

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Henrique Salles Barbosa

**Índice tornozelo-braquial e ultrassonografia de carótidas como marcadores
diagnósticos de Doença Arterial Coronariana**

Juiz de Fora

2024

Henrique Salles Barbosa

**Índice tornozelo-braquial e ultrassonografia de carótidas como marcadores
diagnósticos de Doença Arterial Coronariana**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana

Orientador: Professor Dr. Marcus Gomes Bastos

Juiz de Fora

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Barbosa, Henrique Salles.

Índice tornozelo-braquial e ultrassonografia de carótidas como marcadores diagnósticos de Doença Arterial Coronariana / Henrique Salles Barbosa. -- 2024.

84 f. : il.

Orientador: Marcus Gomes Bastos

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2024.

1. Ultrassonografia das artérias carótidas. 2. Índice Tornozelo-Braço. 3. Doença da Arteria Coronariana. 4. Angiografia coronária. I. Bastos, Marcus Gomes, orient. II. Título.

Henrique Salles Barbosa

Índice tornozelo-braquial e ultrassonografia de carótidas como marcadores diagnósticos de Doença Arterial Coronariana

Dissertação apresentada Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana

Aprovada em 26 de março de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos- Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Mauro Toledo Sirimarco
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Antônio Paulo André de Castro
Centro Universitário de Valença

Juiz de Fora, 05/03/2024.



Documento assinado eletronicamente por **ANTÔNIO PAULO ANDRÉ DE CASTRO**, Usuário Externo, em 26/03/2024, às 21:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARCUS GOMES BASTOS**, Usuário Externo, em 27/03/2024, às 08:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Toledo Sirimarco**, Professor(a), em 02/04/2024, às 11:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Dedico este trabalho aos enfermos, que tanto necessitam de nossa disposição para fazer o bem.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Aline, por ser meu porto seguro e por me fazer tão feliz.

Aos meus pais, Ana Angélica e Roberto, por serem o maior exemplo de dedicação e abnegação em prol da família.

À minha irmã, Renata, pela amizade e cumplicidade irrestritas

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos, pela dedicação, sabedoria e paciência ao ensinar o caminho da pesquisa científica.

A todos os colegas do Núcleo de Pesquisa em Nefrologia, especialmente à Raquel Oliveira, pelo acolhimento e ricas discussões científicas em nossas reuniões semanais.

“Dans l'étude des sciences, notre raison se débat entre le sentiment naturel qui nous emporte à la recherche des causes premières et l'expérience qui nous enchaîne à l'observation des causes secondes”

(Claude Bernard, Discours: Prononcé À Sa Réception À l'Académie Française, 1869).

RESUMO

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de óbito entre as doenças crônicas não-transmissíveis. A aterosclerose pode envolver outros territórios arteriais, como o carotídeo e periférico. Métodos diagnósticos para a aterosclerose periférica e carotídea, como o Índice Tornozelo-Braquial (ITB) e a Ultrassonografia de Carótidas, podem contribuir como marcadores indiretos da Doença da Artéria Coronariana (DAC). Avaliamos de forma transversal 50 pacientes encaminhados para realização de cateterismo coronariano eletivo. Os pacientes foram submetidos aos testes de ITB e ultrassonografia de artérias carótidas para rastreamento de Placas Ateroscleróticas das Carótidas (PACS) e Medida do Espessamento Íntima-Média das Carótidas (EIMC). Fatores clínicos e demográficos também foram analisados. DAC foi definida como a presença de pelo menos uma estenose maior que 50% em uma artéria epicárdica. Entre os fatores clínicos, houve significância estatística para o tabagismo (p-valor 0,001) e dislipidemia (p-valor 0,036). Na análise de regressão logística univariada, somente o rastreamento de PACS apresentou valor de “Area under the curve” (AUC) significativo: 0,812. ITB e EIMC não apresentaram performance significativa. Na análise de regressão logística multivariada, o modelo com melhor capacidade preditora incluiu as variáveis “sexo”, “dislipidemia”, “tabagismo”, “carga tabágica” e rastreamento de PACS. Para esse modelo, o valor de AUC foi de 0,912. O rastreamento de placas ateroscleróticas nas carótidas pode incrementar estratégias tradicionais de estratificação de risco para doença arterial coronariana. Há necessidade de estudos adicionais e em amostras maiores para permitir generalização dos achados.

Palavras-chave: Doença da Artéria Coronariana; Ultrassonografia das Artérias Carótidas; Índice Tornozelo-Braço; Angiografia Coronária.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases represent the foremost cause of death among chronic and non-transmissible diseases. Atherosclerosis can also affect other arterial beds, mainly, carotids and peripheral arteries. Diagnostic tools commonly used for peripheral and carotid Atherosclerosis, such as Ankle-Brachial Index (ABI) and Carotid Ultrasonography, may contribute as surrogates for the diagnosis of Coronary Arterial Disease (CAD). We report a cross-sectional study of 50 patients referred to elective invasive coronary angiography (ICA). Patients were submitted to ABI and Carotid Ultrasonography - for Carotid Intimal-Media Thickness (IMT) and Carotid Atherosclerotic Plaque Screening (CAPS). Clinical and demographic variables were also evaluated. CAD was defined as greater than 50% stenosis in at least one epicardial artery. Amongst the clinical variables, "smoking" (p-value 0,001) and "dyslipidemia" (p-value 0,036) were statistically different between the groups. Under logistic regression analysis, only CAPS showed a statistically significant Area Under the Curve (AUC) for CAD prediction: 0,812. ABI and CIMT didn't show statistically significant performance. For multivariate logistic regression analysis, the predictive capacity was better for the model including variables "gender", "dyslipidemia", "smoking", "pack-years" and CAPS. The AUC for this model was 0,912. The screening for carotid atherosclerotic plaques may enhance traditional risk stratification strategies for CAD. Further studies and bigger samples of subjects are needed to allow extrapolation of our findings.

Keywords: Coronary Artery Disease; Ultrasonography, Carotid Arteries; Ankle Brachial Index; Coronary Angiography

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– História natural da Doença Arterial Coronariana	16
Figura 2	– Representação em planta baixa do Serviço de Hemodinâmica e ambientes de coleta de dados e procedimentos experimentais.....	23
Figura3	– Representação esquemática dos procedimentos de coleta de dados.....	24
Figura 4	– Posicionamento do sonar-doppler sobre a artéria braquial.....	25
Figura 5	– Posicionamento do sonar-doppler sobre a artéria tibial posterior	26
Figura 6	– Posicionamento do sonar-doppler sobre a artéria dorsal do pé	27
Figura 7	– Imagem da ultrassonografia em escala de cinza	29
Figura 8	– Aparelho de ultrassom “Logiq E” (fabricante “GE”)	29
Figura 9	– Transdutor do ultrassom posicionado no eixo transversal	30
Figura 10	– Transdutor do ultrassom posicionado no eixo longitudinal	31
Figura 11	– Representação esquemática das artérias carótidas e bifurcação carotídea	32
Figura 12	– Ultrassonografia de carótidas com transdutor no eixo longitudinal.....	33
Figura 13	– Representação esquemática das camadas da parede arterial e medida do EIMC pela ultrassonografia	34
Figura 14	– Ultrassonografia de carótidas	35
Gráfico 1	– Curva ROC para modelo de regressão logística múltipla “1”	43
Gráfico 2	– Curva ROC para modelo de regressão logística múltipla “2”	44
Gráfico 3	– Comparações entre curvas ROC para variáveis experimentais	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Dados demográficos e clínicos dos participantes e testes estatísticos	39
Tabela 2	– Testes estatísticos para ITB, EIMC e PACS	40
Tabela 3	– Dados demográficos, clínicos e experimentais dos participantes	41
Tabela 4	– Modelo de regressão logística múltipla “1”	42
Tabela 5	– Medidas preditivas do modelo de regressão logística múltipla “1”	42
Tabela 6	– Modelo de regressão logística múltipla “2”	43
Tabela 7	– Medidas preditivas do modelo de regressão logística múltipla “2”	44
Tabela 8	– Medidas preditivas dos modelos de regressão logística univariada....	45
Tabela 9	– Matriz de correlação	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIC	Akaike Information Criterion
APS	Atenção Primária em Saúde
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
AUC	Area Under the Curve
AUROC	Area Under the Receiving Operating Characteristics Curve
CAC	Calcium Arterial Score
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
DAC	Doença da Artéria Coronariana
DAP	Doença Arterial Periférica
DCNT	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
EC	Estenose das Carótidas
EIMC	Espessamento Íntima-Média da Carótida
ERG	Escore de Risco Global
ITB	Índice Tornozelo-Braquial
LDL	Low-Density Lipoprotein
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
NRI	Net Reclassification Index
PACS	Placas Ateroscleróticas das Carótidas
PCE	Pooled Cohort Equation
PET	Pósitron Emission Tomography
REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
ROC	Receiver Operating Characteristics
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	19
3.1	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	19
4	MÉTODOS	20
4.1	AMOSTRA	20
4.1.1	Cálculo amostral	20
4.1.2	Recrutamento	21
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	20
4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	20
4.4	PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	22
4.5	QUESTIONÁRIO	24
4.6	ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL	24
4.7	ULTRASSONOGRRAFIA DE CARÓTIDAS	27
4.7.1	Ultrassonografia de carótidas: varredura em escala de cinza para identificação de placas	30
4.7.2	Ultrassonografia de carótidas: definição e medida do espessamento íntima-média das carótidas	33
4.8	CATETERISMO CORONARIANO	36
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
5	RESULTADOS	38
5.1	DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS	38
5.2	RESULTADOS DE ITB, EIMC E PACS	40
5.2.1	Testes estatísticos para ITB, EIMC e PACS	40
5.2.2	Modelo de regressão logística	41
5.2.3	Matrizes de correlação	45
6	DISCUSSÃO	47
6.1	ATEROSCLEROSE, DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E SEU DIAGNÓSTICO DIRETO.....	52

