

MÁRCIO SOMMER BITTENCOURT

**Uso da angiografia coronária por tomografia computadorizada
na avaliação prognóstica de pacientes com suspeita de doença
arterial coronária**

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. Luís Henrique Wolff Gowdak

SÃO PAULO

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Bittencourt, Márcio Sommer

Uso da angiografia coronária por tomografia computadorizada na avaliação
prognóstica de pacientes com suspeita de doença arterial coronária / Márcio Sommer
Bittencourt. -- São Paulo, 2014.

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

Orientador: Luís Henrique Wolff Gowdak.

Descritores: 1.Tomografia computadorizada multidetectors/mortalidade
2.Tomografia computadorizada multidetectors/estatística & dados numéricos
3.Tomografia computadorizada multidetectors/utilização 4.Doenças das
coronárias/diagnóstico 5.Doenças das coronárias/mortalidade 6.Análise de sobrevida
7.Dor no peito/diagnóstico 8.Dor no peito/etiologia 9.Dor no peito/terapia
10.Angiografia coronária/estatística & dados numéricos

USP/FM/DBD-003/14

Agradecimentos

A toda a minha família, que mesmo a distância, esteve sempre ao meu lado.

*Ao meu orientador **Dr. Luís Henrique Gowdak**, pelo apoio e paciência em todas as idas e vindas deste projeto que agora se completa.*

*Aos colegas **Ron Blankstein** e **Edward Hulten**, sem os quais nada teria sido realizado.*

*Aos colegas **Henrique Lane Staniak** e **Rodolfo Sharovsky**, por todo apoio durante meu período ausente do Hospital Universitário.*

*Ao **Prof. Peter Libby**, grande mentor deste projeto do qual tive a honra de participar.*

*Ao Sr. **Jorge Paulo Lemann**, que através da **Fundação Lemann**, tornou este trabalho possível.*

Dedicatória

Aos **meus pais**, meus primeiros e maiores professores, deles herdei a vontade de sempre aprender mais, e aprendi que todo esforço é sempre bem recompensado.

A **Driele**, amor da minha vida, minha primeira e importante leitora, obrigado pela paciência com a minha ausência e pelo apoio nas maiores dificuldades.

Aos meus irmãos, **Mônica e Rodolfo**, vocês são parte inseparável de história que me fez chegar até aqui.

A minha saudosa avó, **Haydée**, pelo estímulo, apoio e incentivo em todas as etapas da minha vida.

A minhas tias, **Erica e Ingeborg**, que, na função de segundas mães, me ajudaram a me tornar quem sou.

Normatização adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão 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. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com Lista of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**LISTA DE FIGURAS****LISTA DE TABELAS****RESUMO****ABSTRACT**

1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Epidemiologia da doença arterial coronária (DAC).....	02
1.2	Prognóstico e avaliação de risco da DAC estável.....	02
1.3	A angiotomografia computadorizada de artérias coronárias.....	06
1.3.1	DAC e prognóstico em pacientes diabéticos.....	09
1.3.2	DAC e prognóstico em pacientes com disfunção renal.....	10
2	JUSTIFICATIVA.....	11
3	OBJETIVO.....	13
4	MÉTODO E CASUÍSTICA.....	15
4.1	População do estudo.....	16
4.1.1	Critérios de inclusão.....	17
4.1.2	Critérios de exclusão.....	17
4.2	Coleta de dados clínicos.....	18
4.2.1	Coleta de informações de prontuário.....	19
4.2.2	Resultados da TCcor.....	19
4.2.3	Definição dos fatores de risco cardiovascular.....	21
4.2.4	Seguimento do paciente – informações de prontuário.....	24
4.2.5	Infarto agudo do miocárdio (IAM).....	24
4.2.6	Angina.....	25
4.2.7	Intervenção Coronária Percutânea (ICP).....	25
4.2.8	Revascularização miocárdica cirúrgica (RM).....	25
4.2.9	Morte.....	26
4.2.10	Seguimento do paciente – contato com o paciente.....	26
4.2.11	Seguimento do paciente – contato com o médico responsável.....	27
4.3	Subestudo de Pacientes com síndrome metabólica ou diabetes mellitus.....	27
4.4	Subestudo de impacto da função renal no prognóstico.....	29

4.5	Análise estatística.....	29
5	RESULTADOS.....	31
5.1	Características clínicas e demográficas.....	32
5.2	Resultado da Tomografia.....	34
5.3	Eventos Cardiovasculares.....	36
5.4	TCcor e eventos.....	38
5.4.1	Desfecho primário.....	38
5.4.2	Análise multivariada.....	40
5.4.3	Desfecho secundário.....	44
5.4.4	Análise multivariada.....	46
5.5	Subestudo de pacientes com síndrome metabólica e diabetes mellitus.....	47
5.5.1	População do estudo.....	47
5.5.2	Eventos cardiovasculares dentre os grupos de diferente risco cardiometabólico.....	48
5.6	Subestudo do impacto da função renal no prognóstico.....	50
5.6.1	População do estudo.....	50
5.6.2	Eventos cardiovasculares.....	51
5.6.3	Análise multivariada.....	52
6	DISCUSSÃO.....	55
6.1	DAC não obstrutiva.....	56
6.2	Desfechos cardiovasculares.....	59
6.3	Seguimento de médio e longo prazo.....	60
6.4	Subestudo de diabetes mellitus e fatores de risco cardiometabólicos.....	62
6.5	Subestudo de disfunção renal e prognóstico.....	64
6.6	Limitações.....	66
7	CONCLUSÃO.....	68
7.1	Diabetes mellitus e síndrome metabólica.....	69
7.2	Função renal, DAC e prognóstico.....	70
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71

Listas

AAS	ácido acetil salicílico
AHA	American Heart Association
CAC	calcificação de artérias coronárias
CAD	<i>coronary artery disease</i>
CCTA	<i>coronary computed tomography angiography</i>
CI	<i>confidence interval</i>
CD	artéria coronária direita
CM	cardiometabólico
CV	cardiovascular
Cx	artéria circunflexa
DA	artéria descendente anterior
DAC	doença arterial coronária
dL	decilitros
DM	<i>diabetes mellitus</i>
DM2	<i>diabetes mellitus</i> tipo II
ECG	eletrocardiograma
FR	fatores de risco
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	hemoglobina A1C
HDL	lipoproteína de alta densidade
HR	Hazard ratio
IC	intervalo de confiança
IAM	infarto agudo do miocárdio
ICP	intervenção coronária percutânea
IMC	índice de massa corporal

IRB	<i>institutional review board</i>
IRC	insuficiência renal crônica
MACE	<i>Major adverse cardiovascular outcomes</i>
MDR	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
m²	metros quadrados
mg	miligramas
ml	mililitros
mmol	milimol
MI	<i>Myocardial infarction</i>
NDI	<i>National Death Index</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
REDCap	<i>research electronic data capture</i>
RM	revascularização miocárdica.
RPDR	<i>research patient data registry repository</i>
SCCT	<i>Society of Cardiovascular Computed Tomography.</i>
SIS	<i>segment involvement score</i>
TCcor	angiogramia computadorizada de artérias coronárias
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	taxa de filtração glomerular.
TG	triglicérides

Tabela 1.	Sobrevida de acordo com o risco calculado pelo escore de Duke.....	04
Tabela 2.	Características demográficas e clínicas da população geral e estratificadas de acordo com a presença e gravidade da DAC	33
Tabela 3.	Características demográficas e clínicas de acordo com a ocorrência de morte CV ou IAM.....	37
Tabela 4.	Comparação dos modelos de Cox para predição de morte CV ou IAM.....	43
Tabela 5.	Comparação dos modelos de Cox para a predição de morte CV ou IAM no subestudo de avaliação do valor prognóstico da função renal.....	54

Figura 1	Extensão de DAC e sobrevida de pacientes em tratamento clínico.....	05
Figura 2	Árvore coronária com a distribuição em 17 segmentos.....	21
Figura 3	Histograma da distribuição do número de segmentos acometidos por DAC (SIS) na amostra geral.....	35
Figura 4	Incidência de morte CV ou IAM de acordo com a presença, gravidade e extensão de DAC por 1000 pacientes/ano.....	39
Figura 5	Estimativas de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores.....	40
Figura 6	Hazard ratio para a ocorrência de morte CV ou IAM, ajustado para a probabilidade pré-teste de DAC.....	41
Figura 7	Comparação do Qui-quadrado global dos modelos para predição de morte CV ou IAM.....	42
Figura 8	Incidência de morte CV, IAM ou revascularização tardia de acordo com a presença, gravidade e extensão de DAC por 1000 pacientes/ano.....	45
Figura 9	Estimativas de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de morte CV, IAM ou revascularização tardia.....	46
Figura 10	Hazard ratio para a ocorrência de morte CV ou IAM, ajustado para a probabilidade pré-teste de DAC	47
Figura 11	Taxa anualizada de eventos CV combinados de acordo com a presença e gravidade da DAC detectada na TCcor e de acordo com a categoria de risco CM.....	49
Figura 12	Taxa anualizada de eventos CV combinados de acordo com a presença e gravidade da DAC detectada na TCcor e de acordo com a categoria de risco CM.....	50
Figura 13	Box-plot da distribuição da TFG em ml/min/1.73m ² estratificado pela a presença e gravidade da DAC detectada na TCcor.....	51
Figura 14	Incidência de morte CV ou IAM por 1000 pacientes ano de acordo com a TFG e a presença e gravidade de DAC detectada na TCcor.....	52

Resumo

Bittencourt, MS. Uso da angiografia coronária por tomografia computadorizada na avaliação prognóstica de pacientes com suspeita de doença arterial coronária. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: Poucos estudos avaliaram o valor prognóstico em longo prazo da presença, extensão e gravidade da doença arterial coronária (DAC) detectada pela angiotomografia computadorizada de artérias coronárias (TCcor).

Métodos: Todos os pacientes consecutivos sem DAC prévia que realizaram TCcor para avaliar DAC foram incluídos. Os resultados da TCcor foram classificados como normal, DAC não-obstrutiva (estenose <50%), ou obstrutiva ($\geq 50\%$). Além disso, com base no número de segmentos com a doença, a DAC foi classificada como não-extensa (≤ 4 segmentos) ou extensa (> 4 segmentos). Os pacientes foram acompanhados para o desfecho primário de eventos cardiovasculares (CV) incluindo morte ou infarto do miocárdio (IAM) e um desfecho secundário dos eventos cardiovasculares adversos maiores, constituído por morte CV, IAM ou revascularização coronária tardia (> 90 dias).

Resultados: Entre 3242 pacientes acompanhados por uma média de $3,6 \pm 1,8$ anos, ocorreram 92 (2,8%) eventos primários e 195 (6,0%) apresentaram o desfecho secundário. Em uma análise multivariada, foram associados com aumento de eventos a presença de DAC extensa não-obstrutiva (hazard ratio (HR): 3,1, intervalo de confiança de 95% (IC): 1,5-6,5); não-extensa obstrutiva (HR: 3,0, IC 95%: 1,3 – 7,0) e DAC obstrutiva extensa (HR: 3,9, IC 95%: 2,1-7,2), enquanto os não-extensiva CAD não-obstrutiva não esteve associada a eventos (HR: 1,3, IC 95%: 0,6-2,4). A adição da extensão da placa a um modelo que incluía probabilidade clínica de DAC, assim como a presença e gravidade de DAC resultou na melhoria da predição de eventos CV.

Conclusão: Entre os pacientes com DAC não obstrutiva, aqueles com mais de 4 segmentos com doença apresentaram uma maior taxa de CV morte ou MI, comparáveis aos que têm doença obstrutiva com ≤ 4 segmentos. Mesmo entre os pacientes com DAC obstrutiva, maior extensão de placa esteve associado com maior taxa de eventos. Estes resultados sugerem que, independentemente da presença de estenose, a extensão da placa não-obstrutiva reforça a avaliação de risco além dos dados clínicos e outros achados TCcor.

Descritores: 1.Tomografia computadorizada multidetectores/mortalidade 2.Tomografia computadorizada multidetectores/estatística & dados numéricos 3.Tomografia computadorizada multidetectores/utilização 4.Doenças das coronárias/diagnóstico 5.Doenças das coronárias/mortalidade 6.Análise de sobrevida 7.Dor no peito/diagnóstico 8.Dor no peito/etiologia 9.Dor no peito/terapia 10.Angiografia coronária/estatística & dados numéricos

Abstract

Bittencourt, MS. Coronary computed tomography angiography to evaluate prognosis in patients with suspected coronary artery disease. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introduction: There is limited prior data on the long-term prognostic value of the presence, extent and severity of both non-obstructive and obstructive CAD detected by coronary computed tomography angiography (CCTA).

Methods: All consecutive patients without prior CAD referred for CCTA to evaluate for CAD were included. CCTA findings were classified as normal, non-obstructive (<50% stenosis) or obstructive (≥50%) disease. Additionally, based on the number of segments with disease, extent of CAD was classified as non-extensive (≤4 segments) or extensive (>4 segments). Patients were followed for a primary endpoint of cardiovascular (CV) death or myocardial infarction (MI) and a secondary endpoint of major adverse cardiovascular events (MACE) consisting of CV death, MI or late coronary revascularization (>90 days).

Results: Among 3242 patients followed for a mean of 3.6±1.8 years, 92 (2.8%) patients who experienced the primary endpoints and 195 (6.0%) experienced the secondary endpoint. In a multivariable analysis, the presence of extensive non-obstructive CAD (hazard ratio (HR): 3.1, 95% confidence interval (CI): 1.5 – 6.5); non-extensive obstructive (HR: 3.0, 95%CI: 1.3 – 7.0) and extensive obstructive CAD (HR: 3.9, 95%CI: 2.1 – 7.2) were associated with increase in the rate of the primary endpoint, while non-extensive non-obstructive CAD was not (HR: 1.3, 95%CI: 0.6 – 2.4). The addition of the extent of plaque to a model, which included clinical probability of CAD as well as the presence and severity of CAD, resulted in improved prediction of all endpoints.

Conclusion: Among patients with non-obstructive CAD, those with more than 4 segments with disease experienced a higher rate CV death or MI, comparable to those who have obstructive disease with ≤ 4 diseased segments. Even among patients with obstructive CAD, greater extent of non-obstructive plaque was associated with higher event rate. These findings suggest that regardless of whether stenosis is present or absent, the extent of non-obstructive plaque enhances risk assessment beyond clinical data and other CCTA findings.

Keywords: 1.Multidetector computed tomography/mortality 2.Multidetector computed tomography/statistic & numerical data 3.Multidetector computed tomography/utilization 4.Coronary artery disease/diagnosis 5.Coronary artery disease/mortality 6.Survival analysis 7.Chest pain/diagnosis 8.Chest pain/etiology 9.Chest pain/therapy 10.Coronary angiography/statistics & numerical data

1. Introdução

1.1 Epidemiologia da doença arterial coronária (DAC)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) a DAC é a principal causa de morte em todo o mundo, sendo responsável por 7.25 milhões de óbitos, correspondendo a 12.8% do total de óbitos por ano (1). Com a evolução dos métodos diagnósticos e tratamento da DAC nas últimas décadas a taxa de mortalidade associada às doenças cardiovasculares (CV) vem diminuindo consistentemente, com queda de 30,6% entre 1998 e 2008 (2). Este aumento da sobrevida levou a um conseqüente aumento na prevalência de pacientes portadores de DAC crônica, quer seja na forma de angina estável, quer seja na forma de cardiopatia isquêmica com insuficiência cardíaca.

Devido à alta prevalência de DAC, estratégias de abordagem diagnóstica, prognóstica e de estratificação de risco precisam ser estabelecidas, e os métodos complementares utilizados para estes fins devem ser avaliados e validados de forma adequada, não só quanto a sua acurácia diagnóstica, mas também de acordo com o seu valor na definição de prognóstico e estratificação de risco.

1.2 Prognóstico e avaliação de risco da DAC estável

Atualmente cinco parâmetros são utilizados na estratificação de risco cardiovascular nos pacientes com quadro definido de angina estável. São eles: 1. Função ventricular esquerda, 2. Extensão e gravidade da DAC, 3. Gravidade da isquemia, 4. Duração e gravidade dos sintomas de angina e/ou a presença

de placa rota, 5. O estado geral do paciente e as comorbidades associadas a DAC.

Outros fatores não clínicos como raça, sexo, etnia, condição sócio econômica, nível educacional, acesso aos serviços de saúde, aderência ao tratamento são de extrema importância para a sobrevida geral, mas não tem relação direta com os fatores aqui apresentados e não compõem a estratificação de risco habitual.

Estudos recentes demonstraram que fatores clínicos estão associados ao prognóstico de pacientes com DAC crônica (3), e escores clínicos capazes de prever a probabilidade de anatomia de alto risco encontram-se disponíveis (4). Todavia, a base da estratificação de risco (itens 1, 2 e 3 acima) ainda são os exames complementares.

A avaliação da função ventricular esquerda no repouso é um importante fator prognóstico nos pacientes com DAC crônica. (5) Esta avaliação é feita habitualmente através da ecocardiografia de repouso. No entanto, outros exames de imagem podem fornecer esta informação, inclusive durante a investigação de DAC em testes de estresse. A avaliação da função ventricular faz parte da investigação de isquemia miocárdica tanto na ecocardiografia de estresse, quanto na ressonância nuclear magnética, na cintilografia cardíaca e nos exames de PET de estresse.

