,84, p=0,027). Conclusões: Os pacientes portadores de HF apresentam maior carga de placa avaliada pela angiotomografia em comparação aos controles; idade e colesterol total associaram-se a presença de placas no grupo HF; o escore de cálcio associou-se a presença de estenose luminal acima de 50%.

Descritores: 1.Hipercolesterolemia familiar 2.Aterosclerose 3.Doença da artéria coronariana 4.Doenças das artérias carótidas 5.Angiotomografia coronária 6.Arterias/fisiopatologia

Summary

Miname MH. *Assessment of coronary and carotid subclinical atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: analysis by computed tomography coronary angiography, arterial stiffness and carotid intima-media thickness* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2010. 108p.

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant disease characterized by high LDL-c levels and premature coronary artery disease (CAD) onset. There is evidence of greater prevalence of subclinical atherosclerosis in this population evaluated by coronary calcium score (CCS) and carotid intima-media thickness (IMT). The aim of our study was to assess subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography (CTCA) in patients with FH without manifest atherosclerosis and correlate the findings with clinical and laboratory parameters, aortic and carotid stiffness and IMT. We included 102 FHs (45 ± 13 years, 36% men, LDL-c 280 ± 54 mg/dL) and 35 controls (46 ± 12 years, 40% men, LDL-c 103 ± 18 mg/dL). The FH group had a greater atherosclerosis plaque burden represented by: higher number of patients with coronary plaque (48% versus 14%, $p = 0.0005$) and with luminal stenosis greater than 50% (19% versus 3% $p = 0.015$), higher total number of segments with plaques (2.0 ± 2.8 versus 0.4 ± 1.3 , $p = 0.0016$), higher number of segments with calcified plaques (0.8 ± 1.54 versus 0.11 ± 0.67 , $p = 0.0044$) and higher CCS by the Agatston method (55 ± 129 , median: 0 vs. 38 ± 140 , median = 0, $p = 0.0028$). There were positive correlations of total number of segments with plaque in FH group with the following variables: age ($r=0.41$, $p<0.0001$), Framingham risk score ($r =0.25$, $p=0.012$), total cholesterol ($r=0.36$, $p<0.0002$), LDL-c ($r=0.27$, $p=0.005$), HDL-c ($r=0.24$, $p=0.017$), apolipoprotein B ($r=0.3$, $p=0.0032$) and CCS ($r=0.93$, $p<0.0001$). In addition there was a negative correlation with: carotid systo-diastolic variation ($r=- 0.23$, $p=0.028$) and percentage of carotid distension ($r=- 0.24$, $p=0.014$). After multivariate analysis, the determinants of plaque presence were age (OR=1.105, 95% CI=1.049-1.164, $p<0.001$) and total cholesterol (OR=1.013, 95% CI:1.001-1.025). The only variable associated with presence of luminal stenosis greater than 50% was CCS (OR = 1.004, 95% CI: 1.001-1.008, $p=0.014$). After multivariate analysis, the presence of non-calcified plaque was associated with male gender (OR: 15.45, 95% CI 1.72-138.23, $p=0.014$), mixed plaque with family history of early CAD (OR = 4.90, 95%:1.32-18.21, $p=0.018$) and calcified plaque negatively with males (OR = 0.21, 95% CI: 0.05-0.84, $p = 0.027$). Conclusions: FH subjects have higher plaque burden assessed by CTCA compared to controls; age and total cholesterol were associated with the presence of coronary plaque in the FH subjects; CCS was associated with luminal stenosis greater than 50%.

Descriptors: 1.Familial hypercholesterolemia 2.Atherosclerosis 3.Coronary artery disease 4.Carotid artery disease 5.Coronary angiotomography 6.Arteries/ Physiopathology

1 INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia atualmente é reconhecida como um dos principais fatores de risco para doença cardiovascular¹, sendo que a LDL representa elemento fundamental na aterogênese². O modelo de hipercolesterolemia avançada em seres humanos pode ser traduzido na doença hipercolesterolemia familiar (HF). No final do século XIX foi feita uma das primeiras descrições da HF³: uma criança que desde os 3 anos de idade apresentava diversos xantomas pelo corpo e que morreu subitamente aos 11 anos; sua necropsia revelou extensos depósitos de lesões xantomatosas na aorta e grandes artérias, incluindo as coronárias³.

Dentro da síndrome das hipercolesterolemias familiares autossômicas dominantes podemos destacar 3 principais etiologias⁴: a clássica HF por defeitos no receptor da LDL, o defeito familiar da apolipoproteína B e a HF3 por defeitos na proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)⁴. O fenótipo e história natural dos 3 defeitos são muito similares sendo que do ponto de vista clínico os pacientes podem ser agrupados dentro do diagnóstico da HF⁴. Classicamente a HF foi descrita como doença de herança autossômica dominante⁵, caracterizada por elevação do colesterol total e do LDL-colesterol (LDL-c), causada por mutações no gene que codifica o receptor da LDL. Trata-se da primeira doença genética do metabolismo lipídico a ser caracterizada clinicamente e molecularmente³. Datam do final da década de 70 os primeiros estudos de Michael S. Brown e Joseph L. Goldstein⁶, cujo ápice se traduziu na descoberta do receptor da LDL e da patogênese da HF e o consequente ganho do Prêmio Nobel⁷ de 1985, por sua contribuição na elucidação do

intrincado mecanismo do metabolismo lipídico. As primeiras descrições de herdabilidade da HF foram feitas por Khachadurian⁸ em 1964 em famílias de HF libanesas. Khachadurian demonstrou que indivíduos de famílias afetadas poderiam apresentar 3 tipos de perfil lipídico⁸: colesterol aumentado em 4 vezes o normal; colesterol aumentado em 2 vezes o normal ou colesterol normal. Deste achado surgiram evidências da forma homozigótica e heterozigótica da doença. Estima-se que a frequência de heterozigotos seja de 1:500 na maioria dos países e de que existam 10.000.000 de pessoas portadoras de HF no mundo⁹.

A forma homozigótica é mais rara (1:1.000.000) sendo caracterizada por forma mais agressiva da doença e apresenta acometimento dos 2 alelos do gene que codifica o receptor da LDL⁵. As concentrações do LDL-c são extremamente elevadas, independente de estilo de vida⁵. Os portadores de HF homozigótica desenvolvem xantomas planares cutâneos e aterosclerose coronária na adolescência. Interessante notar que a aterosclerose nestes indivíduos começa na raiz da aorta^{10,11}, acomete com frequência a valva aórtica e óstio de coronárias. Os homozigotos podem ser classificados em 2 grupos baseados na atividade do receptor da LDL em meio de cultura de fibroblastos⁵: receptor-negativo (menos de 2% de atividade) e receptor-defeituoso (atividade 2-25%)⁵. As concentrações plasmáticas de LDL-c são inversamente proporcionais ao grau de atividade do receptor da LDL. Os pacientes com mutações “receptor-negativo” apresentam prognóstico pior do que os portadores de mutações “receptor-defeituoso”⁵.

A associação entre HF heterozigótica e doença arterial coronária (DAC) está bem estabelecida^{12,13}. Existe um risco cumulativo na ausência de terapia hipolipemiante de doença coronária fatal e não fatal na proporção de 50% em

homens de 50 anos e de 30% em mulheres de 60 anos^{14,15}. No estudo do *Simon Broome Register Group*¹⁶, realizado no período de 1980 até 1995, houve um aumento do risco relativo de morte por doença coronária de 50 vezes para homens (intervalo de confiança 95% - IC95: 17-105) e de 125 vezes para mulheres (IC95: 15-140) na faixa etária 20-39 anos¹⁶.

É importante enfatizar que mesmo com o advento das estatinas para diminuição do LDL-c, as taxas de eventos cardiovasculares em homens e mulheres portadores de HF sem manifestação prévia de doença coronária nas faixas etárias dos 15 aos 66 anos de idade são respectivamente 3% e 1,6% ao ano¹⁷. No mesmo estudo, portadores de DAC estabelecida apresentaram taxas anuais médias de eventos cardiovasculares de 15% para os homens e 14% para as mulheres¹⁷. As taxas anuais de mortalidade para portadores de DAC foram respectivamente 1,6% para homens e 0,5% para mulheres¹⁷, valores considerados muito altos segundo as Diretrizes de Prevenção de Aterosclerose da Sociedade Européia de Cardiologia de 2007¹⁸. Apesar disso, o tratamento com estatinas em HF apresenta claros benefícios, como demonstra a coorte de HF estudada por Versmissen et al¹⁹, em que o grupo tratado com estatina apresentou uma redução de 76% do risco de doença coronária, comparado ao grupo sem estatina (“hazard ratio” 0,24, p<0,001). Contudo, é importante frisar que a despeito dos níveis elevados de colesterol e elevado risco relativo de DAC, **o comportamento clínico da aterosclerose nos pacientes com HF é variável**, sendo que muitos indivíduos desenvolvem eventos clínicos tardiamente em sua vida²⁰. Este fato foi bem demonstrado na coorte de 526 HFs do *Simon Broome Register Group*²⁰, com 2.234 pessoas-ano de seguimento, onde foi observada maior taxa ajustada de mortalidade por DAC na faixa etária de

20-29 anos em comparação a faixas etárias mais velhas, ou seja, alguns HFs apresentam evento coronário muito precocemente e outros desenvolvem muito tardiamente ou mesmo não irão morrer de doença cardiovascular. Dessa forma, a estratificação de risco nesta população é muito importante dada sua implicância em custo-benefício no manejo e tratamento destes pacientes⁹. Os escores de risco clínicos amplamente utilizados para estratificação, tais como o escore de Framingham²¹, PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study)²², Reynolds^{23,24}, entre outros, não foram elaborados para pacientes portadores de HF. A IV Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose²⁵ recomenda o escore de Framingham para estratificação de risco e dessa forma, guiar metas terapêuticas. O escore de Framingham na HF frequentemente subestima o risco. Por exemplo, suponhamos um homem de 50 anos, portador de HF, colesterol total de 390 mg/dL, LDL-C de 310mg/dL, triglicérides 150mg/dL, HDL-C de 50mg/dL, PA: 110x70 mmHg, sem anti-hipertensivos, não tabagista, apresenta um risco calculado em 10 anos de 8%, ou seja, baixo risco²¹. Sabemos que este paciente submetido de longa data a este nível de colesterol, não pode ser abordado como de baixo risco cardiovascular.

Um dos aspectos de grande importância nos pacientes com HF, como mostrado em alguns estudos de caso-controle^{26,27}, inclusive no Brasil^{28,29}, é uma maior prevalência de aterosclerose subclínica tanto carotídea como coronária, quando comparados a indivíduos normolipidêmicos. Estudos prospectivos demonstraram em populações sem HF, que a aterosclerose subclínica, tanto carotídea como coronária, é um marcador independente de eventos clínicos³⁰⁻³². Alguns autores inclusive preconizam que a pesquisa de aterosclerose subclínica deve

fazer parte da estratificação de risco de paciente assintomáticos, e dessa forma, guiar metas terapêuticas a serem atingidas³³.

Civeira et al⁹ em diretriz de manuseio da HF, assumiram que a presença de aterosclerose subclínica é um marcador de risco elevado de evento coronário e recomendam que a sua detecção seja feita de forma ativa considerando-se a alta prevalência de achados nesses indivíduos. Contudo, a importância dessa informação para a estratificação de risco e possíveis benefícios secundários a um tratamento mais agressivo, baseado na identificação da aterosclerose subclínica em portadores de HF ainda necessita ser comprovado⁹.

1.1 Detecção da aterosclerose subclínica

Aterosclerose é uma doença inflamatória da parede da artéria^{34,35}. O processo de aterogênese pode começar desde idades precoces e sua velocidade de progressão varia de indivíduo para indivíduo, a depender principalmente de seus fatores de risco³⁵. A placa de ateroma pode evoluir de duas formas distintas: permanecer estável, com lenta progressão ou romper-se subitamente e dar origem a síndrome isquêmica aguda³⁶. A primeira forma pode ser totalmente assintomática, configurando a aterosclerose subclínica³⁵. No estágio precoce da aterosclerose, não ocorrem alterações da luz do vaso porque a parede da artéria se expande para compensar a formação da placa, processo conhecido como efeito Glagov³⁷. A pesquisa de aterosclerose subclínica pode ser feita por métodos de imagem, tais como: tomografia computadorizada de coronárias, avaliação da espessura íntima-

média carotídea, avaliação de placas ateroscleróticas pela ressonância nuclear magnética, entre outros³⁸. Atualmente a IV Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose²⁵ recomenda que a procura de aterosclerose subclínica pelo escore de cálcio ou pela avaliação da espessura íntima média carotídea (EIMC) seja feita em pacientes de risco intermediário, sob a condição de agravante de risco e podendo elevar o paciente a uma categoria de risco superior.

1.2 Tomografia computadorizada de coronárias

1.2.1 Escore de cálcio

A calcificação da artéria coronária (CAC) é um indicador de presença de aterosclerose, como já demonstrado em estudo anátomo-patológico prévio³⁹. A sua presença e intensidade estão relacionadas com a carga total de placas ateroscleróticas⁴⁰. A CAC pode ser detectada não somente pela tomografia de emissão de elétrons (EBT), mas também pela tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD). Existe boa concordância entre o escore de cálcio avaliado por estas duas metodologias⁴¹. A presença e a gravidade da CAC são quantificadas pelo escore desenvolvido por Agatston et al, ou pelo escore de volume ou pela massa de cálcio coronário⁴².

Diversos estudos demonstraram a correlação entre CAC e eventos coronários em pacientes sem eventos cardiovasculares prévios. Raggi et al⁴³, em seguimento de 632 pacientes assintomáticos por período de 32 ± 7 meses, relataram ocorrência de

19 eventos relacionados a DAC e 8 mortes, sendo que destes eventos 70% ocorreram em pacientes com CAC no último quartil (> 400 Agatston). A ausência de CAC estava associada a uma taxa de eventos de 0,11% por ano quando comparada com 4,8% por ano com um escore > 400 . Kondos et al³¹ em 2003, haviam demonstrado em seguimento de 37 ± 12 meses, com 8.855 pacientes, que a CAC foi marcadora de eventos cardíacos e sua presença fornecia informação adicional a idade e outros fatores de risco, em pacientes previamente assintomáticos. Existem evidências de que a CAC poderia agregar valor aos fatores de risco tradicionais e mesmo ao escore de Framingham na estratificação de risco dos pacientes de prevenção primária. Arad et al⁴⁴ avaliaram o escore de cálcio em 4.613 pacientes assintomáticos entre 50 e 70 anos, e seguiram essa população por 4,3 anos. Neste período, ocorreram 119 eventos cardiovasculares. Os autores demonstraram que a CAC foi preditor de risco independente dos fatores de risco tradicionais e foi melhor que o escore de Framingham na predição de eventos (área sob a curva ROC-“receiver operating characteristic” de 0,79 versus 0,69, $p=0,0006$). Uma meta-análise publicada em 2004 por Pletcher et al⁴⁵, demonstra um relação linear entre valor de CAC e evento coronário. O consenso sobre CAC da American Heart Association⁴⁶ de 2007, coloca que a CAC pode ser utilizada em pacientes de risco médio (risco em 10 anos de 10-20%) como forma de aprimorar sua estratificação de risco.

A avaliação de CAC na população de HF no Brasil já havia sido estudada por Santos et al²⁸ em mulheres e por Martinez et al²⁹ em homens e mulheres, ambos os estudos demonstrando maior prevalência de CAC em portadores de HF em relação a controles normolipidêmicos.

1.2.2 Angiotomografia de coronárias

A quantificação da calcificação coronária e a angiografia não invasiva das artérias coronárias podem ser realizadas por meio da EBT^{47,48} e da tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD)⁴⁹⁻⁵¹. Porém a EBT apresenta algumas limitações, tais como: reprodutibilidade limitada da quantificação da calcificação coronária e resolução espacial limitada das artérias coronárias⁵². O advento da TCMD procura suprir algumas das limitações da EBT. Em 1998 a TCMD foi introduzida na prática clínica, possibilitando a aquisição simultânea de 4, 8, 16 e 64 cortes⁵³, atualmente de 320 detectores⁵⁴. A detecção simultânea de múltiplos cortes permite a cobertura de todo volume cardíaco em uma única inspiração, e além disso, apresenta melhor resolução espacial e temporal comparada com a tomografia de corte único⁵⁵. A TCMD permite escolher a melhor fase durante o qual a interferência do movimento é menor para adquirir a imagem de determinado segmento coronário⁵⁶. Esta técnica permite a reconstrução em duas ou três dimensões de todos os segmentos coronários a partir de uma única aquisição de imagens.

Com a finalidade de avaliar a capacidade de detectar lesões coronárias estenóticas, surgiram estudos comparando a angiografia coronária convencional com os resultados obtidos pela angiografia não invasiva por meio da TCMD^{50,51,57}. Nieman et al⁵⁰ realizaram um estudo utilizando TCMD de 16 detectores incluindo 59 pacientes com indicação de angiografia coronária convencional por suspeita de doença arterial coronária. Os autores chegaram aos seguintes resultados para detecção de lesões com estenose $\geq 50\%$: sensibilidade de 95%, especificidade de 86%, valor preditivo positivo de 80% e valor preditivo negativo de 97%. Mollet et al⁵¹

também utilizando TCMD de 16 detectores incluindo 128 pacientes com angina pectoris estável, chegaram a resultados semelhantes para lesões $\geq 50\%$: sensibilidade de 92%, especificidade de 95%, valor preditivo positivo de 79% e valor preditivo negativo de 98%. Em ambos os estudos a presença de calcificação nas placas de aterosclerose dificultou a interpretação da obstrução coronária, levando a perda de lesões significativas que foram detectadas somente pela angiografia convencional^{50,51}. Outro estudo⁵⁷ levando em consideração essa dificuldade do método, realizou escore de cálcio além da angiografia não invasiva pela TCMD de 16 detectores, sendo realizada posteriormente análise considerando todos os pacientes e a seguir incluindo pacientes somente com escore <1.000 segundo o método de Agatston. Os resultados no total de pacientes foram: sensibilidade de 72%, especificidade de 97%, valor preditivo positivo de 72% e valor preditivo negativo de 97%⁵⁷. Por outro lado, considerando-se apenas os pacientes com escore de cálcio <1.000 os resultados foram os seguintes: sensibilidade de 98%, especificidade de 98%, valor preditivo positivo de 80% e valor preditivo negativo de 99,8%; os autores concluíram no final do estudo que a angiografia não invasiva realizada com a TCMD de 16 detectores em pacientes com pequena a moderada calcificação coronária apresenta alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de obstrução coronária grave⁵⁷.