6.2	DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA, ESTENOSE CAROTÍDEA E O DIAGNÓSTICO INDIRETO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	55
6.3	ULTRASSONOGRAFIA DAS CARÓTIDAS E ATEROSCLEROSE CAROTÍDEA	58
6.3.1	Medida do espessamento íntima-média da carótida	60
6.3.2	Identificação de placas ateroscleróticas nas carótidas	62
6.4	ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL	65
6.5	COMPARAÇÃO ENTRE ITB, EIMC E PACS	67
7	LIMITAÇÕES E FORÇAS DO ESTUDO	69
8	CONCLUSÃO	71
	REFERÊNCIAS	72

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs), especialmente as doenças cardiovasculares, diabetes, neoplasias e doenças respiratórias, são responsáveis por 60% das mortes que ocorrem no mundo. Dessas mortes, 80% ocorrem em países de renda intermediária e baixa.¹

De forma desproporcional, essas doenças afetam mais as populações pobres e em situações de vulnerabilidade social, mesmo dentro de países de renda intermediária e baixa. Isso contribui para o aumento das desigualdades na saúde, não só entre países, mas dentro de cada país.¹

As DCNTs e seus fatores de risco são intimamente relacionados com a pobreza. Na economia doméstica, elas contribuem para a perda de produtividade causada pela incapacidade e morte prematura e alto custo dos serviços em saúde necessários para seu acompanhamento e tratamento.¹

Doenças cardiovasculares, algumas neoplasias, doenças respiratórias crônicas e diabetes, que representam a maior parte da mortalidade em países de renda intermediária e baixa, são amplamente passíveis de prevenção ou tratamento. A implementação de medidas nesse sentido tem o potencial de reduzir seu impacto negativo. Além disso, uma postura ativa no manejo clínico dessas condições de saúde é capaz de reduzir morbidade, incapacidade e morte prematura.¹

No Brasil, há uma transição demográfica em acelerada modificação. Houve queda significativa da taxa de fecundidade, seguida de índices elevados de envelhecimento de nossa população. Em relação aos nossos padrões de morbidade, invalidez e morte, ou seja, nossa transição epidemiológica, temos, marcadamente, uma enorme pressão sobre o aumento das DCNTs e seus fatores causais.² Como resultado, em 2019 tivemos um destaque negativo para doenças do aparelho circulatório, que ocuparam primeiro lugar em número de óbitos nas faixas etárias acima dos 50 anos.

Além da relevância das DCNTs como causa de óbito acima de 50 anos, cabe ressaltar também que elas foram responsáveis por 41,8% das mortes prematuras, isto é, entre 30 e 69 anos de idade.² Mesmo tendo em vista que esse percentual (41,8% em 2019) representa uma queda em relação ao valor que se tinha em 2000 (47,4%), ainda é número muito elevado.²

Dentre as doenças incluídas nas DCNTs, as doenças cardiovasculares constituem o principal grupo de causas de óbito. Esse lugar de destaque para as doenças do aparelho circulatório é justificativa suficiente para que se concentrem esforços em estratégias voltadas para sua prevenção e tratamento.

De acordo com o atual plano de ações estratégicas para enfrentamento das DCNTs ², há eixos e conceitos que devem pautar a escolha de ações em saúde: promoção da saúde, ação integral à saúde, vigilância em saúde, prevenção de doenças e agravos, ambientes e territórios saudáveis.

Nesse plano de ações, também estão incluídos o desenvolvimento saudável nos ciclos de vida, a equidade em saúde, a saúde mental, a gestão do conhecimento e informação para a saúde, a inovação, a educação e a comunicação em saúde.²

As metas previstas para a atual década no enfrentamento às DCNTs contemplam a redução em 33% da morte prematura por DCNTs. Entre as ações estratégicas para cuidado frente às doenças cardiovasculares, cabe destacar o aumento, na Atenção Primária em Saúde (APS), da cobertura de serviços de rastreamento e identificação de risco cardiovascular global. Esses serviços visam à realização de escores para estratificação do risco cardiovascular.²

Na linha de ação da atenção integral à saúde, há relevância para o aumento da cobertura na APS dos serviços de detecção, acompanhamento e controle da Hipertensão Arterial Sistêmica e Dislipidemia em adultos assintomáticos. Cabe também especial destaque para outra DCNT: a aterosclerose nas suas diversas formas.²

Sabemos que a aterosclerose é uma doença crônica e de caráter inflamatório e multifatorial. Seu surgimento é uma resposta à agressão ao endotélio vascular. Acomete principalmente a camada íntima das artérias de médio e grande calibre.³ As lesões iniciais são chamadas estrias gordurosas, formam-se ainda na infância e se caracterizam pelo acúmulo de colesterol nos macrófagos.³

A formação da placa aterosclerótica, iniciada com a lesão ou agressão endotelial, é mediada por diferentes fatores de risco: dislipidemia, hipertensão arterial e tabagismo. Essa disfunção aumenta a permeabilidade da camada íntima arterial às lipoproteínas no subendotélio. Retidas, essas partículas são oxidadas e se tornam imunogênicas.³

Para o início da aterogênese, é essencial haver o depósito de lipoproteínas nas artérias. Essa deposição ocorre de forma proporcional à concentração plasmática das

lipoproteínas. Há a possibilidade de diagnóstico por meio de rastreio laboratorial, pela dosagem de colesterol e suas frações e triglicérides. Fatores de risco pessoais e familiares também são úteis para estratificação.³

Mesmo com o conhecimento atual sobre a aterogênese e sua evolução natural, ainda presenciamos o evento coronário agudo como primeira manifestação da doença aterosclerótica em metade ou mais dos indivíduos.^{3, 4}