A avaliação do risco através do teste ergométrico engloba a capacidade funcional, a presença de sintomas e alterações eletrocardiográficas associadas à isquemia. (6-8) Uma ferramenta de uso rotineiro para a estratificação de risco na prática clínica é o escore de Duke(9), que leva em

conta a capacidade física, as alterações do segmento ST e a presença de sintomas durante o esforço (Tabela 1).

Tabela 1- Sobrevida de acordo com o risco calculado pelo escore de Duke. Adaptado de Mark, D.B. 1987

Grupo de risco	Sobrevida em 5 anos	Sobrevida livre de infarto em 5 anos
Baixo risco (≥ 5)	97	93
Médio risco (-10 - +4)	91	86
Alto risco (≤ -10)	72	63

O incremento na avaliação prognóstica dos pacientes com o uso dos métodos de imagem para a avaliação de isquemia é controverso, entretanto estes métodos fornecem informação adicional sobre a presença, extensão, gravidade e localização dos defeitos de perfusão miocárdica, além de permitirem uma estimativa adequada de territórios isquêmicos e territórios com fibrose. As recomendações de consensos internacionais utilizam estes critérios para estratificar os pacientes portadores de DAC crônica em baixo, moderado e alto risco de eventos cardiovasculares e morte. Em pacientes com perfusão miocárdica normal o risco de morte CV em um ano está abaixo de 1%. (10)

A angiografia invasiva permite a estratificação de risco dos pacientes baseada na presença, extensão e gravidade das placas ateroscleróticas. Entretanto, devido ao seu custo elevado, disponibilidade e risco de

complicações, este método deve ser reservado aos casos em que existem critérios de alto risco nos exames não invasivos. Diversos estudos descreveram os parâmetros de alto risco nos testes não invasivos, e uma lista extensa dos critérios encontra-se disponível nos consensos de doença isquêmica crônica.(11)

Apesar da consistente literatura que sustenta a avaliação prognóstica utilizando os testes não invasivos de provocação de isquemia, os dados angiográficos, particularmente se associados a função ventricular, ainda são os melhores parâmetros para a definição de prognóstico de longo prazo. (5, 12, 13) Vários índices prognósticos utilizando a anatomia coronária encontram-se disponíveis. O mais utilizado baseia-se no local e gravidade das estenoses, além do número de vasos acometidos. (12, 14, 15) (figura 1)

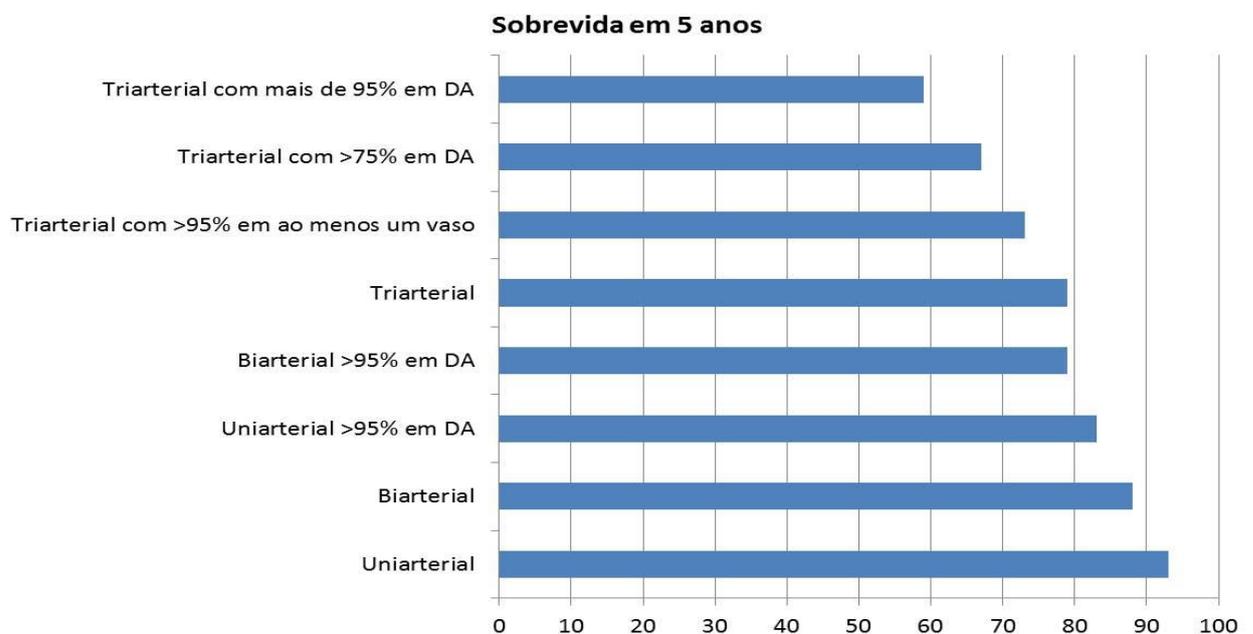


Figura 1 - Extensão de DAC e sobrevida em tratamento clínico (Califf, R.M. 1996). DA: descendente anterior

1.3 A angiotomografia computadorizada de artérias coronárias

A TCcor é um método recente na investigação de DAC, com menos de duas décadas dos primeiros relatos do seu uso clínico (16, 17). Com o uso da tecnologia atual de tomografia computadorizada (18, 19), a TCcor permite o diagnóstico rápido, seguro e adequado de obstruções na luz das artérias coronárias (20).

A TCcor é um método de avaliação anatômica (avalia a presença de estenoses) e não um método funcional (avalia o fluxo coronário ou a presença de isquemia), o que a difere dos outros métodos não invasivos. Todos os métodos de avaliação funcional repousam em vasta literatura que documenta tanto sua acurácia diagnóstica quanto sua capacidade de estratificar risco e definir o prognóstico de longo prazo. (21) Por ser conceitualmente diferente, a TCcor passou por questionamentos importantes quanto a sua eficácia e utilidade clínica. (22) Todavia, com o passar do tempo e uma definição mais adequada dos benefícios e limitações do método, as diretrizes recentes incorporam a tecnologia como aceitável em inúmeras situações.(11, 23-25). Contudo, por ser uma tecnologia recente, a literatura ainda não é tão vasta, nem os relatos de avaliação prognóstica tem seguimento de longo prazo como os outros métodos.

A maior parte dos relatos de avaliação prognóstica através da TCcor é proveniente de estudos unicêntricos de pequeno porte (ou do relato de estudos que utilizaram tecnologias ultrapassadas como o *electron beam computed tomography* (26, 27) Apesar de limitações significativas, em particular pela dificuldade em adjudicar eventos cardiovasculares e de restrições por

dificuldades de financiamentos, estes estudos trouxeram grandes informações sobre o valor prognóstico da TCcor em pacientes com suspeita clínica de DAC. Ainda assim, a ausência de informações sobre a causa de óbito, eventos coronarianos não fatais e revascularizações, além do curto tempo de seguimento, faz com que novos estudos para a definição de prognóstico destes pacientes sejam necessários.

Hulten e *co/s.* incluíram a maior parte dos estudos anteriores em uma meta-análise publicada em 2011 (28). Como muitos dos estudos têm padronizações diferentes para os resultados da TCcor e nem todos avaliaram desfechos de interesse clínico da mesma forma, os resultados têm algumas limitações inerentes ao processo de extração de dados de fontes heterogêneas. Mesmo com estas limitações, alguns resultados são extremamente claros. Como a maior parte das recomendações a uso de TCcor restringia as indicações a pacientes de probabilidade intermediária ou baixa, a taxa de eventos era baixa em todos os estudos. Uma informação particularmente interessante é o valor prognóstico da ausência de doença na TCcor. A taxa anual de eventos combinados é de 0.6% e nenhum caso de infarto agudo do miocárdio (IAM), ou de revascularizações ocorreu nestes pacientes.

Outro dado interessante, mas ainda não completamente esclarecido, é o risco associado à presença de placas não obstrutivas. Apesar de baixo, este risco é claramente aumentado quando comparado aos pacientes sem DAC. A taxa de morte, IAM e de revascularizações é maior em pacientes com DAC não obstrutiva. Finalmente, a presença de DAC obstrutiva é claramente um

marcador prognóstico importante, com um aumento significativo na taxa de mortalidade, IAM e revascularização.

Contudo, o grau de informação disponível por cada um dos estudos iniciais não permitiu uma melhor definição de risco de acordo com a extensão da DAC. Idealmente, dados semelhantes aos disponíveis para angiografia invasiva seriam interessantes para a melhor definição prognóstica. O único estudo com poder estatístico suficiente para estratificar a população em um grande número de subgrupos de acordo com a extensão de CAD obstrutiva é o estudo CONFIRM. (29) A grande limitação deste estudo é que somente a mortalidade geral foi avaliada como desfecho, e os resultados para IAM e mortalidade cardiovascular, mais importantes na avaliação prognóstica da TCcor não estão disponíveis. Ainda assim, devido ao grande número de indivíduos incluídos, os resultados demonstraram claramente a importância da extensão de DAC na TCcor para definição do prognóstico.

Atualmente a principal indicação da TCcor é a avaliação de dor torácica ou sintomas equivalentes em pacientes de probabilidade intermediária para DAC sem história pregressa de revascularização miocárdica ou de eventos cardiovasculares conhecidos. O último consenso americano, publicado em 2012, estende a indicação classe IIA para a TCcor para pacientes de probabilidade intermediária a alta que não são capazes de se exercitarem, ou pacientes com outras contraindicações para a realização de testes de estresse.(11) Além disso, o consenso inglês, também publicado em 2012, recomenda o seu uso nos pacientes de probabilidade intermediária a baixa, essencialmente devido ao alto valor preditivo negativo do exame nesta

população.(23) Da mesma forma, a diretriz brasileira considera a TCcor um exame adequado em pacientes com probabilidade intermediária de DAC. (30)

Estudos de avaliação prognóstica com maior tempo de seguimento, e com adjudicação mais robusta dos eventos cardiovasculares podem vir a demonstrar o benefício da utilização da TCcor em todo o espectro de probabilidade de DAC. Ainda, se demonstrada a sua capacidade de prever eventos de longo prazo, a TCcor pode ser incorporada dentre os métodos de escolha para estratificação de risco inicial dos pacientes com DAC.

1.3.1 DAC e prognóstico em pacientes diabéticos

As recomendações clínicas para estratificação de risco cardiovascular sugerem a inclusão de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) no grupo de pacientes com risco equivalente aos pacientes portadores de doença coronária prévia (31, 32). Apesar de um subgrupo de pacientes com DM2 não apresentar aterosclerose significativa (33), a DAC é a principal causa de morte nestes pacientes. Além disso, a presença de diabetes é um marcador de pior prognóstico após infarto agudo do miocárdio. (34) Por estes motivos a *American Diabetes Association* recomenda medidas de prevenção primária agressivas para DAC em todos os pacientes diabéticos (35).

Estudos de perfusão miocárdica utilizando medicina nuclear demonstraram ser úteis na estratificação de risco de pacientes com diabetes (36). Todavia, estudos recentes sugerem que tal estratificação de risco pode não ser útil para melhorar o prognóstico de pacientes diabéticos assintomáticos

(37), apesar de alguns estudos evidenciarem que a “validade” do bom prognóstico associado a um teste de perfusão negativo é menor em pacientes diabéticos (38, 39) Dois estudos recentes utilizaram os resultados de TCcor em pacientes diabéticos e demonstraram que tais pacientes apresentam maior prevalência e gravidade de DAC assim como pior prognóstico (40, 41). Todavia, tais estudos foram limitados a análise de mortalidade total e não tiveram poder estatístico para analisar subgrupos de pacientes diabéticos e não diabéticos.

1.3.2 DAC e prognóstico em pacientes com disfunção renal

Estudos clássicos demonstraram que a insuficiência renal crônica (IRC) está associada a aterosclerose acelerada (42), levando a aumento da incidência de eventos cardiovasculares e mortalidade (43, 44). No entanto, a maior parte destes estudos limitou-se a pacientes com IRC avançada, e poucos estudos sugerem que a IRC em estágios iniciais também pode estar associada a maior risco cardiovascular (45).

Por esta limitação dos dados disponíveis, um estudo recente avaliou o impacto da disfunção renal leve na incidência de mortalidade geral em pacientes submetidos a TCcor. (46) Apesar disso, nenhum estudo até hoje avaliou o impacto da disfunção renal leve e moderada na incidência de eventos cardiovasculares de pacientes submetidos a TCcor.

2. Justificativa

Inúmeros estudos demonstraram que a TCcor tem alta acurácia diagnóstica para detecção de estenoses epicárdicas em pacientes com suspeita de DAC estável (20, 47). Apesar de estudos epidemiológicos demonstrarem a forte correlação entre o escore de cálcio e os fatores de risco cardiovasculares e o seu grande valor preditivo positivo e negativo para eventos cardiovasculares futuros nesta população, o valor prognóstico da TCcor não é tão claro. A imensa maioria dos estudos avaliando o uso da TCcor se restringe ao seguimento de curto a médio prazo (1 a 2 anos), e nenhum estudo com um grande número de pacientes foi capaz de avaliar adequadamente os eventos cardiovasculares maiores incluindo IAM e morte cardiovascular. Tais dados são necessários para solidificar o uso da TCcor como um discriminador de risco e prognóstico nos pacientes com dor torácica de origem cardiovascular. Estas informações são essenciais para permitir o uso do método com segurança na definição de diagnóstico, prognóstico, tratamento e investigação complementar dos pacientes com suspeita de DAC.

3. Objetivos

1. Definir o perfil clínico e a prevalência de DAC obstrutiva e não obstrutiva nos pacientes encaminhados para investigação de dor torácica com TCcor.
2. Avaliar a inter-relação dos fatores de risco cardiovascular com a presença, extensão e gravidade de DAC detectada pela TCcor.
3. Avaliar a capacidade da TCcor em prever morte, IAM e revascularizações tardias; e estimar o valor adicional da informação adquirida na TCcor quando ajustada aos fatores de risco cardiovasculares tradicionais.
4. Definir o valor prognóstico da TCcor em subgrupos particulares para os quais pouca informação prognóstica encontra-se disponível. Em particular, avaliar seu uso e o impacto de seus resultados em pacientes com IRC leve a moderada e em pacientes com DM2 e portadores de síndrome metabólica.

4. Método e Casuística

4.1 População do estudo

Para o presente estudo foram incluídos pacientes que realizaram TCcor para investigação de DAC nos hospitais: *Massachusetts General Hospital* e *Brigham and Women's Hospital*. Ambos são hospitais terciários afiliados a Universidade de Harvard em Boston, EUA e têm longa experiência e tradição na realização de exames de imagem cardiovascular, e são referência no uso da tomografia computadorizada para aplicações cardíacas e estão entre os primeiros centros a adotarem tanto a tecnologia com 64 detectores quanto tecnologias mais modernas. Desta forma, estes centros possuem um grande número de pacientes com um longo tempo de seguimento após a realização do exame, tornando este um cenário ideal para o seguimento de longo prazo dos pacientes.

O presente protocolo de pesquisa foi aprovado integralmente pelo comitê de ética e pesquisa local (*Institutional review board – IRB*) e todas as informações coletadas, contatos com os pacientes e análises de dados seguiram as recomendações e instruções do referido comitê.

4.1.1 Critérios de inclusão

- Homens ou mulheres com idade acima de 18 anos que realizam TCcor em aparelho de tomografia computadorizada com ao menos 64 detectores em uma das duas instituições entre 2004 e 2011.
- Devido a característica retrospectiva de coleta inicial dos dados, os pacientes foram dispensados de assinatura de termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) pelo IRB.

4.1.2 Critérios de exclusão

- Não realização da TCcor de forma completa ou indisponibilidade dos resultados.
- Realização de TCcor para outra indicação principal que não a avaliação das artérias coronárias (avaliação de massas cardíacas, doenças congênitas cardíacas, doenças valvares e pós transplante cardíaco.). Pacientes com indicação de investigação de DAC com outras comorbidades cardíacas foram incluídos na análise.
- História prévia de DAC. A história prévia foi definida como intervenção coronária percutânea prévia, cirurgia de revascularização miocárdica prévia e infarto agudo do miocárdio prévio documentado.
- Relato de alterações isquêmicas ou DAC em outros exames de imagem não invasivos sem qualquer um dos itens acima não foi caracterizada como DAC prévia.

- Realização de TCcor com indicação exclusiva de protocolo de pesquisa. Pacientes que realizaram exames sem qualquer indicação clínica somente para participação em protocolos de pesquisa da instituição foram excluídos da análise.
- Paciente com endereço de residência fora dos Estados Unidos da América. Devido à dificuldade de seguimento e ausência de informações do serviço de seguridade social, estes pacientes foram excluídos da análise.
- Não foram excluídos da análise pacientes com história de alergia por contraste, insuficiência renal, arritmias ou por qualquer outra comorbidade. Da mesma forma, nenhum paciente foi excluído por peso ou índice de massa corpórea inadequado.