Mais recentemente surgiram estudos com tomógrafos de 64 detectores⁵⁸⁻⁶⁰. Estudo de Raff et al⁶¹, com 70 pacientes comparou a detecção de obstrução pela TCMD-64 com a cineangiocoronariografia invasiva. Foram realizadas análises por segmento, por artéria e por paciente. Os valores de especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo para detecção de obstrução significativa foram:

por segmento (n=935), 86%, 95%, 66%, 98%, respectivamente; por artéria (n=279), 91%, 92%, 80% e 97% respectivamente; por paciente (n=70), 95%, 90%, 93% e 93%, respectivamente⁶¹. O estudo de Meijboom et al⁶² incluiu 360 pacientes sintomáticos com suspeita de DAC. Os autores avaliaram a acurácia da TCMD de 64 detectores e chegaram aos seguintes valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e positivo para detecção de estenose acima de 50% comparando com a angiografia invasiva, em análise por paciente: 99%, 64%, 97% e 86%⁶². Resultados semelhantes foram encontrados por Budoff et al⁶³ no estudo ACCURACY para detecção de estenose luminal acima de 50%. Neste estudo foram incluídos 230 indivíduos com dor torácica referenciados para realização de angiografia coronária invasiva, foi utilizado a TCMD de 64 detectores, sendo obtidos os seguintes valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e positivo, em análise por paciente: 95%, 83%, 99% e 64%⁶³. Metanálise de Hamon et al⁶⁴ com 27 estudos e análise de 22.798 segmentos com TCMD de 16 a 64 detectores, demonstrou na análise por paciente uma sensibilidade de 96%, porém especificidade de apenas 74%, em uma população com alta prevalência de doença coronária. Recentemente foi publicado o estudo CORE 64⁶⁵, cujo objetivo foi determinar a acurácia da TCMD de 64 detectores em avaliar obstrução coronária e sua capacidade de prever revascularização miocárdica. Trata-se de estudo multicêntrico, prospectivo⁶⁵. Foram incluídos 291 pacientes com indicação de cineangiocoronariografia por suspeita de doença coronária⁶⁵, e excluídos aqueles com escore de cálcio acima de 600 Agatston. Na análise por paciente para detecção de lesões com estenose acima de 50%, foram encontrados sensibilidade de 85%, especificidade de 90%, valor preditivo positivo de 91% e valor preditivo negativo de 83%⁶⁵. A análise da

curva ROC para avaliar capacidade de prever necessidade de revascularização, mostrou área sob a curva semelhante para TCMD (0,84, IC95% 0,79 a 0,88) e para coronariografia convencional (0,82, IC 95% 0,77 a 0,86)⁶⁵. Atualmente começou a ser utilizado em nosso meio o tomógrafo com 320 detectores, cuja vantagem principal reside no menor uso de contraste e radiação⁵⁴.

A angiografia coronária pela TCMD também pode trazer informações sobre composição de placa a depender da densidade radiológica da mesma. Schroeder et al⁶⁶ realizaram um estudo para testar a acurácia diagnóstica da TCMD de 16 detectores em determinar a composição de placas ateroscleróticas de artérias poplíteas analisadas em membros inferiores amputados por doença aterosclerótica. A densidade das placas aferida pela TCMD foi comparada com o estudo histológico. A densidade das placas foi significativamente diferente ($p < 0,0001$) entre as lesões ricas em lipídio, fibróticas e calcificadas. A sensibilidade, especificidade, e os valores preditivo positivo e negativo da TCMD em classificar placas foi o seguinte: placas ricas em lipídio, 92%, 84%, 67% e 97%; placas fibróticas, 78%, 73%, 61% e 86%; placas calcificadas 100%, 98%, 86% e 100%; e trombo, 7%, 95%, 33% e 73%, respectivamente⁶⁶. Os mesmos autores realizaram outro estudo semelhante⁶⁷, porém avaliando 12 corações humanos de indivíduos submetidos a autópsia, utilizando TCMD de 4 detectores. Os valores de densidade dos 3 grupos de placa (ricas em lipídio, intermediária e calcificadas) foram estatisticamente diferentes ($p < 0,0001$)⁶⁷. As placas ricas em lipídio apresentaram uma densidade média de 42 ± 22 unidades Hounsfield (HU), placas intermediárias apresentaram 70 ± 21 HU e placas calcificadas apresentaram densidade média de 715 ± 328 HU⁶⁷. Também foram realizados estudos comparando os achados da TCMD com o ultra-som intravascular,

em relação a caracterização de placas coronárias. Estudo de Leber et al⁶⁸ analisou 36 vasos de 19 pacientes com a TCMD de 64 detectores, comparando-a com o ultra-som intravascular. Cada vaso foi dividido em sessões de 3 mm. Neste estudo, a TCMD permitiu uma correta detecção de placa não calcificada em 54 de 65 (83%) sessões, 50 de 53 (94%) sessões contendo placas mistas e 41 de 43 sessões (95%) contendo placas calcificadas⁶⁸. Outro estudo⁶⁹ também comparando a TCMD com o ultra-som intravascular encontrou os seguintes valores de densidade das placas de aterosclerose: placas de baixa densidade apresentavam 14 ± 26 HU, placas intermediárias 91 ± 21 HU e placas calcificadas 419 ± 194 HU⁶⁹.

A capacidade da TCMD em diferenciar placas com composições diferentes pode tornar esse método capaz de auxiliar na detecção de tipos de placa associados a eventos cardiovasculares⁷⁰⁻⁷². Um exemplo desta análise foi feito em trabalho de Pundziute et al⁷³, onde em seguimento médio de 16 meses de 100 pacientes com doença coronária conhecida ou suspeita submetidos a TCMD, a presença de placas mistas foi uma das variáveis associadas a evento cardiovascular. De fato, a informação de composição de placa fornecida pela TCMD pode agregar valor na estratificação de risco dos pacientes, partindo do conhecimento prévio de que placas pouco obstrutivas, por serem mais frequentes que as obstrutivas, são as que mais estão relacionadas a evento isquêmico agudo⁷⁴⁻⁷⁶. Daí também parte o conceito de “placa vulnerável”. Este termo foi originalmente utilizado por Little⁷⁷ ao relatar que a placa culpada por um infarto ou angina instável não necessariamente deveria provocar obstrução da luz coronária antes de provocar o evento. Uma placa aterosclerótica apresentaria 2 características importantes: primeiro, pode ser obstrutiva; segundo, pode ser “vulnerável” a medida em que pode ser trombogênica

se exposta a um estímulo desencadeante⁷⁷. Uma lesão não necessitaria ser obstrutiva para ser trombogênica e também nem todas as lesões obstrutivas seriam trombogênicas. A revascularização miocárdica cirúrgica e a angioplastia percutânea tratam apenas as lesões obstrutivas, portanto não necessariamente estariam prevenindo um infarto agudo do miocárdio, e desse modo, o tratamento da doença arterial deveria ser feito visando todo o território vascular.

Estudos prévios sugerem que a placa não calcificada⁷⁸ e a placa de composição mista⁷³ (com componente calcificado e não calcificado) seriam as placas com maior risco de gerar uma síndrome isquêmica aguda. A identificação de pacientes com HF que apresentem esses tipos de placa aterosclerótica na angiotomografia poderia auxiliar em sua estratificação de risco de forma mais acurada.

1.3 Velocidade de onda de pulso (VOP)

O aumento da rigidez arterial está intimamente relacionado ao processo de envelhecimento⁷⁹ e pode ocorrer em maior grau como consequência de algumas doenças, como diabetes mellitus⁸⁰, aterosclerose⁸¹ e insuficiência renal crônica⁸². O seu desenvolvimento está relacionado a interações e alterações de elementos celulares e estruturais da parede do vaso^{83,84}. Estas alterações vasculares são influenciadas por forças hemodinâmicas, assim como fatores extrínsecos, como hormônios, sal e regulação da glicose. A estabilidade e complacência da parede vascular são dependentes do balanço de duas proteínas principais: colágeno e elastina⁸⁴. Um desbalanço levando ao aumento na produção de colágeno contribui

para rigidez do vaso, em particular ocorrendo em grandes artérias (artérias elásticas). Isso pode ser estimulado, por exemplo, por hipertensão ou por processo inflamatório. A hipertensão sistólica e a elevação na pressão de pulso (pressão sistólica menos pressão diastólica) são as 2 manifestações clínicas da rigidez arterial⁸⁵.

Alguns conceitos a respeito da medida da rigidez arterial serão expostos a seguir: complacência é a mudança absoluta no diâmetro (ou área) do vaso para uma dada pressão (Delta D / Delta P); distensibilidade é a mudança relativa no diâmetro (ou área) de um vaso para uma dada pressão (delta D /delta P x D); velocidade de onda de pulso (VOP) é a velocidade com que uma onda de pulso se propaga por uma distância da artéria (distância / delta t)⁸³. Existem métodos invasivos e não invasivos de aferição da elasticidade da artéria in vivo⁸³. Os métodos não invasivos podem ser divididos em 3 grupos: medida da VOP; avaliação da distensibilidade; e estudo do formato de onda de pulso arterial.

A rigidez arterial pela VOP carotídeo-femural expressa as propriedades elásticas da aorta e vasos centrais. No estudo de Laurent et al⁸⁶ envolvendo uma coorte constituída de 1.980 pacientes hipertensos essenciais, a VOP carotídeo-femural, mostrou-se um preditor independente de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Em um seguimento médio de 9,3 anos, um aumento da VOP de 5 m/s apresentou um risco relativo de 2,14 (IC95%, 1,71 a 2,67) e de 2,35 (IC95%, 1,76 a 3,14) (p< 0,0001) para mortalidade por todas as causas e para a mortalidade cardiovascular, respectivamente⁸⁶. O mesmo grupo⁸⁷ publicou em 2.003, outro estudo longitudinal com 1.715 hipertensos essenciais, com seguimento médio de 7,9 anos, com o propósito de avaliar a VOP carotídeo-femural sobre a predição de acidente vascular cerebral (AVC). Encontraram um risco relativo de 1,39 (IC95%

1,08 a 1,72, $p=0,02$) para cada aumento de 4m/s no risco de morte por AVC, corrigido para outros fatores de risco cardiovasculares⁸⁷. A VOP também foi estudada em pacientes portadores de insuficiência renal. Estudo de Lemos et al⁸⁸ demonstrou que em pacientes pré-dialíticos, maiores valores de VOP estão correlacionados com maior calcificação coronária e com espessura íntima média carotídea mais espessada. O estudo de Rotterdam⁸⁹ analisou o papel da rigidez arterial sobre o risco cardiovascular, avaliando a VOP e a distensibilidade carotídea em 2.835 indivíduos. Comparado com o grupo de referência o risco relativo de evento coronário foi de, respectivamente para segundo e terceiro tercís: 1,72 (IC95% 0,91-3,24) e de 2,45 (IC95% 1,29-4,66), ajustado para idade, sexo, pressão arterial média e frequência cardíaca⁸⁹. O risco correspondente para AVC foi de 1,22 (0,55-2,70) e 2,28 (1,05-4,96)⁸⁹. Não houve correlação da distensibilidade carotídea com eventos cardiovasculares⁸⁹.

A VOP representa um método interessante para estratificação de risco cardiovascular por se tratar de método com baixo custo e risco ao paciente, porém existem poucos estudos avaliando esse método em portadores de HF. Existem evidências de que pacientes com hipercolesterolemia, sem manifestação de aterosclerose, apresentam menor rigidez arterial. Estudo de Lehmann et al⁹⁰, demonstra maior complacência da aorta em jovens portadores de HF. Contudo, Aggoun et al⁹¹ estudaram as propriedades elásticas da artéria carótida comum com ultra-som de crianças portadoras de HF e controles normais, e encontraram maior rigidez arterial nos portadores de HF. Em nosso meio Martinez et al²⁹, também encontraram maior rigidez arterial em adultos portadores de HF, representada por maior valor de VOP carotídeo-femural em relação aos controles.

1.4 Espessura íntima-média carotídea (EIMC)

A medida da espessura íntima média é definida como a distância entre a interface lumen-íntima e a interface média-adventícia. Os primeiros trabalhos que utilizaram o ultra-som modo-bidimensional com a medida da EIMC da parede arterial foram realizados com cortes anátomo patológicos de aorta⁹² e utilizados para quantificar a aterosclerose em 1986. Estes estudos mostraram forte relação do ultra-som com a microscopia. Logo, a análise da EIMC carotídea tornou-se a escolhida como medida indicativa da aterosclerose, associada à doença cardiovascular e arterial coronariana^{30, 93, 94}.

Atualmente a EIMC pode ser aferida por aparelhos de ultra-som de alta resolução⁹⁵. A EIMC está associada a fatores de risco cardiovasculares, prevalência de doença cardiovascular, incidência de doença cardiovascular e grau de aterosclerose em diferentes sítios arteriais. A progressão da EIMC pode ser revertida ou atenuada com intervenção em fatores de risco, em associação com redução de eventos cardiovasculares⁹⁴. Estes achados colocam a EIMC como potencial marcador substituto de aterosclerose.

O estudo ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities)³⁰ acompanhou 12.841 pacientes sem eventos cardiovasculares prévios acompanhados por 5,2 anos. Foi realizada avaliação clínica e laboratorial dos pacientes, além da aferição da EIMC (na bifurcação, na carótida comum e interna, bilateralmente)³⁰. O estudo avaliou a relação de eventos coronários (infarto do miocárdio, morte coronária) com a EIMC. Os autores encontraram uma taxa de eventos comparando EIMC abaixo e acima de 1 mm de 5,07 (IC95% 3,08-8,36) para mulheres e de 1,85 (IC95% 1,28-2,69) para homens³⁰.

Os mesmos autores fizeram uma segunda publicação em 2000 com dados da população desse mesmo estudo para avaliação do risco de AVC⁹⁶. Encontraram aumento do risco de AVC em pacientes com maior espessura da EIMC⁹⁶.

O estudo Cardiovascular Health Study (CHS)⁹⁷ acompanhou 4.476 pacientes sem doença cardiovascular prévia, acima de 65 anos, durante tempo médio de seguimento de 6,2 anos. A EIMC foi aferida na parede proximal e distal das artérias carótida comum e carótida interna bilateralmente. O risco relativo de AVC ou infarto do miocárdio (IM) aumentava conforme maior progressão da EIMC ($p < 0,001$)⁹⁷. O risco relativo de IM ou AVC comparando o quintil mais espesso com o menos espesso (ajustado para sexo e idade) foi de 3,87 (IC 95% 2,72 a 5,51)⁹⁷.

O estudo Rotterdam⁹⁸ incluiu uma coorte de 6.389 homens e mulheres acima de 55 anos, sem evento cardiovascular prévio. O objetivo do estudo foi avaliar 4 formas distintas de avaliação de aterosclerose: EIMC, placas na carótida, aterosclerose na aorta abdominal avaliado por radiografia de abdômen e índice tornozelo-braquial (ITB)⁹⁸. A EIMC foi aferida na parede proximal e distal da artéria carótida comum bilateralmente, avaliado a média e máximos valores aferidos. Os 4 exames foram bons preditores de IM. Os riscos relativos para IM foram de 1,83 (1,27 a 2,62) para placa na carótida, 1,95 (1,19 a 3,19) para EIMC, 1,94 (1,30 a 2,90) para aterosclerose na aorta abdominal e 1,59 (1,05 a 2,39) para ITB⁹⁸.

Além de estar associado a um risco relativo maior de eventos cardiovasculares, um marcador de risco também deve ter sua capacidade testada em relação a seu poder de agregar valor sobre a discriminação de risco e de reclassificar o risco de evento cardiovascular, comparado a escores de risco pré-existent⁹⁹. Neste sentido, a EIMC também foi testada no estudo ARIC¹⁰⁰, o qual incluiu na

análise 13.145 pacientes, com tempo médio de seguimento de 15,1 anos e que apresentaram 1.812 eventos cardiovasculares. Os autores demonstraram que a EIMC, principalmente no modelo contemplando a presença de placa, melhorou o poder de discriminação de risco sobre os fatores de risco convencionais (incremento da área sob a curva ROC) e apresentou bom índice de reclassificação, em particular nos indivíduos de risco médio¹⁰⁰.

Diante das evidências da relação da EIMC com eventos cardiovasculares, em 2000 a V Conferência de Prevenção da Associação Americana do Coração¹⁰¹ concluiu que a medida da EIMC pode ser considerada para melhor estratificação de risco de doença coronária. Em 2001, o III Painel de Tratamento do Adulto do Programa de Educação Nacional de Colesterol (NCEP-ATP III)¹⁰² estabeleceu que a EIMC pode ser utilizada como um adjunto na estratificação de risco, pelo qual o achado de uma espessura elevada poderia elevar um indivíduo com múltiplos fatores de risco para uma categoria de risco acima. A IV Diretriz Brasileira de sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose²⁵ apresenta posição semelhante ao do NCEP-ATP III, ao colocar a EIMC como fator agravante de risco.

Uma crítica ao uso da EIMC seria a diversidade de métodos utilizados para sua medida. Em primeiro lugar o local da medida pode variar dependendo do estudo: pode ser medido na carótida comum, no bulbo ou na carótida interna. A força tarefa da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁰³, recomenda sua medida na artéria carótida comum (ACC), em ambos os lados. De fato, a avaliação da EIMC apenas na ACC apresenta algumas vantagens: maior reprodutibilidade da medida nesta localização, visto que os outros segmentos e, principalmente, os mais distais, apresentam maior perda de medida por não permitirem adequada visualização⁹³; a

avaliação da EIMC na ACC demonstrou ser tão boa marcadora de eventos cardiovasculares, quanto a avaliação da média das EIMC máximas de 12 segmentos: da ACC, da ACI e bifurcação, nas carótidas esquerda e direita¹⁰⁴; outro fator é que a aterosclerose tende a desenvolver-se de maneira assimétrica, portanto a análise da EIMC pela média dos doze segmentos carotídeos, somada a dificuldade técnica de visualização de alguns destes segmentos, principalmente da artéria carótida interna, pode superestimar a EIMC e a magnitude da associação⁹³. Em 2006 foi realizada uma atualização no consenso de Mannheim¹⁰⁵ sobre EIMC, o qual estabelece a definição de placa como estrutura focal que se insinua sobre a luz da artéria em pelo menos 0,5mm ou 50% do valor da EIMC, ou apresenta EIMC acima de 1,5mm. O consenso também estabelece como medida preferencial a EIMC na ACC em sua parede distal.

A EIMC já foi estudada na população HF em nosso meio por Martinez et al²⁹, demonstrando maior valor da EIMC no grupo HF em relação aos controles. A EIMC foi utilizada na população HF como um marcador substituto de aterosclerose para avaliação de progressão de aterosclerose com medicação hipolipemiante^{106,107}.