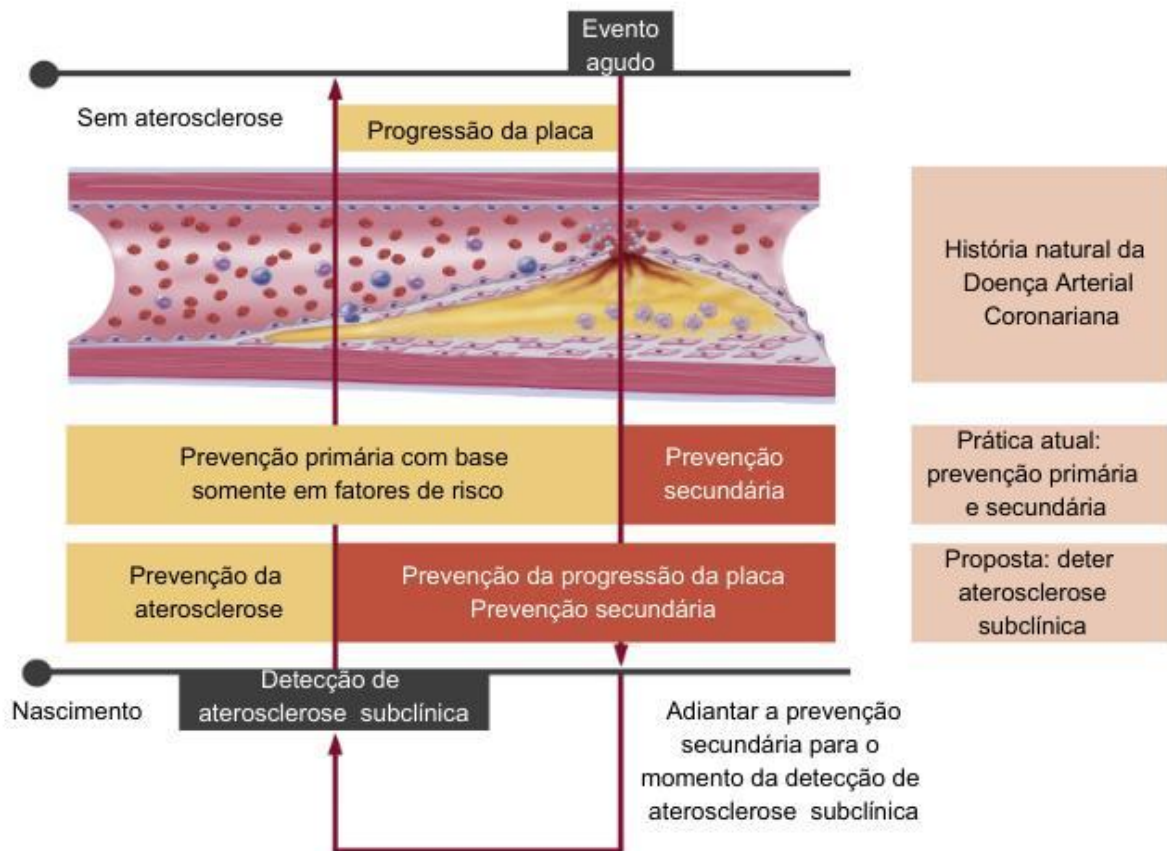
Cerca de 30% desses eventos são fatais ou causam sequelas graves e redução de expectativa de vida.^{3, 4} A doença cardiovascular aterosclerótica segue como líder de mortalidade e morbidade na maioria dos países e a prevenção parece ser a melhor estratégia para o enfrentamento a essa doença.⁴

É flagrante, ao se analisarem os fatos, que a identificação de indivíduos assintomáticos, porém com aterosclerose já instalada, é crucial para uma prevenção a contento da doença aterosclerótica, especialmente coronariana.³ O diagnóstico da aterosclerose subclínica pode fornecer mais informações e pautar condutas que reduzam o risco de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e mortalidade em doença cardiovascular.⁴

Há um número significativo de pacientes que não se enquadram na obviedade de fatores de risco clássicos ou alterações laboratoriais. Já se tem conhecimento que pacientes com colesterol LDL considerado ótimo, aliado a ausência de outros fatores de risco, também podem apresentar aterosclerose.⁵

Tais pacientes, classicamente, não seriam considerados de alto risco, mas possuem aterosclerose subclínica ou incipiente, inclusive no território coronariano.⁵ Para esses pacientes, as diretrizes não recomendam um teste diagnóstico para investigar aterosclerose.³ Disso resulta que eles passarão anos com a doença em desenvolvimento, sem que recebam tratamento medicamentoso ou investigação diagnóstica apropriada.⁶ (Figura 1)

Figura 1 – História natural da Doença Arterial Coronariana



Fonte: Ahmadi, A *et al.* (2019) (Adaptado pelo autor)

Em nosso país, mais de 80% da população depende do Sistema Único de Saúde (SUS) para acesso a serviços médico-hospitalares.⁷ Muitos dos exames menos invasivos para avaliação de doença arterial coronariana, não são amplamente disponíveis no SUS.^{7,8}

Mesmo que o método diagnóstico com maior acurácia – a angiotomografia de coronárias – já tenha tido sua custo-efetividade documentada e comprovada,⁷ ainda não foi incorporado ao SUS. Portanto, sua realização não é acessível para a maior parte da população.⁸

Enquanto não houver a inclusão de exames não-invasivos para diagnóstico direto de doença da artéria coronariana (DAC) no SUS, devemos buscar alternativas para a detecção de DAC. O desenvolvimento de estratégias com alta acurácia para detectar esses pacientes aparentemente saudáveis em meio à população é fundamental para identificação e tratamento precoces de DAC.

Essas estratégias, idealmente, incluiriam um teste de baixo custo, não-invasivo, que não utilizasse radiação ionizante, amplamente acessível e reprodutível.⁹ Muitas

pesquisas e esforços se direcionam para a avaliação de doença aterosclerótica extracoronariana, correlata com a DAC e amplamente estudada como seu marcador indireto.^{10,11}

A aterosclerose, por ser doença de distribuição sistêmica, também pode se manifestar em outros leitos arteriais, como o periférico e o carotídeo.¹² Diferentemente do território coronariano, que é protegido pelo arcabouço ósseo do tórax e inacessível ao ultrassom, tanto membros inferiores como carótidas permitem a visualização direta. Com métodos de ultrassonografia, podemos avaliar as artérias diretamente e verificar a presença de aterosclerose, mesmo em estágios iniciais.¹³

Acreditamos que métodos indiretos de avaliação da aterosclerose, como o Índice Tornozelo-Braquial (ITB), feito nos membros superiores e inferiores, e a ultrassonografia de carótidas possam contribuir para uma identificação mais precisa de pacientes com DAC.

2 JUSTIFICATIVA

Há extensa investigação e conhecimento acumulado sobre a associação entre aterosclerose das artérias carótidas, aterosclerose de artérias periféricas, doença arterial coronariana e fatores de risco cardiovasculares.

Na população brasileira, não há, no entanto, uma comparação direta entre fatores de risco cardiovasculares, doença arterial coronariana objetivamente documentada pelo cateterismo coronariano e medidas indiretas da aterosclerose. Esses marcadores de aterosclerose seriam a medida do ITB, do Espessamento Íntima-Média da Artéria Carótida (EIMC) e a presença de Placas Ateroscleróticas das Artérias Carótidas (PACS).

Essa lacuna científica limita a adoção mais ampla da avaliação de presença de PACS e outras medidas indiretas da aterosclerose coronariana como elementos de um algoritmo de decisão clínica, especialmente em populações cujo risco cardiovascular é limítrofe. Mesmo entre populações de alto risco, os marcadores indiretos podem auxiliar na priorização do encaminhamento para a estratificação invasiva com o cateterismo coronariano.

Com a atual pesquisa, objetivamos analisar e questionar a associação entre ITB, EIMC, PACS e DAC (visualizada por meio de cateterismo coronariano). Investigaremos também fatores de risco clínicos e demográficos.

3 OBJETIVOS

Avaliar a associação entre a presença de placas ateroscleróticas das carótidas, visualizadas pela ultrassonografia, e a presença de DAC, identificada por meio de cateterismo coronariano.

3.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar a relação entre a medida ultrassonográfica do EIMC, ITB e presença de DAC, identificada por meio de cateterismo coronariano.