4.2 Coleta de dados clínicos

A coleta de dados dos pacientes foi realizada em três etapas. Na primeira etapa foram extraídas as informações dos resultados da TCcor e os resultados foram codificados como descrito a seguir. Numa segunda etapa foi realizada a revisão de prontuários das avaliações clínicas realizadas antes do exame de TCcor para a definição de fatores de risco cardiovascular. Posteriormente os prontuários eletrônicos foram revisados para a adjudicação dos eventos cardiovasculares descritos a seguir. Na terceira etapa os pacientes foram contatados por carta e por contato telefônico para verificação de eventos ocorridos fora do sistema de informação integrado a instituição de saúde dos hospitais (*Partners Healthcare Inc*). Finalmente, para coletar informações sobre

os pacientes que não foram contatados por nenhuma das formas anteriores os médicos solicitantes dos exames de TCcor foram contatados por telefone e cópias dos prontuários foram solicitadas para verificação do status clínico, adjudicação de eventos descritos abaixo e para definição do tempo total de seguimento dos pacientes. Todos os pacientes que referiam eventos cardiovasculares em contato telefônico autorizaram a equipe médica a coletar informações detalhadas sobre o evento com os médicos responsáveis pelo caso. Somente os eventos em que informação médica estava disponível para a comprovação foram incluídos na análise.

4.2.1 Coleta de informações de prontuário

O sistema de saúde das duas instituições participantes do presente estudo é integrado, e todas as informações clínicas são incluídas em um sistema de prontuário médico eletrônico. Este sistema possui um repositório de informações que permite a pesquisa direcionada para a seleção de pacientes para estudos clínicos (*Research Patient Data Registry repository* –RPDR). Este sistema eletrônico foi utilizado para a pesquisa de todos os códigos de exames de tomografia computadorizada contrastada de tórax para a seleção dos códigos pertinentes e resultados associados a avaliação de artérias coronárias.

4.2.2 Resultados da TCcor

Os exames de TCcor foram realizados de acordo com protocolos institucionais da época. Como o período em que as informações foram

coletadas é extenso, diversos aparelhos e protocolos foram utilizados na aquisição de imagens para o presente estudo. O banco de dados inclui estudos realizados de forma retrospectiva com e sem modulação de dose, de forma prospectiva com e sem o uso de *padding* e exames recentes realizados em protocolo Flash de aquisição. Como o objetivo do presente estudo é a avaliação prognóstica dos resultados, não foram coletados dados técnicos detalhados ou dose de radiação utilizada durante a aquisição de cada exame. Todavia, nenhuma destas alterações técnicas tem influência significativa no resultado do exame.

Os resultados dos exames de TCcor e os dados clínicos dos pacientes foram extraídos dos sistemas e convertidos para uma base de dados exclusiva. Para a manipulação dos dados desta base, um ambiente em bando de dados Access foi desenvolvido para o acesso dos dados pela equipe médica.

Na primeira etapa todos os exames de TCcor foram recodificados utilizando um sistema padronizado de acordo com as recomendações da sociedade de tomografia computadorizada cardiovascular (*Society of Cardiovascular Computed Tomography – SCCT*)(48) sendo utilizado o sistema de 17 segmentos coronarianos proposto pela *American Heart Association* (AHA). (Figura 2). Cada segmento foi avaliado de forma independente e codificado como normal, doença não obstrutiva (estenose <50% da luz), lesão moderada (50 – 70%) ou doença obstrutiva (>70% ou oclusão do vaso). Vasos com calibre menor do que 2 mm não foram incluídos na análise. Em parte das análises os grupos com lesão moderada e obstrutiva foram agrupados como lesão >50% pois esta categoria encontra ampla aceitação na literatura e facilita a comparação com estudos prévios.

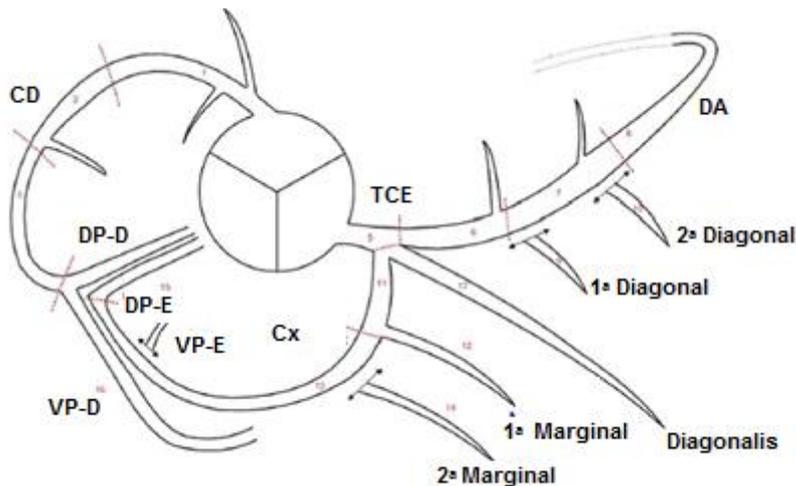


Figura 2 - Árvore coronária com a distribuição em 17 segmentos

Para a análise posterior dos dados os resultados foram também agrupados por artéria coronária envolvida: descendente anterior (DA), artéria circunflexa (Cx) e artéria coronária direita (CD). Para compilação dos dados por artéria, os resultados foram subdivididos em uniarteriais, biarteriais ou triarteriais, de acordo com o número de artérias envolvidas no processo aterosclerótico.

Para um maior refinamento dos resultados da extensão de DAC, o escore de número de segmentos envolvidos (segment involment score –SIS), foi calculado pela somatória do número de segmentos com lesão aterosclerótica das artérias coronárias (49).

4.2.3 Definição dos fatores de risco cardiovascular

Os prontuários eletrônicos tiveram as avaliações clínicas dos pacientes extraídas e inseridas na plataforma exclusiva descrita previamente. Os resultados das TCcor não encontravam-se disponíveis nesta etapa, permitindo

que todos os fatores de risco cardiovascular fossem coletados de forma cega ao resultado da tomografia. Nesta etapa, as avaliações clínicas disponíveis no sistema foram utilizadas para coletar a história pregressa de diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, história familiar de DAC e dislipidemia. Além disso, a história pregressa de DAC como descrito acima foi coletada e os pacientes foram excluídos das análises posteriores. A definição de cada um dos fatores de risco segue abaixo:

Hipertensão arterial

O diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi considerado quando algum médico descreveu claramente tal diagnóstico em anotações de avaliação clínica rotineira, ou quando o paciente estava utilizando medicações anti-hipertensivas de forma crônica sem qualquer outra indicação.

Diabetes Mellitus

O diagnóstico de diabetes mellitus (DM) foi considerado quando algum médico descreveu claramente tal diagnóstico em anotações de avaliação clínica rotineira, ou quando o paciente estava utilizando medicações para o tratamento de DM.

Dislipidemia

O diagnóstico de dislipidemia foi considerado quando algum médico descreveu claramente tal diagnóstico em anotações de avaliação clínica rotineira, ou quando o paciente estava utilizando medicações para o tratamento de dislipidemia (estatinas).

Tabagismo

Para definição de tabagismo os pacientes foram considerados não tabagistas quando documentado tal condição no prontuário. O restante dos pacientes foi definido como tabagistas atuais se tal condição se encontrava na última avaliação médica anterior a TCcor. Para os pacientes em que a última consulta descrevia a condição como ex-tabagista esta condição foi utilizada. Para os casos em que se encontrava descrito o período livre de tabaco, foram classificados como ex-tabagistas aqueles que interromperam o uso do tabaco há mais de um mês antes da avaliação médica.

História familiar de DAC

Considerou-se como positiva a presença de histórico familiar precoce de DAC quando presente em parentes de primeiro grau com idade inferior a60 anos.

4.2.4 Seguimento do paciente – informações de prontuário

A segunda etapa da revisão de prontuário para coleta do seguimento de eventos cardiovasculares foi realizada no mesmo banco de dados descrito previamente. Da mesma forma que a adjudicação dos fatores de risco, esta etapa foi realizada de forma cega aos resultados da TCcor. Nesta etapa foram verificados os seguintes eventos cardiovasculares: IAM (com supra e sem supra desnivelamento do segmento ST), angina necessitando de internação ou angina necessitando de internação e revascularização, revascularizações percutâneas (ATC) e revascularizações cirúrgicas (RM) e morte. A data de último contato com o paciente foi extraída dos prontuários para definição do tempo de seguimento dos pacientes que não responderam aos contatos por carta e telefone. Todos os eventos cardiovasculares foram adjudicados de forma independente por dois cardiologistas. A discordância entre o diagnóstico final foi resolvida por consenso.

4.2.5 Infarto agudo do miocárdio (IAM)

Para o diagnóstico de IAM foram utilizados os critérios universais de diagnóstico. Os casos nos quais a quantidade de informações disponíveis era insuficiente para a definição do quadro foram considerados apenas os casos em que o médico responsável definiu o evento claramente com um episódio de IAM com ou sem supra desnivelamento do seguimento ST.

4.2.6 Angina

O diagnóstico de angina instável é complexo, e muitas vezes impreciso. Devido a quantidade insuficiente de informações para sua definição, o diagnóstico de angina instável não foi utilizado como desfecho no presente estudo, e os episódios de IAM e morte cardiovascular e mortalidade total foram utilizados como eventos principais. Episódios de angina que necessitaram de internação e/ou revascularização de urgência foram registrados como desfechos secundários.

4.2.7 Intervenção Coronária Percutânea (ICP)

Os procedimentos de ICP com ou sem o implante de stents foram considerados como desfecho, independente do vaso ou vasos revascularizados ou do número ou localização dos stents. Para efeito da análise dos dados, os eventos de revascularização realizados antes de 90 dias da TCcor foram considerados revascularizações precoces e foram excluídos da análise para evitar contaminação dos dados por eventos desencadeados pelo resultado da TCcor.

4.2.8 Revascularização miocárdica cirúrgica (RM)

Todos os procedimentos de revascularização miocárdica foram considerados desfechos, independentemente do tipo ou local do enxerto implantado. Para pacientes com múltiplos procedimentos de revascularização

(RM ou ICP), apenas o primeiro evento foi utilizado na análise dos dados. Da mesma forma que para a ICP, para efeito da análise dos dados, os eventos de revascularização realizados antes de 90 dias da TCcor foram considerados revascularizações precoces e foram excluídos da análise para evitar contaminação dos dados por eventos desencadeados pelo resultado da TCcor.

4.2.9 Morte

O sistema nacional de seguridade social dos Estados Unidos da América fornece de forma regular o registro de todos os óbitos ocorridos em todo o país. Estas informações foram checadas no prontuário médico do paciente para definição da causa de morte. Para os casos nos quais o evento ocorreu fora do sistema hospitalar afiliado ao Partners HealthCare Inc. o registro nacional de óbitos (*National Death Index – NDI*) foi contatado e a certidão de óbito foi requisitada. Em último caso, quando a informação não encontrava-se disponível no NDI, o estado onde o óbito ocorreu foi contatado para a solicitação de informações e certidão de óbito para a definição da causa.

4.2.10 Seguimento do paciente – contato com o paciente

Para a coleta de informações médicas de eventos que ocorreram fora do sistema hospitalar do *Partners Healthcare Inc.* todos os pacientes foram contatados. Inicialmente, foi enviado pelo correio um questionário padronizado para a avaliação de eventos cardiovasculares e medicações em uso pelos

pacientes. Questionários foram enviados para todos os pacientes duas vezes. Os pacientes receberam a opção de resposta do questionário utilizando a internet. Para a coleta de informações via internet o sistema REDCap (*Research Electronic Data Capture*) (50) foi utilizado. Caso contrário, a resposta poderia ser enviada em envelope já endereçado à equipe de pesquisa.

Para os indivíduos que não responderam o contato por carta, uma equipe de voluntários entrou em contato com os pacientes por via telefônica. Foram realizadas ao menos duas tentativas de contato telefônico para todos os pacientes. O questionário utilizado para o contato telefônico era composto das mesmas questões do questionário utilizado por via postal.

4.2.11 Seguimento do paciente – contato com o médico responsável

Após o contato direto com o paciente, os médicos solicitantes do exame de TCcor ou o médico responsável pelo paciente foram contatados quando necessário. Ainda, nos casos em que o paciente não foi encontrado, seu médico contatado.

4.3 Subestudo de Pacientes com síndrome metabólica ou diabetes mellitus

Para o subestudo de pacientes com síndrome metabólica ou diabéticos foram incluídos somente os pacientes em que o peso, altura, pressão arterial, diagnóstico de DM2 e glicemia de jejum estavam disponíveis.

Para a definição de fatores de risco cardiometabólicos uma adaptação dos critérios de síndrome metabólica foi utilizada, sendo HAS definida como pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg, pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg, ou diagnóstico e tratamento de hipertensão arterial. Obesidade foi definida como índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30 kg/m². Hipertrigliceridemia foi definida como triglicérides (TG) ≥ 150 mg/dL. A lipoproteína de alta densidade (HDL) baixa foi definida como < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres. *Diabetes mellitus* tipo II (DM2) foi definido como hemoglobina A1C (HbA1c) $\geq 6.5\%$ (45 mmol/mol) (51), duas medidas de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, ou diagnóstico/tratamento de DM2, Disglicemia foi definida como HbA1C $\geq 5.7\%$ (39 mmol/mol) e $< 6.5\%$ (45 mmol/mol) ou glicemia de jejum entre 100 – 125 mg/dL sem diagnóstico de DM2 (51) DM2 em uso de insulina foi definido pelo tratamento ambulatorial com insulina exógena.

Para cada paciente foi determinado o número de fatores de risco cardiometabólicos (CM) presentes, pois a combinação deles tem sido reconhecida como adjuvante no desenvolvimento de DM2 e doença CV (52, 53). Os 5 fatores de risco CM incluídos foram: 1) obesidade; 2) HDL baixo; 3) hipertrigliceridemia; 4) HAS e 5) disglicemia. O índice de massa corporal (IMC) foi incluído como uma medida de adiposidade central, pois ambas tem alta correlação (54), valor preditivo para semelhante para DM2 (55) e doença CV (56). Além disso, o IMC faz parte da definição de fatores de risco CM utilizada pela *American Association of Clinical Endocrinologists* (57) e pela OMS (58).

Os pacientes do presente subestudo foram agrupados em quatro grupos: 1) pacientes com menos de 3 fatores de risco CM e sem DM2; 2) pacientes com 3

ou mais fatores de risco CM e sem DM2; 3) pacientes com DM2 sem uso de insulina; 4) pacientes com DM2 utilizando insulina.

4.4 Subestudo de impacto da função renal no prognóstico

Para o subestudo dos pacientes com disfunção renal foram incluídos todos os pacientes com pelo menos uma dosagem de creatinina sérica antes da TCcor. Para pacientes com múltiplas creatininas séricas disponíveis, a amostra mais próxima da TCcor utilizada. Para o cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG) foi utilizada a fórmula do estudo *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*. Os pacientes destes subestudo foram estratificados em dois grupos de acordo com a função renal: 1) pacientes com TFG >60 ml/min/1,73m², 2) pacientes com TFG ≤ 60 ml/min/1,73m².

4.5 Análise estatística

Devido à ampla amostra disponível foi considerado desnecessário o cálculo amostral no presente estudo.

As variáveis contínuas foram inspecionadas para avaliação de normalidade. Variáveis com distribuição normal encontram-se descritas como média e desvio padrão. Variáveis com distribuição assimétrica encontram-se descritas como mediana e intervalo interquartil. Variáveis categóricas e binárias entram-se descritas em números absolutos e porcentagens ou proporções. A comparação dos resultados entre grupos foi realizada com ANOVA para

variáveis contínuas e utilizando teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado quando apropriado.

Para a análise de eventos foi considerado como desfecho primário a ocorrência de morte por causa cardiovascular ou infarto agudo do miocárdio. O desfecho secundário constituiu na ocorrência de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou revascularizações tardias percutâneas ou cirúrgicas (>90 dias).

A taxa de eventos encontra-se em número absoluto de eventos e incidência anual proporcional ao número de indivíduos em risco. As taxas não ajustadas foram plotadas em gráficos de sobrevida de Kaplan-Meier para cada um dos desfechos e para desfechos combinados. A comparação entre as tabelas e curvas de sobrevida foi realizada com o teste Log-rank.

Para a avaliação uni e multivariada de eventos foi utilizado o modelo de regressão proporcional de Cox para sobrevida. A seleção de variáveis para inclusão nos modelos multivariados foi baseada em dados clínicos e estudos prévios na área. Nenhum procedimento automático de seleção de variáveis foi utilizado no presente estudo. Para análise comparativa entre diferentes modelos de predição de eventos foram utilizados os testes de razão de probabilidade (“likelihood ratio”), análise de curvas ROC (“receiver operator characteristics”) e cálculo do índice-C (C-index) pela técnica de Harrel. Em todos os ajustes foi utilizada a probabilidade pré-teste de DAC. (59) Toda a análise estatística foi realizada pelo autor utilizando os programas Stata versão 12 (Statacorp, EUA), SAS versão 9.3 (SAS, EUA) e SPSS versão 20 (IBM, EUA). O valor de $p < 0.05$ foi utilizado como estatisticamente significativo.

5. Resultados

5.1 Características clínicas e demográficas

Na presente coorte foram incluídos 3544 pacientes. Deste grupo o seguimento clínico completo foi realizado em 3242 (91,5%) dos indivíduos. A idade média foi de 56 ± 13 anos com 57% dos participantes do sexo masculino. As demais características clínicas encontram-se descritas na tabela 2.