1.5 Justificativa

Vários estudos mostram maior prevalência de doença vascular subclínica em portadores de HF²⁶⁻²⁹. Os métodos diagnósticos para pesquisa de isquemia miocárdica avaliam a presença de placas ateroscleróticas que geram obstrução, porém não detectam a presença de placas não obstrutivas com remodelamento

positivo¹⁰⁸. O advento da angiotomografia de coronárias permite uma avaliação mais extensa da árvore coronária do que apenas a detecção e quantificação da CAC. Considerando que as placas não obstrutivas e não calcificadas também apresentam um papel importante na patogênese da síndrome coronária aguda^{36,78}, a sua detecção por meio da angiotomografia de coronárias com a TCMD de 64 detectores poderia auxiliar na estratificação de risco cardiovascular dos pacientes portadores de HF. Além disso, não foi determinada a relação entre fatores de risco clínicos, laboratoriais, marcadores de doença vascular subclínica de outros territórios como a EIMC, a VOP e diferentes tipos de placa coronária nos portadores dessa doença. Achados positivos poderiam guiar para terapêuticas mais agressivas, e por outro lado, a ausência destes achados teoricamente permitiria adiar o início da terapêutica medicamentosa em populações especiais, tais como em mulheres em idade reprodutiva.

2 OBJETIVOS

- 1- Avaliar a presença e extensão da aterosclerose coronária subclínica em pacientes portadores de HF heterozigótica por meio da angiotomografia de coronárias com a TCMD de 64 detectores (avaliação da calcificação e das placas não calcificadas pela angiotomografia) e comparar os achados com controles normolipidêmicos.

- 2- Determinar se a aterosclerose subclínica coronária detectada pela angiotomografia associa-se com parâmetros clínicos, laboratoriais e marcadores de doença vascular subclínica das carótidas e aorta em portadores de HF.

3 MÉTODOS

3.1 População, critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos 106 pacientes seguidos no ambulatório da Unidade Clínica de Lípidos do InCor HC-FMUSP entre março de 2006 e agosto de 2009. Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, maior que 18 anos e que não apresentassem evento cardiovascular prévio ou qualquer outra manifestação clínica de aterosclerose.

O diagnóstico da HF heterozigótica pode ser feita por meio da detecção da mutação do receptor da LDL ou por critérios clínico-laboratoriais⁹. Existem 3 critérios para o diagnóstico clínico da HF⁹. Neste trabalho utilizamos o critério do *USA Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (US-MEDPED)*¹⁰⁹, o qual é baseado principalmente nas concentrações plasmáticas do LDL-c e na história familiar de hipercolesterolemia (vide quadro 1). Este critério apresenta sensibilidade de 91% e especificidade de 98% para o diagnóstico da HF¹⁰⁹. Sua vantagem reside na praticidade e facilidade de sua aplicação. A depender da concentração plasmática de LDL-c do paciente e/ou de um parente de primeiro, segundo ou terceiro grau, o diagnóstico pode ser presumido. Por exemplo, supondo um paciente de 45 anos, parente de primeiro grau de um portador de HF, se apresentar LDL-c acima de 205mg/dL, ele também será diagnosticado como HF.

Quadro 1: Critérios do *U.S. MEDPED group* para diagnóstico de HF¹⁰⁹

<i>Idade (anos)</i>	<i>Degraus de relação com parente HF</i>			<i>População geral</i>	<i>“100%” probabilidade</i>
	<i>Primeiro</i>	<i>Segundo</i>	<i>Terceiro</i>		
<20	220(155)	230(165)	240(170)	270(200)	240
20-29	240(170)	250(180)	260(185)	290(220)	260
30-39	270(190)	280(200)	290(210)	340(240)	280
≥40	290(205)	300(215)	310(225)	360(260)	300

Legenda: pontos de corte de colesterol total e LDL-c (em parênteses) em mg/dL

Além disso, foram excluídos portadores de doenças da tireóide, insuficiência cardíaca congestiva em grau avançado (classe funcional grau III e IV), gravidez, neoplasias, doenças renais (creatinina > 1,5mg/dL), distúrbios do cálcio, hipertensão descontrolada, alergia a contraste iodado e mulheres em idade reprodutiva sem uso de métodos anticoncepcionais.

O uso de drogas hipolipemiantes não foi contra-indicação para entrada no estudo, porém estas foram suspensas 6 semanas antes das dosagens laboratoriais.

O grupo de comparação foi formado por indivíduos normolipidêmicos pareados para idade e sexo que não estavam fazendo uso de medicações hipolipemiantes, sem história de doença cardiovascular prévia e que realizaram angiotomografia a critério de seu médico assistente. A maioria realizou o exame como “check-up”.

3.2 Avaliação clínica

Os seguintes parâmetros foram avaliados:

1. História familiar de DAC precoce: foi considerado antecedente familiar de DAC precoce parente de primeiro grau homem com manifestação de doença coronária com menos de 55 anos ou mulher com menos de 65 anos.
2. Tabagismo: consideramos tabagista atual indivíduo que fumou um ou mais cigarros nos últimos 30 dias e ex-tabagista os indivíduos que fumaram há mais de 30 dias.
3. Peso, altura e índice de massa corpórea (IMC): peso e altura foram aferidos em balança antropométrica; o IMC foi calculado pela fórmula: peso dividido por altura elevada ao quadrado.
4. Aferição de circunferência abdominal e quadril: foram medidas, com uso de fita métrica inelástica, a circunferência abdominal na altura do ponto médio da distância entre a crista ilíaca ântero-superior e o rebordo inferior do arco costal (referida como cintura), e a circunferência do quadril, na crista ilíaca ântero-superior (referida como quadril), com o indivíduo em posição ereta e o abdômen relaxado. A relação cintura / quadril foi calculada com a divisão dos índices previamente citados.
5. Pressão arterial: A pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) braquial foram medidas com um esfigmomanômetro de mercúrio, após 15 minutos de descanso, na posição sentada, consideradas fases I e V de sons de *Korotkoff* como PAS e PAD em mmHg respectivamente, e usada média de duas

medidas com até cinco minutos de intervalo¹¹⁰. A Pressão de Pulso (PP) foi calculada pela fórmula: $(PAS - PAD)^{111}$.

6. Hipertensão Arterial Sistêmica: Foram considerados hipertensos pacientes em uso de anti-hipertensivo e aqueles com PAS acima de 140 mmHg e/ou PAD acima de 90 mmHg.
7. Diabetes mellitus: Foram considerados diabéticos aqueles que faziam uso prévio de hipoglicemiante oral e ou insulina, ou com duas dosagens de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL .
8. Síndrome metabólica: O diagnóstico de síndrome metabólica foi estabelecido segundo critérios da Federação Internacional de Diabetes¹¹². Este inclui a presença de obesidade abdominal como essencial (quadro 2) e dois ou mais dos seguintes critérios: triglicérides maiores ou iguais a 150mg/dL; HDL-c para homem <40 mg/dL e para mulher < 50 mg/dL; pressão arterial sistólica maior ou igual a 130mmHg e/ou diastólica maior ou igual a 85mmHg ou tratamento para hipertensão; glicemia de jejum maior ou igual a 100mg/dL ou tratamento para diabetes mellitus.

Quadro 2: Critérios de obesidade abdominal para síndrome metabólica¹¹²

<i>Grupo étnico</i>	<i>Circunferência abdominal (cm)</i>	
Origem europeia e negros	Homem ≥ 94	Mulher ≥ 80
Sul Asiático, ameríndios e chineses	Homem ≥ 90	Mulher ≥ 80
Japonês	Homem ≥ 85	Mulher ≥ 90

9. Xantomas, xantelasma e arco corneano: A presença de xantomas foi determinada clinicamente por inspeção e palpação dos tendões de Aquiles, cotovelos, joelhos e tendões extensores das mãos, sendo considerado achado positivo o espessamento difuso e a presença de nodularidades focais¹¹³. Foi determinada a presença de xantelasma ao redor dos olhos e considerado halo corneano como presença de pigmentação distinta ao redor da córnea (em indivíduos com menos de < 45 anos)⁹.

3.3 Avaliação laboratorial

Todos os pacientes HF e controles foram submetidos a exames laboratoriais, após jejum de doze horas. Foi realizado um período de ‘wash-out’ de seis semanas nos pacientes com HF que faziam uso prévio de estatinas.

Foram realizados os seguintes exames laboratoriais: colesterol total (CT) determinado pelo método cinético automatizado (*Roche, Mannheim, Germany*). O HDL-c e triglicérides (TG) foram determinados por método enzimático (*Roche, Mannheim, Germany*). O LDL-c foi calculado utilizando-se a Fórmula de *Friedewald*: $LDL = CT - HDL - TG/5$ para pacientes com TG < 400mg/dl (apenas um paciente apresentava TG >400 mg/dL, e nesse caso o LDL-c foi dosado por método homogêneo, *Roche, Mannheim, Germany*). Foram calculadas as razões colesterol total dividida por HDL-c (Razão CT/HDL-c) e razão triglicérides dividida por HDL-c (Razão TG / HDL-c). O colesterol não-HDL foi calculado pela subtração do colesterol HDL do colesterol total. Também foi calculado o “cholesterol years score” (CYS), multiplicando-se o valor do colesterol total (mg/dL) pela idade¹¹⁴. A glicemia

foi determinada usando-se o método enzimático colorimétrico automatizado (*Roche, Mannheim, Germany*). A Lipoproteína (a), apolipoproteína B e apolipoproteína A-I foram medidas pela turbidimetria (*Dade Behring, Newark, Delaware*) e a proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) realizada pela nefelometria (*Dade Behring, Newark, Delaware*). A contagem de leucócitos foi determinada de forma automatizada utilizando o aparelho Sysmex (XT2000i). O clearance de creatinina foi estimado pela fórmula de *Cockcroft-Gault*¹¹⁵:

Homem = $(140 - \text{idade}) * (\text{peso ideal em Kg}) / (72) * (\text{creatinina sérica em mg/dL})$

Mulher = (fórmula para homens) x 0,85

Todas as dosagens foram realizadas no Laboratório Central do HCFMUSP.

Avaliação do risco de DAC

O risco de DAC foi calculado por dois critérios:

- Risco de DAC total (infarto do miocárdio, morte e angina do peito) em dez anos pelo escore de risco de *Framingham*²¹.
- Escore de *Civeira*⁹, escore específico para portadores de HF, no qual são considerados fatores de risco para portadores de HF, conforme os dados do quadro 3. A presença ou não destes fatores, serve para estratificar a HF heterozigótica em três categorias de risco:
 - Baixo risco: ausência destes fatores de risco.
 - Moderado: com um fator de risco.
 - Alto risco: \geq dois fatores de risco.

Quadro 3: Fatores de risco para aterosclerose em portadores de HF, segundo Civeira et al⁹

1	Idade: Homens: ≥ 30 anos Mulheres: ≥ 45 anos ou pós menopausa
2	Tabagismo: presente ou ausente
3	História familiar precoce de DAC (parente de primeiro grau: homem <55 anos ou mulher <65 anos)
4	LDL-c: > 330 mg/dL
5	HDL-c: < 40 mg/dL
6	Hipertensão arterial ($> 140/90$ mmHg)
7	Diabetes mellitus
8	Lp(a): > 60 mg/dL

Legenda: DAC = Doença arterial coronária, LDL-c = LDL-colesterol, HDL-c = HDL-colesterol, Lp(a) = Lipoproteína(a).

3.4 Avaliação e análise da placa coronária pela angiotomografia

O escore de cálcio e a angiografia não invasiva foram realizados em aparelho de tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores *Aquilion 64^R* (*Toshiba Medical System, Otawara, Japão*). As imagens foram analisadas em estação de trabalho da *Toshiba (Vitrea2, Vital Images, Plymouth, EUA)* por dois observadores cegos para os parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes, e em caso de divergência na avaliação, um terceiro observador foi convocado para reanálise das imagens.

Na avaliação de escore de cálcio, os pacientes não receberam qualquer tipo de contraste. Foi utilizado “trigger” prospectivo e espessura de corte de 3 mm.

Este estudo corresponde a uma exposição menor que 1 minuto aos raios X (dose de radiação de 2,0 mSv). A calcificação da artéria coronária foi avaliada pelo escore de Agatston e pelo escore volumétrico.

Na realização da angiografia coronária não invasiva, o paciente recebeu contraste iodado não iônico no volume de 80-100 ml (proporcional ao peso do paciente) injetados por via endovenosa a uma velocidade de até 3,5-5,0 ml/s. A dose de radiação submetida foi estimada em aproximadamente 17,0 mSV (máximo de 20,0 mSV). Foi utilizado beta-bloqueador se frequência cardíaca >65 batimentos por minuto, e em caso de contra-indicação, foi utilizado diltiazem endovenoso.

3.4.1 Quantificação das placas coronárias

A árvore coronária foi dividida em 19 segmentos como previamente descrito¹¹⁶. Vide figura 1.

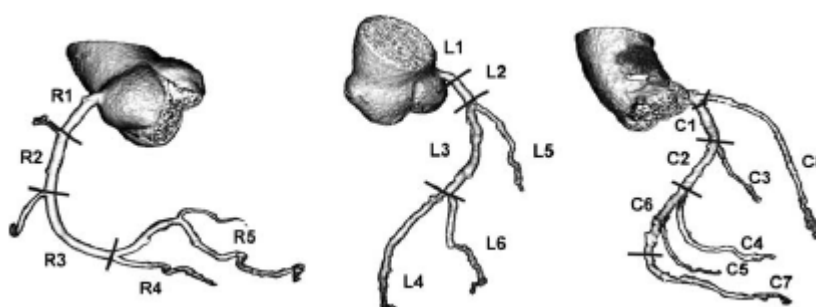


Figura 1: Segmentação da árvore coronária em 19 segmentos conforme a referência 116

Legenda: R1 - coronária direita proximal; R2 - coronária direita média; R3 - coronária direita distal; R4 - descendente posterior direita; R5 - ventricular posterior direita; L1 - tronco da coronária esquerda; L2 - descendente anterior proximal; L3 - descendente anterior médio; L4 - descendente anterior distal; L5 - primeiro ramo diagonal; L6 - segundo ramo diagonal; C1 - circunflexa proximal; C2 - circunflexa média; C3 - primeira marginal; C4 - segunda marginal; C5 - terceira marginal; C6 - circunflexa distal; C7 - descendente posterior esquerda; C8 - ramo intermédio (diagonalis).

A imagem adquirida foi processada na estação de trabalho *Vítrea*. Definimos como presença de placa estruturas na parede da artéria com mais de 1mm^2 , como previamente definido^{117,118}. As placas foram classificadas segundo 3 aspectos:

1. Localização da placa: de acordo com a segmentação previamente descrita
2. Estenose luminal gerada pela placa: estenose luminal menor que 50% ou estenose luminal maior que 50%
3. Composição: placa não calcificada estrutura com densidade abaixo da densidade do lúmen do vaso contrastado; placa calcificada aquela com densidade elevada; placa mista aquela que apresenta um componente calcificado e não calcificado⁷³.

Na análise inicial as placas mistas foram também classificadas como mista de predomínio de componente não calcificado, mista de predomínio de componente calcificado e mista sem nenhum predomínio, porém, na análise final as placas foram todas agrupadas em um único grupo denominado placas mistas.

Ao final da avaliação fizemos uma contagem do número de segmentos de cada paciente que apresentavam acometimento por placa e classificamos segundo sua composição e grau de estenose luminal. Para quantificar o número relativo de cada tipo de placa, dividimos o número de segmentos com determinado tipo de placa pelo número total de segmentos com placa, o qual denominamos de proporção (exemplo: em um paciente com 4 segmentos com placas sendo 2 placas não calcificadas e 2 placas calcificadas, a proporção de placa não calcificada é de 0,5 e a proporção de placa calcificada é também de 0,5).

O prognóstico do paciente também depende da localização da placa obstrutiva, e dessa forma, utilizamos o escore de Duke modificado¹¹⁹, o qual originalmente foi

elaborado para quantificação prognóstica na cinecoronariografia invasiva, mas sua pontuação demonstrou boa correlação com a pontuação avaliada pela angiotomografia de coronárias como mostrado em estudo prévio⁶⁵. O paciente recebe pontuação a depender do grau de estenose e sua localização: estenose <50% = 0 pontos; estenose acima de 50% em 1 vaso = 23 pontos, em 2 vasos = 37 pontos, em 3 vasos = 56 pontos; estenose acima de 50% incluindo estenose de DA proximal acima de 50% se 1 vaso = 48 pontos, se 2 vasos = 56 pontos, se 3 vasos = 74 pontos; estenose em TCE acima de 50% = 80 pontos; estenose em TCE acima de 70% = 100 pontos¹¹⁹.

3.5 Avaliação e análise da EIMC

Os exames de ultra-som da carótida foram realizados pelo método automático, ou computadorizado, com aparelho de ultra-som vascular bidimensional convencional (Sigma 44 Kontrom; Sigma 44 Kontrom Instruments, Watford, Reino Unido), equipado com um transdutor de 7,5 MHz. As propriedades funcionais e anatômicas da carótida direita e esquerda foram avaliadas por um sistema tipo "echo-tracking" denominado *Wall-Track System2* (PIE MEDICAL, Maastricht, Holanda) de alta resolução o qual utiliza análise de sinais de rádio-frequência como previamente descrito¹²⁰, desenvolvido para medir os movimentos das paredes de grandes artérias superficiais a partir da localização pelo modo B da ecografia vascular convencional. A acurácia deste sistema é de 30 µm para medida do diâmetro diastólico e <1 µm para variação pulsátil do diâmetro (diferença entre diâmetros sistólico e diastólico)¹²¹.

Foi analisada a porção distal da artéria carótida comum (ACC) direita e esquerda a 2 cm da bifurcação da carótida, medida a EIMC em μm , avaliado o diâmetro da carótida em μm , a variação sistó-diastólica da carótida batimento a batimento e o percentual dessa variação sistó-diastólica. Foram realizadas duas avaliações consecutivas em cada lado, e em cada uma observados de cinco a oito batimentos, e calculada então a média dos valores das EIMC direita e esquerda. As imagens foram realizadas e analisadas pelo mesmo médico, tecnicamente treinado e experiente para a aquisição da EIMC. Também foi calculado o valor da EIMC multiplicado por 2 somado ao diâmetro carotídeo, como marcador de remodelamento carotídeo ($2\text{EIMC} + \text{diâmetro carotídeo}$).

3.6 Determinação da distensibilidade da aorta pela medida da velocidade de onda de pulso (VOP)

A medida da VOP foi realizada a partir da base da onda de pulso obtida por mecanotransmissores simultâneos, captadores externos ou ‘cuffs’ (*TY 306, Fukuda, Tóquio, Japão*), colocados sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial, e calculada como a distância entre os dois pontos de medida, dividida pelo tempo percorrido entre estes dois pontos.