Determinar a associação entre fatores de risco demográficos, clínicos e cardiovasculares já conhecidos, como hipertensão arterial sistêmica, Diabetes Mellitus, dislipidemia, tabagismo e presença de DAC, visualizada por meio de cateterismo coronariano.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal de prevalência. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição participante e atendeu às prerrogativas da Resolução nº 466/2021 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisas envolvendo seres humanos. O certificado de apresentação de apreciação ética correspondente ao protocolo de pesquisa é 53185121.7.0000.5139. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.1 AMOSTRA

O estudo foi realizado em 50 pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão definidos pelo estudo e que já possuíam programação de realizar cateterismo coronariano.

4.1.1 Cálculo amostral

Estudo anteriormente realizado com investigação de ITB, EIMC e DAC encontrou coeficiente de correlação de Spearman entre ITB e DAC de “-0,272” e entre EIMC e DAC de “0,562”.¹⁴ Considerando uma probabilidade máxima de erro tipo I (alfa) de 5% (ou 0,05), e de erro tipo II (beta) de 20% (ou 0,2), chegamos a tamanho de amostra estimada de 22 pacientes para a correlação entre EIMC e DAC e de 104 pacientes para ITB e DAC.

Para o cálculo do poder da amostra para PACS, não foram identificados estudos-piloto ou pesquisas anteriores que a tenham correlacionado diretamente com o cateterismo coronariano. A comparação mais próxima à presente investigação foi voltada para avaliar capacidade prognóstica da medida de placa carotídea na mortalidade cardiovascular.¹⁵ O valor encontrado foi de “Area under the receiver operating characteristics curve” (AUROC) equivalente a 0,75 (com p-valor de 0,07 para um intervalo de confiança entre 0,66 a 0,85). Partindo desse dado, obtivemos uma amostra estimada em exatos 50 sujeitos, com erro tipo I (alfa) de 5% ou 0,05 e erro tipo II (beta) de 20% (ou 0,2).

Mesmo com os cálculos amostrais feitos antes do início da pesquisa, tínhamos optado pela adoção de amostra de conveniência não-probabilística de 100 pacientes.

No entanto, durante a realização dos procedimentos experimentais, nos deparamos com reflexos da Pandemia da COVID-19: houve significativa redução de cateterismos coronarianos eletivos, com priorização para casos urgentes e que não atenderiam aos nossos critérios de inclusão.

Houve ainda período de escassez mundial no fornecimento de contraste iodado, material indispensável para a realização dos cateterismos.¹⁶ Com isso, o número de sujeitos teve de ser revisto e readequado para amostra de 50 participantes.

Acreditamos que os resultados obtidos com essa pesquisa servirão de base para estudos futuros e mais amplos com marcadores indiretos de aterosclerose na detecção de DAC na população brasileira.

4.1.2 Recrutamento

O ambiente de realização da pesquisa foi o Serviço de Hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, credenciado como hospital de ensino. O hospital é referência na macrorregião da Zona da Mata mineira para o atendimento a doenças cardiovasculares. Atende à rede pública e suplementar.

Os pacientes admitidos no hospital e encaminhados para realização de cateterismo coronariano eletivo e que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão foram abordados na sala de espera ou antessala do Serviço de Hemodinâmica e convidados a participar da pesquisa.

Foram recrutados 51 sujeitos sucessivamente, até se atingir o número amostral de 50. Os participantes incluídos no estudo foram arrolados entre junho de 2022 e abril de 2023.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes submetidos ao cateterismo coronariano eletivo por suspeita de DAC estável e que concordaram em participar e assinar o TCLE.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que se negaram a participar ou pacientes com instabilidade clínica ou quadro que exigisse a realização de cateterismo coronariano em caráter de emergência.

Pacientes com diagnóstico eletrocardiográfico de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento “ST”.

Pacientes com agendamento de angioplastia coronariana, consecutivamente ao cateterismo coronariano.

4.4 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

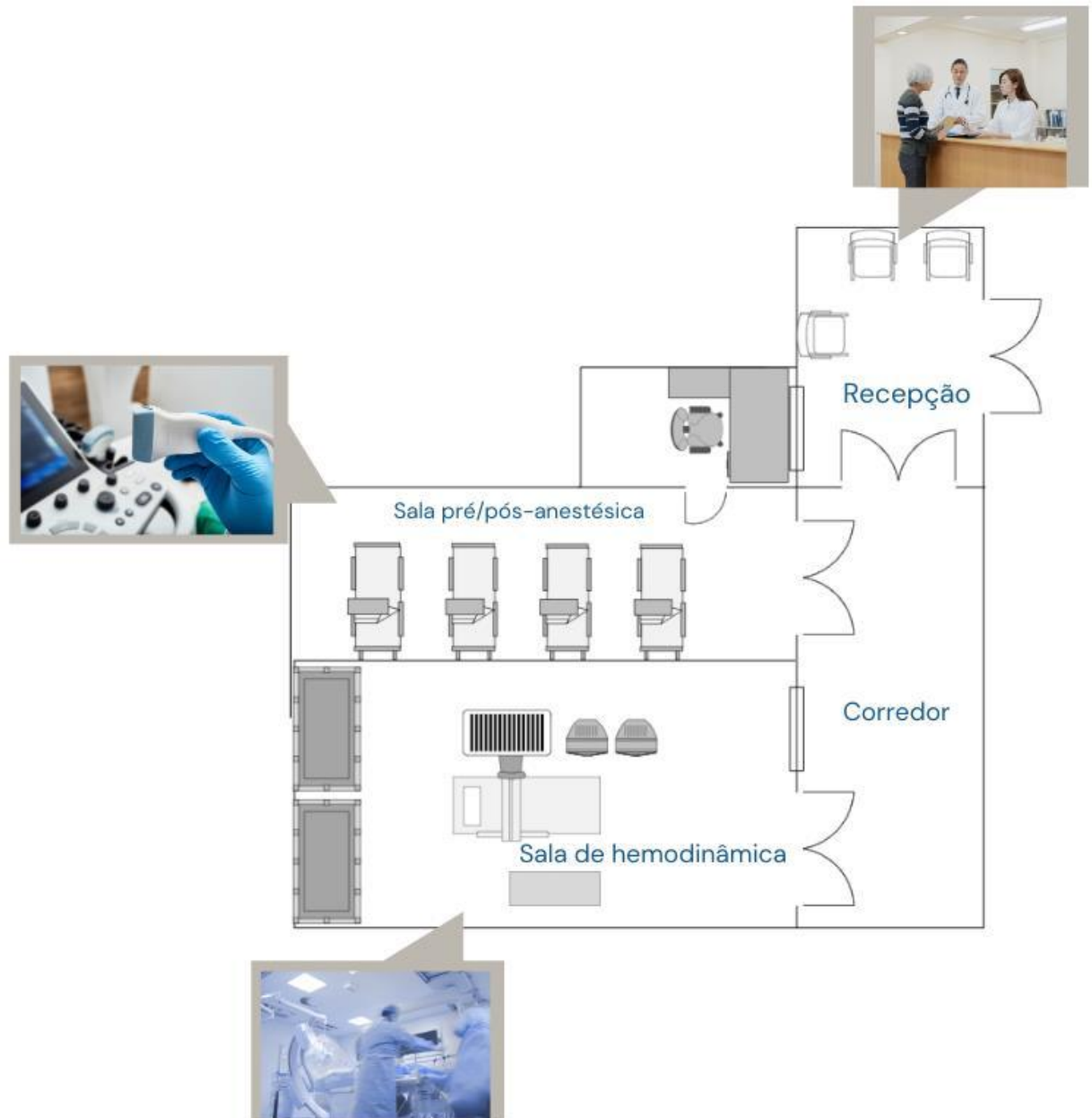
O espaço do Serviço de Hemodinâmica é composto por recepção, salas de hemodinâmica e sala pré-anestésica ou sala de recuperação pós-anestésica.

Na recepção do Serviço de Hemodinâmica, os participantes foram abordados quanto à participação na pesquisa. Aqueles que concordaram em participar foram convidados a preencher e assinar o TCLE e submetidos aos procedimentos descritos a seguir, antes de serem encaminhados para a realização do cateterismo coronariano.