Tabela 2 - Características demográficas e clínicas da população geral e estratificadas de acordo com a presença e gravidade da DAC

	Sem DAC	DAC não obstrutiva	DAC obstrutiva	Total	p
Número de participantes	1301 (40%)	1224 (38%)	717 (22%)	3242	
Idade	48,4±12,2	59,5±11,4	64,1±10,8	56,0±13,3	<0,001
Sexo Masculino (%)	619 (48)	724 (59)	515 (72)	1858 (57)	<0,001
Hipertensão arterial (%)	437 (38)	633 (60)	490 (78)	1560 (55)	<0,001
Diabetes Mellitus (%)	113 (10)	165 (16)	157 (26)	435 (16)	<0,001
Dislipidemia (%)	439 (38)	645 (61)	512 (81)	1596 (56)	<0,001
Tabagismo (%)					<0,001
Tabagismo prévio	220 (17)	289 (24)	216 (30)	725 (22)	
Tabagismo atual	109 (8)	119 (10)	71 (10)	299 (9)	
História Familiar de DA	336 (26)	352 (29)	217 (24)	905 (28)	0,11
Sintomas (%)					0,1
Dor não anginosa	513 (39)	511 (42)	300 (42)	1324 (41)	
Dor atípica	528 (41)	488 (40)	289 (40)	1305 (40)	
Dor típica	95 (7)	87 (7)	68 (9)	250 (8)	
Assintomáticos	105 (8)	86 (7)	41 (6)	232 (7)	
Outros	60 (5)	52 (4)	19 (3)	131 (4)	
Probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva	35±23	50±19	55±17	45±22	<0,001

A maioria dos casos incluídos no presente estudo realizou a TCcor para avaliação de dor torácica (89%). Neste grupo, a maior parte dos pacientes apresentou dor torácica não anginosa (41%) ou dor torácica atípica (40%), enquanto que apenas 8% dos indivíduos apresentou dor torácica típica. Outras indicações de realização de TCcor foram avaliação pré-operatória em 129 pacientes (4%), dispneia em 540 (16%) e realização de teste provocativo de isquemia prévio (com ou sem exame de imagem concomitante) em 730 pacientes (22%). Alguns pacientes tiveram mais de uma das apresentações acima como indicação para a realização da TCcor.

5.2 Resultado da Tomografia

A TCcor foi completamente normal em 1301 pacientes (40%). Em 1224 pacientes (38%) foram identificadas placas ateroscleróticas não obstrutivas em 717 pacientes (22%) foram identificadas placas obstrutivas.

A distribuição do número de segmentos envolvidos (SIS) encontra-se na figura 3. Dentre os pacientes com DAC não obstrutiva a mediana do SIS foi de 2 (intervalo interquartil de 1 a 4), ao passo que dentre os pacientes com DAC obstrutiva a mediana foi de 6 (intervalo interquartil de 4 – 8). Dentre os pacientes com DAC não obstrutiva 271 (22%) apresentavam >4 segmentos acometidos, enquanto que dentre os pacientes com DAC obstrutiva 538 (75%) apresentavam mais do que 4 segmentos envolvidos.

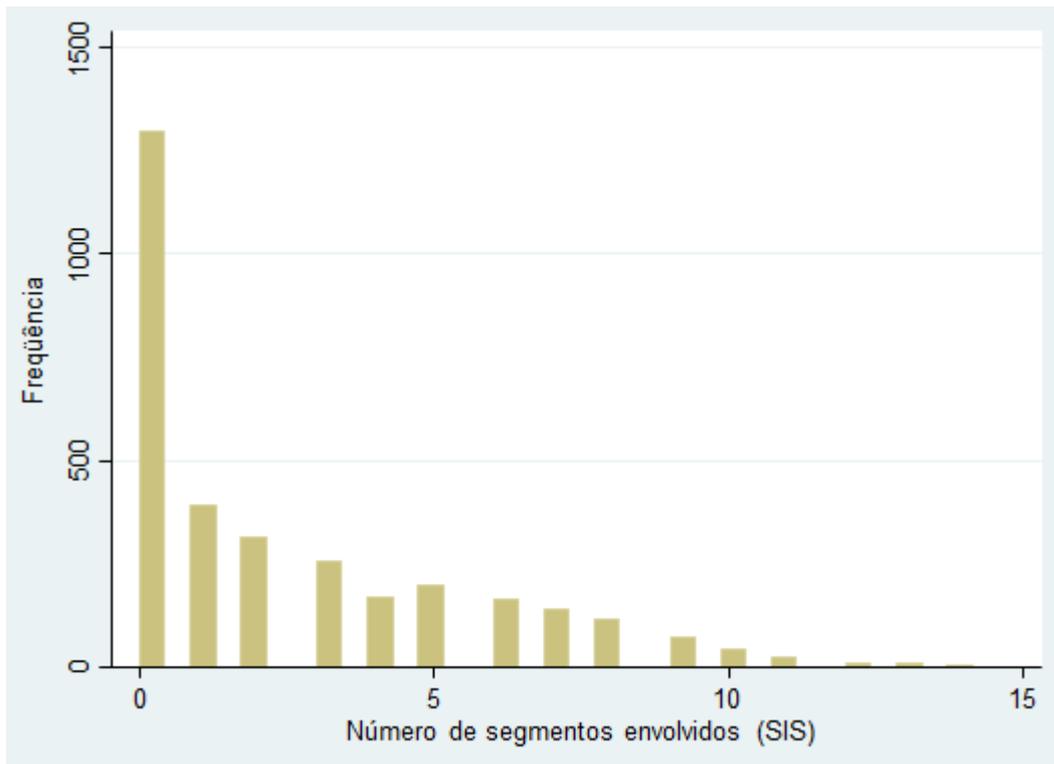


Figura 3- Histograma da distribuição do número de segmentos envolvidos por DAC (SIS) na amostra geral

Entre os pacientes com DAC obstrutiva 392 (55%) apresentavam DAC uni arterial, 180 (25%) apresentavam DAC bi arterial e 145 (20%) apresentavam DAC tri arterial.

A presença e a gravidade da DAC estiveram associadas a maior idade, sexo masculino e os fatores de risco tradicionais para DAC. Quando comparados com pacientes nos quais o seguimento não foi realizado, os pacientes incluídos no estudo eram mais velhos, com uma prevalência menor de fatores de risco, maior acometimento e gravidade de DAC e menor mortalidade geral.

5.3 Eventos Cardiovasculares

Durante um seguimento médio de 3,6 (2,1 – 5,0) anos, ocorreram 144 (4,4%) óbitos, dentre os quais 56 (1,7%) foram por causa CV. Ocorreram ainda 45 (1,4%) IAMs, 56 (1,7%) episódios de angina instável que necessitaram de internação e 87 (2,7%) episódios de revascularizações tardias. No total, aconteceram 92 (2,8%) eventos de morte CV ou IAM e 195 (6,0%) casos do evento combinado de morte CV, IAM ou revascularização tardia.

Os pacientes que apresentaram morte CV ou IAM eram mais velhos, com maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes e histórico de tabagismo. Todavia, outros fatores de risco conhecidos, como história familiar de DAC, sexo e sintomas que levaram a indicação da TCcor não estiveram associados com a ocorrência de eventos, conforme demonstrado na tabela 3.

Tabela 3- Características demográficas e clínicas de acordo com a ocorrência de morte CV ou IAM

	Sem morte CV ou IAM	Com morte CV ou IAM	Total
Número de participantes	3148 (97)	92 (3)	3242
Idade	55,7±13,2	65,3±12,6	56,0±13,3
Sexo Masculino (%)	1808 (58)	50 (53)	1858 (57)
Hipertensão (%)	1489 (47)	71 (75)	1560 (55)
Diabetes Mellitus (%)	410 (13)	25 (27)	435 (16)
Dislipidemia (%)	1539 (49)	57 (61)	1596 (56)
Tabagismo (%)			
Tabagismo prévio	700 (22)	25 (27)	725 (22)
Tabagismo atual	284 (9)	15 (16)	299 (9)
História Familiar de DAC	887 (28)	18 (20)	905 (28)
Sintomas (%)			
Dor não anginosa	1272 (40)	52 (55)	1324 (41)
Dor atípica	1275 (41)	30 (32)	1305 (40)
Dor típica	245 (8)	5 (5)	250 (8)
Assintomáticos	226 (7)	6 (6)	232 (7)
Outros	130 (4)	1 (1)	131 (4)
Probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva	45,2±22,3	56,7±19,2	45,0±22,0

5.4 TCcor e eventos

5.4.1 Desfecho primário

A incidência de morte cardiovascular ou IAM foi de 3,6 (IC 95%: 2,2 - 5,8) por 1000 pacientes-ano no grupo sem DAC, 7,4 (5,2 – 10,3) nos pacientes com DAC não obstrutiva e 17,6 (13,1 – 23,5) nos pacientes com DAC obstrutiva ($p < 0,001$). Tanto para os pacientes com DAC não obstrutiva como para os pacientes com DAC obstrutiva a extensão da DAC, avaliada pelo número de segmentos acometidos, esteve associada a uma maior taxa de eventos (figura 4). A figura 5 ilustra as curvas de Kaplan Meier para morte CV e IAM não ajustadas, estratificadas pela presença, gravidade e extensão de DAC. Em particular, pacientes com DAC não obstrutiva, porém extensa, apresentaram uma taxa de eventos similar a dos pacientes com DAC obstrutiva não extensa (14,5 vs. 13,6, $p = 0,76$ para morte CV ou IAM. Além disso, pacientes com DAC não obstrutiva e não extensa apresentam uma taxa de eventos comparável a dos pacientes sem DAC.

Taxa de morte CV ou IAM de acordo com a presença, gravidade e extensão da DAC

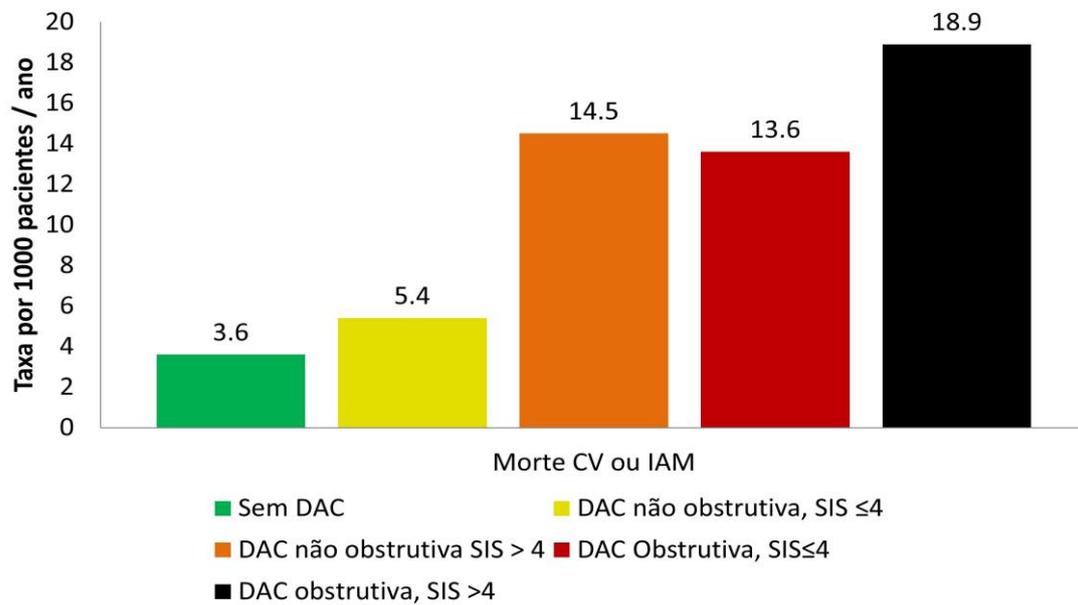


Figura 4- Incidência de morte CV ou IAM de acordo com a presença, gravidade e extensão de DAC por 1000 pacientes/ano ($p < 0,0001$)

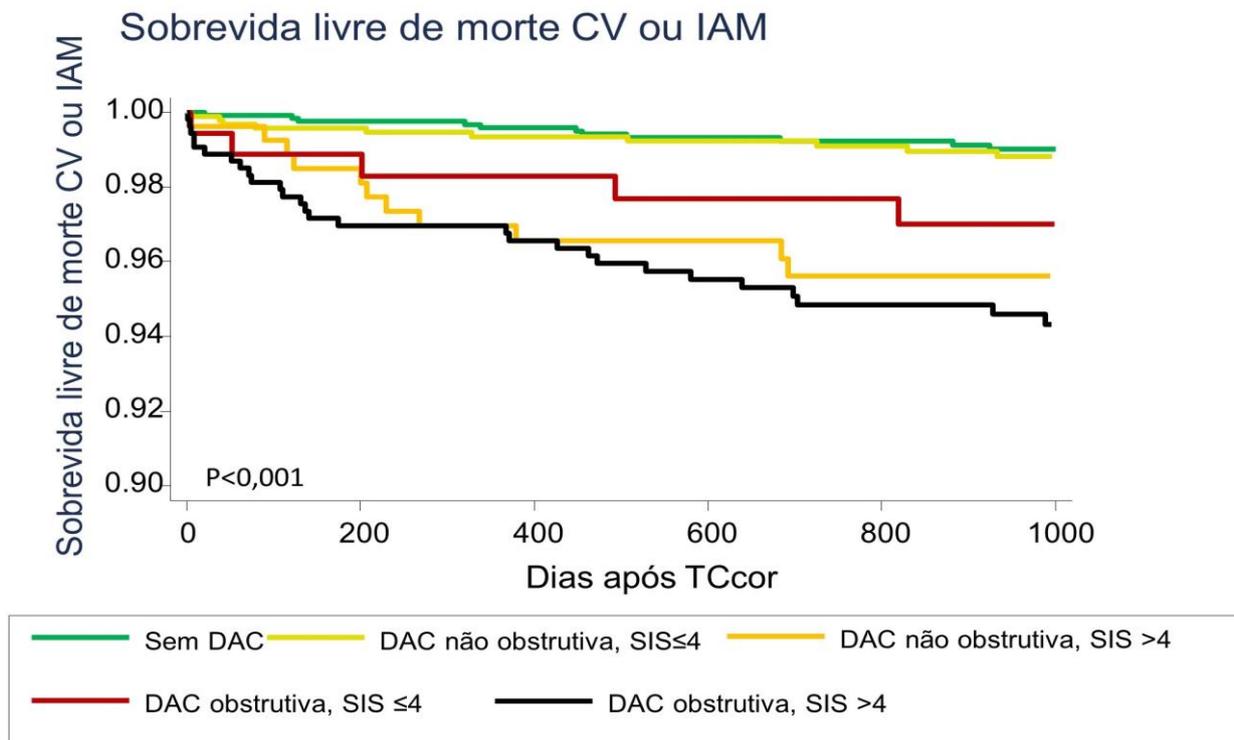


Figura 5- Estimativas de Kaplan-Meier para a sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores. Log-rank $p < 0,0001$

5.4.2 Análise multivariada

Para ajustar para possíveis fatores de confusão, foi utilizada a probabilidade pré-teste de DAC, que incluiu sexo, idade, fatores de risco e sintomas. Quando ajustada para a probabilidade pré-teste de DAC, o risco de morte CV ou IAM persistiu elevado em pacientes com DAC obstrutiva quando comparados ao grupo sem DAC (hazard ratio (HR): 3,7, IC 95%: 2,0 – 6,6), enquanto que em pacientes com DAC não obstrutiva manteve-se a tendência, porém sem significância estatística (HR: 1,6, IC 95%: 0,9 – 3,0). Os grupos com DAC foram subestratificados para a extensão de doença. Foi observado

que os indivíduos com DAC obstrutiva extensa apresentaram taxa de eventos significativamente maior que os indivíduos sem DAC. Por outro lado, a taxa de morte CV ou IAM nos indivíduos com DAC não obstrutiva não extensa não foi significativamente diferente da taxa de eventos dos pacientes sem DAC (figura 6).

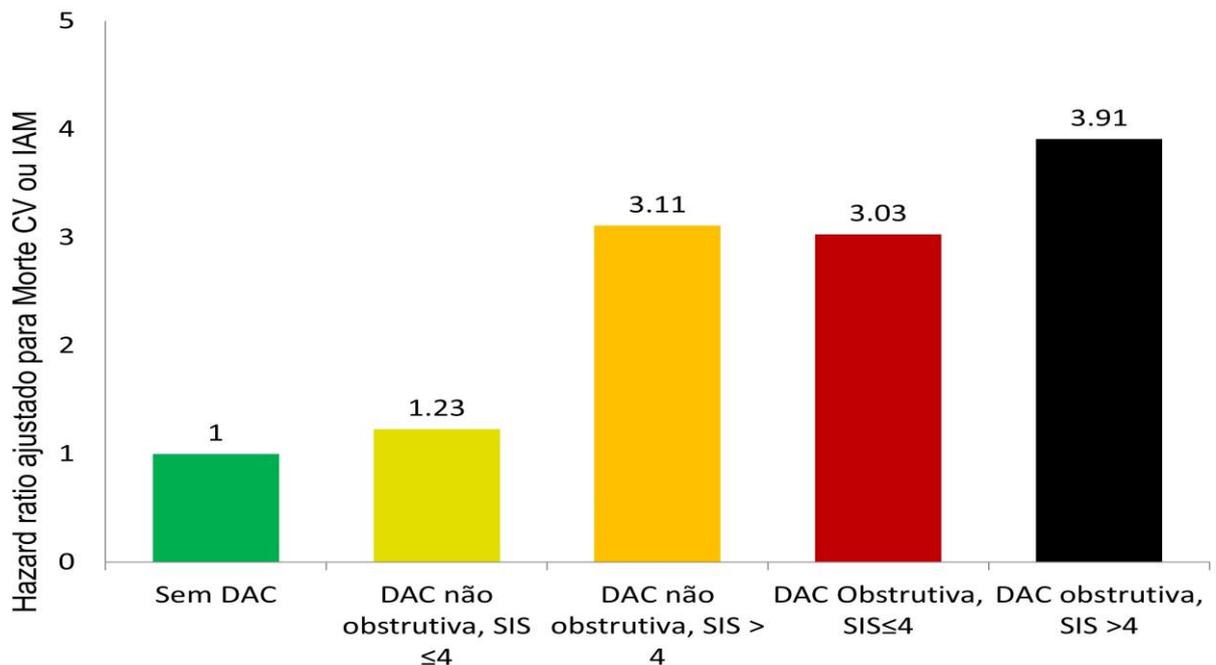


Figura 6- Hazard ratio para a ocorrência de morte CV ou IAM, ajustado para a probabilidade pré-teste de DAC

Para avaliar o valor incremental dos resultados da TCcor para prever eventos cardiovasculares futuros, três modelos foram construídos. O primeiro modelo incluiu a probabilidade pré-teste de DAC. O segundo modelo inclui o modelo 1 e a presença e gravidade da DAC avaliada pela TCcor. O terceiro modelo inclui o modelo 2 e a extensão da DAC. A inclusão da presença e gravidade da DAC (modelo 2) resultou em melhora significativa do qui-quadrado global de 23,5 para 46,6 ($p < 0,001$). A inclusão adicional da extensão

de DAC (definida por um SIS ≤ 4 vs. SIS >4) resultou em um aumento adicional do qui-quadrado global para 53,4 ($p < 0.001$ vs. modelo 1 e $p = 0,03$ vs. modelo 2) (figura 7). O valor para o *Akaike's Information Criteria* (AIC), C-index e qualidade do ajuste (*goodness of fit*), assim como os HR para cada um dos parâmetros incluídos em cada um dos 3 modelos encontram-se na tabela 4.