A medida automática foi realizada pelo aparelho *Complior®* (*Colson, Garges les Gonesses, França*), já validado e utilizado em diversos estudos¹²². A VOP foi avaliada no trajeto carotídeo-femoral. A distância entre o território carotídeo e o femoral foi medida com uma fita métrica. Cada onda pulsátil aparece em tempo real

na tela do computador, e o aparelho determina, pela tangente à fase ascendente inicial da onda de pulso, o início da onda nos dois locais, e, deduz em função da distância medida, a velocidade de onda de pulso. Para obter o valor da velocidade de onda de pulso, foram selecionadas dez curvas para análise e calculada a média. As imagens foram realizadas e analisadas por um médico, tecnicamente treinado e experiente para a aquisição da VOP.

3.7 Análise Estatística

As variáveis contínuas com distribuição paramétrica são expressas como média \pm desvio-padrão, e as variáveis não paramétricas expressas como medianas (intervalos), exceto o número de segmentos com placas que são apresentados como média \pm desvio-padrão e medianas (intervalos). As variáveis categóricas foram expressas como número absoluto e percentagem. A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Kolmogorv-Smirnov¹²³. A comparação de variáveis contínuas foi feita pelo teste t de Student¹²³ para variáveis com distribuição paramétrica e teste de Mann-Whitney¹²³ para variáveis com distribuição não paramétrica. A comparação da média entre 3 grupos foi feita pelo teste de Kruskall-Wallis¹²³. A correlação dos dados foi feita pelo coeficiente de correlação de Pearson para distribuição paramétrica e coeficiente de correlação de Spearman para distribuição não paramétrica¹²³. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de Fischer ou Qui-quadrado¹²³. A concordância entre as medidas da EIMC nas carótidas direita e esquerda foram avaliadas pelo teste de Bland-Altman (resultados no Anexo A).

A concordância da presença de estenose da luz coronária > 50% e presença de placa aterosclerótica na angiotomografia com: 1- gravidade da CAC ($CAC > 100$)²⁵; 2- gravidade da EIMC (acima de 900 μm)¹²⁴; 3- gravidade da rigidez da aorta ($VOP > 12 \text{ m/s}$)¹²⁴; 4- gravidade da inflamação subclínica ($PCR > 3,0 \text{ mg/L}$)¹²⁵ foi avaliada pela estatística kappa.

Para o estudo multivariado dos dados foi utilizado o modelo de regressão logística¹²⁶. Neste modelo foram incluídas as variáveis que apresentaram nível de significância estatística abaixo de 0,10 na análise univariada. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%. Para estimar o valor da influência das variáveis nos desfechos considerados foram calculados os “odds ratio” (OR) com os respectivos intervalos com 95% de confiança.

As análises foram realizadas pelo software *SPSS 15.0* (Chicago, EUA).

3.8 Questões éticas

Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) da Universidade de São Paulo e pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC-FMUSP em 13 de Abril de 2005, como adendo do protocolo sob o seguinte número de referência: 191/04, o qual havia sido previamente aprovado na sessão número 444/04/02 de 19/02/2004. Todos os pacientes foram esclarecidos sobre o objetivo deste estudo e assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”.

4 RESULTADOS

4.1 Comparação das características clínicas e laboratoriais do grupo HF e controles

As características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados encontram-se nas tabelas 1, 2 e 3. Foram convidados 106 pacientes portadores de HF, porém 4 recusaram a participação, dessa forma, analisamos ao todo 102 pacientes. A idade média foi de 45 anos (20-77 anos), 37 (36%) homens. Foram incluídos 35 controles pareados para a idade e sexo. O grupo HF apresentava maior antecedente familiar de DAC precoce ($p=0,01$) e uso prévio de estatina ($p<0,0001$). Como esperado o grupo HF apresentava maior valor de colesterol total ($p<0,0001$) e LDL-c ($<0,0001$). Não houve diferença em relação ao HDL-c, porém os HFs apresentaram maior mediana de triglicérides ($p<0,0001$).

Tabela 1: Características clínicas dos grupos HF e controles

<i>Variável</i>	<i>HF</i> <i>N=102</i>	<i>Controles</i> <i>N=35</i>	<i>P</i>
Idade (anos)	45 ± 13	46±12	0,97
Sexo Masculino	37 (36%)	14 (40%)	0,84
IMC (kg/m ²)	26±4	25±4	0,27
Tabagismo	13 (13%)	5 (14%)	0,78
HAS	30 (29%)	13 (37%)	0,52
Xantoma em tendão de Aquiles	39 (38%)	0 (0%)	<0,0001
Diabetes mellitus	1(0,9%)	0 (0%)	1,00
Xantoma em outros locais	2 (2%)	0 (0%)	1,00
DAC precoce familiar	59 (58%)	11 (31%)	0,01
Uso prévio de estatina	67 (66%)	0 (0%)	<0,0001

Legenda: IMC=índice de massa corpórea; HAS=hipertensão arterial sistêmica; DAC precoce família=antecedente familiar de DAC precoce. Resultados em média ± desvio padrão ou número (porcentagem).

Tabela 2: Características laboratoriais dos grupos HF e controles

<i>Variável</i>	<i>HF</i> <i>N=102</i>	<i>Controles</i> <i>N=35</i>	<i>P</i>
CT (mg/dL)	359±57	179±23	<0,0001
HDL-c (mg/dL)	48±12	53±15	0,06
LDL-c (mg/dL)	280±54	103±18	<0,0001
TG (mg/dL)	134 (47-437)	84(48-342)	<0,0001
Não HDL-c (mg/dL)	311±56	126±20	<0,0001
Glicemia (mg/dL)	95±28	87±10	0,04
LDL-c / HDL-c	6,21±1.87	2,12±0,73	<0,0001
TG / HDL-c	3,52±2.02	2,12±1,42	<0,0001
CT x Idade	16.543±6.318	8.442±2.787	<0,0001

Legenda: CT = colesterol total; HDL-c = HDL colesterol; LDL-c = LDL colesterol; TG = triglicérides; não HDL-c = colesterol não HDL-c; LDL-c/HDL-c = razão LDL-c / HDL-c; TG/HDL-c = razão triglicérides / HDL-c; CT x Idade = produto colesterol total x idade; Triglicérides expressos como medianas (intervalos)

Tabela 3: Demais dados laboratoriais do grupo HF

<i>Variável</i>	<i>Valor</i>
Lp(a) (mg/dL)	42 (0-340)
Apo A-I (g/L)	1,32±0,31
Apo B (g/L)	1,75±0,41
Apo B / Apo A-I	1,38±0,42
PCRas (mg/L)	1,87 (0,18-43)
Leucócitos (mm ³)	6.700 (2.016-13.000)
Monócitos (mm ³)	567 (220-1.140)
Ácido úrico (mg/dL)	4,6±1,2
Creatinina (mg/dL)	0,8±0,2
Clearance de creatinina (ml/min)	101±33

Legenda: Lp(a) = lipoproteína(a); Apo A-I = apolipoproteína A-I; Apo B = apolipoproteína B; ApoB/ApoA-I = razão apolipoproteína B/apolipoproteína A-I; PCRas = proteína C reativa altamente sensível. Resultados em média ± desvio padrão, ou mediana (mínimo – máximo). Variáveis com distribuição paramétrica apresentados em média±desvio padrão; variáveis com distribuição não paramétrica apresentada mediana e intervalos mínimo e máximo.

4.2 Características da angiotomografia de coronárias

As características do exame de angiotomografia de coronárias em análise por paciente e por segmento dos indivíduos estudados encontram-se, respectivamente, nas tabelas 4 e 5. No grupo HF foram analisados 1.728 segmentos, destes 102 (5,9%) não foram possíveis de se analisar, sendo os artefatos de movimento a maior causa. No grupo controle foram analisados 591 segmentos, sendo 11 (1,8%) não analisáveis. Observamos que o grupo HF apresenta maior prevalência de pacientes com placa ($p=0,0005$) e maior prevalência de pacientes com estenose luminal acima de 50% ($p=0,015$). Também observamos maior valor de escore de cálcio avaliado pelo método de Agatston no grupo HF ($p=0,0028$). O número total de segmentos com placas foi maior no grupo HF ($p=0,0016$), mas não houve diferença em relação a número total de segmentos com estenose luminal acima de 50% ($p=0,13$). Em relação à composição de placa, o grupo HF apresenta maior número de segmentos com placas calcificadas ($p=0,0044$), porém não houve diferença em relação a número de segmentos com placas não calcificadas ($p=0,09$) e com placas mistas ($p=0,10$).

Tabela 4: Características da angiotomografia nos grupos HF e controles: análise por paciente

<i>Variável</i>	<i>HF</i> <i>N=102</i>	<i>Controle</i> <i>N=35</i>	<i>P</i>
Nº de pacientes com placa coronária	49 (48%)	5 (14%)	0,0005
Nº de pacientes com estenose >50%	20 (19%)	1 (3%)	0,015
Nº pacientes apenas com placa não calcificada	1 (2%)	1 (3%)	0,45
Nº pacientes apenas com placa mista	2 (4%)	2 (6%)	0,27
Nº pacientes apenas com placa calcificada	12 (12%)	0 (0%)	0,0364

Legenda: Nº = número. As variáveis categóricas foram apresentadas em número absoluto e percentagem.

Tabela 5: Características da angiotomografia nos grupos HF e controles: análise por segmento e escore de cálcio (Agatston)

<i>Variável</i>	<i>HF</i> <i>N=1.626</i> <i>segmentos</i>	<i>Controles</i> <i>N=591</i> <i>segmentos</i>	<i>P</i>
Nº total de segmentos com placas	2,05±2,85 0 (0-10)	0,43±1,33 0 (0-7)	0,0016
Nº total de segmentos com estenose>50%	0,37±0,97 0 (0-6)	0,03±0,17 0 (0-1)	0,13
Nº segmentos com placa não calcificada	0,60±1,35 0 (0-6)	0,11±0,40 0 (0-2)	0,09
Nº segmentos com placa mista	0,63±1,19 0 (0-5)	0,20±0,58 0 (0-2)	0,10
Nº segmentos com placas calcificadas	0,80±1,54 0 (0-8)	0,11±0,67 0 (0-4)	0,0044
Escore de Agatston	55±129 0 (0-748)	27±120 0 (0-666)	0,0028

Legenda: : Nº = número .A variáveis contínuas foram apresentadas como média ± desvio-padrão e medianas (intervalos).

Na tabela 6 apresentamos o número de segmentos com estenose acima de 50% de acordo com a localização no território da árvore coronária nos grupos HF e controles. Nos portadores de HF, o maior número de segmentos com estenose acima de 50% estava localizada no território da artéria descendente anterior. No grupo controle, o único paciente com estenose luminal acima de 50%, apresentava estenose no território dessa mesma artéria.

Tabela 6: Número de segmentos com estenose acima de 50% de acordo com a localização no território da árvore coronariana no grupo HF e controles

Localização do segmento com estenose luminal >50%	HF N=38 segmentos com estenose>50%	Controles N=1 segmento com estenose>50%	P
TCE	0 (0%)	0 (0%)	-
Território da DA	19 (50%)	1 (100%)	1,00
Território da CX	10 (26%)	0 (0%)	1,00
Território da CD	9 (24%)	0 (0%)	1,00
Nº total segmentos com estenose>50%	38 (100%)	1 (100%)	0,0012

Legenda: TCE = tronco da coronária esquerda; DA=artéria descendente anterior; CX = artéria circunflexa; CD = artéria coronária direita. Dados apresentados em número absoluto e percentagem.

A tabela 7 demonstra o número total de segmentos com placas segundo localização por território na árvore coronária no grupo HF e controles. Catorze pacientes do grupo HF apresentavam placa no tronco da coronária esquerda, nenhum com estenose acima de 50%. A maior parte dos segmentos com placa no grupo HF encontrava-se no território da descendente anterior. No grupo controle, a maior parte dos segmentos com placa também estava localizado no território da descendente anterior.

Tabela 7: Número total de segmentos com placas segundo localização por território na árvore coronária

Localização do segmento com placa	HF N= 209 segmentos com placa	Controles N=15 segmentos com placa	P
TCE	14 (7%)	3 (20%)	0,09
Território da DA	88 (42%)	8 (53%)	0,43
Território da CX	52 (25%)	4 (27%)	1,00
Território da CD	55 (26%)	0 (0%)	0,025
Nº total segmentos com placa	209 (100%)	15 (100%)	<0,0001

Legenda: TCE = tronco da coronária esquerda; DA=artéria descendente anterior; CX = artéria circunflexa; CD = artéria coronária direita

4.3 Parâmetros de rigidez arterial e EIMC analisados no grupo HF

A descrição dos valores encontrados de EIMC e parâmetros de rigidez arterial encontrados em nossa população de HF encontram-se na tabela 8.

Tabela 8: EIMC e parâmetros de rigidez arterial carotídeo e aórtico do grupo HF

Variável	Média±DP	Mediana (intervalos)
EIMC (µm)	663±110	651 (430-1.065)
Diâmetro carotídeo(µm)	6.609±781	6.517 (5.160-10.380)
2EIMC + Diâmetro	7.849±1.110	7.796 (1.435-11.630)
Varição sistó-diastólica carotídea(µm)	418±191	387 (148-1.097)
% distensão carotídea	6,3±3,0	5,6 (2,2-16,0)
VOP (m/s)	8,4±1,4	8,4 (5,8-13,0)

Legenda: EIMC=espessura íntima-média carotídea; % distensão carotídea=percentual de distensão; VOP=velocidade de onda de pulso carotídeo-femural

Não foram encontradas placas carotídeas nos pacientes estudados.

4.4 Análise da associação dos achados da angiotomografia de coronárias com parâmetros clínicos, laboratoriais e de doença vascular subclínica carotídea e aórtica do grupo HF

4.4.1 Marcadores da presença de placa aterosclerótica a angiotomografia

As tabelas 9, 10 e 11 mostram a comparação de características clínicas, laboratoriais, parâmetros de rigidez arterial aórtica e carotídea e escore de cálcio de

pacientes que apresentavam ou não placa aterosclerótica à angiotomografia. Vale ressaltar que apenas dois pacientes do grupo apresentando placas tinham escore de cálcio igual a zero, um deles apresentava um segmento com placa não calcificada e o outro um segmento com placa calcificada, o qual não foi detectado nos cortes tomográficos do escore de cálcio. Na análise univariada os pacientes com placa aterosclerótica apresentavam idade mais avançada ($p < 0,0001$) e maior prevalência de xantoma de tendão de Aquiles ($p = 0,0265$), além de menor clearance de creatinina ($p = 0,044$). Ainda na análise univariada, os pacientes com placa aterosclerótica apresentavam respectivamente maiores valores de colesterol total ($p = 0,0003$), LDL-c ($p = 0,0055$), HDL-c ($p = 0,005$), colesterol não HDL-c ($p = 0,0022$), produto colesterol total x idade ($p < 0,0001$), apolipoproteína A-I ($p = 0,0151$) e apolipoproteína B ($p = 0,0038$). Em relação aos parâmetros de rigidez arterial, os pacientes com placa apresentaram menor variação sistó-diastólica carotídea ($p = 0,0047$) e menor percentual de distensão da carótida ($p = 0,0029$), além de tendência a maior VOP ($p = 0,051$). Não houve diferença em relação a EIMC ou ao diâmetro carotídeo, porém os pacientes com placa apresentaram maior índice de remodelamento ($2EIMC +$ diâmetro carotídeo) ($p = 0,0323$). O escore de Agatston foi significativamente maior nos portadores de placa aterosclerótica ($p < 0,001$). As tabelas completas com características clínicas e laboratoriais dos pacientes HF com e sem placa aterosclerótica à angiotomografia encontram-se no Anexo B (tabelas 1 e 2).

Tabela 9: Comparação das características clínicas significativamente diferentes dos pacientes HF que apresentavam ou não placa à angiotomografia

Variáveis	Placa sim N=49	Placa não N=53	P
Idade (anos)	52±11	40±12	<0,0001
Xantoma tendão de Aquiles	24 (52%)	15 (28%)	0,026
ERF (%)	8 (1-20)	5 (1-27)	0,045

Legenda: ERF = escore de risco de Framingham em 10 anos; tabela completa no anexo B (tabela 1).

Tabela 10: Comparação das características laboratoriais significativamente diferentes dos pacientes HF que apresentavam ou não placa à angiotomografia

Variáveis	Placa sim N=49	Placa não N=53	P
ColT (mg/dL)	379±55	339±52	0,0003
LDL-c (mg/dL)	295±52	266±53	0,0055
HDL-c (mg/dL)	51±14	44±9	0,005
Colesterol não HDL-c	328±56	294±50	0,002
ColT x idade	19.742±5.704	13.586±5.321	<0,0001
Apo A-I (g/L)	1,40±0,31	1,25±0,30	0,015
Apo B (g/L)	1,86±0,43	1,63±0,36	0,0038
Clearance de creatinina (ml/min)	94±26	107±37	0,04

Legenda: ColT=colesterol total; LDL-c=LDL-colesterol; HDL-c=HDL-colesterol; Apo A-I=apolipoproteína A-I; Apo B=apolipoproteína B; tabela completa no anexo B (tabela 2).

Tabela 11: Comparação dos parâmetros de rigidez arterial, escore de cálcio (Agatston) e EIMC dos pacientes que apresentavam placa à angiotomografia em relação aos que não apresentavam

Variáveis	Placa sim N=49	Placa não N=53	P
Escore de Agatston	52 (0-748)	0 (0-0)	<0,001
VOP (m/s)	8,77±1,63	8,18±1,20	0,051
Varição sistó-diastólica carotídea	352±142	465±222	0,0047
% distensão carotídea	5,3±2,3	7,3±3,3	0,0028
EIMC (µm)	677±114	648±106	0,22
Diâmetro carotídeo (µm)	6.757±937	6.477±587	0,10
2 EIMC + Diâmetro	8.113±996	7.608±1.163	0,0323

Legenda: VOP=velocidade de onda de pulso carotídeo-femural; % distensão carotídea=percentual de distensão da carótida; EIMC=espessura íntima-média carotídea

Para analisar os determinantes da presença de placa, construímos modelo de regressão logística múltipla ajustado para as variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada: idade, colesterol total, HDL-c, LDL-c, colesterol não HDL apolipoproteína A-I, apolipoproteína B, clearance de creatinina, ERF, presença de xantoma de tendão de Aquiles, variação sistó-diastólica da carótida, percentual de distensão carotídeo e VOP. Não incluímos propositalmente o escore de Agatston devido o mesmo já ser por si só um marcador da presença de placas. Verificamos que idade (OR=1,105, IC95%: 1,049-1,164, $p<0,001$) e colesterol total (OR=1,013, IC95%: 1,001-1,025, $p=0,027$) foram as variáveis independentemente associadas com a presença de placa coronária na população HF.