O procedimento de coleta de dados envolvia dois pesquisadores. O pesquisador “1” era o responsável pela obtenção do TCLE, aplicação do questionário e realização do ITB. O pesquisador “2”, que não participava ou tinha conhecimento dos resultados do questionário e ITB nessa fase da pesquisa, era o responsável pela realização da ultrassonografia de carótidas. (Figura 2)

Após a realização das etapas acima, o paciente seguia para realização do cateterismo coronariano. Posteriormente, o seu laudo era analisado pelos pesquisadores “1” e “2” e registrado. (Figura 3)

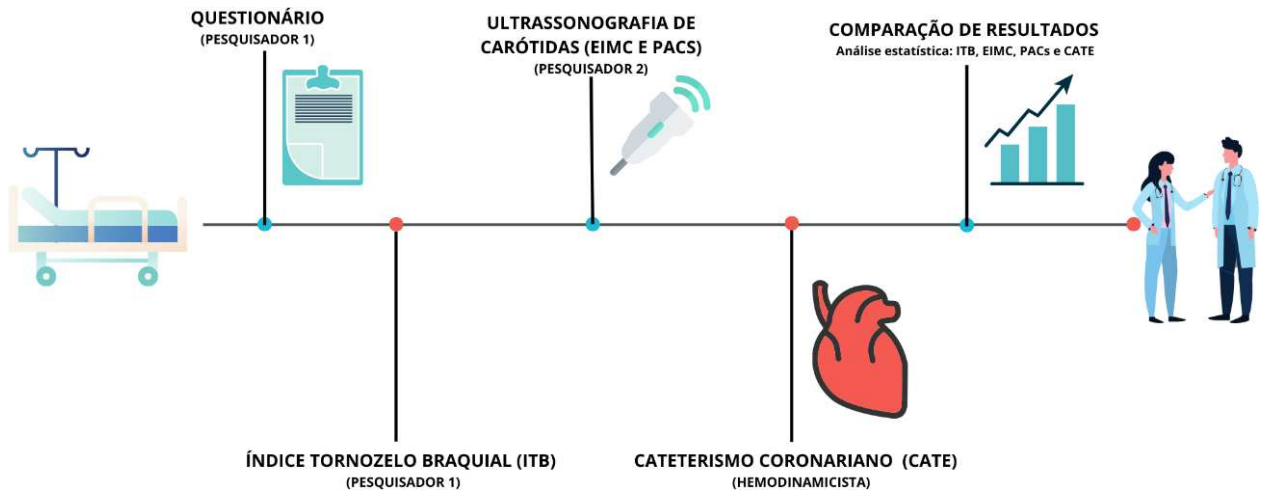
Figura 2 – Representação em planta baixa do Serviço de Hemodinâmica e ambientes de coleta de dados e procedimentos experimentais



Fonte: Elaborado pelo autor. (2024)

Nota: Planta-baixa fora de escala.

Figura 3 – Representação esquemática dos procedimentos de coleta de dados



Fonte: Elaborado pelo autor. (2022)

4.5 QUESTIONÁRIO

O questionário incluiu perguntas sobre informações demográficas e clínicas do participante, como idade, sexo, hipertensão, diabetes, dislipidemia e tabagismo.

O convite à participação na pesquisa e assinatura do TCLE ocorria na recepção da hemodinâmica. Já a aplicação do questionário e coleta de dados sensíveis ocorria na sala pré/pós-anestésica, mais reservada e que oferecia mais privacidade e sigilo ao paciente.

Para a minimização de vieses na realização da ultrassonografia de carótidas, somente o pesquisador “1” aplicava o questionário e tomava ciência de suas respostas, até o final da fase de coleta de dados.

4.6 ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL

O ITB é um teste não-invasivo muito efetivo para a detecção de doença arterial periférica. Seu objetivo é verificar a patência da circulação arterial dos membros inferiores.^{17, 18}

Ele é realizado por meio da medida da pressão arterial sistólica de 2 artérias dos membros inferiores – a artéria dorsal do pé e a artéria tibial posterior- e a pressão arterial sistólica aferida na artéria braquial.^{17,18}

Normalmente, obtemos pressões sistólicas nos membros inferiores iguais ou ligeiramente superiores às dos membros superiores. Quando há uma estenose

arterial, há queda da pressão arterial sistólica nas artérias dos membros inferiores e, conseqüentemente, uma redução do ITB.¹⁹ Para o ITB, são considerados normais os valores entre 0,9 e 1,4.²⁰

Para a realização do ITB, foi utilizado um sonar-doppler portátil com transdutor em forma de caneta de alta frequência (Modelo “DV 610B”, Fabricante “MedMega”), além de um esfigmomanômetro com manguito de adulto. O exame era iniciado pela localização do pulso da artéria braquial na fossa antecubital. Quando o pulso não era palpável, o transdutor do sonar-doppler era utilizado para identificação da localização da artéria. A seguir, o manguito era colocado 2 a 3cm acima da fossa antecubital. (Figura 4)

Figura 4 – Posicionamento do sonar-doppler sobre artéria braquial



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Com o sonar-doppler, o sinal arterial mais audível e intenso era localizado. O manguito era insuflado progressivamente até que os sons emitidos pelo sonar-doppler cessassem. Seguia-se com a insuflação até 20 a 30mmHg acima desse ponto. O esvaziamento era iniciado de forma gradual (2 a 4mmHg por segundo) e o primeiro som arterial audível emitido pelo sonar-doppler era anotado como a pressão arterial

sistólica. O mesmo procedimento era repetido para a artéria braquial contralateral em seguida.

Para os membros inferiores, era feita a identificação do pulso sobre as artérias tibial posterior e dorsal do pé. Novamente, quando o pulso não era palpável, o transdutor do sonar-doppler era utilizado para identificação do leito arterial. O manguito era colocado cerca de 2 a 3cm proximal ao maléolo. Os demais passos seguiam, de forma correspondente, o que já foi descrito para a artéria braquial. (Figuras 5 e 6)

A insuflação era iniciada até que não se captasse mais o som arterial por meio do sonar-doppler e prosseguia por mais 20 a 30mmHg. O esvaziamento ocorria de forma gradual e o primeiro som era anotado como a pressão arterial sistólica da artéria tibial posterior ou dorsal do pé, conforme a artéria analisada.

Figura 5 – Posicionamento do sonar-doppler sobre a artéria tibial posterior



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Figura 6 – Posicionamento do sonar-doppler sobre artéria dorsal do pé



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Na análise dos resultados de ITB, utilizamos a definição que considera a média das pressões arteriais sistólicas da artéria braquial esquerda e direita como numerador. O menor valor de pressão arterial sistólica obtida numa artéria – seja dorsal do pé ou tibial posterior, à direita ou à esquerda- foi considerado como denominador. O intuito com a utilização dessa definição foi aumentar a sensibilidade para o diagnóstico de Doença Arterial Periférica, especialmente em pacientes diabéticos.^{20, 21}

4.7 ULTRASSONOGRAFIA DE CARÓTIDAS

A ultrassonografia nos modos “Escala de cinza” e “Doppler” pode ser utilizada para a avaliação das porções extracranianas das artérias carótidas. O composto dessas duas técnicas é chamado de Ultrassonografia Dúplex.

A técnica de ultrassonografia por Escala de Cinza (ou modo “B”) permite a avaliação morfológica das carótidas, como seu formato, comprimento, diâmetro, angulações. Permite também avaliar a parede arterial para alterações

ateroscleróticas, como placas e espessamento íntima-média. Essa avaliação não se restringe à identificação de aterosclerose, mas é capaz de diferenciar porções calcificadas e não-calcificadas das placas, trombos e fenômenos intraplaca. (Figura 7)

A ultrassonografia Doppler tem como alicerce o efeito Doppler, que permite a medida da velocidade do fluxo (em centímetros por segundo) com base na reflexão de ondas de ultrassonografia. Utiliza tanto o Doppler “pulsado” como o colorido. Somados, eles permitem visualizar informações sobre direção e velocidade do fluxo nas carótidas.