Predição de morte CV ou IAM

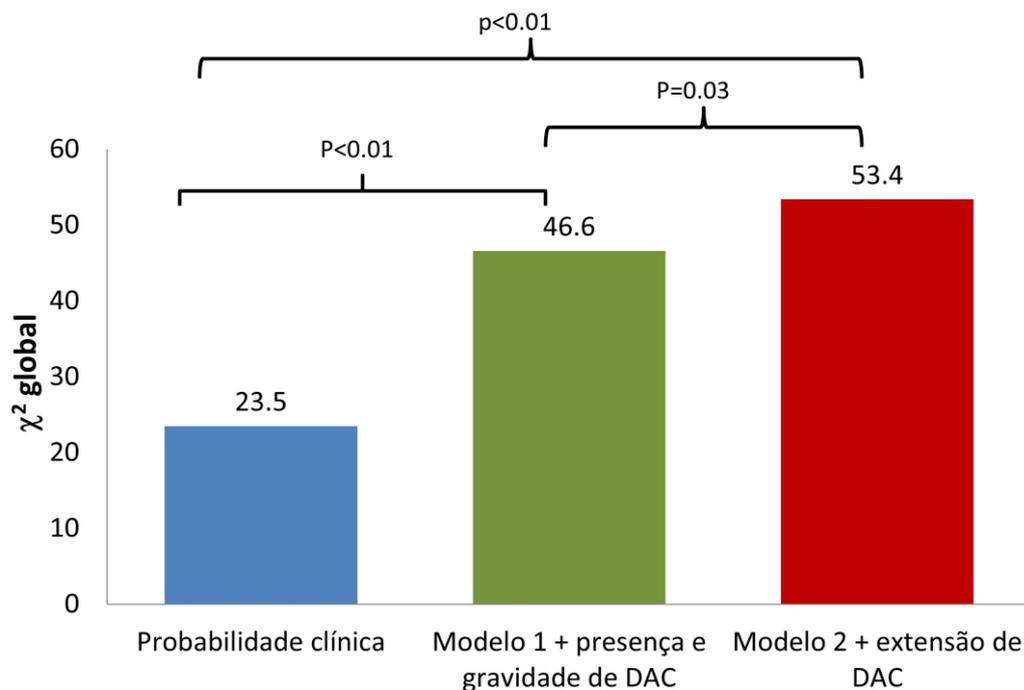


Figura 7- Comparação do qui-quadrado global dos modelos para predição de morte CV ou IAM. O modelo 1 incluiu a probabilidade pré-teste de DAC, o modelo 2 incluiu o modelo 1 e a presença e gravidade de DAC na TCcor. O modelo 3 incluiu o modelo 2 e a extensão de DAC na TCcor

Tabela 4- Comparação dos modelos de Cox para predição de morte CV ou IAM. O modelo 1 incluiu a probabilidade pré-teste de DAC. O modelo 2 incluiu o modelo 1 e a presença e gravidade da DAC na TCcor. O modelo 3 incluiu o modelo 2 e a extensão da DAC na TCcor

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
		p		p		p
Qui² global*	23,5	<0,001	46,6	<0,001	53,4	0,03
AIC	1427,9		1408,9		1406,0	
C index	0,646		0,705		0,729	
Goodness-of-fit χ^2	4,1	0,52	2,6	0,75	2,1	0,83
Covariáveis						
Probabilidade Clínica (por 10%)	1,3 (1,1 – 1,4)	<0,001	1,2 (1,1 – 1,3)	0,001	1,2 (1,1 – 1,3)	0,003
<u>Presença e gravidade da DAC</u>				<0,001		
Não obstrutiva			1,6 (0,9 – 3,0)	0,11		
Obstrutiva			3,7 (2,0 – 6,6)	<0,001		
<u>Presença, gravidade e extensão da DAC</u>						<0,001
Não obstrutiva, SIS ≤4					1,2 (0,7 – 2,4)	0,54
Não obstrutiva, SIS >4					3,1 (1,5 – 6,4)	0,002
Obstrutiva, SIS ≤4					3,0 (1,3 – 6,9)	0,009
Obstrutiva, SIS >4					3,9 (2,2 – 7,2)	<0,001

5.4.3 Desfecho secundário

A incidência combinada de morte cardiovascular, IAM ou revascularização tardia foi de 5,6 (IC 95%: 3,8 – 8,3) por 1000 pacientes-ano no grupo sem DAC, 15,1 (11,9 – 19,2) nos pacientes com DAC não obstrutiva e 42,9 (35,5 – 51,9) nos pacientes com DAC obstrutiva ($p < 0,001$). Uma taxa maior de eventos combinados foi observada nos pacientes com DAC não obstrutiva e nos pacientes com DAC obstrutiva a extensão da DAC, avaliada pelo número de segmentos acometidos, esteve associada a uma maior taxa de eventos combinados (figura 8). A figura 9 ilustra as curvas de Kaplan Meier para morte CV e IAM não ajustadas, estratificadas pela presença, gravidade e extensão de DAC. Em particular, pacientes com DAC não obstrutiva, porém extensa, apresentaram uma taxa de eventos similar a dos pacientes com DAC obstrutiva não extensa (14,5 vs. 13,6, $p = 0,76$ para morte CV ou IAM). Além disso, pacientes com DAC não obstrutiva e não extensa apresentam uma taxa de eventos comparável a dos pacientes sem DAC.

Taxa de morte CV, IAM ou revascularização tardia de acordo com a presença, gravidade e extensão da DAC

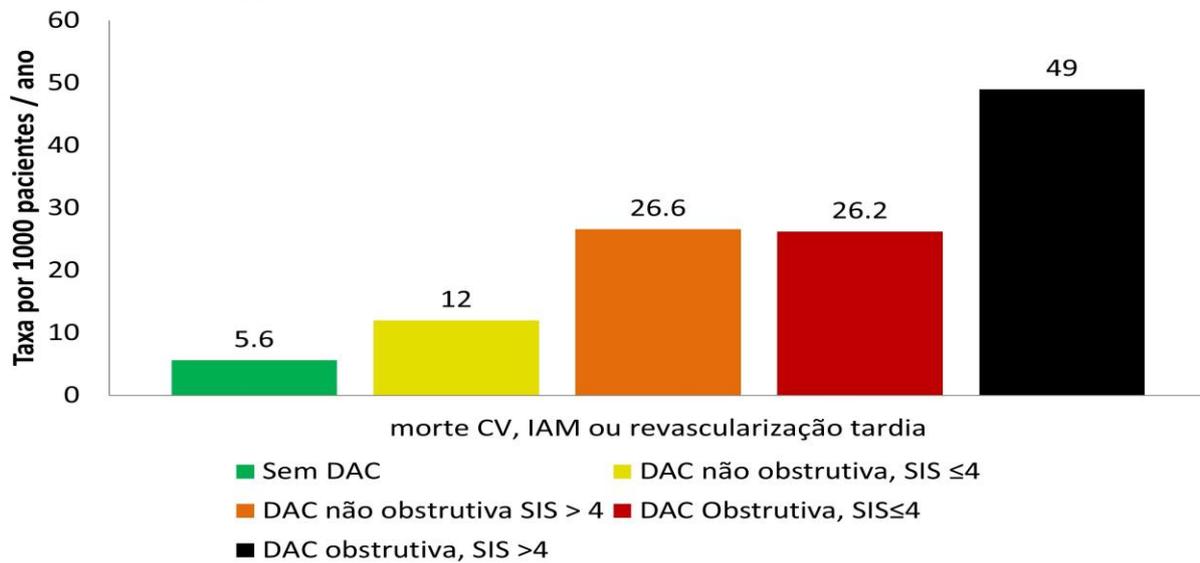


Figura 8- Incidência de morte CV, IAM ou revascularização tardia de acordo com a presença, gravidade e extensão de DAC por 1000 pacientes/ano ($p < 0,0001$)

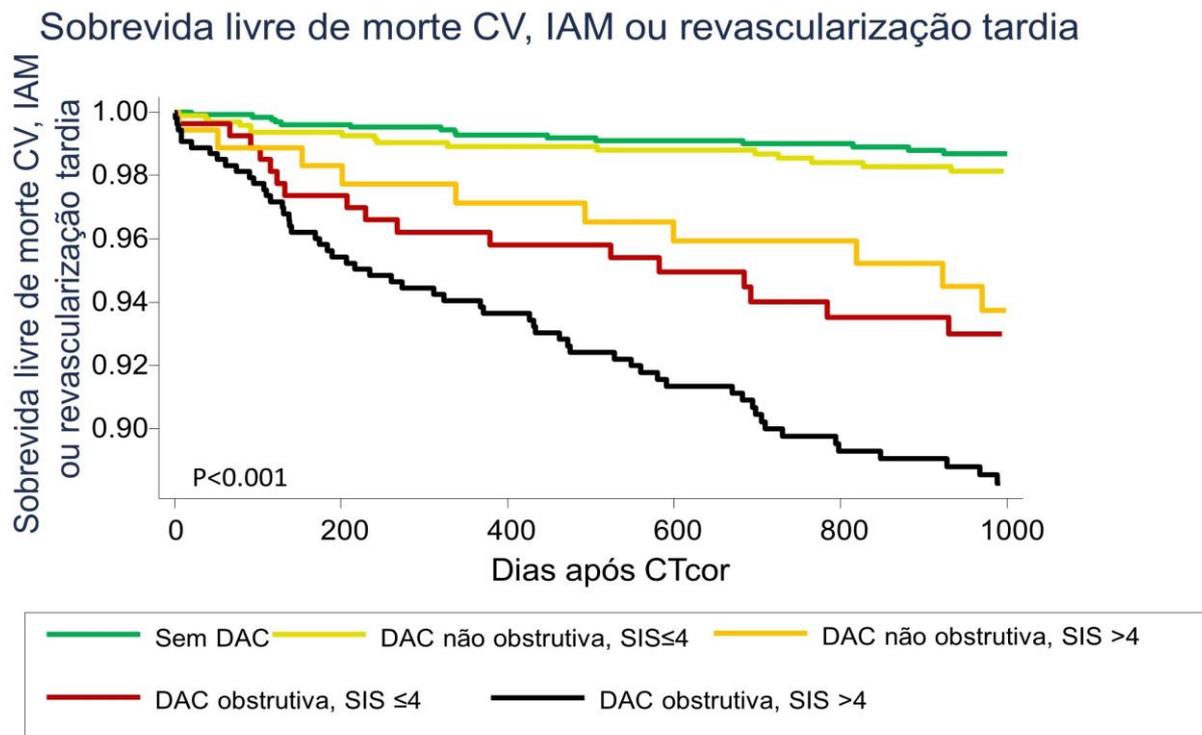


Figura 9- Estimativas de Kaplan-Meier para a sobrevivida livre de morte CV, IAM ou revascularização tardia Log-rank $p < 0,0001$

5.4.4 Análise multivariada

Da mesma forma que para o desfecho primário, a análise multivariada do desfecho secundário foi realizada ajustando-se os achados da TCcor para a probabilidade pré-teste de DAC. Quando ajustado, o risco de morte CV, IAM ou revascularização tardia persistiu elevado em pacientes com DAC não obstrutiva quando comparados ao grupo sem DAC (HR: 2,2, IC 95%: 1,4 – 3,6). Igualmente, o HR para pacientes com DAC obstrutiva foi de 7,8 (IC 95%: 3,9 – 9,5) quando comparado aos pacientes sem DAC. Os grupos com DAC foram subestratificados para a extensão de doença, demonstrando uma tendência de

aumento do risco de eventos combinados com o aumento da extensão e da gravidade da DAC pode ser notada (figura 10).

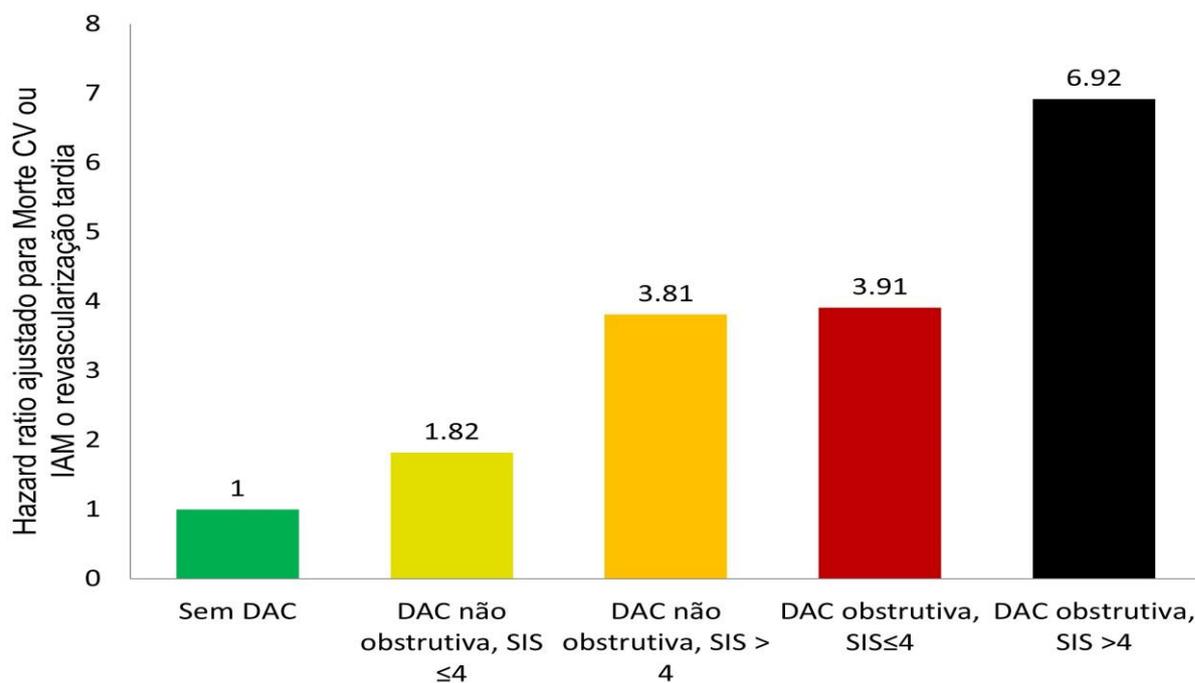


Figura 10- Hazard ratio para a ocorrência de morte CV ou IAM, ajustado para a probabilidade pré-teste de DAC

5.5 Subestudo de pacientes com síndrome metabólica e diabetes mellitus

5.5.1 População do estudo

Neste subestudo foram incluídos 1118 pacientes. As características clínicas desta população foram semelhantes as características clínicas da população inicial. No total 483 (43%) dos pacientes encontrava-se no grupo de pacientes sem DM2 e com <3 fatores de risco CM e 187 (17%) sem DM2 mas com mais de 3 fatores de risco CM. Dentre os 451 (40%) pacientes com DM2,

367 (33%) não estavam em uso de insulina e 84 (7%) estavam em uso de insulina. Durante o seguimento.