4.4.2 Correlação do número de segmentos com placas com parâmetros clínicos e laboratoriais

As tabelas 12, 13 e 14 mostram os coeficientes de correlação entre o número total de segmentos com placas com: parâmetros clínicos, laboratoriais e de doença vascular subclínica aórtica e carotídea. Houve correlação positiva com: idade, produto colesterol total x idade, produto LDL-c x idade, colesterol total, HDL-c, ERF e Agatston. Houve correlação negativa com variação sistó-diastólica e percentual de distensão da carótida.

Tabela 12: Correlação do número total de segmentos coronários com placas e parâmetros clínicos

Variável	R	P
Idade	0,41	<0,0001
ERF	0,25	0,012
Escore de Civeira (pontos)	0,17	0,09
IMC	0,07	0,45
Circunferência abdominal	0,11	0,26
Circunferência do quadril	0,04	0,65
CA/Q	0,06	0,55
PAS	0,15	0,15
PAD	0,17	0,10
FC	0,05	0,60
Pressão de pulso	0,05	0,62

Legenda: ERF=escore de risco de Framingham em 10 anos; IMC=índice de massa corpórea; CA/Q=relação circunferência abdominal/circunferência do quadril; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca

Tabela 13: Correlação do número total de segmentos coronários com placas e parâmetros laboratoriais

Variável	R	P
ColT	0,36	<0,0002
LDL-c	0,27	0,005
HDL-c	0,24	0,017
TG	0,15	0,13
Colesterol não HDL-c	0,30	0,0022
ColT x idade	0,46	<0,0001
LDL x idade	0,45	<0,0001
LDL/HDL	0,02	0,87
TG/HDL	0,05	0,60
Apo A-I	0,16	0,11
Apo B	0,30	0,0032
Apo B/Apo A-I	0,07	0,50
Lp(a)	-0,04	0,66
Glicose	0,06	0,52
PCRas	-0,01	0,91
Leucócitos	-0,07	0,49
Monócitos	-0,04	0,70
Ácido úrico	-0,06	0,55
Clearance de creatinina	-0,16	0,11

Legenda: ColT=colesterol total; LDL-c=LDL-colesterol; HDL-c=HDL-colesterol; TG=triglicérides; ColT x idade= produto colesterol total x idade; LDL/HDL= razão LDL-c/HDL-c; TG/HDL= razão triglicérides/HDL-c; Apo A1=apolipoproteína A1; Apo B=apolipoproteína B; Apo B/Apo A1=razão apolipoproteína B/apolipoproteína A1; Lp(a)=lipoproteína (a); PCRas=proteína C reativa de alta sensibilidade

Tabela 14: Correlação do número total de segmentos coronários com placas com escore de cálcio (Agatston), parâmetros de rigidez arterial carotídea e aórtica e EIMC

Variável	R	P
Escore de Agatston	0,93	<0,0001
VOP	0,14	0,17
Varição sistó-diastólica carotídea	-0,23	0,028
% distensão carotídea	-0,24	0,014
EIMC	0,12	0,27
Diâmetro carotídeo	0,15	0,16
2EIMC + Diâmetro	0,16	0,12

Legenda: VOP=velocidade de onda de pulso carotídeo-femural; % distensão carotídea=percentual de distensão da carótida; EIMC=espessura íntima-média carotídea

4.4.3 Relação entre composição de placa coronária e idade

A tabela 15 demonstra a associação entre a composição das placas e a distribuição da idade em tercís. O número de segmentos com placa não calcificada aumentou de forma não significativa no tercil superior da idade. Já o número de segmentos com placa mista ($p=0,022$) e placa calcificada ($p=0,0003$) aumentou significativamente conforme o tercil de idade.

Tabela 15: Número de segmentos de acordo com composição e distribuição em tercís de idade

Variável	<= 40anos N=34	41-52 anos N=35	>=53 anos N=33	P
Segmentos com placa não calcificada	0,54±1,50 0 (0-6)	0,51±0,88 0 (0-3)	0,78±1,61 0 (0-6)	0,29
Segmentos com placa mista	0,26±0,66* 0 (0-3)	0,57±1,17 0 (0-5)	1,09±1,48* 0,5 (0-5)	0,022
Segmentos com placa calcificada	0,11±0,40*# 0 (0-2)	0,88±1,60* 0 (0-8)	1,42±1,92# 1 (0-7)	0,0003

Legenda: As comparações assinaladas com * e # apresentaram significância com $p<0,05$. As variáveis formam apresentadas como média±desvio-padrão e mediana (intervalos).

Não houve correlação entre idade e proporção de placas não calcificadas ($r=-0,12$, $p=0,41$), proporção de placas mistas ($r=-0,13$, $p=0,37$) e proporção de placas calcificadas ($r=0,15$, $p=0,28$).

4.4.4 Determinantes da presença de estenose luminal coronária acima de 50%

A presença de estenose luminal coronária acima de 50% foi detectada em 20 (19,6%) pacientes. A maioria dos pacientes com estenose apresentava 2 ou mais fatores de risco de Civeira ($n=17$, 85%), porém a maioria apresentava escore de Framingham indicando baixo risco ($n=14$, 70%). Não encontramos diferença significativa em todas as variáveis clínicas e laboratoriais entre os grupos com estenose luminal acima e abaixo de 50%.

Não houve diferença em relação aos parâmetros de rigidez arterial avaliados pelo VOP e pela distensibilidade da carótida entre os grupos com estenose luminal acima e abaixo de 50%. Também não houve diferença em relação à EIMC. Contudo, encontramos maior escore de cálcio (Agatston) no grupo com estenose acima de 50% (OR=1,004; IC95%: 1,001-1,008; $p=0,014$). No Anexo C (tabelas 3, 4 e 5) encontram-se as tabelas completas com características clínicas, laboratoriais, parâmetros de rigidez arterial aórtico e carotídeo, EIMC e escore de cálcio dos pacientes que apresentavam ou não estenose luminal acima de 50%.

Nenhum paciente com escore de cálcio zero apresentava estenose luminal acima de 50%. Dividindo os pacientes com escore de cálcio abaixo e acima de 100 unidades Agatston, houve maior prevalência de pacientes com estenose acima de 50% no grupo com maior escore de cálcio (39% versus 15%, $p=0,044$). O “odds

ratio” para presença de estenose luminal acima de 50% com escore de cálcio > 100 foi de: 3,48 (IC 95%: 1,14-10,62). Na análise da curva ROC para escore de Agatston como preditor de estenose luminal acima de 50%, encontramos uma área sob a curva de 0,86 (IC95%: 0,78-0,93, $p<0,05$). Para um escore de Agatston de 20, obtemos uma sensibilidade de 80% e especificidade de 82% para detecção de estenose acima de 50%. Vide figura 2.

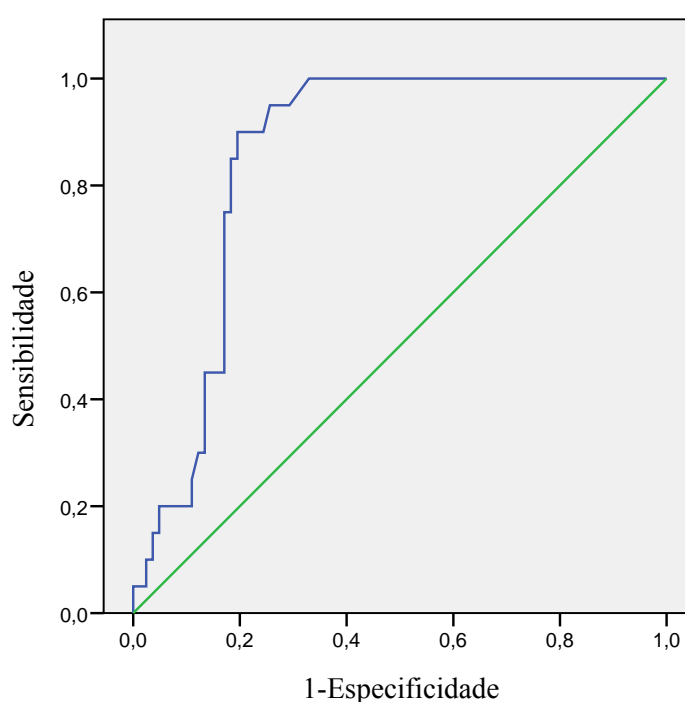


Figura 2: Curva ROC do escore de Agatston para predição de estenose acima de 50% pela angiotomografia de coronária

Os pacientes com estenose luminal acima de 50% também apresentam respectivamente maior: número total de segmentos com placas ($5,7\pm 2,5$ versus $1,1\pm 2,1$, $p<0,0001$), segmentos com placas não calcificadas ($2,4\pm 2,0$ versus $0,15\pm 0,4$, $p<0,0001$), segmentos com placas mistas ($1,8\pm 1,4$ versus $0,34\pm 0,9$, $p<0,0001$) e segmentos com placas calcificadas ($1,4\pm 0,4$ versus $0,6\pm 1,4$, $p=0,0173$).

Na análise de correlação entre o escore de Duke e variáveis clínicas, laboratoriais, EIMC e rigidez arterial, não encontramos nenhuma significância estatística (todos $p > 0,05$). Apenas o escore de cálcio apresentou correlação significativa ($r = 0,53$, $p < 0,0001$).

A tabela 16 mostra a análise de concordância (kappa) entre gravidade da EIMC, VOP, PCRas e escore de cálcio com a presença de estenose luminal acima de 50%. Houve baixa concordância com a EIMC e a $CAC > 100$ (Agatston), ausência de concordância com a VOP e a PCRas e moderada concordância com $CAC > 20$ (Agatston). A mesma análise para presença de placa aterosclerótica demonstrou baixa concordância da gravidade da EIMC e VOP com presença de placa, concordância moderada para a $CAC > 100$ (Agatston), boa concordância para $CAC > 20$ (Agatston) e ausência de concordância com a gravidade da PCRas.

Tabela 16: Valor de kappa (IC95%) entre valores de EIMC, VOP, CAC e PCRas que denotam gravidade com a presença de estenose coronária acima de 50% e a presença de placa aterosclerótica

Variável	Estenose > 50%	Presença de placa
EIMC > 900 μ m	0,27 (0,02 a 0,52)	-
VOP > 12 m/s	-0,02 (-0,06 a 0,02)	-
CAC > 100	0,18 (-0,05 a 0,40)	-
CAC > 20	0,51 (0,33 a 0,70)	-
PCRas > 3 mg/L	-0,04 (-0,22 a 0,14)	-
EIMC > 900 μ m	-	0,07 (-0,01 a 0,10)
VOP > 12 m/s	-	0,02 (-0,02 a 0,07)
CAC > 100	-	0,33 (0,19 a 0,48)
CAC > 20	-	0,64 (0,50 a 0,78)
PCRas > 3 mg/L	-	0,04 (-0,15 a 0,23)

Legenda: EIMC = espessura íntima média-carotídea; VOP = velocidade de onda de pulso; CAC = calcificação da artéria coronária (escore de Agatston); PCRas = proteína C reativa de alta sensibilidade

4.5 Determinantes da presença de placa não calcificada

A tabela 17 mostra características clínicas estatisticamente significativas dos pacientes que apresentavam ou não placa não calcificada. Entre os 49 pacientes com placa identificável pela angiotomografia, 27 (55%) apresentavam alguma placa não calcificada. Na análise univariada encontramos maior prevalência de homens (48% versus 9%, $p=0,0045$), maior prevalência de antecedente pessoal para DAC precoce (70% versus 41%, $p=0,038$) e também menor valor da circunferência do quadril (96 ± 8 cm versus 101 ± 11 cm, $p=0,049$) para os portadores de placa não calcificada. Não houve diferença para as demais variáveis clínicas estudadas, para as variáveis laboratoriais e também para os parâmetros de rigidez arterial. A EIMC e o diâmetro carotídeo apresentaram significância limítrofe a favor de maior espessura e maior diâmetro no grupo com placa não calcificada em relação ao grupo sem placa ($p=0,08$ e $0,07$, respectivamente). Na análise de regressão logística múltipla, verificamos que o sexo masculino foi o único determinante da presença de placa não calcificada (OR: 15,45; IC95%: 1,72 a 138,23, $p=0,014$). No Anexo D (tabelas 6, 7 e 8) encontram-se as tabelas completas com características clínicas, laboratoriais, parâmetros de rigidez arterial aórtica e carotídea, EIMC e escore de cálcio dos pacientes que apresentavam ou não placa não calcificada entre os portadores de placa aterosclerótica na angiotomografia de coronária.

Tabela 17: Características clínicas dos pacientes com ou sem placa não calcificada entre os portadores de placa aterosclerótica que apresentaram diferença significativa

Variável	Presença de placa não calcificada	Ausência de placa não calcificada	P
	N=27	N=22	
Homens	13 (48%)	2 (9%)	0,0045
DAC precoce familiar	19 (70%)	9 (41%)	0,038
Circunferência de quadril (cm)	96±8	101±11	0,049

Legenda: DAC precoce familiar = antecedente familiar de DAC precoce.

A tabela 18 mostra parâmetros da angiotomografia entre pacientes com placa não calcificada e na ausência da mesma. Não encontramos diferença em relação ao escore de cálcio, entretanto, os pacientes com placa não calcificada apresentaram maior número total de segmentos com placas ($p=0,046$), maior número total de segmentos com estenose acima de 50% ($p=0,0025$) e maior valor de escore de Duke modificado ($p=0,0033$).

Tabela 18: Parâmetros da angiotomografia entre pacientes com placa não calcificada e na ausência da mesma

Variável	Presença de placa não calcificada	Ausência de placa não calcificada	P
	N=27	N=22	
Escore de Agatston	42 (0-349)	72 (0-770)	0,40
Nº total de segmentos com placas	4,8±2,4	3,5±2,9	0,046
	5 (1 - 9)	2,5 (1 - 10)	
Nº total de segmentos com estenose luminal acima de 50%	1,2±1,5	0,2±0,6	0,0025
	1 (0 - 6)	0 (0 - 3)	
Escore de Duke modificado	23±23	4±13	0,0033
	23 (0 - 74)	0 (0 - 56)	

4.6 Determinantes da presença de placa mista

Entre os 49 pacientes com placa identificada pela angiotomografia, 30 (61%) apresentavam alguma placa mista. Na análise univariada encontramos maior prevalência de antecedente familiar para DAC precoce (73% versus 36%, $p=0,025$) nos pacientes com placa mista. Houve significância limítrofe para presença de mais homens no grupo com placa mista (40% versus 16%, $p=0,073$). Não houve diferença significativa para as demais variáveis clínicas e laboratoriais analisadas. Também não houve diferença para os parâmetros de rigidez arterial e para a EIMC. O anexo E (tabela 9, 10 e 11) apresenta as tabelas com as características dos pacientes que apresentavam ou não placa mista à angiotomografia.

A análise do modelo de regressão logística múltipla demonstrou que apenas o antecedente familiar de DAC precoce estava associado de forma significativa a presença de placa mista (OR=4,90, IC95%: 1,32 a 18,21, $p=0,018$).

A tabela 19 mostra os parâmetros da angiotomografia entre pacientes com placa mista e na ausência da mesma. Os pacientes com placa mista apresentaram maior valor de escore de cálcio em comparação ao grupo ausência de placa mista ($p=0,0039$). Os mesmos também apresentaram maior número total de segmentos com placas ($p=0,0001$), maior número total de segmentos com estenose acima de 50% ($p=0,0076$) e maior valor de escore de Duke modificado ($p=0,0149$).

Tabela 19: Parâmetros da angiotomografia entre pacientes com placa mista e na ausência da mesma

Variável	Presença de placa mista	Ausência de placa mista	P
	N=30	N=19	
Escore de Agatston	98 (0-770)	4 (0-529)	0,0039
Nº total de segmentos com placas	5,6±2,5	2,1±1,3	0,0001
Nº total de segmentos com estenose acima de 50%	1,1±1,5	0,1±0,3	0,0076
Escore de Duke	21±23	5±12	0,0149

4.7 Determinantes da presença de placa calcificada

Entre os 49 pacientes com placa identificada pela angiotomografia, 36 (73%) apresentavam alguma placa calcificada. Na análise univariada, encontramos significância limítrofe para menor prevalência de homens no grupo com placa calcificada (homens 22% versus mulheres 78%, $p=0,076$). Também houve significância limítrofe para maior prevalência de síndrome metabólica (44% versus 15%, $p=0,092$) e maior uso prévio de estatina (80% versus 54%, $p=0,078$) no grupo com placa calcificada. Não encontramos diferença para as demais variáveis clínicas analisadas. Não houve diferença para as variáveis laboratoriais, exceto para menor valor de creatinina ($0,8\pm 0,14$ versus $0,92\pm 0,13$ mg/dL, $p=0,02$) no grupo com placa calcificada, contudo não houve diferença para o clearance de creatinina (96 ± 27 versus 88 ± 24 ml/min, $p=0,264$). Também não encontramos diferença para a EIMC e para os parâmetros de rigidez arterial avaliados. O anexo F (tabela 12, 13 e 14) apresenta as tabelas com as características dos pacientes que apresentavam ou não placa mista a angiotomografia.

A tabela 20 mostra parâmetros da angiotomografia entre pacientes com e sem placa calcificada. Não houve diferença em relação a parâmetros de carga de placa avaliada pela angiotomografia entre os grupos com placa calcificada e ausência de placa calcificada.

Tabela 20: Parâmetros da angiotomografia entre pacientes com e sem placa calcificada

Variável	Presença de placa calcificada	Ausência de placa calcificada	P
	N=36	N=13	
Escore de Agatston	86 (0-748)	26 (0-350)	0,26
Nº total de segmentos com placas	4,4±2,8	3,8±2,6	0,47
Nº total de segmentos com estenose acima de 50%	0,5±0,8	1,5±2,0	0,13
Escore de Duke	12±18	22±28	0,35

A análise do modelo de regressão logística múltipla incluindo as variáveis com $p < 0,10$ na análise univariada (sexo, presença de síndrome metabólica, uso prévio de estatina, IMC, circunferência de quadril e produto colesterol total x idade) demonstrou que o sexo masculino estava associado a menor chance de apresentar placa calcificada (OR=0,21, IC95%: 0,05-0,84, $p=0,027$).