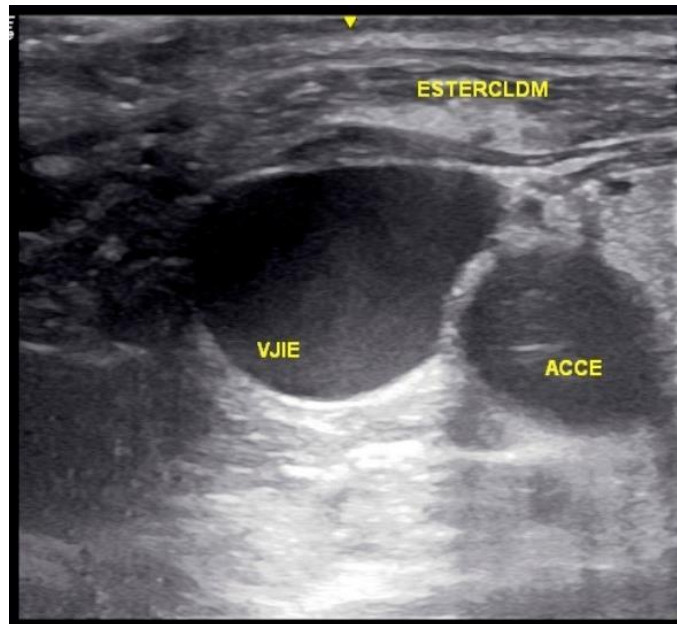
A ultrassonografia Dúplex, que une a ultrassonografia em Escala de cinza e a ultrassonografia Doppler, tem como vantagens a segurança, baixo custo e habilidade de visualizar diretamente a morfologia da artéria e medir fluxo sanguíneo no seu interior. Permite uma avaliação acessível à beira-leito, com informações sobre morfologia, isto é, formato e tamanho da artéria, presença de aterosclerose e quantificação de estenoses.

No procedimento de coleta de dados, a ultrassonografia de carótidas foi realizada de forma consecutiva à aplicação do questionário e realização do ITB. O principal método utilizado foi a ultrassonografia em Escala de cinza, específica e suficiente para a adequada visualização de placas carotídeas e medida do EIMC.

Utilizamos um aparelho de ultrassonografia Logiq E (GE Healthcare), acoplado a sonda linear modelo 12L-RS, de alta frequência (8-12mHz). O “preset” (ajuste ultrassonográfico preestabelecido pelo fabricante) foi o de “Carótida”. Lados esquerdo e direito do pescoço foram avaliados sempre nessa ordem. (Figura 8)

Ressalta-se que a aplicação do questionário e ultrassonografia ocorriam sempre antes da realização do cateterismo coronariano, de modo a minimizar vieses dos examinadores.

Figura 7 – Imagem da ultrassonografia em escala de cinza



Fonte: Elaborado pelo autor. (2021)

Nota: Destaque para Veia Jugular interna esquerda "VJIE", Artéria carótida comum esquerda "ACCE" e músculo Esternocleidomastoideo "ESTERCLM". Transdutor em eixo transversal na topografia das artérias carótidas à esquerda.

Figura 8 – Aparelho de ultrassom "Logiq E"



Fonte: Elaborado pelo autor. (2021)

Nota: Utilizado para realização da ultrassonografia de carótidas pelo pesquisador.

4.7.1 Ultrassonografia de carótidas: varredura em escala de cinza para identificação de placas

A avaliação ultrassonográfica era iniciada pelo lado esquerdo, seguido do direito, ambos avaliados em cortes transversal (com transdutor perpendicular ao maior comprimento da artéria estudada – Figura 9) e longitudinal (com transdutor paralelo ao maior comprimento da artéria estudada – Figura 10) com ultrassonografia em escala de cinza.

Figura 9 – Transdutor do ultrassom posicionado no eixo transversal



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Figura 10 – Transdutor do ultrassom posicionado no eixo longitudinal



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Adotamos uniformemente a realização de ultrassonografia de carótidas conforme a descrição seguinte. A varredura ultrassonográfica da região cervical era feita desde o nível da clavícula até o processo mastoide, incluindo artéria carótida comum, bulbo carotídeo, origem da artéria carótida externa e artéria carótida interna em toda a sua porção extracraniana. Essa primeira varredura era realizada para identificação de placas e com o transdutor no sentido transversal.

Quando identificada placa carotídea, a investigação da placa era complementada com uma avaliação focalizada no eixo longitudinal, com a placa centralizada na tela.

Consideramos como placa aterosclerótica carotídea a estrutura focal com extensão de pelo menos 0,5mm para o lúmen do vaso e medida de mais do que 50% do valor da EIMC (Figura 11). Incorporando o entendimento de alguns autores, também consideramos placa carotídea a medida da EIMC maior do que 1,5mm. ^{9, 11,}

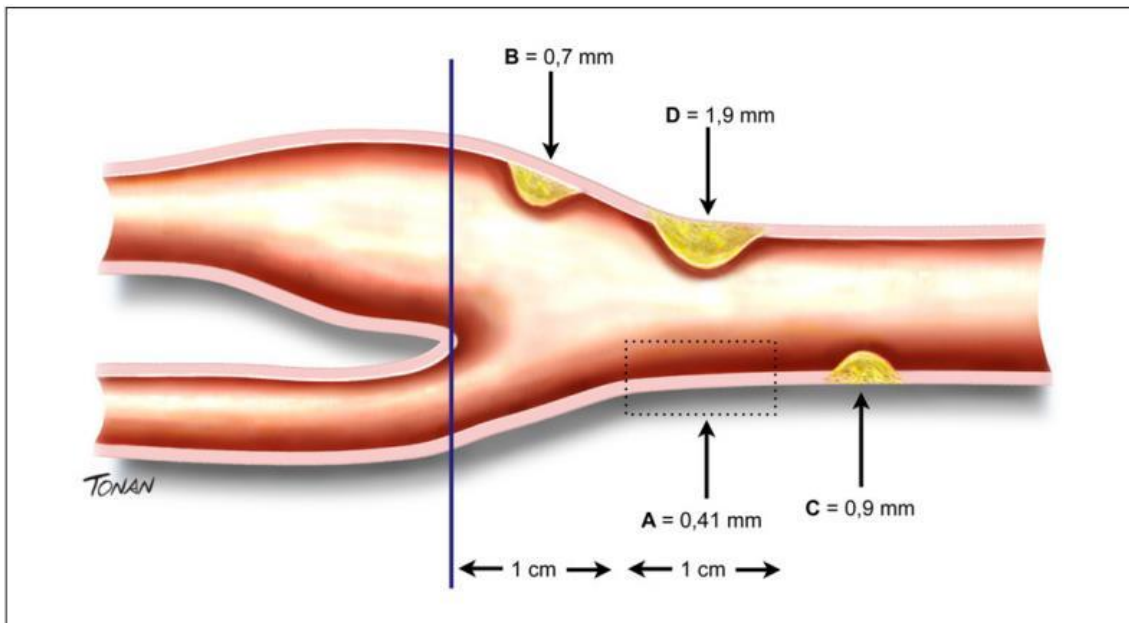
15

As placas ateroscleróticas identificadas eram registradas em área específica do questionário, como “presença de placa à direita e/ou esquerda”. Foi conferida uma pontuação de “0” (sem placas ateroscleróticas identificadas em quaisquer dos lados),

“1” (placa aterosclerótica identificada em apenas um dos lados) ou “2” (placa aterosclerótica identificada em ambos os lados). Cabe destacar que o número ou quantidade de placas identificadas não foi contado, apenas a simples presença ou não de placas é que correspondeu à pontuação de 0, 1 ou 2. (Figura 12)

Ao final da análise ultrassonográfica voltada exclusivamente para as placas carotídeas, realizava-se a medida da EIMC, que será pormenorizada adiante.