5.5.2 Eventos cardiovasculares dentre os grupos de diferente risco cardiometabólico

Para todos os diferentes grupos de risco CM a taxa de eventos combinados esteve associada a presença e gravidade da DAC. Dentre os não diabéticos os indivíduos com <3 fatores de risco CM apresentaram menor incidência de eventos do que pacientes com 3 ou mais fatores de risco CM. Quando analisados somente os pacientes com DM2, os pacientes em uso de insulina apresentaram maior taxa de eventos combinados independente da presença ou gravidade de DAC. É interessante destaca que pacientes não diabéticos com 3 ou mais fatores de risco CM têm incidência de eventos similar a pacientes com DM2 sem uso de insulina em todos os diferentes estratos de gravidade da DAC (figura 11). Quando analisados somente morte CV e IAM a tendência dos resultados é bastante similar. No entanto, devido ao baixo número absoluto de eventos, o poder da amostra é limitado, em particular no subgrupo de pacientes com DM2 (figura 12)

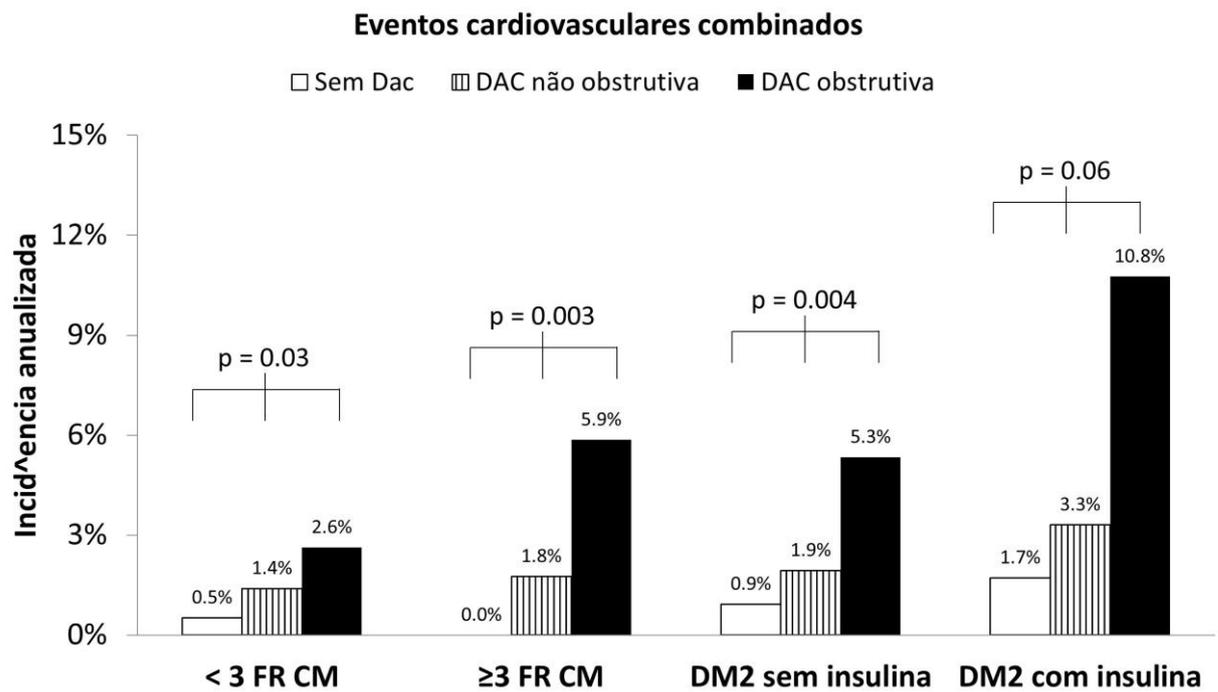


Figura 11- Taxa anualizada de eventos CV combinados de acordo com a presença e gravidade da DAC detectada na TCcor e de acordo com a categoria de risco CM. FR: fatores de risco, CM: cardiometabólicos, DM2 diabetes mellitus 2

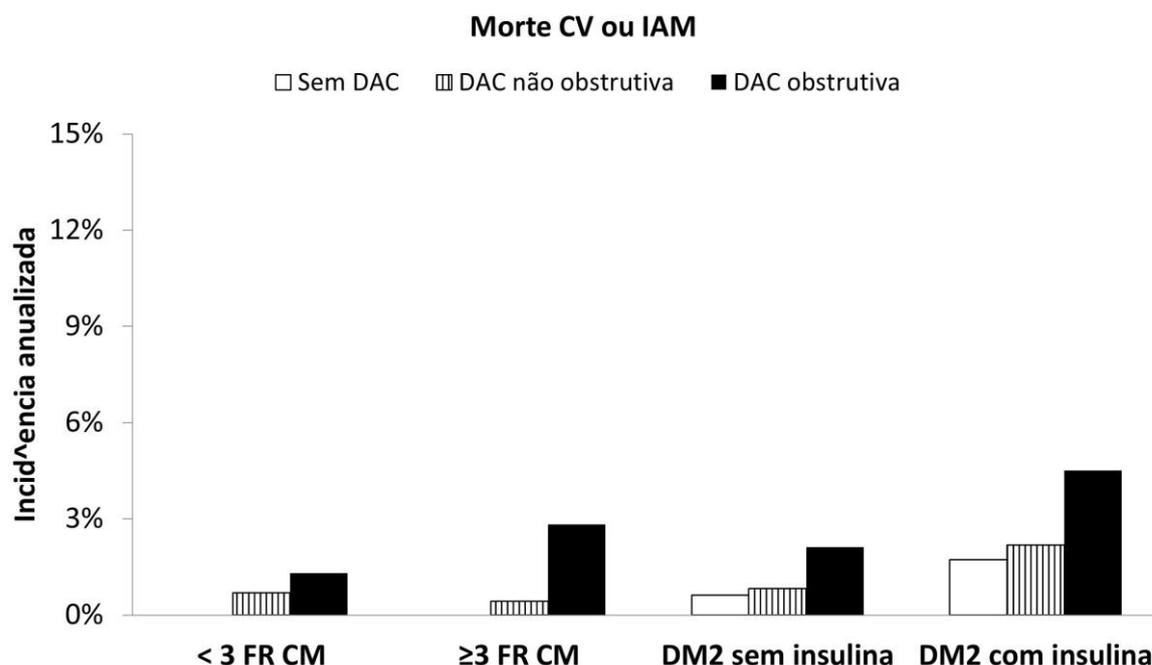


Figura 12- Taxa anualizada de eventos CV combinados de acordo com a presença e gravidade da DAC detectada na TCcor e de acordo com a categoria de risco CM. FR: fatores de risco, CM: cardiometabólicos, DM2 diabetes mellitus 2

5.6 Subestudo do impacto da função renal no prognóstico

5.6.1 População do estudo

Nesse subestudo foram incluídos 1541 pacientes com idade média de 55 ± 14 anos. Pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73m² eram mais idosos, com maior probabilidade de serem do sexo masculino, hipertensos, diabéticos e com dislipidemia. Consequentemente, estes pacientes tinham maior probabilidade pré-teste de DAC e uma maior carga aterosclerótica na TCcor. Um total de 242 (16%) dos pacientes tinha TFG < 60 ml/min/1,73m². Apesar de a TFG estar reduzida em pacientes com DAC, a

maior parte dos indivíduos tinha TFG >60 ml/min/1,73m² independentemente dos achados da TCcor (figura 13).

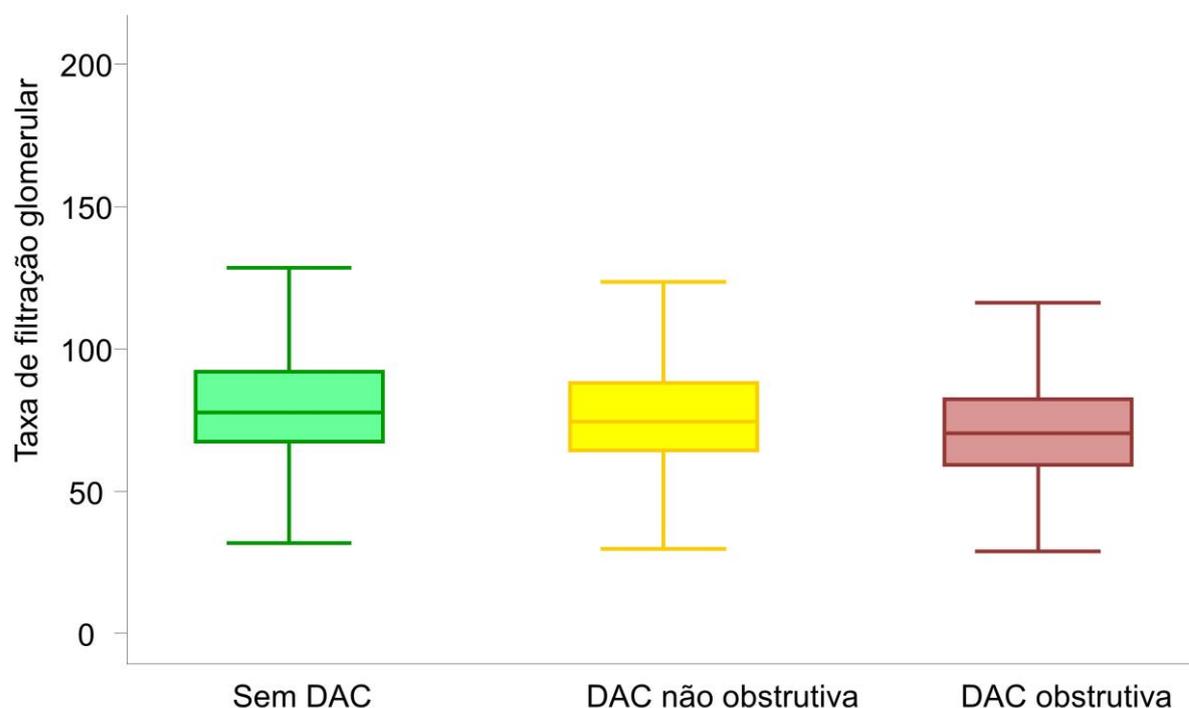


Figura 13- Box-plot da distribuição da TFG em ml/min/1,73m² de acordo com a presença e gravidade da DAC detectada na TCcor ($p < 0,001$)

5.6.2 Eventos cardiovasculares

Pacientes com TFG <60 ml/min/1,73m² apresentaram incidência de morte cardiovascular ou IAM significativamente maior que pacientes com TFG >60 ml/min/1,73m² (6,9 vs. 24,6 eventos por 1000 pacientes ano, $p < 0,001$). Um achado particularmente interessante foi a associação entre a TFG e a incidência de eventos cardiovasculares através do espectro de DAC (figura 14).

Dentre os pacientes sem DAC a taxa de morte CV ou IAM foi de 2,2 eventos por 1000 pacientes ano nos pacientes com TFG >60 ml/min/1,73m², e 14,1 para os pacientes com TFG <60 ml/min/1,73m² (p=0,006). Para pacientes com DAC não obstrutiva a taxa de eventos foi de 7,7 vs. 19,8 (p=0,05) e para os pacientes com DAC obstrutiva foi de 16,6 vs. 38,8 (p=0,03).

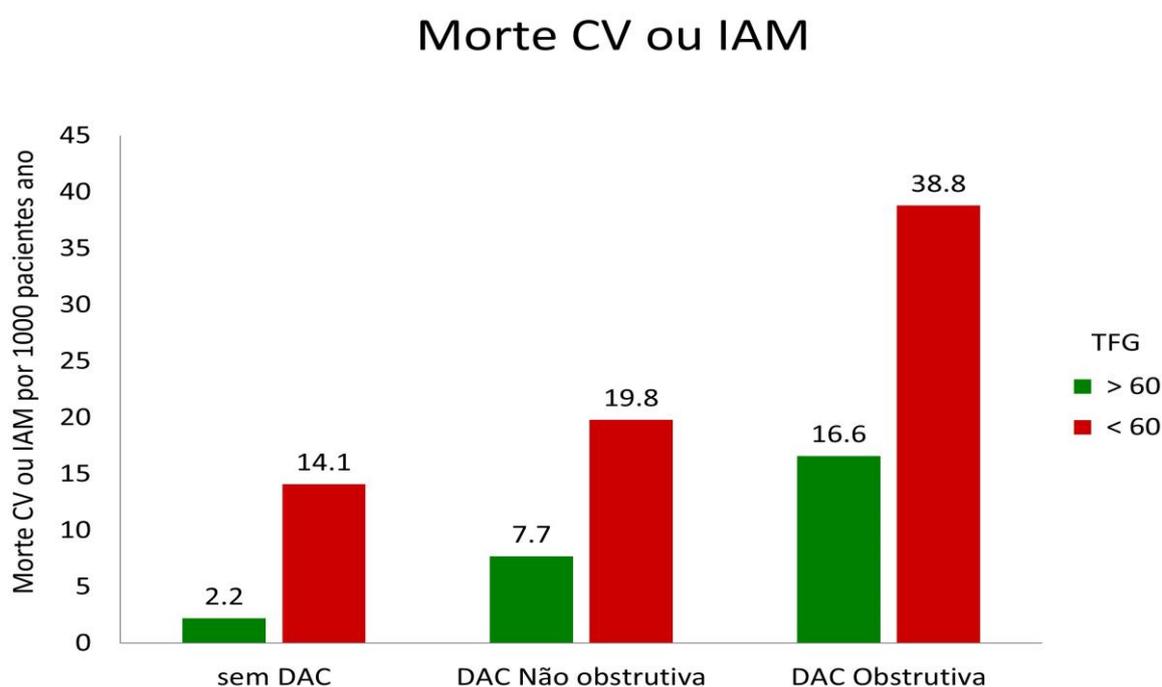


Figura 14- Incidência de morte CV ou IAM por 1000 pacientes-ano de acordo com a TFG e a presença e gravidade de DAC detectada na TCcor (p<0,001)

5.6.3 Análise multivariada

Após ajuste para a probabilidade pré-teste de DAC, indivíduos com TFG < 60 ml/min/1,73m² apresentavam HR de 2,59 (IC 95%: 1,4–4,8) quando comparados com indivíduos com TFG normal. A associação entre a TFG e

eventos cardiovasculares permaneceu significativa mesmo após ajuste para a presença e gravidade da DAC (HR: 2,4; IC 95%: 1,3–4,4)

A inclusão da TFG em um modelo contendo a probabilidade pré-teste e os achados de DAC na TCcor resultou em melhora significativa na qualidade do ajuste (*goodness of fit*) do modelo com um aumento do χ^2 global do modelo de 31,1 para 38,2 ($p < 0,01$) (tabela 5).

Finalmente, a inclusão dos achados da TCcor num modelo contendo a probabilidade pré-teste para DAC e a função renal resultou em melhora da estratificação de risco, com aumento da área sobre a curva ROC de 0,722 (IC 95%: 0,650–0,794) para 0,761 (IC 95%: 0,694–0,829) (tabela 5).

Tabela 5- Comparação dos modelos de Cox para a predição de morte CV ou IAM. O Modelo 1 inclui a probabilidade clínica de DAC. O modelo 2 inclui o modelo 1 e a presença e gravidade de DAC detectada na TCcor. O modelo 3 inclui o modelo 2 e a presença ou ausência de disfunção renal

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
		p		p		p
Qui² global	19	<0,001	31,1	0,002	38,2	0,007
AIC	644,1		636,1		631	
C index	0,695		0,737		0,767	
Covariáveis						
<u>Probabilidade clínica (por 10%)</u>						
	1,4 (1,2 – 1,6)	<0,001	1,2 (1,1 – 1,4)	0,005	1,2 (1,0 – 1,4)	0,04
<u>Gravidade da DAC</u>						
Não obstrutiva			2,1 (0,9 – 5,1)	0,1	2,1 (0,9 – 5,1)	0,11
Obstrutiva			4,2 (1,7–10,2)	0,002	3,9 (1,6 – 9,6)	0,002
<u>Disfunção renal</u>						
TFG <60 ml/min/1,73m²					2,4 (1,3 – 4,4)	0,006

6. Discussão

Nossos dados demonstraram que em um segmento médio de 3,6 anos a presença, gravidade e extensão da DAC detectadas através da TCcor estiveram associadas a um aumento da taxa de eventos cardiovasculares. Estudos anteriores haviam demonstrado que tanto a detecção de placas ateroscleróticas quanto a gravidade da lesão estavam associadas a eventos cardiovasculares e mortalidade. No entanto, nosso estudo foi o primeiro a demonstrar o valor adicional da extensão da DAC detectada pela TCcor na definição do prognóstico de longo prazo. Os dados apresentados sugerem que pacientes com DAC não obstrutiva com aterosclerose extensa (SIS >4) têm uma taxa de morte CV e IAM similar à de pacientes com DAC obstrutiva não extensa. No entanto, pacientes com DAC não obstrutiva não extensa (SIS ≤4) têm uma taxa de morte cardiovascular e IAM similar à de pacientes sem DAC. É importante ressaltar que todos estes achados mantem-se inalterados mesmo após o ajuste para idade, gênero, fatores de risco e sintomas que levaram a realização do exame. Três aspectos particulares do presente estudo merecem destaque: a análise de placas não obstrutivas, o uso de morte CV e IAM como desfecho primário e o tempo de seguimento superior a 3,5 anos.

6.1 DAC não obstrutiva

O tratamento clínico de pacientes com DAC não obstrutiva, 38% de nossa amostra, têm sido tema de constantes debates, pois a implicação clínica do tratamento nestes casos não foi adequadamente estudada. É importante ressaltar que a maior parte dos estudos para tratamento de pacientes com DAC estável incluiu paciente encaminhados para avaliação coronária invasiva

ou pacientes com testes provocativos de isquemia positivos. A menos que medidas de reserva de fluxo coronário sejam utilizadas, estes pacientes com DAC não obstrutiva é habitualmente têm testes provocativos de isquemia normais (60, 61). Por isso, esta população não foi incluída nos estudos clássicos de intervenção farmacológica para o tratamento de DAC estável.