5 DISCUSSÃO

Até aonde conhecemos este é o primeiro estudo que avaliou de forma sistemática a angiotomografia de coronárias em portadores de HF heterozigótica. Foi encontrada uma maior presença e extensão de placas ateroscleróticas em comparação aos controles normolipidêmicos. Nos portadores de HF que apresentavam placas ateroscleróticas, a idade e as concentrações de colesterol associaram-se de forma positiva com a presença das mesmas. Outro achado importante foi que marcadores de maior risco para eventos cardiovasculares para essa população como sexo masculino e história de DAC precoce familiar⁹ associaram-se com a presença respectivamente de placas não calcificadas e mistas. Além disso, o escore de cálcio coronário mostrou-se como único marcador da presença de estenose luminal acima de 50%. Não houve associação independente entre marcadores de inflamação ou de doença subclínica carotídea e aórtica com a carga de placa medida pela angiotomografia coronária.

5.1 Comparação entre HF e controles

Estudos anteriores mostram associação entre a carga de placa aterosclerótica avaliada tanto de forma invasiva como não invasiva com o risco de eventos cardiovasculares^{32,119}. A população HF apresenta elevado risco de evento cardiovascular²⁰, portanto, esperamos alta prevalência de aterosclerose subclínica. O processo de aterogênese na HF é mais intenso desde a infância, como mostram

estudos com HF em crianças²⁷ que apresentam EIMC mais espessa em relação aos não HFs. Persiste na idade adulta o avanço na aterosclerose subclínica. *Descamps et al*¹²⁷ avaliaram 235 pacientes, sendo 95 portadores de HF, e observaram maior prevalência de CAC, independente da idade e do sexo. Em nosso meio, Santos et al²⁸ demonstraram maior presença e gravidade da CAC em mulheres portadoras de HF sem manifestações prévias de aterosclerose. Martinez et al²⁹ na população do InCor-HCFMUSP mostraram maior escore de cálcio, maior EIMC e maior VOP em HFs adultos de meia idade sem evento cardiovascular prévio, em relação aos controles normais. Sabemos por estudos anatomopatológicos que o escore de cálcio reflete a carga total de placas coronárias (seria a “ponta do iceberg”). Nosso estudo amplia o conhecimento oriundo da avaliação apenas do escore de cálcio na população de HF. De fato, com a angiotomografia encontramos uma maior prevalência de pacientes com placas coronárias e maior número total de segmentos com placas, em comparação aos controles, além de maior escore de cálcio. Também verificamos maior número de segmentos com placas calcificadas no grupo HF.

5.2 Determinantes da presença de placas

Foi encontrada uma prevalência de 48% de indivíduos com placa no grupo HF, número consideravelmente elevado para uma população com idade média de 45 anos e com predomínio de mulheres. Estudo de Rivera et al¹¹⁷ com 1.015 coreanos assintomáticos, 53±10 anos, 64% homens, encontrou 215 (21%) indivíduos com placa na angiotomografia com 64 detectores. A análise de regressão multivariada

demonstrou que idade e o sexo masculino associaram-se respectivamente em cerca de 3 vezes e 5 vezes maior chance para a presença de qualquer placa coronária. Em nosso estudo, idade e colesterol total foram os preditores da presença de placa na HF, contudo não encontramos diferença em relação ao sexo. No estudo de Martinez et al²⁹, o ERF e o produto colesterol total x idade, foram preditores da presença de CAC, o que de certa forma reforça o papel da idade, já que boa parte da pontuação do ERF se deve a este fator.

Estudo de Butler et al¹²⁸, demonstrou que a síndrome metabólica estava relacionada com a presença e extensão de placas coronárias avaliadas pela angiotomografia, tanto ajustado para o escore Framingham como para os fatores de risco tradicionais. Em nosso estudo não encontramos diferença na prevalência de síndrome metabólica para pacientes com e sem placa coronária.

O HDL-c e a relação CT/HDL-c foram implicados previamente como determinantes da carga de placas no TCE e na DA pelo método de ultra-som intravascular em portadores de HF¹²⁹. Na análise univariada encontramos maior valor de CT, LDL-c e HDL-c nos pacientes com placa, além de uma correlação positiva destes parâmetros do perfil lipídico com o número de segmentos coronários com placa.

Em nosso trabalho chama a atenção na análise univariada a maior prevalência de xantoma de tendão de Aquiles no grupo com placa coronária. Estudo de Civeira et al¹³⁰ com 951 portadores de HF havia demonstrado maior prevalência de xantoma de tendão de Aquiles nos indivíduos com DAC precoce (36,7% com xantoma versus 13,8% sem xantoma, $p=0,001$), além de relatarem uma associação positiva da presença do xantoma com alguns fatores de risco (idade, sexo masculino, LDL-c e hipertensão). A metanálise de Oosterveer et al¹¹³, incluindo 22

estudos com HF, demonstrou um aumento no risco de evento cardiovascular de 3,2 vezes maior (IC 95% 2,12-4,82, $p < 0,001$) para os portadores de xantoma de tendão de Aquiles. Vale ressaltar, que desses 22 estudos, apenas 2 utilizaram imagem para detecção do xantoma, todos os demais foram diagnosticados clinicamente, da mesma forma que em nosso estudo. Também existe demonstração da relação do xantoma de tendão de Aquiles com maior EIMC¹³¹. Os critérios de Civeira et al⁹ não incluem o xantoma como fator de risco, mas diante das evidências da literatura e do achado de nosso estudo, poderíamos incluir o xantoma nesses critérios de risco para HF. Embora a análise multivariada tenha excluído a presença de xantomas como marcadora da presença de placas quando ajustado para idade e colesterol, a presença dos mesmos deve alertar do ponto de vista clínico, por ser um dado de fácil avaliação, para um indivíduo com maior chance de apresentar aterosclerose subclínica.

5.3 Determinantes de obstrução coronária

Estudo de Knez et al¹³² avaliou 2.115 pacientes sintomáticos com escore de cálcio e angiografia invasiva. Encontraram que 0,7% dos homens com escore de cálcio zero apresentavam obstrução, enquanto o mesmo ocorria para 0,02% das mulheres¹³². O valor da sensibilidade para predição de obstrução para escore de cálcio acima de 0, 10 e 100 foi respectivamente: 99%, 94% e 87%, enquanto os de especificidade foram: 28%, 70% e 79%¹³². A área sob a curva ROC do escore de cálcio pelo método de Agatston para predição de obstrução em homens variou de 0,77 a 0,86, conforme faixa etária e para mulheres variou de 0,81 a 0,90. Os autores

concluem que para a população de seu estudo, o escore de cálcio zero apresenta elevada acurácia para excluir obstrução coronária¹³². Em nossa casuística encontramos uma área sob a curva ROC semelhante (0,86) e não houve nenhum paciente com obstrução com escore de cálcio zero.

Uma forma de se quantificar prognóstico dependente do grau de obstrução e da sua localização é por meio do escore de Duke, o qual originalmente foi elaborado para a cinecoronariografia invasiva. Entretanto, o escore de Duke foi adaptado para a angiotomografia nos estudos Core 64⁶⁵ e no estudo de Min et al¹³³. O último avaliou 1.127 pacientes acima de 45 anos com dor torácica utilizando angiotomografia, com tempo de seguimento médio de 15,3±3,9 meses¹³³. Verificaram que a sobrevida piorava conforme aumentava o escore de Duke, variando de 96% de sobrevida para 1 estenose acima de 70% ou 2 estenoses acima de 50%, até 85% de sobrevida para estenose de TCE acima de 50% ($p<0,0001$)¹³³. Na nossa casuística, não encontramos nenhuma variável clínica ou laboratorial que se correlacionasse com o escore de Duke, apenas encontramos correlação positiva significativa com o escore de cálcio. Esse dado reforça o papel do escore de cálcio como marcador da carga de placa e como indicativo de risco de eventos cardiovasculares.

5.4 Composição de placa aterosclerótica avaliada pela angiotomografia

Atualmente existe muito interesse na procura da placa vulnerável. Do ponto de vista histopatológico seria a placa com núcleo lipídico rico e capa fibrosa fina, o que poderia corresponder a placa não calcificada na angiotomografia. Essa hipótese é

corroborada pelo achado de Meijs et al¹³⁴ que encontraram maior frequência de placas não calcificadas em “placas culpadas” de pacientes com angina instável, em comparação com pacientes com angina estável. De forma interessante o estudo de Motoyama et al⁷⁸ avaliou 2 características da placa pela angiotomografia: remodelamento positivo do vaso e baixa-atenuação da placa (que corresponderia a placa não calcificada). Em um seguimento de 1.059 pacientes por tempo médio de 27±10 meses, os autores verificaram que os pacientes que apresentavam placas com estas duas características, tinham maior chance de evoluir com síndrome isquêmica aguda⁷⁸. Dessa forma, a presença da placa não calcificada também pode ter relação com prognóstico cardiovascular, o que não pode ser avaliado diretamente pelo escore de cálcio coronário.

Estudo de Hausleiter et al¹³⁵, avaliou 161 pacientes consecutivos, com risco intermediário para DAC com angiotomografia de coronárias. Cento e oito pacientes apresentavam placa coronária (67%), sendo que 48 (29,8%) apresentavam placas não calcificadas, porém apenas 6,2% apresentavam exclusivamente placas não calcificadas¹³⁵. Os pacientes com placas não calcificadas apresentavam maior colesterol total, LDL-c e PCR, além de tendência a maior prevalência de diabetes mellitus. Trinta e sete por cento apresentavam placas calcificadas na ausência de placas não calcificadas¹³⁵. Em nossa casuística de HF, encontramos placa em 49 indivíduos (48%), porém nossa população com placa era mais jovem que a do estudo de Hausleiter et al¹³⁵ (idade média: 52 anos versus 61 anos) e a prevalência de homens era menor (31% versus 76%). Encontramos prevalência semelhante de pacientes com placas não calcificadas (26%). De forma distinta, não encontramos maior valor de colesterol total, LDL-c ou de PCR nos indivíduos com placa não

calcificada. Na HF a detecção da inflamação como marcadora de risco possivelmente pode ter seu efeito atenuado pelo peso elevado do LDL-c na fisiopatologia da aterogênese. O estudo de Martinez et al²⁹ encontrou baixa concordância entre inflamação avaliada pela PCR e métodos de imagem para pesquisa de aterosclerose subclínica (escore de cálcio e EIMC). Esse fato repetiu-se em nosso estudo quando além do escore de cálcio avaliamos as placas ateroscleróticas por um método mais sensível de avaliação.

A presença de placas mistas também já foi associada a eventos clínicos. Estudo de Pundziute et al⁷³, avaliou 100 pacientes referidos para avaliação cardíaca por suspeita de DAC. Todos foram submetidos a angiotomografia de coronárias e foram seguidos por tempo médio de 16 meses⁷³. A maioria eram homens (73%), com idade média de 59±12 anos⁷³. Foram detectadas placas em 80% dos pacientes. Ocorreram 33 eventos em 26 pacientes⁷³. Na análise multivariada as seguintes variáveis correlacionaram-se de forma significativa com eventos: presença de placa na angiotomografia, DAC obstrutiva, DAC obstrutiva no tronco e em artéria descendente anterior, segmentos com placas, segmentos com placas obstrutivas e segmentos com placas mistas⁷³. Em nossa casuística observamos que o determinante da presença de placas mistas foi o antecedente familiar de DAC precoce. Estudo de Nasir et al¹³⁶ avaliaram 5.347 indivíduos assintomáticos do estudo MESA e observaram associação da história familiar para DAC precoce com presença de cálcio coronário mesmo ajustado para outros fatores de risco (OR=1,84, IC95%: 1,55-2,19). Os autores também encontraram associação com valores de CAC acima do percentil 75 para a idade e sexo¹³⁶. Em nossa casuística, maior valor de CAC se associou com a presença de placa mista, porém houve perda da significância estatística após ajuste para história familiar

positiva de DAC precoce. A associação independente da história familiar de DAC precoce com a presença de placas possivelmente relacionadas com um maior risco de eventos cardiovasculares reforça o papel desse marcador clínico em identificar indivíduos portadores de HF de maior risco.

A composição de placa coronária parece mudar com o avançar da idade. Estudo de Bamberg et al¹³⁷ mostra que indivíduos mais jovens tem maior proporção de placas não calcificadas e à medida que os indivíduos envelhecem, a proporção de placas calcificadas aumenta, enquanto a de não calcificadas vai diminuindo. Em nossa população, não encontramos associação da idade com tipo de placa, tanto avaliada em termos absolutos por número de segmentos acometidos, como por termos relativos pela análise de proporção de cada tipo de placa por segmento acometido.

Em nosso estudo verificamos diferença de composição de placa em relação ao sexo. Os homens com HF apresentaram maior chance de apresentarem placas não calcificadas e menor chance de apresentarem placas calcificadas. Essa diferença de sexo não foi encontrada para placas mistas. Resultado distinto foi encontrado por Blaha et al¹³⁸ na análise de 1.015 sul-coreanos assintomáticos (idade 49±10 anos, 64% homens): houve maior carga de placas calcificadas e mistas para homens, e não houve diferença entre os sexos para placa não calcificada. Vários estudos de história natural mostram que na HF os homens desenvolvem DAC mais precocemente que as mulheres apesar de concentrações similares de LDL-c. A maior presença de placas não calcificadas nos indivíduos do sexo masculino encontrada em nosso estudo pode refletir a história natural da doença, indicando um substrato anatômico para um maior risco de eventos cardiovasculares. Estudos prospectivos são necessários para comprovar essa afirmação.

5.5 Relação de composição de placa aterosclerótica e obstrução avaliada pela angiotomografia com a EIMC

Não encontramos na literatura estudo da relação de placas de coronária avaliada pela angiotomografia com a EIMC em pacientes portadores de HF. Estudo de Cicorella et al¹³⁹ avaliou 1.337 pacientes com ultra-som de carótidas e cineangiocoronariografia invasiva. Os autores verificaram que na análise univariada a EIMC acima de 0,9 mm estava associada a um odds ratio de doença coronária (definido por estenose luminal acima de 50%) de 2,28 (1,8-2,9, $p < 0,0001$), placa instável de 3,6 (2,3-5,7, $p < 0,001$) e estenose grave de carótida de 4,2 (2,0-8,7, $p = 0,0001$).

Iwasaki et al¹⁴⁰ avaliaram 100 pacientes assintomáticos, porém com EIMC alterada, com angiotomografia de coronárias. A idade média foi de 63,1±9,2 anos, 57 homens¹⁴⁰. Foi detectado cálcio coronário em 74% dos pacientes e placa coronária em 77%¹⁴⁰. O escore de cálcio e o número de placas foi menor em pacientes com EIMC abaixo de 1,7 mm comparado com EIMC acima de 1,8 mm (mediana CAC 21 versus 140, $p = 0,0482$ e placas 3 versus 6, $p = 0,0026$)¹⁴⁰. O mesmo ocorreu para EIMC abaixo de 1,5 e acima de 1,6 mm (mediana CAC 25 versus 154, $p = 0,00076$ e placas 3 versus 8, $p = 0,0106$)¹⁴⁰. Não houve ajuste para os demais fatores de risco. O estudo de Martinez et al²⁹ avaliou associação da CAC com outros marcadores de aterosclerose subclínica, entre eles a EIMC. Não houve concordância entre CAC acima do percentil 75 e EIMC acima de 0,9 mm, além disso, a CAC não foi um dos determinantes da EIMC²⁹. Em nosso estudo não encontramos relação de presença de placa coronária com a EIMC e também não houve correlação do número de

segmentos com placas e EIMC, porém devemos levar em consideração que a nossa população além de apresentarem HF, era mais jovem e com EIMC menor (média da EIMC de 0,66 mm e máxima EIMC de 1,06 mm). Finalmente essas discrepâncias poderiam ser explicadas pela diferença da distribuição da doença aterosclerótica subclínica em indivíduos de distintas etnias¹⁴¹.

5.6 Relação de composição de placa e obstrução com rigidez arterial

Nosso estudo não encontrou associação de parâmetros de rigidez arterial com a composição e com obstrução luminal em pacientes portadores de HF. Na literatura não encontramos trabalhos que estudaram essa associação com a angiotomografia de coronárias. Embora a HF possa associar-se com alterações da aorta, estas ocorrem muito mais nos pacientes da forma homozigótica do que nos heterozigotos¹¹. A ausência de uma alta prevalência de hipertensos em nossa casuística, além da baixa média de idade de nossos pacientes, fatos que poderiam aumentar os valores da VOP, poderiam também explicar nossos achados¹⁸.

6 LIMITAÇÕES

A avaliação de obstrução pela angiotomografia não foi comparada ao padrão-ouro, que seria a cinecoronariografia invasiva. Julgamos que não seria adequada a realização de um exame invasivo em indivíduos assintomáticos, mesmo com forte fator de risco para DAC. Contudo, estudos mostram que angiotomografia apresenta boa sensibilidade para detecção de estenoses luminais > 50%⁶¹⁻⁶⁴.

Muitos pacientes do nosso estudo faziam uso prévio de estatina (66%) o que poderia alterar a história natural da evolução de suas placas coronárias. Como os pacientes faziam parte de um ambulatório referenciado, encontramos muita dificuldade em obter pacientes com HF virgens de tratamento com estatinas. Na medida do possível a análise multivariada ajustou os resultados para o uso ou não desses medicamentos.

Finalmente a natureza transversal de nosso estudo permite apenas demonstrarmos associação e não causalidade entre os parâmetros estudados. Estudos prospectivos são necessários para se avaliar o papel dos marcadores de imagem na avaliação do risco cardiovascular em portadores de HF.

7 CONCLUSÕES

- 1) Pacientes com HF apresentam maior carga de placa aterosclerótica avaliada pela angiotomografia comparado aos controles.

- 2) Idade e colesterol total associaram-se com a presença de placa detectada pela angiotomografia no grupo HF. O sexo masculino associou-se com a maior presença de placas não calcificadas e menos chance de placas calcificadas. O antecedente familiar de DAC precoce associou-se com a presença de placa mista. Finalmente apenas o escore de cálcio associou-se com a presença de obstrução luminal acima de 50%.