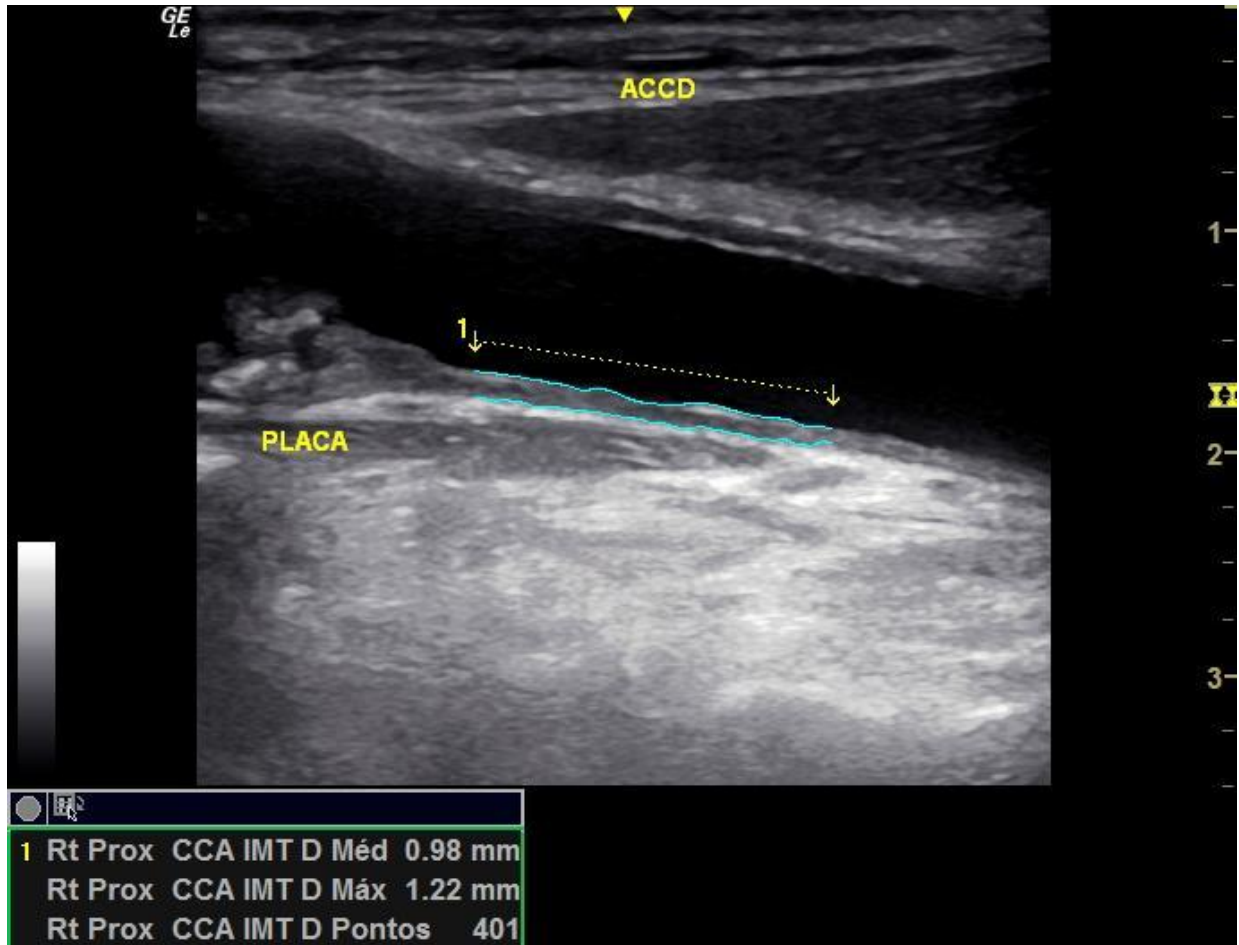
Figura 11 – Representação esquemática das artérias carótidas



Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia. (2019)

Nota: área de medida do EIMC (A) e placas carotídeas (B, C e D).

Figura 12 – Ultrassonografia de carótidas com transdutor no eixo longitudinal



Fonte: Elaborado pelo autor. (2022)

Nota: ACCD – Artéria Carótida Comum Direita. Identificação de placa (“PLACA”), à esquerda da medida do EIMC (“1”). A dupla linha em azul-claro representa o EIMC.

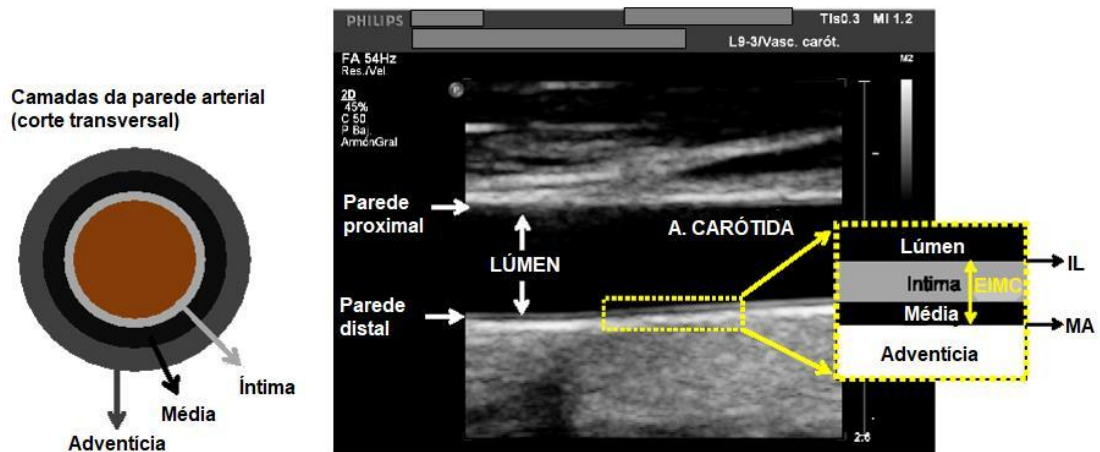
4.7.2 Ultrassonografia de carótidas: definição e medida do espessamento íntima-média das carótidas

O EIMC é caracterizado, à ultrassonografia no modo “Escala de cinza”, pela distância entre as interfaces lúmen-íntima e média-adventícia da artéria carótida. É a distância acústica entre essas duas linhas ou lâminas que é considerada a sua medida, registrada em milímetros. (Figura 13)

Essa distância acústica é melhor visualizada com o transdutor do ultrassom alinhado com o eixo longitudinal da carótida, de forma que sua visualização seja paralela à tela do ultrassom. A EIMC pode ser medida de forma manual, com seleção

“ponto-a-ponto”, ou de forma automatizada pelo aparelho de ultrassonografia – mais prática e menos sujeita a erros.

Figura 13 – Representação esquemática das camadas da parede arterial e da medida do EIMC pela ultrassonografia



Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia. (2019)

Nota: Adaptado pelo autor. (2021)