Além disso, a implicação prognóstica da presença de placas não obstrutivas era incerta até pouco tempo pois os estudos iniciais de avaliação prognóstica utilizando a TCcor combinaram os pacientes sem DAC com os pacientes com placas não obstrutivas, seguindo o raciocínio de que as placas obstrutivas seriam mais propensas a causar eventos. (62, 63) Ademais, estes estudos apresentavam tamanho amostral reduzido e baixo poder estatístico para análises de subgrupos. Recentemente dois estudos com amostras maiores foram capazes de demonstrar que placas não obstrutivas estão associadas a maior mortalidade por qualquer causa (64, 65). O estudo realizado por Ostrom e cols demonstrou que quanto maior o número de artérias acometidas por placas não obstrutivas maior a mortalidade geral; da mesma forma, o estudo por Lin., e cols demonstrou que dentre os pacientes com placas não obstrutivas aqueles com DAC extensa (SIS >4) tem maior chance de óbito. No entanto, ambos os estudos limitaram-se a análise de mortalidade por qualquer causa, e nenhuma inferência clara sobre o risco de IAM ou a necessidade de revascularizações futuras pode ser feita.

Tendo estes dados como base, nossos resultados demonstraram que a presença e extensão das placas não obstrutivas está associada a uma maior taxa de morte CV e IAM. O presente estudo demonstra que estes pacientes tem um risco aumentado de serem submetidos a procedimentos de

revascularização no futuro. A inclusão de procedimentos de revascularização entre os eventos cardiovasculares como no presente estudo sempre é passível de crítica, pois tais procedimentos fazem parte do tratamento da DAC e podem ter sido desencadeados pelos achados da TCcor. Por estes motivos o desfecho primário do presente estudo limita-se aos desfechos mais rígidos (morte CV e IAM). Não obstante, é importante destacar que no caso dos pacientes com DAC não obstrutiva não é esperado que a TCcor leve a realização de procedimentos de revascularização, pois é improvável que estas lesões leves a obstrução de fluxo coronário. Ademais, não é de se esperar que a intervenção traga qualquer benefício neste cenário.

Nossos resultados estão de acordo com estas expectativas. Como podemos perceber comparando as curvas de sobrevida do desfecho primário e secundário, a imensa maioria dos procedimentos de revascularização dos indivíduos com DAC não obstrutiva ocorre tardiamente, possivelmente por estes pacientes apresentarem progressão da DAC estável ou um evento de ruptura aguda de placa (66).

A despeito de estudos anteriores terem demonstrado que pacientes com DAC não obstrutiva tem apenas discreto aumento no risco de eventos futuros quando comparados a pacientes sem DAC (29, 67), nosso estudo demonstrou que este é um grupo bastante heterogêneo. Enquanto que a maior parte deste grupo (78%) tem realmente um bom prognóstico em até três anos, o subgrupo de pacientes com DAC não obstrutiva extensa (SIS>4), que representa 22% da amostra apresenta uma taxa de morte CV e IAM bastante elevada, comparável a taxa de eventos de pacientes com DAC obstrutiva não extensa.

Ainda que muitos sugiram que os pacientes com DAC não obstrutiva possam ser identificados através do quadro clínico e fatores de risco, um estudo de Lin e cols demonstrou que mesmo em pacientes com um escore de risco de Framingham baixo, nos quais nenhum tratamento para prevenção primária estaria indicado, a presença e extensão da DAC está associada a maior mortalidade (65). Apesar dos achados observacionais demonstrarem o valor prognóstico de placas não obstrutivas, estudos clínicos serão necessários para comprovar se o tratamento destes pacientes é capaz de reduzir eventos além de ter um perfil de custo eficácia favorável (68).

6.2 Desfechos cardiovasculares

Vários estudos prévios, incluindo um registro multicêntrico com mais de 20000 indivíduos (29), demonstraram que a TCcor é um método confiável e reproduzível para a predição de mortalidade por qualquer causa (49, 64). O uso de mortalidade por qualquer causa tem algumas vantagens como evitar o viés de apuração que pode ocorrer durante a adjudicação da causa de morte ou de um IAM. No entanto, dados recentes sugerem uma redução progressiva na frequência de eventos cardiovasculares como causa de óbito (69). Por este motivo, a utilização de um evento inespecífico como mortalidade por qualquer causa, acarreta em erros de classificação que podem superestimar a taxa anualizada de eventos em todos os subgrupos. Estes erros de classificação levam a um erro de aferição não diferencial que causa um viés que tende ao resultado nulo (70). Devido a isso, estudos que utilizam somente a mortalidade

por qualquer causa podem subestimar o efeito verdadeiro dos achados quando do uso do desfecho adequado.

Nossos resultados demonstraram que aproximadamente um em cada três óbitos tiveram etiologia CV, o que reforça ainda mais as limitações potenciais do uso da mortalidade por qualquer causa como o desfecho primário. Outros estudos menores utilizaram a combinação de morte CV, IAM e revascularizações tardias como o desfecho primário em diferentes cenários (26, 71-75). Esta abordagem é vantajosa, pois tem foco nos desfechos que estão diretamente relacionados com o processo patológico das placas ateroscleróticas identificadas na TCcor. No entanto, a maioria dos eventos nestes estudos restringiu-se a revascularizações. Como a revascularização pode tanto fazer parte do tratamento da DAC estável, quando ser desencadeada desnecessariamente pelo achado de DAC obstrutiva na TCcor, tais estudos podem ser limitados por estes vieses. Apesar de os eventos de morte CV e IAM serem considerados superiores nestes aspectos, estes estudos prévios apresentavam tamanho amostral limitado, o que os dificultava conclusões mais robustas sobre os eventos de morte CV e IAM.

6.3 Seguimento de médio e longo prazo.

Nossos resultados corroboraram achados prévios de que a TCcor é útil tanto na avaliação prognóstica de mortalidade por qualquer causa (29) quanto na avaliação de eventos CV (67, 76). Também demonstram que as curvas de sobrevida continuam a divergir no seguimento mais longo, como foi demonstrado também em estudo recente de seguimento de longo prazo (67).

Todavia, neste estudo de Andreini e cols a incidência absoluta de IAM e revascularizações foi de 46% nos pacientes com DAC obstrutiva em um seguimento médio de 5 anos. Esta taxa de eventos está acima da maior parte dos estudos clínicos com DAC estável, e sugere que a população incluída no estudo teria maior risco CV do que nossa coorte. Nossa taxa de eventos, por outro lado, é comparável à de outros estudos prévios de menor porte e com seguimento mais curto. (28)

Outro estudo que também demonstrou o benefício da utilização da TCcor na avaliação de prognóstico foi publicado por Show, e cols. Este estudo demonstrou que as informações da presença e gravidade de DAC estão associadas com a morte CV e IAM no seguimento de 16 meses (76). Apesar do ter poder limitado para detectar diferenças de prognóstico em subgrupos como o de pacientes com DAC não obstrutiva, este estudo demonstrou que a anatomia coronária, em particular as características definidas como de alto risco pelo estudo, são fortes preditores de eventos cardiovasculares, mesmo após o ajuste para fatores de risco e sintomas.

Enquanto que a maioria dos estudos reportou a ausência de IAM no grupo de indivíduos com TCcor normal, nosso estudo apresentou uma taxa de eventos CV bastante baixa neste grupo. Dos 1301 pacientes com TCcor normais apenas 14 (1,0%) apresentaram eventos durante o seguimento. Destes, 12 foram morte cardiovascular, incluindo casos de insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e dissecação de aorta, e dois foram IAM (taxa de 0,04% ao ano). O primeiro caso foi de uma paciente com um IAM causado por uma lesão de artéria circunflexa distal que não foi visualizado na TCcor devido ao pequeno diâmetro. O segundo caso foi de uma paciente

diagnosticada como IAM por vaso espasmo de artéria coronária direita. Na angiografia invasiva as artérias coronárias não apresentaram qualquer lesão. Estes dados corroboram achados anteriores que comprovam o excelente prognóstico e a baixa taxa de eventos associado a uma TCcor negativa.

6.4 Subestudo de *diabetes mellitus* e fatores de risco cardiometabólicos

Este subestudo demonstrou que existes um aumento no risco de eventos cardiovasculares com o aumento de fatores de risco CM e DM2. Dentre pacientes sem DM, a presença de fatores de risco CM modifica a associação entre DAC e eventos adversos, e que a DAC obstrutiva é um fator mais importante de mal prognóstico no grupo de pacientes com múltiplos fatores de risco CM. Ainda, entre os pacientes com DM2, habitualmente considerados de alto risco CM, o grupo em uso de insulina apresentou pior prognóstico. Estes resultados sugerem que o risco CM está fortemente associado a DAC e ao risco futuro de eventos CV.

O achado de que pacientes com DM2 em uso de insulina têm maior risco de eventos já foi demonstrado por Shaw e cols., que comprovaram que esta população tem maior mortalidade cardiovascular, particularmente se o resultado do teste de perfusão miocárdica for anormal (36). Todavia, no estudo de Berman a mortalidade CV deste subgrupo foi de 9%, enquanto que em nosso estudo este grupo teve mortalidade CV de 3%. Esta variação pode ser explicada pela diferença do perfil clínico na seleção dos pacientes que realiza TCcor quando comparado aos pacientes que são submetidos a exames de

perfusão miocárdica. Além disso, nosso estudo excluiu pacientes com DAC prévia, enquanto que o estudo de Berman e *cols* incluiu quase 505 de pacientes com DAC prévia (77).

O mecanismo que leva a maior taxa de eventos neste subgrupo não está claro. Enquanto alguns sugerem o potencial efeito direto da disfunção endotelial da insulina (78), o mais provável é que o uso de insulina seja simplesmente um marcador de gravidade e duração do quadro de DM2. Com a maior gravidade, estes pacientes provavelmente apresentam mais hiperglicemia que leva a um aumento do estresse oxidativo e a presença de partículas pro-aterogênicas no endotélio vascular (79). Estes mecanismos podem levar a maior instabilidade de placa neste grupo de pacientes (80).

Estudos prévios demonstraram que a maior prevalência de fatores de risco CM está associada maior prevalência de DAC e eventos cardiovasculares. Dados do estudo *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* demonstraram que DM2 e síndrome metabólica estão associados a maior prevalência de escore de cálcio de artérias coronárias (CAC) acima de zero e de maiores valores de CAC (81) Wong e *cols* também demonstraram que pacientes com DM2 e síndrome metabólica tem uma maior progressão nos valores de CAC e maior taxa de eventos CV (82).

Nossos resultados estendem os achados anteriores com CAC para os resultados da TCcor. Além disso, enquanto que o estudo anterior limitou-se a indivíduos assintomáticos, nossos resultados são inovadores em replicar tais achados em uma população sintomática. Outros estudos publicados recentemente por Rana (40) e Hadamitzky (41) demonstraram o valor prognóstico da TCcor nos pacientes com DM2, mas tiveram seus resultados

limitados a mortalidade por qualquer causa e investigação do grupo de pacientes com DM2 somente como um todo. Nosso estudo avaliou o desfecho específico de morte CV e IAM. Outro achado importante é que mesmo nos subgrupos de pacientes com DM2 a ausência de DAC é um marcador de excelente prognóstico. Apesar disso, no subgrupo de pacientes com DM2 em uso de insulina, a prevalência de TCcor normal foi de apenas 20%. Por isso, o valor clínico do uso deste método neste subgrupo talvez seja muito baixo.

6.5 Subestudo de disfunção renal e prognóstico

Neste subestudo demonstramos que a redução, mesmo que leve, na TFG está associada a um aumento de eventos cardiovasculares em pacientes sintomáticos que realizaram TCcor. Um achado particularmente importante foi que a TFG é um marcador independente de eventos mesmo após o ajuste para características clínicas, sintomas e achados da TCcor. Este é o primeiro estudo a demonstrar que pacientes com disfunção renal leve que são submetidos a TCcor tem prognóstico pior que pacientes com TFG normal.

Vários estudos anteriores demonstraram que a disfunção renal leve está associada a pior prognóstico cardiovascular. Uma revisão sistemática com mais de 85 estudos e 500000 indivíduos comprovou que a IRC está associada a uma maior taxa de eventos, mesmo com valores de TFG próximos do normal (83). Estes resultados também foram corroborados por uma meta-análise com mais de 100000 pacientes que demonstrou que acima do valor de TFG de 75 ml/min/1.73m² não há correlação entre a TFG e eventos (43), enquanto que abaixo deste valor há uma associação linear entre a TFG e eventos. Estes

resultados são semelhantes aos achados do presente subestudo. Todavia, nossos resultados expandem os achados prévios pois demonstram que a TFG é um preditor independente da presença e gravidade da DAC.

Um estudo por Mitsutake e *cols.* evidenciou que TFG abaixo de 60 ml/min/1.73m² estão associadas a maior prevalência e gravidade de DAC (84). De mesma forma, um estudo por Budoff e *cols.* comprovou que mesmo alterações leves na TFG (50 a 59 ml/min/1.73m²) estão associadas a aumento no CAC. (85)

A TFG é um marcador de risco CV independentemente dos resultados de estudo de perfusão miocárdica (86). Neste estudo a TFG foi um marcador independente de eventos mesmo após ajuste para a presença de doença arterial periférica, DM, disfunção ventricular e alterações de perfusão miocárdica. No entanto, os modelos não foram ajustados para idade, sexo ou fatores de risco, o que pode ter contribuído para a persistência de fatores de confusão residual. Além disso, este estudo incluiu diversos desfechos menos consistentes como angina instável e reinternação por insuficiência cardíaca.

Um estudo recente por Dwivedi, e *cols.* avaliou o impacto da presença e gravidade de DAC detectada pela TCcor no prognóstico (46). Este estudo demonstrou que a redução na TFG está associada a maior taxa de morte por qualquer causa, mesmo após ajuste para a presença e gravidade da DAC. Nossos resultados corroboram estes achados e expandem esta associação para eventos CV.

O achado de que a TFG melhora a predição de eventos em um modelo que já inclui sexo, idade, fatores de risco e achados da TCcor tem importante

implicação prática, pois o uso de uma simples dosagem de creatinina sérica poderia auxiliar na identificação do risco de eventos futuros destes pacientes.

6.6 Limitações

O presente estudo deve ser analisado tendo em perspectiva as limitações inerentes ao seu desenho. Primeiro, as decisões de tratamento medicamentoso e de intervenção foram tomadas pela equipe responsável pelo paciente. Como estes tratamentos podem resultar em melhora do prognóstico (87), e que os tratamentos mais agressivos provavelmente foram utilizados nos pacientes mais graves, as diferenças encontradas poderiam ser ainda maiores se estes tratamentos não estivessem disponíveis. Todavia, a ausência de diferença entre os indivíduos com DAC não obstrutiva extensa e os indivíduos com DAC obstrutiva não extensa pode ter sido atenuada uma vez que a equipe médica pode ter tratado o último grupo de forma mais agressiva.

Segundo, utilizamos a estimativa visual do grau de estenose das lesões coronárias, número de segmentos e artérias acometidas. Como todas estas medidas são subjetivas, um certo grau de variabilidade nos resultados é esperado. No entanto, como esta é a forma habitual de interpretação da TCcor na prática clínica, optamos por utilizar esta forma de leitura para que os resultados do presente estudo estejam de acordo com o uso da TCcor na vida real.

Terceiro, o valor de corte para a definição de doença extensa foi definido arbitrariamente. Desta forma, estudos subsequentes são necessários para a

validação do valor de corte ou definição da extensão de DAC como uma variável contínua.

Da mesma forma que todos os estudos com TCcor, o método de tomografia computadorizada é limitado pela sua resolução espacial máxima. Por este motivo as artérias de pequeno calibre não foram avaliadas. Todavia, estas artérias habitualmente são distais, e tem baixa probabilidade de estarem relacionadas a eventos CV (88).

Ainda, como este estudo foi conduzido em dois centros especializados, o perfil clínico dos pacientes submetidos a TCcor pode não ser representativo de outras populações. Por fim, toda a amostra incluída no presente estudo realizou a TCcor por indicação clínica, e estes resultados podem não ser reproduzíveis em indivíduos assintomáticos.

Nos subestudos o tamanho da amostra foi reduzido por ser esta uma amostra de conveniência. Desta forma, algum grau de viés de seleção não pode ser completamente excluído. No subestudo de pacientes com síndrome metabólica e DM2, as medidas de adiposidade central não se encontravam disponíveis, e o IMC foi utilizado alternativamente devido à ótima correlação entre ambos.

No subestudo de pacientes renais a estimativa da TFG for baseada em somente um valor de creatinina sérica, e outras medidas de função renal não se encontravam disponíveis. Além disso, como a IRC avançada é uma contraindicação à realização de TCcor, os resultados do presente estudo limitam-se a pacientes com disfunção renal leve a moderada.

7. Conclusão

A presença, gravidade e extensão da DAC não obstrutiva e obstrutiva está associada a morte CV e IAM. Além disso, estes parâmetros da TCcor acrescentam valor prognóstico para a detecção de morte CV e IAM no seguimento de longo prazo de pacientes submetidos a TCcor em uma população de pacientes sem DAC prévia que foram encaminhados para a realização de TCcor por indicação clínica.

Em particular, dentre os pacientes com DAC não obstrutiva, os pacientes com DAC extensa (> 4 segmentos acometidos) tiveram um aumento significativo na taxa de morte CV e IAM, comparável a dos pacientes com DAC obstrutiva não extensa. Da mesma forma, em pacientes com DAC obstrutiva, a presença de DAC extensa esteve associada a maior taxa de eventos.

Estes achados sugerem que independente da presença de placa obstrutiva ou não obstrutiva a extensão da DAC detectada pela TCcor melhora a estratificação de riscos destes pacientes.