8 ANEXOS

ANEXO A

Teste de Bland-Altman para detecção de diferença entre medidas da artéria carótida direita e esquerda:

1. Diâmetro: Carótida direita > Carótida esquerda; IC95%: 390 a 118;
p=0,0005
2. EIMC: Carótida esquerda > carótida direita; IC95%: 0,66 a 46,32;
p=0,0044
3. Variação sistó-diastólica carotídea: Carótida direita = carótida esquerda;
p=0,56
4. Percentual de distensão: Carótida direita = carótida esquerda; p=0,63

ANEXO B

Tabelas completas com características clínicas e laboratoriais em pacientes que apresentavam ou não placas ateroscleróticas detectadas pela angiotomografia

Tabela 1: Comparação das características clínicas dos pacientes HF que apresentavam ou não placa aterosclerótica à angiotomografia

Variáveis	Placa sim N=49	Placa não N=53	P
Idade (anos)	52±11	40±12	<0,0001
Homens	15 (31%)	22 (41%)	0,43
Tabagismo	4 (8%)	9 (17%)	0,24
DAC precoce familiar	29 (60%)	31 (58%)	0,84
HAS	16 (33%)	14 (26%)	0,55
Diabetes mellitus	0 (0%)	1 (1,8%)	1,00
SM	18 (38%)	18 (33%)	0,75
Uso prévio de estatina	35 (72%)	32 (59%)	0,21
Xantoma tendão de Aquiles	24 (52%)	15 (28%)	0,026
Xantoma em outros locais	2 (4%)	0 (0%)	0,23
Arco corneano	11 (22%)	5 (9%)	0,10
ERF (%)	8 (1-20)	5 (1-27)	0,045
Escore de Civeira (pontos)	3 (0-6)	2 (0-7)	0,34
IMC (Kg/m ²)	26,7±4,2	26,4±4,4	0,77
Circunferência abdominal (cm)	89±12	87±12	0,55
Circunferência de quadril (cm)	98±10	98±9	0,87
CA/Q	0,90±0,08	0,89±0,08	0,48
PAS (mmHg)	123±14	120±15	0,23
PAD (mmHg)	78±11	76±10	0,10
FC (bpm)	70±8	70±10	0,68
Pressão de pulso (mmHg)	40 (20-78)	40 (30-86)	0,61

Legenda: DAC precoce familiar = antecedente familiar de DAC precoce; HAS = hipertensão arterial sistêmica; SM = síndrome metabólica; ERF = escore de risco de Framingham em 10 anos; IMC = índice de massa corpórea; CA/Q= razão circunferência abdominal / quadril; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca

Tabela 2: Comparação das características laboratoriais dos pacientes HF que apresentavam ou não placa aterosclerótica à angiotomografia.

Variáveis	Placa sim	Placa não	P
	N=49	N=53	
ColT (mg/dL)	379±55	339±52	0,0003
LDL-c (mg/dL)	295±52	266±53	0,0055
HDL-c (mg/dL)	51±14	44±9	0,005
TG (mg/dL)	146 (64-366)	128 (47-437)	0,13
Colesterol não HDL-c	328±56	294±50	0,002
ColT x idade	19.742±5.704	13.586±5.321	<0,0001
LDL-c/HDL-c	6,2±2	6,2±2	0,99
TG/HDL-c	3,5±1,9	3,5±2,0	0,81
Apo A-I (g/L)	1,40±0,31	1,25±0,30	0,015
Apo B (g/L)	1,86±0,43	1,63±0,36	0,0038
Apo B/Apo A1	1,39±0,44	1,37±0,40	0,74
LP(a) (mg/dL)	33(2-340)	53(0-273)	0,48
Glicose (mg/dL)	92±8	97±37	0,53
PCRas (mg/L)	1,90 (0,18-43,00)	1,70 (0,30-34,00)	0,8
Leucócitos (mm ³)	6.700 (3.800-13.000)	6.900 (3.800-11.900)	0,3
Monócito (mm ³)	568±170	587±182	0,59
Ácido úrico (mg/dL)	4,6±1,2	4,7±1,2	0,27
Clearance de creatinina (ml/min)	94±26	107±37	0,04

Legenda: ColT=colesterol total; LDL-c=LDL-colesterol; HDL-c=HDL-colesterol; TG=triglicérides; ColT x idade= produto colesterol total x idade; LDL/HDL= razão LDL-c/HDL-c; TG/HDL-c= razão triglicérides/HDL-c; Apo A-I=apolipoproteína A-I; Apo B=apolipoproteína B; Apo B/Apo A1=ratio apolipoproteína B/apolipoproteína A1; Lp(a)=lipoproteína (a); PCRas=proteína C reativa de alta sensibilidade

ANEXO C

Tabelas completas com características clínicas, laboratoriais, parâmetros de rigidez arterial aórtica e carotídea, EIMC e escore de cálcio coronário dos pacientes que apresentavam ou não estenose luminal acima de 50%.

Tabela 3: Características clínicas do grupo HF com estenose luminal acima e abaixo de 50%

Variável	Estenose ≥50%	Estenose <50%	P
	N=20	N=82	
Idade (anos)	47±12	45±14	0,37
Homens	10 (50%)	27 (33%)	0,24
Tabagismo	2 (10%)	11 (13%)	1,00
DAC precoce familiar	14 (70%)	45 (55%)	0,31
HAS	6 (30%)	24 (29%)	1,00
Diabetes mellitus	0 (0%)	1 (1,2%)	1,00
SM	5 (25%)	31 (38%)	0,43
Uso prévio de estatina	12 (60%)	55 (67%)	0,74
Xantoma tendão de Aquiles	9 (45%)	30 (36%)	0,59
Xantoma em outros locais	1 (5%)	1 (1,2%)	0,35
ERF (%)	8,5±4,9	8,5±6,1	0,96
Escore de Civeira (pontos)	3 (0-6)	3 (0-7)	0,40
IMC (Kg/m ²)	26,46±4,41	26,62±4,31	0,88
Circunferência abdominal (cm)	88±14	88±12	0,95
Circunferência de quadril (cm)	98±10	98±9	0,86
CA/Q	0,89±0,07	0,89±0,08	0,88
PAS (mmHg)	124±14	121±15	0,35
PAD (mmHg)	78±10	77±11	0,73
FC (bpm)	68±9	71±9	0,29
Pressão de pulso (mmHg)	40 (30-78)	40 (20-86)	0,34

Legenda: DAC precoce familiar = antecedente familiar de DAC precoce; HAS = hipertensão arterial sistêmica; SM = síndrome metabólica; ERF = escore de risco de Framingham em 10 anos; IMC = índice de massa corpórea; CA/Q= razão circunferência abdominal / quadril; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca.

Tabela 4: Características laboratoriais do grupo HF com estenose luminal coronária acima e abaixo de 50%

Variável	Estenose ≥ 50%	Estenose < 50%	P
	N=20	N=82	
ColT (mg/dL)	369±45	356±59	0,25
LDL (mg/dL)	285±40	278±57	0,54
HDL (mg/dL)	50±10	47±12	0,28
TG (mg/dL)	138 (66-366)	134 (47-437)	0,31
Colesterol não HDL	320±47	309±58	0,38
ColT x idade	17.681±5.145	16.266±6.570	0,30
LDL/HDL	6±2	6±2	0,60
TG/HDL	2,8 (1,2-7,8)	2,8 (0,9-11,5)	0,64
Apo A-I (g/L)	1,33±0,29	1,32±0,32	0,90
Apo B (g/L)	1,81±0,42	1,73±0,41	0,45
Apo B/Apo A1	1,4±0,5	1,4±0,4	0,67
LP(a) (mg/dL)	76±80	69±68	0,89
Glicose (mg/dL)	92±9	96±31	0,32
PCRas (mg/L)	1,67 (0,18-30,8)	1,9 (0,2-43)	0,39
Leucócitos (mm ³)	7.338±2.122	6.883±1.996	0,41
Monócito (mm ³)	616±152	569±180	0,26
Ácido úrico (mg/dL)	5,0±1,3	4,5±1,2	0,19
Clearance de creatinina (ml/min)	97±27	101±34	0,52

Legenda: ColT=colesterol total; LDL-c=LDL-colesterol; HDL-c=HDL-colesterol; TG=triglicérides; ColT x idade= produto colesterol total x idade; LDL/HDL= razão LDL-c/HDL-c; TG/HDL-c= razão triglicérides/HDL-c; Apo A-I=apolipoproteína A-I; Apo B=apolipoproteína B; Apo B/Apo A1=razão apolipoproteína B/apolipoproteína A1; Lp(a)=lipoproteína (a); PCRas=proteína C reativa de alta sensibilidade

Tabela 5: Escore de cálcio (Agatston), parâmetros de rigidez arterial carotídeo e aórtico e EIMC no grupo HF com estenose luminal acima e abaixo de 50%.

Variável	Estenose≥50%	Estenose<50%	P
Escore de Agatston	52 (1-748)	0 (0-580)	0,014
VOP (m/s)	8,5±1,4	8,4±1,4	0,84
Varição sistó-diastólica carotídea	377±167	420±202	0,38
% distensão carotídea	4,6 (2,6-10,9)	5,7 (2,1-16)	0,36
EIMC (µm)	706±155	653±96	0,21
Diâmetro carotídeo (µm)	6.679 (5.640-8.006)	6.435 (5.160-10.380)	0,44
2EIMC + Diâmetro (µm)	8.082±936	7797±1.144	0,30

Legenda: VOP=velocidade de onda de pulso carotídeo-femural; % distensão carotídea=percentual de distensão da carótida; EIMC=espessura íntima-média carotídea

ANEXO D

Tabelas completas com características clínicas, laboratoriais, parâmetros de rigidez arterial aórtica e carotídea, EIMC e escore de cálcio dos pacientes que apresentavam ou não placa não calcificada entre os portadores de placa aterosclerótica na angiotomografia de coronária.

Tabela 6: Características clínicas dos pacientes com ou sem placa não calcificada entre os portadores de placa aterosclerótica

Variável	Presença de placa não calcificada	Ausência de placa não calcificada	P
	N=27	N=22	
Idade (anos)	50±12	53±14	0,30
Homens	13 (48%)	2 (9%)	0,0045
Tabagismo	3 (11%)	1 (4,5%)	0,62
DAC precoce familiar	19 (70%)	9 (41%)	0,038
HAS	10 (37%)	6 (27%)	0,67
Diabetes mellitus	0 (0%)	0 (0%)	-
SM	7 (26%)	11 (50%)	0,18
Uso prévio de estatina	18 (66%)	18 (81%)	0,33
Xantoma tendão de Aquiles	13 (48%)	11 (61%)	0,54
Xantoma em outros locais	1 (4%)	1 (4,5%)	1,00
ERF (%)	10±6	8±5	0,33
Escore de Civeira (pontos)	3 (0-6)	3 (1-5)	0,75
IMC (Kg/m ²)	26±4	27±5	0,36
Circunferência abdominal (cm)	87±13	90±11	0,43
Circunferência de quadril (cm)	96±8	101±11	0,049
CA/Q	0,9±0,07	0,89±0,10	0,51
PAS (mmHg)	124±14	123±15	0,79
PAD (mmHg)	78±10	79±12	0,84
FC (bpm)	71±9	70±8	0,95
Pressão de pulso (mmHg)	40 (20-78)	40 (29-77)	0,62

Legenda: DAC precoce familiar = antecedente familiar de DAC precoce; HAS = hipertensão arterial sistêmica; SM = síndrome metabólica; ERF = escore de risco de Framingham em 10 anos; IMC = índice de massa corpórea; CA/Q= razão circunferência abdominal / quadril; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca

Tabela 7: Características laboratoriais dos pacientes com ou sem placa não calcificada entre os portadores de placa aterosclerótica

Variável	Presença de placa não calcificada	Ausência de placa não calcificada	P
	N=27	N=22	
ColT (mg/dL)	385±58	372±50	0,43
LDL (mg/dL)	300±54	289±50	0,46
HDL (mg/dL)	50±12	47±12	0,47
TG (mg/dL)	143 (64-366)	149 (87-287)	0,72
Colesterol não HDL	335±60	320±53	0,35
ColT x idade	19.502±5.749	20.036±4.878	0,74
LDL/HDL	6,4±2	6±2,1	0,48
TG/HDL	3,0 (1,3-10,3)	2,8 (1,2-7,0)	0,26
Apo A-I (g/L)	1,34±0,28	1,46±0,34	0,19
Apo B (g/L)	1,87±0,41	1,86±0,47	0,89
Apo B/Apo A-I	1,45±0,41	1,34±0,47	0,41
LP(a) (mg/dL)	29 (6-282)	36 (2-340)	0,39
Glicose (mg/dL)	92±9	93±6	0,88
PCRas (mg/L)	1,68 (0,18-9,63)	2,42 (0,2-43)	0,48
Leucócitos (mm ³)	6.848±2.144	6.466±1.577	0,49
Monócito (mm ³)	586±140	547±203	0,46
Ácido úrico (mg/dL)	4,8±1,2	4,1±1,1	0,05
Clearance de creatinina (ml/min)	96±24	92±29	0,66

Legenda: ColT=colesterol total; LDL-c=LDL-colesterol; HDL-c=HDL-colesterol; TG=triglicérides; ColT x idade= produto colesterol total x idade; LDL/HDL= razão LDL-c/HDL-c; TG/HDL-c= razão triglicérides/HDL-c; Apo A-I=apolipoproteína -I; Apo B=apolipoproteína B; Apo B/Apo A-I=razão apolipoproteína B/apolipoproteína A-I; Lp(a)=lipoproteína (a); PCRas=proteína C reativa de alta sensibilidade

Tabela 8: Parâmetros de rigidez arterial carotídea e aórtica e EIMC dos pacientes com ou sem placa não calcificada entre os portadores de placa aterosclerótica

Variável	Presença de placa não calcificada	Ausência de placa não calcificada	p
	N=27	N=22	
VOP (m/s)	8,7±1,6	8,8±1,7	0,82
Varição sistó-diastólica carotídea	347±143	358±144	0,53
% distensão carotídea	4,4 (2,6-10,8)	5,2 (2,2-11)	0,40
EIMC (µm)	708±132	641±76	0,08
Diâmetro carotídeo (µm)	6.856 (5.640-8.425)	6.423 (5.160-10.380)	0,07
2EIMC + Diâmetro (µm)	8.293±891	7.894±1.095	0,21

Legenda: VOP=velocidade de onda de pulso carotídeo-femural; % distensão carotídea=percentual de distensão da carótida; EIMC=espessura íntima-média carotídea

ANEXO E

Tabelas completas com características clínicas, laboratoriais, parâmetros de rigidez arterial aórtica e carotídea, EIMC e escore de cálcio dos pacientes que apresentavam ou não placa mista entre os portadores de placa aterosclerótica na angiotomografia de coronária.

Tabela 9: Características clínicas dos pacientes com ou sem placa mista entre os portadores de placa aterosclerótica

Variável	Presença de placa mista	Ausência de placa mista	P
	N=30	N=19	
Idade (anos)	50±12	54±9	0,21
Homens	12 (40%)	3 (16%)	0,07
Tabagismo	3 (10%)	1 (5%)	1,00
DAC precoce familiar	22 (73%)	7 (36%)	0,022
HAS	11 (37%)	5 (26%)	0,54
Diabetes mellitus	0 (0%)	0 (0%)	-
SM	12 (40%)	6 (31%)	0,70
Uso prévio de estatina	21 (70%)	15 (79%)	0,74
Xantoma tendão de Aquiles	15 (50%)	9 (47%)	0,90
Xantoma em outros locais	1 (3,3%)	1 (5,2%)	1,00
ERF (%)	10±5	8±6	0,18
Escore de Civeira (pontos)	3 (0 - 6)	3 (1 - 5)	0,64
IMC (Kg/m ²)	26±4	27±5	0,76
Circunferência abdominal (cm)	88±10	88±14	0,89
Circunferência de quadril (cm)	98±9	98±10	0,88
CA/Q	0,9±0,06	0,89±0,02	0,72
PAS (mmHg)	123±13	124±16	0,82
PAD (mmHg)	78±11	78±11	0,99
FC (bpm)	68±9	75±7	0,01
Pressão de pulso (mmHg)	40 (20-78)	48 (29-69)	0,70

Legenda: DAC precoce familiar = antecedente familiar de DAC precoce; HAS = hipertensão arterial sistêmica; SM = síndrome metabólica; ERF = escore de risco de Framingham em 10 anos; IMC = índice de massa corpórea; CA/Q= razão circunferência abdominal / quadril; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca

Tabela 10: Características laboratoriais dos pacientes com ou sem placa mista entre os portadores de placa aterosclerótica

Variável	Presença de placa mista	Ausência de placa mista	P
	N=30	N=19	
ColT (mg/dL)	375±60	386±46	0,49
LDL (mg/dL)	292±57	301±45	0,55
HDL (mg/dL)	50±10	54±18	0,38
TG (mg/dL)	143 (66-366)	150 (64-287)	0,95
Colesterol não HDL	326±63	332±47	0,68
ColT x idade	19.002±6.431	20.910±4.427	0,22
LDL/HDL	6,2±2	6,2±2	0,97
TG/HDL	2,75 (1,3 – 10,3)	3,2 (1,2 – 7,7)	0,94
Apo A-I (g/L)	1,37±0,25	1,45±0,39	0,41
Apo B (g/L)	1,83±0,52	1,93±0,24	0,34
Apo B/Apo A-I	1,38±0,46	1,43±0,41	0,71
LP(a) (mg/dL)	32 (9-340)	34 (2-171)	0,45
Glicose (mg/dL)	92±9	93±6	0,55
PCRas (mg/L)	1,66 (0,18-30,8)	2,42 (0,2-43)	0,51
Leucócitos (mm ³)	6.840±1.774	6.436±2.083	0,50
Monócito (mm ³)	583±165	548±181	0,52
Ácido úrico (mg/dL)	4,6±1,2	4,4±1,3	0,58
Clearance de creatinina (ml/min)	93±24	95±29	0,96

Legenda: ColT=colesterol total; LDL-c=LDL-colesterol; HDL-c=HDL-colesterol; TG=triglicérides; ColT x idade= produto colesterol total x idade; LDL/HDL= razão LDL-c/HDL-c; TG/HDL-c= razão triglicérides/HDL-c; Apo A-I=apolipoproteína A-I; Apo B=apolipoproteína B; Apo B/Apo A-I =razão apolipoproteína B/apolipoproteína A-I; Lp(a)=lipoproteína (a); PCRas=proteína C reativa de alta sensibilidade

Tabela 11: Parâmetros de rigidez arterial carotídea e aórtica e EIMC dos pacientes com ou sem placa mista entre os portadores de placa aterosclerótica

Variável	Presença de placa mista	Ausência de placa mista	P
	N=30	N=19	
VOP (m/s)	8,62±1,75	9,00±1,44	0,43
Varição sistó-diastólica carotídea	362±152	339±130	0,60
% distensão carotídea	4,6 (2,4 – 11)	4,6 (2,2 – 10,8)	0,77
EIMC (µm)	706±131	640±73	0,17
Diâmetro carotídeo (µm)	6.719 (5.640 – 8.006)	6.405 (5.160 – 10.380)	0,73
2EIMC + Diâmetro (µm)	8.132±877	8.088±1.163	0,89

Legenda: VOP=velocidade de onda de pulso carotídeo-femural; % distensão carotídea=percentual de distensão da carótida; EIMC=espessura íntima-média carotídea

ANEXO F

Tabelas completas com características clínicas, laboratoriais, parâmetros de rigidez arterial aórtica e carotídea, EIMC e escore de cálcio dos pacientes que apresentavam ou não placa calcificada entre os portadores de placa aterosclerótica na angiotomografia de coronária.

Tabela 12: Características clínicas dos pacientes com ou sem placa calcificada entre os portadores de placa aterosclerótica

Variável	Presença de placa calcificada	Ausência de placa calcificada	P
	N=36	N=13	
Idade (anos)	53±10	48±14	0,47
Homens	8 (22%)	7 (54%)	0,07
Tabagismo	2 (5%)	2 (15%)	0,28
DAC precoce familiar	20 (55%)	8 (61%)	0,71
HAS	13 (36%)	3 (23%)	0,50
Diabetes mellitus	0 (0%)	0 (0%)	-
SM	16 (44%)	2 (15%)	0,09
Uso prévio de estatina	29 (80%)	7 (54%)	0,08
Xantoma tendão de Aquiles	18 (50%)	6 (46%)	0,81
Xantoma em outros locais	1 (2,7%)	1 (7,7%)	0,46
ERF (%)	8±4	12±7	0,20
Escore de Civeira (pontos)	3 (1 – 6)	2 (0 – 4)	0,24
IMC (Kg/m ²)	27±4	25±3	0,08
Circunferência abdominal (cm)	90±13	85±8	0,12
Circunferência de quadril (cm)	100±10	94±7	0,04
CA/Q	0,9±0,09	0,89±0,05	0,92
PAS (mmHg)	123±14	123±15	0,97
PAD (mmHg)	78±13	80±4	0,37
FC (bpm)	72±9	68±8	0,18
Pressão de pulso (mmHg)	40 (29-78)	40 (20-60)	0,83

Legenda: DAC precoce familiar = antecedente familiar de DAC precoce; HAS = hipertensão arterial sistêmica; SM = síndrome metabólica; ERF = escore de risco de Framingham em 10 anos; IMC = índice de massa corpórea; CA/Q= razão circunferência abdominal / quadril; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca

Tabela 13: Características laboratoriais dos pacientes com ou sem placa calcificada entre os portadores de placa aterosclerótica

Variável	Presença de placa calcificada	Ausência de placa calcificada	P
	N=36	N=13	
ColT (mg/dL)	385±56	363±49	0,17
LDL (mg/dL)	301±56	281±40	0,33
HDL (mg/dL)	52±15	48±9	0,41
TG (mg/dL)	162 (64-321)	134 (66-366)	0,52
Colesterol não HDL	333±58	314±52	0,29
ColT x idade	20.607±5.758	17.346±5.263	0,07
LDL/HDL	6,3±2	6,0±2	0,71
TG/HDL	3,2 (1,2 – 10)	2,7 (1,5 – 7,6)	0,67
Apo A-I (g/L)	1,43±0,34	1,31±0,23	0,32
Apo B (g/L)	1,91±0,48	1,76±0,30	0,14
Apo B/Apo A-I	1,41±0,47	1,38±0,35	0,81
LP(a) (mg/dL)	33 (2-282)	39 (9-340)	0,68
Glicose (mg/dL)	93±8	91±8	0,43
PCRas (mg/L)	2,54 (0,18-43)	1,66 (0,3-5,28)	0,15
Leucócitos (mm ³)	6.581±1.748	6.907±2.290	0,65
Monócito (mm ³)	557±191	597±104	0,36
Ácido úrico (mg/dL)	4,6±1,3	4,5±1,2	0,87
Clearance de creatinina (ml/min)	96±27	88±24	0,27

Legenda: ColT=colesterol total; LDL-c=LDL-colesterol; HDL-c=HDL-colesterol; TG=triglicérides; ColT x idade= produto colesterol total x idade; LDL/HDL= razão LDL-c/HDL-c; TG/HDL-c= razão triglicérides/HDL-c; Apo A-I =apolipoproteína A-I; Apo B=apolipoproteína B; Apo B/Apo A-I =razão apolipoproteína B/apolipoproteína A-I; Lp(a)=lipoproteína (a); PCRas=proteína C reativa de alta sensibilidade

Tabela 14: Parâmetros de rigidez arterial carotídeo e aórtico e EIMC dos pacientes com ou sem placa calcificada entre os portadores de placa aterosclerótica

Variável	Presença de placa calcificada	Ausência de placa calcificada	P
	N=36	N=13	
VOP (m/s)	8,90±1,65	8,43±1,59	0,47
Varição sistó-daistólica carotídea	348±142	364±148	0,67
% distensão carotídea	4,6 (2,2 – 10,8)	4,6 (2,7 – 11)	0,87
EIMC (µm)	667±98	712±155	0,73
Diâmetro carotídeo (µm)	6.573 (5.160 – 10.380)	6.806 (5.640 – 8.425)	0,31
2EIMC + Diâmetro (µm)	8.028±942	8.384±1.165	0,39

Legenda: VOP=velocidade de onda de pulso carotídeo-femural; % distensão carotídea=percentual de distensão da carótida; EIMC=espessura íntima-média carotídea

9 REFERÊNCIAS

1. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999; 100(13): 1481-92.
2. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science*. 1976; 193(4258): 1094-100.
3. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans. *J Lipid Res*. 2005; 46(2):179-90.
4. Varret M, Abifadel M, Rabes JP, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet*. 2008; 73(1):1-13.
5. Rader D, Cohen J, Hobbs H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003 Jun;111(12):1795-803.
6. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986; 232(4746): 34-47.
7. Brown MS, Goldstein JL. Michael S. Brown, MD and Joseph L. Goldstein, MD. 1985 Nobel laureates in medicine. *J Invest Med*. 1996; 44(2): 14-23.
8. Khachadurian A. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med*. 196; 37:402-7.
9. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173(1):55-68.

10. Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM, et al. Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients. *Am J Cardiol.* 1984;54(1):20-30.
11. Santos RD, Miname MH, Martinez LR, Rochitte CE, Chacra AP, Nakandakare ER, et al. Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. *Atherosclerosis.* 2008;197(2):910-5.
12. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2003;168(1):1-14.
13. Austin M, Hutter C, Zimmern R, Humphries S. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):421-9.
14. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation.* 1974; 49(3):476-88.
15. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet.* 1969; 2(7635):1380-2.
16. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis.* 1999;142(1):105-12.
17. Mohrschladt MF, Westendorp RG, Gevers Leuven JA, Smelt AH. Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;172(2):329-35.

18. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S1-113.
19. Verschmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008; 337:a2423.
20. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991 Oct 12;303(6807):893-6.
21. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97(18):1837-47.
22. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002; 105(3):310-5.
23. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007; 297(6):611-9.
24. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243-51.
25. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2007; Suppl 1:2-19.

26. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Ose L, Bonna KH, Leren TP. Carotid intima-media thickness and plaque in patients with familial hypercholesterolaemia mutations and control subjects. *Eur J Clin Invest*. 1998; 28(12):971-9.
27. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2004;363(9406):369-70.
28. Santos RD, Meneghelo RS, Chacra AP, Martinez TL, Ramires JA, Carvalho JA. Detection of subclinical atherosclerosis by electron beam tomography in females with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2004; 90(1):92-4.
29. Martinez LR, Miname MH, Bortolotto LA, Chacra AP, Rochitte CE, Sposito AC, et al. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008; 200(1):83-8.
30. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146(6):483-94.
31. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation*. 2003; 107(20):2571-6.
32. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004; 291(2):210-5.

33. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol.* 2006; 98(2A):2H-15H.
34. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420(6917): 868-74.
35. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(8):1246-54.
36. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003; 108(14):1664-72.
37. Ohayon J, Finet G, Gharib AM, Herzka DA, Tracqui P, Heroux J, et al. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295(2):H717-27.
38. Santos RD, Nasir K. Insights into atherosclerosis from invasive and non-invasive imaging studies: Should we treat subclinical atherosclerosis? *Atherosclerosis.* 2009; 205(2):349-56.
39. Lieber A, Jorgens J. Cinefluorography of coronary artery calcification. Correlation with clinical arteriosclerotic heart disease and autopsy findings. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1961; 86:1063-72.
40. Elkeles R. Computed tomography imaging, coronary calcium and atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6(8):1083-93.
41. Stanford W, Thompson BH, Burns TL, Heery SD, Burr MC. Coronary artery calcium quantification at multi-detector row helical CT versus electron-beam CT. *Radiology.* 2004; 230(2):397-402.

-
42. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006; 114(16):1761-91.
 43. Raggi P, Coil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J*. 2001; 141(3):375-82.
 44. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(1):158-65.
 45. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004; 164(12):1285-92.
 46. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation*. 2007; 115(3):402-26.
 47. 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.

-
48. Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG. Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary-artery stenoses and occlusions. *N Engl J Med*. 1998; 339(27):1964-71.
 49. Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Derlien H, Schulte C, et al. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. *Circulation*. 2001;103(21):2535-8.
 50. Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, Raaijmakers R, Pattynama PM, de Feyter PJ. Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. *Circulation*. 2002; 106(16):2051-4.
 51. Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, Saia F, Lemos PA, McFadden EP, et al. Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(12):2265-70.
 52. Flamm SD. Coronary arterial calcium screening: ready for prime time? *Radiology*. 1998; 208(3):571-2.
 53. Rodenwaldt J. Multislice computed tomography of the coronary arteries. *Eur Radiol*. 2003; 13(4):748-57.
 54. Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, Laule M, Dubel HP, Schlattmann P, et al. Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation*. 2009; 120(10):867-75.
 55. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, et al. Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. *Radiology*. 2000; 217(2):564-71.

-
56. Georg C, Kopp A, Schroder S, Kuttner A, Ohnesorge B, Martensen J, et al. [Optimizing image reconstruction timing for the RR interval in imaging coronary arteries with multi-slice computerized tomography]. *Rofa*. 2001; 173(6):536-41.
 57. Kuettner A, Trabold T, Schroeder S, Feyer A, Beck T, Brueckner A, et al. Noninvasive detection of coronary lesions using 16-detector multislice spiral computed tomography technology: initial clinical results. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(6):1230-7.
 58. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(1):147-54.
 59. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J*. 2005; 26(15):1482-7.
 60. Maintz D, Seifarth H, Raupach R, Flohr T, Rink M, Sommer T, et al. 64-slice multidetector coronary CT angiography: in vitro evaluation of 68 different stents. *Eur Radiol*. 2006; 16(4):818-26.
 61. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):552-7.
 62. Meijboom WB, Meijs MFL, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, Mieghem CAG, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography. A prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(25): 2135-44.

-
63. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-Multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease. Results from the prospective multicenter ACCURACY (assessment by coronary computed tomographic angiography of individuals undergoing invasive coronary angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(21):1724-32.
 64. Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, Agostoni P, Morello R, Valgimigli M. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(9):1896-910.
 65. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008; 359(22):2324-36.
 66. Schroeder S, Kuettner A, Wojak T, Janzen J, Heuschmid M, Athanasiou T, et al. Non-invasive evaluation of atherosclerosis with contrast enhanced 16 slice spiral computed tomography: results of ex vivo investigations. *Heart*. 2004; 90(12):1471-5.
 67. Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M, Janzen J, Kopp AF, Herdeg C, et al. Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr*. 2004; 28(4):449-54.
 68. Leber AW, Becker A, Knez A, von Ziegler F, Sirol M, Nikolaou K, et al. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(3): 672-7.

-
69. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C, et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1430-5.
 70. Caussin C, Ohanessian A, Ghostine S, Jacq L, Lancelin B, Dambrin G, et al. Characterization of vulnerable nonstenotic plaque with 16-slice computed tomography compared with intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 2004; 94(1):99-104.
 71. Leber AW, Knez A, White CW, Becker A, von Ziegler F, Muehling O, et al. Composition of coronary atherosclerotic plaques in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris determined by contrast-enhanced multislice computed tomography. *Am J Cardiol*. 2003; 91(6):714-8.
 72. Inoue F, Sato Y, Matsumoto N, Tani S, Uchiyama T. Evaluation of plaque texture by means of multislice computed tomography in patients with acute coronary syndrome and stable angina. *Circ J*. 2004; 68(9):840-4.
 73. Pundziute G, Schuijf J, Jukema J, Boersma E, de Roos A, van der Wall E, et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(1):62-70.
 74. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22(4): 1141-54.
 75. 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(1):56-62.

76. Litte WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutchner MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988; 78(5 Pt 1): 1157-66.
77. Little WC. Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990; 66(16):44G-7G.
78. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(1):49-57.
79. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003; 107(1):139-46.
80. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 1995 Mar 1;91(5):1432-43.
81. Wang YX, Fitch RM. Vascular stiffness: measurements, mechanisms and implications. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004; 2(4):379-84.
82. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999; 99(18):2434-9.
83. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(4):554-66.
84. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(5):932-43.

-
85. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, Black HR, Setaro JF, Davey JA, et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol.* 2001;88(9):980-6.
 86. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001; 37(5):1236-41.
 87. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 2003; 34(5):1203-6.
 88. Lemos MM, Jancikic AD, Sanches FM, Christofalo DM, Ajzen SA, Miname MH, et al. Pulse wave velocity--a useful tool for cardiovascular surveillance in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(12):3527-32.
 89. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2006; 113(5):657-63.
 90. Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B, Gosling RG. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond).* 1992; 83(6):717-21.
 91. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(9):2070-5.
 92. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74(6):1399-406.

-
93. Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002; 16(4):341-51.
 94. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III33-8.
 95. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998;128(4):262-9.
 96. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 2000;151(5):478-87.
 97. 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.
 98. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2004;109(9):1089-94.
 99. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statist Med* 2008; 27: 157-72.
 100. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaques improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(15): 1600-7.

101. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000;101(1):E16-22.
102. 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(19):2486-97.
103. 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.
104. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*. 2002;90(10C):18L-21L.
105. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80.
106. Kastelein J, Akdim F, Stroes E, Zwinderman A, Bots M, Stalenhoef A, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1431-43.
107. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001; 357(9256):577-81.

-
108. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106(14):1883-92.
 109. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72(2):171-6.
 110. Sociedade de Cardiologia-SBC; Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH; Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. [V Brazilian guidelines in Arterial Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89(3): e24-79.
 111. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999; 100(4): 354-60.
 112. IDF. The IDF worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=14292006>.
 113. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2009; 207(2): 311-7.
 114. Nozue T, Kawashiri M, Higashikata T, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, et al. Cholesterol-years score is associated with development of senile degenerative aortic stenosis in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2006; 13(6): 323-8.

-
115. Cockcroft D. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
 116. Miller JM, Dewey M, Vavere AL, Rochitte CE, Niinuma H, Arbab-Zadeh A, et al. Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol*. 2009; 19(4): 816-28.
 117. Rivera J, Nasir K, Cox P, Choi E, Yoon Y, Cho I, et al. Association of traditional cardiovascular risk factors with coronary plaque sub-types assessed by 64-slice computed tomography angiography in a large cohort of asymptomatic subjects. *Atherosclerosis*. 2009; 206(2):451-7.
 118. Choi E, Choi S, Rivera J, Nasir K, Chang S, Chun E, et al. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(5):357-65.
 119. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation*. 1994; 89(5): 2015-25.
 120. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension*. 1994; 23(6Pt2):878-83.
 121. Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Legrain S, Girerd X. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension*. 1999; 34(4Pt2): 889-92.
 122. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995; 26(3):485-90.

-
123. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 1986.
 124. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007; 28(12):1462-536.
 125. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(21):2129-38.
 126. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 1989.
 127. Descamps OS, Gilbeau JP, Luwaert R, Heller FR. Impact of genetic defects on coronary atherosclerosis in patients suspected of having familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest*. 2003; 33(1):1-9.
 128. Butler J, Mooyaart E, Dannemann N, Bamberg F, Shapiro M, Ferencik M, et al. Relation of the metabolic syndrome to quantity of coronary atherosclerotic plaque. *Am J Cardiol*. 2008; 101(8):1127-30.
 129. Hausmann D, Johnson JA, Sudhir K, Mullen WL, Friedrich G, Fitzgerald PJ, et al. Angiographically silent atherosclerosis detected by intravascular ultrasound in patients with familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia: correlation with high density lipoproteins. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27(7):1562-70.
 130. Civeira F, Castillo S, Alonso R, Merino-Ibarra E, Cenarro A, Artied M, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(9):1960-5.

131. Jarauta E, Junyent M, Gilabert R, Plana N, Mateo-Gallego R, de Groot E, et al. Sonographic evaluation of Achilles tendons and carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2009; 204(2):345-7.
132. Knez A, Becker A, Leber A, White C, Becker CR, Reiser MF, et al. Relation of coronary calcium scores by electron beam tomography to obstructive disease in 2,115 symptomatic patients. *Am J Cardiol*. 2004; 93(9):1150-2.
133. Min J, Shaw L, Devereux R, Okin P, Weinsaft J, Russo D, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(12):1161-70.
134. Meijs M, Meijboom W, Bots M, Kyrzopoulos S, Eu R, Prokop M, et al. Comparison of frequency of calcified versus non-calcified coronary lesions by computed tomographic angiography in patients with stable versus unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2009; 104(3):305-11
135. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A. Prevalence of noncalcified coronary plaques by 64-slice computed tomography in patients with an intermediate risk for significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(2):312-8.
136. Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, Scheuner M, Herrington D, Arnett DK, et al. Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2007; 116(6):619-26.
137. Bamberg F, Dannemann N, Shapiro M, Seneviratne S, Ferencik M, Butler J, et al. Association between cardiovascular risk profiles and the presence and extent of different types of coronary atherosclerotic plaque as detected by multidetector computed tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28(3):568-74.

-
138. Blaha M, Nasir K, Rivera J, Choi E, Chang S, Yoon Y, et al. Gender differences in coronary plaque composition by coronary computed tomography angiography. *Coron Artery Dis.* 2009; 20(8): 506-
 139. Cicorella N, Zanolla L, Franceschini L, Cacici G, De Cristan B, Arieti M, et al. Usefulness of ultrasonographic markers of carotid atherosclerosis (intima-media thickness, unstable carotid plaques and severe carotid stenosis) for predicting presence and extent of coronary artery disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2009; 10(12):906-12.
 140. Iwasaki K, Matsumoto T, Furukawa H, Samukawa M. Prevalence of coronary artery disease in asymptomatic patients with abnormal intima-media thickness by 64-slice computed tomography. *Int J Cardiol.* 2009 Apr.23 (Epub ahead of print).
 141. Orakzai SH, Orakzai RH, Nasir K, Santos RD, Edmundowicz D, Budoff MJ, Blumenthal RS. Subclinical coronary atherosclerosis: racial profiling is necessary!. *Am Heart J.* 2006; 152(5): 819-27.