7.1 *Diabetes mellitus* e síndrome metabólica

A detecção de DAC através da TCcor permite identificar pacientes de maior risco para eventos cardiovasculares em um espectro de fatores de risco cardiometabólicos. Pacientes com >3 fatores de risco CM tem um aumento significativo de eventos quando comparados a indivíduos com < 3 fatores de risco CM. Da mesma forma, indivíduos com *diabetes mellitus* tipo II em uso de insulina tiveram uma taxa aumentada de eventos cardiovasculares quando

comparados a diabéticos sem uso de insulina. Em ambos os casos a TCcor foi capaz de identificar pacientes de maior e menor risco de eventos futuros

7.2 Função renal, DAC e prognóstico

A disfunção renal é um marcador independente de risco para eventos cardiovasculares futuros. Sua inclusão em modelos de predição de risco melhora significativamente a discriminação do modelo de predição de eventos CV.

8. Referências Bibliográficas

1. The global burden of disease: 2004 update. 2004.
2. Taylor R, Page A, Danquah J. The Australian epidemic of cardiovascular mortality 1935–2005: effects of period and birth cohort. *Journal of epidemiology and community health*. 2011 January 30, 2011.
3. Pryor DB, Shaw L, Harrell FE, Jr., Lee KL, Hlatky MA, Mark DB, et al. Estimating the likelihood of severe coronary artery disease. *The American journal of medicine*. 1991 May;90(5):553-62. PubMed PMID: 2029012. Epub 1991/05/01. eng.
4. Hubbard BL, Gibbons RJ, Lapeyre AC, 3rd, Zinsmeister AR, Clements IP. Identification of severe coronary artery disease using simple clinical parameters. *Archives of internal medicine*. 1992 Feb;152(2):309-12. PubMed PMID: 1739359. Epub 1992/02/01. eng.
5. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994 Dec;90(6):2645-57. PubMed PMID: 7994804. Epub 1994/12/01. eng.
6. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *The New England journal of medicine*. 2005 Nov 3;353(18):1889-98. PubMed PMID: 16267320. Epub 2005/11/04. eng.
7. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007 Jul 17;116(3):329-43. PubMed PMID: 17576872. Epub 2007/06/20. eng.
8. Perlo DH. Exercise capacity and mortality. *The New England journal of medicine*. 2002 Jul 25;347(4):288-90; author reply -90. PubMed PMID: 12141327. Epub 2002/07/27. eng.
9. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1987 Jun;106(6):793-800. PubMed PMID: 3579066. Epub 1987/06/01. eng.
10. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation*. 2007 Mar 20;115(11):1464-80. PubMed PMID: 17372188. Epub 2007/03/21. eng.

11. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2012 November 19, 2012.
12. Jones RH, Kesler K, Phillips HR, 3rd, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 May;111(5):1013-25. PubMed PMID: 8622299. Epub 1996/05/01. eng.
13. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996 Apr;27(5):1007-19. PubMed PMID: 8609316. Epub 1996/04/01. eng.
14. Gersh BJ, Califf RM, Loop FD, Akins CW, Pryor DB, Takaro TC. Coronary bypass surgery in chronic stable angina. *Circulation*. 1989 Jun;79(6 Pt 2):146-59. PubMed PMID: 2655980. Epub 1989/06/01. eng.
15. Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, Desideri A, Bax JJ, Parodi O. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003 Sep;89(9):1009-13. PubMed PMID: 12923011. Pubmed Central PMCID: 1767817. Epub 2003/08/19. eng.
16. 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. *The New England journal of medicine*. 1998 Dec 31;339(27):1964-71. PubMed PMID: 9869667. Epub 1998/12/31. eng.
17. Moshage WE, Achenbach S, Seese B, Bachmann K, Kirchgeorg M. Coronary artery stenoses: three-dimensional imaging with electrocardiographically triggered, contrast agent-enhanced, electron-beam CT. *Radiology*. 1995 Sep;196(3):707-14. PubMed PMID: 7644633. Epub 1995/09/01. eng.
18. Otero HJ, Steigner ML, Rybicki FJ. The "post-64" era of coronary CT angiography: understanding new technology from physical principles. *Radiol Clin North Am*. 2009 Jan;47(1):79-90. PubMed PMID: 19195535. Pubmed Central PMCID: 2893874. Epub 2009/02/07. eng.
19. Halliburton SS, Abbara S, Chen MY, Gentry R, Mahesh M, Raff GL, et al. SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2011 Jul-Aug;5(4):198-224. PubMed PMID: 21723512. Pubmed Central PMCID: 3391026. Epub 2011/07/05. eng.

20. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *The New England journal of medicine*. 2008 Nov 27;359(22):2324-36. PubMed PMID: 19038879. Epub 2008/11/29. eng.
21. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):345-54. PubMed PMID: 9236456. Epub 1997/07/01. eng.
22. Redberg RF, Walsh J. Pay Now, Benefits May Follow — The Case of Cardiac Computed Tomographic Angiography. *New Engl J Med*. 2008;359(22):2309-11.
23. Alfakih K, Plein S. The NICE guidelines on the assessment of chest pain. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2012 May;105(5):192-4. PubMed PMID: 22637769. Epub 2012/05/29. eng.
24. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Oct 26;122(17):1756-76. PubMed PMID: 20660809. Pubmed Central PMCID: 3044644. Epub 2010/07/28. eng.
25. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2010 Nov;122(21):e525-55. PubMed PMID: 20975004. eng.
26. Gopal A, Nasir K, Ahmadi N, Gul K, Tiano J, Flores M, et al. Cardiac computed tomographic angiography in an outpatient setting: an analysis of clinical outcomes over a 40-month period. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2009 Mar-Apr;3(2):90-5. PubMed PMID: 19269915. Epub 2009/03/10. eng.
27. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis

- assessed by computed tomography angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Oct 14;52(16):1335-43. PubMed PMID: 18929245. Epub 2008/10/22. eng.
28. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Mar 8;57(10):1237-47. PubMed PMID: 21145688. Epub 2010/12/15. eng.
 29. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Aug 16;58(8):849-60. PubMed PMID: 21835321. Epub 2011/08/13. eng.
 30. Rochitte CE, Pinto IM, Fernandes JL, Filho CF, Jatene A, Carvalho AC, et al. [Cardiovascular magnetic resonance and computed tomography imaging guidelines of the Brazilian Society of Cardiology]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2006 Sep;87(3):e60-100. PubMed PMID: 17057916. Epub 2006/10/24. Diretrizes SBC: ressonancia e tomografia cardiovascular. por.
 31. 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) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421. PubMed PMID: 12485966. Epub 2002/12/18. eng.
 32. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 14;56(25):e50-103. PubMed PMID: 21144964. Epub 2010/12/15. eng.
 33. Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes care*. 2011 Oct;34(10):2285-90. PubMed PMID: 21844289. Pubmed Central PMCID: 3177707.
 34. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1998 Jul 23;339(4):229-34. PubMed PMID: 9673301. Epub 1998/07/23. eng.

35. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007 Jan 2;115(1):114-26. PubMed PMID: 17192512.
36. Shaw LJ, Berman DS, Hendel RC, Alazraki N, Krawczynska E, Borges-Neto S, et al. Cardiovascular disease risk stratification with stress single-photon emission computed tomography technetium-99m tetrofosmin imaging in patients with the metabolic syndrome and diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2006 May 15;97(10):1538-44. PubMed PMID: 16679101. Epub 2006/05/09. eng.
37. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Apr 15;301(15):1547-55. PubMed PMID: 19366774. Pubmed Central PMCID: 2895332. Epub 2009/04/16. eng.
38. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: What is the warranty period of a normal scan? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(8):1329-40.
39. Schinkel AF, Boiten HJ, van der Sijde JN, Ruitinga PR, Sijbrands EJ, Valkema R, et al. 15-Year outcome after normal exercise (99m)Tc-sestamibi myocardial perfusion imaging: what is the duration of low risk after a normal scan? *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2012 Oct;19(5):901-6. PubMed PMID: 22678852. Pubmed Central PMCID: 3462309. Epub 2012/06/09. eng.
40. Rana JS, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, et al. Differences in prevalence, extent, severity, and prognosis of coronary artery disease among patients with and without diabetes undergoing coronary computed tomography angiography: results from 10,110 individuals from the CONFIRM (CORonary CT Angiography EvaluatioN For Clinical Outcomes): an International Multicenter Registry. *Diabetes care*. 2012 Aug;35(8):1787-94. PubMed PMID: 22699296. Pubmed Central PMCID: 3402246. Epub 2012/06/16. eng.
41. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T, Bischoff B, Martinoff S, Schomig A, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes care*. 2010 Jun;33(6):1358-63. PubMed PMID: 20200300. Pubmed Central PMCID: 2875454. Epub 2010/03/05. eng.

42. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *The New England journal of medicine*. 1974 Mar 28;290(13):697-701. PubMed PMID: 4813742.
43. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81. PubMed PMID: 20483451.
44. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-9. PubMed PMID: 9820470.
45. Drueeke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nature Reviews Nephrology*. 2010 Dec;6(12):723-35. PubMed PMID: WOS:000284626300006.
46. Dwivedi G, Cocker M, Yam Y, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, et al. Predictive Value of Cardiac Computed Tomography and the Impact of Renal Function on All Cause Mortality (from Coronary Computed Tomography Angiography Evaluation for Clinical Outcomes). *The American journal of cardiology*. 2013 Mar 14. PubMed PMID: 23499275. Epub 2013/03/19. Eng.
47. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Dec 16;52(25):2135-44. PubMed PMID: 19095130. Epub 2008/12/20. eng.
48. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Boxt LM, Budoff MJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2009 2009;3(2):122-36. PubMed PMID: MEDLINE:19272853.
49. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Sep 18;50(12):1161-70. PubMed PMID: WOS:000249590100008.
50. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven

- methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*. 2009;42(2):377-81.
51. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-9. PubMed PMID: 20042775. Pubmed Central PMCID: 2797383. Epub 2010/01/29. eng.
 52. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Apr 15;51(15):1512-24. PubMed PMID: 18402913. Epub 2008/04/12. eng.
 53. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008 Jun;28(6):1039-49. PubMed PMID: 18356555. Epub 2008/03/22. eng.
 54. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL, et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2009 Feb;89(2):500-8. PubMed PMID: 19116329. Pubmed Central PMCID: 2647766. Epub 2009/01/01. eng.
 55. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Jr., Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiologic reviews*. 2007;29:115-28. PubMed PMID: 17494056. Epub 2007/05/12. eng.
 56. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. *European journal of clinical nutrition*. 2010 Jan;64(1):16-22. PubMed PMID: 19654593. Epub 2009/08/06. eng.
 57. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2003 May-Jun;9(3):237-52. PubMed PMID: 12924350. Epub 2003/08/20. eng.
 58. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic*

- Association. 1998 Jul;15(7):539-53. PubMed PMID: 9686693. Epub 1998/08/01. eng.
59. Morise A, Evans M, Jalisi F, Shetty R, Stauffer M. A pretest prognostic score to assess patients undergoing exercise or pharmacological stress testing. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007 Feb;93(2):200-4. PubMed PMID: 17228070. Pubmed Central PMCID: 1861369.
60. Naya M, Murthy VL, Blankstein R, Sitek A, Hainer J, Foster C, et al. Quantitative relationship between the extent and morphology of coronary atherosclerotic plaque and downstream myocardial perfusion. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Oct 18;58(17):1807-16. PubMed PMID: 21996395. Epub 2011/10/15. eng.
61. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2215-24. PubMed PMID: 22007073. Epub 2011/10/19. eng.
62. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, et al. Prognostic Value of Coronary Computed Tomographic Angiography for Prediction of Cardiac Events in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *Jacc-Cardiovascular Imaging*. 2009 Apr;2(4):404-11. PubMed PMID: WOS:000287652600005.
63. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, de Roos A, van der Wall EE, et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Jan 2;49(1):62-70. PubMed PMID: WOS:000243538100010.
64. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Oct 14;52(16):1335-43. PubMed PMID: WOS:000259890200008.
65. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, Labounty TM, Choi JH, Weinsaft JW, et al. Mortality risk in symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease: a prospective 2-center study of 2,583 patients undergoing 64-detector row coronary computed tomographic angiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Jul 26;58(5):510-9. PubMed PMID: 21777749. Epub 2011/07/23. eng.
66. Blankstein R, Ferencik M. The vulnerable plaque: Can it be detected with Cardiac CT? *Atherosclerosis*. 2010 Aug;211(2):386-9. PubMed PMID: 20619414. Epub 2010/07/14. eng.

67. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Bartorelli AL, Bertella E, Antonioli L, et al. A long-term prognostic value of coronary CT angiography in suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012 Jul;5(7):690-701. PubMed PMID: 22789937. Epub 2012/07/14. eng.
68. Polonsky TS, Greenland P. CVD screening in low-risk, asymptomatic adults: clinical trials needed. *Nature reviews Cardiology*. 2012 Oct;9(10):599-604. PubMed PMID: 22889949.
69. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):143-52. PubMed PMID: 23283859.
70. Brenner H, Loomis D. Varied forms of bias due to nondifferential error in measuring exposure. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 1994 Sep;5(5):510-7. PubMed PMID: 7986865. Epub 1994/09/01. eng.
71. Abidov A, Gallagher MJ, Chinnaiyan KM, Mehta LS, Wegner JH, Raff GL. Clinical effectiveness of coronary computed tomographic angiography in the triage of patients to cardiac catheterization and revascularization after inconclusive stress testing: results of a 2-year prospective trial. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2009 Sep-Oct;16(5):701-13. PubMed PMID: 19626385. Epub 2009/07/25. eng.
72. Aldrovandi A, Maffei E, Palumbo A, Seitun S, Martini C, Brambilla V, et al. Prognostic value of computed tomography coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease: a 24-month follow-up study. *European radiology*. 2009 Jul;19(7):1653-60. PubMed PMID: WOS:000266780800011.
73. Barros AJ, Blazquez MA, Leta R, Pujadas S, Alomar X, Pons-Llado G. Noninvasive coronary angiography using multidetector computed tomography in patients with suspected coronary artery disease and a non-diagnostic exercise treadmill test result. *Medicina Clinica*. 2009 May 9;132(17):661-4. PubMed PMID: WOS:000266482300003.
74. Gaemperli O, Valenta I, Schepis T, Husmann L, Scheffel H, Desbiolles L, et al. Coronary 64-slice CT angiography predicts outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. *European radiology*. 2008 Jun;18(6):1162-73. PubMed PMID: WOS:000255743500011.
75. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Boersma E, Wijns W, et al. Prognostic Value of Multislice Computed Tomography and Gated Single-Photon Emission Computed Tomography in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *Journal of the American*

- College of Cardiology. 2009 Feb 17;53(7):623-32. PubMed PMID: WOS:000263294000011.
76. Chow BJW, Wells GA, Chen L, Yam Y, Galiwango P, Abraham A, et al. Prognostic Value of 64-Slice Cardiac Computed Tomography Severity of Coronary Artery Disease, Coronary Atherosclerosis, and Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Mar 9;55(10):1017-28. PubMed PMID: WOS:000275143200009.
77. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Apr 2;41(7):1125-33. PubMed PMID: 12679212. Epub 2003/04/08. eng.
78. Potenza MA, Addabbo F, Montagnani M. Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2009 Sep;297(3):E568-77. PubMed PMID: 19491294.
79. Hofmann MA, Drury S, Fu C, Qu W, Taguchi A, Lu Y, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*. 1999 Jun 25;97(7):889-901. PubMed PMID: 10399917. Epub 1999/07/10. eng.
80. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, Fowler DR, Weber DK, Varghese PJ, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004 Jul;24(7):1266-71. PubMed PMID: 15142859. Epub 2004/05/15. eng.
81. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D, Gallagher A, Miranda-Peats L, Whitcomb B, et al. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 May 7;41(9):1547-53. PubMed PMID: 12742296. Epub 2003/05/14. eng.
82. Wong ND, Nelson JC, Granston T, Bertoni AG, Blumenthal RS, Carr JJ, et al. Metabolic syndrome, diabetes, and incidence and progression of coronary calcium: the Multiethnic Study of Atherosclerosis study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012 Apr;5(4):358-66. PubMed PMID: 22498324. Pubmed Central PMCID: 3327555. Epub 2012/04/14. eng.
83. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005 Jun;20(6):1048-56. PubMed PMID: 15814534.

84. Mitsutake R, Miura S-i, Shiga Y, Kawamura A, Saku K. Is Chronic Kidney Disease Associated with Coronary Artery Stenosis or Calcification as Assessed by Multi-detector Row Computed Tomography? *Internal Medicine*. 2008 2008;47(21):1835-41. PubMed PMID: WOS:000262006000003.
85. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER, 3rd, Lash J, Yang W, et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011 Oct;58(4):519-26. PubMed PMID: 21783289. Pubmed Central PMCID: PMC3183168. Epub 2011/07/26. eng.
86. Furuhashi T, Moroi M, Joki N, Hase H, Masai H, Kunimasa T, et al. Impact of chronic kidney disease and stress myocardial perfusion imaging as a predictor of cardiovascular events. *Annals of nuclear medicine*. 2011 Nov;25(9):616-24. PubMed PMID: 21720779. Epub 2011/07/02. eng.
87. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2007 Apr 12;356(15):1503-16. PubMed PMID: 17387127. Epub 2007/03/28. eng.
88. Hadamitzky M, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman D, Budoff M, Cademartiri F, et al. Optimized prognostic score for coronary computed tomographic angiography: results from the CONFIRM registry (COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter Registry). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Jul 30;62(5):468-76. PubMed PMID: 23727215.