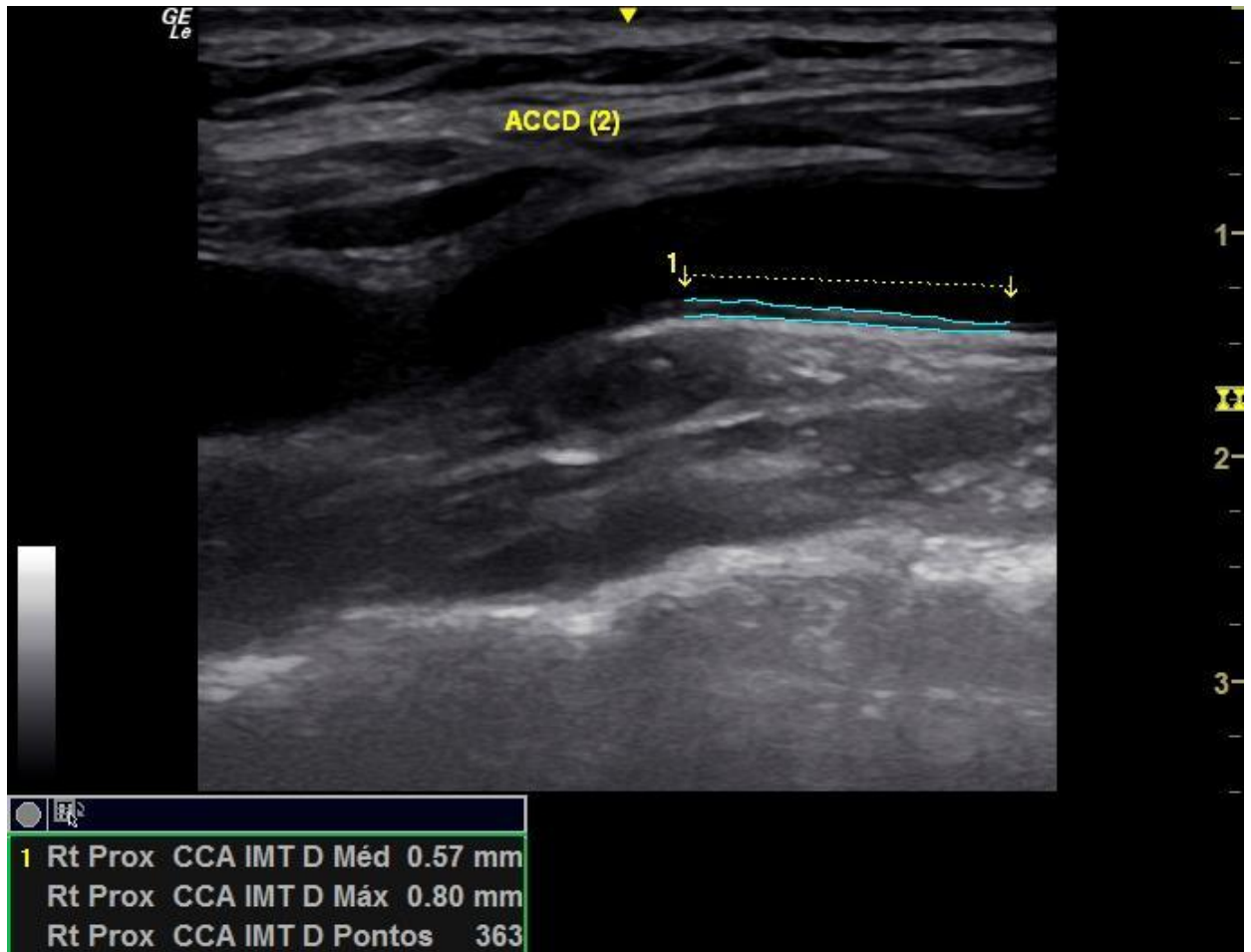
O posicionamento do ultrassom em relação à carótida é sempre realizado da mesma forma para a medida da EIMC – em paralelo a seu eixo longitudinal. No entanto, há diferentes locais da carótida em que se pode medi-la: carótida comum, bulbo carotídeo, carótida interna proximal ou distal.

Adotamos a mesma metodologia utilizada no Estudo ELSA-Brasil e no Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Ultrassonografia de carótidas. A EIMC foi medida por meio de transdutor linear, na parede posterior da artéria carótida comum, cerca de 1cm abaixo da bifurcação carotídea.

Buscamos a obtenção da melhor imagem posterior ou anterior ao esternocleidomastoídeo, com imagem longitudinal retilínea e com padrão de linha dupla bem definido para medida da EIMC. Houve utilização de *software* já disponível no aparelho de ultrassonografia para a medida automatizada do EIMC médio (função “Auto-IMT”). (Figura 14)

Foram registrados o EIMC dos lados direito e esquerdo. Para fins de análise estatística, consideramos o lado com maior EIMC, isto é, aquele com maior alteração.

Figura 14 – Ultrassonografia de carótidas



Fonte: Elaborado pelo autor. (2022)

Nota: Artéria carótida comum Direita ("ACCD") com medida do EIMC ("1"). Transdutor no eixo longitudinal.

4.8 CATETERISMO CORONARIANO

Os cateterismos coronarianos foram realizados por hemodinamicistas que atuam no Serviço de Hemodinâmica da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora. Os laudos descritivos dos cateterismos, conforme registrado em prontuário dos sujeitos participantes, foram analisados pelos pesquisadores. Nenhum hemodinamicista teve conhecimento das informações obtidas no questionário ou na ultrassonografia de carótidas antes da realização do cateterismo, de forma a minimizar vieses na sua descrição.

A realização da pesquisa ocorreu em diferentes dias da semana e turnos (manhã e tarde), conforme a demanda diária e semanal da realização dos cateterismos. Ao todo, 5 hemodinamicistas foram responsáveis pela realização dos cateterismos, cujos resultados foram incorporados à pesquisa.

Todos os exames foram realizados no mesmo aparelho de hemodinâmica, “Siemens Artis Zee”, com uso de contraste iodado. A técnica do cateterismo envolveu punção de artéria femoral ou radial (a critério do hemodinamicista), utilização de introdutor curto tamanho 5 “French”, cateterismo dos óstios coronários com cateter angiográfico sobre fio-guia hidrofílico. Após o cateterismo das coronárias, foi realizada injeção de contraste sob radioscopia contínua para visualização da circulação coronariana.

A análise da doença arterial coronariana pelos hemodinamicistas ocorreu pelo Método Visual Simples (MVS). Tal método de estimativa de lesão coronariana já foi referendado por diversos autores como confiável.^{22, 23}

Consideramos como positivo o cateterismo coronariano que evidenciou pelo menos uma artéria epicárdica maior com estenose maior do que 50%, quantificada pelo método visual simples.^{22, 23} O cateterismo coronariano considerado negativo foi aquele em que não foi descrita nenhuma estenose coronária maior do que 50% da luz da artéria.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Toda a análise estatística foi feita por meio do Software gratuito e de código-fonte aberto “Jamovi”, versão 2.4.14 (disponível no *site* <https://www.jamovi.org>).

Realizamos a análise estatística das variáveis demográficas e clínicas. Os testes apropriados foram aplicados, conforme distribuição normal ou não-normal da variável estudada.

Para as variáveis demográficas e clínicas (idade, sexo, tabagismo, carga tabágica em anos/maço, dislipidemia, diabetes, hipertensão), utilizamos a estatística descritiva. Foram avaliados média, mediana, desvio-padrão, mínimo e máximo de cada variável.

Para as variáveis qualitativas (sexo, tabagismo, colesterol, diabetes e hipertensão), foi realizado o teste de Qui-Quadrado.

Para as variáveis quantitativas (idade e carga tabágica em anos/maço), verificamos a ocorrência de distribuição normal ou não-normal com o teste de Normalidade de Shapiro-Wilk. Aplicamos o teste “T” de Student para as variáveis dependentes quantitativas com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para as variáveis dependentes com distribuição não-normal.

Realizamos matriz de correlação entre as variáveis independentes (ITB, PACS e EIMC) e o cateterismo coronariano. Foi utilizada a correlação de Pearson para as variáveis contínuas com distribuição normal e a correlação de Spearman para as variáveis contínuas com distribuição não-normal.

Aplicamos modelo de regressão logística múltipla para as variáveis demográficas, clínicas e experimentais (ITB, EIMC e PACS) de forma a verificar sua capacidade preditora para o desfecho do cateterismo coronariano positivo ou negativo. Obtivemos Curva ROC e demais medidas preditivas para a detecção de DAC.

5 RESULTADOS

No período compreendido entre 27 de junho de 2022 e 30 de abril de 2023, 51 pacientes foram convidados a participar da pesquisa. Desses, 50 concordaram em participar. Todos foram submetidos à entrevista com aplicação de questionário, realização do ITB e da ultrassonografia de carótidas, com medida do EIMC e contagem de PACS.

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

De acordo com o resultado do cateterismo coronariano positivo ou negativo para DAC, realizamos a divisão dos 50 sujeitos em 2 grupos: “DAC Positivo” ou “DAC Negativo”. Houve 34 sujeitos no grupo “DAC Positivo” e 16 no grupo “DAC Negativo”.

No grupo “DAC Negativo”, a média de idade foi de 61,1 anos e 43,8% dos sujeitos eram homens; 25% dos sujeitos eram fumantes, 50% possuíam dislipidemia e 25% possuíam diabetes; 68,8% eram hipertensos.

No grupo “DAC Positivo”, a média de idade foi de 66,9 anos e 70,6% eram homens; 67,6% declararam tabagismo atual ou pregresso, 79,4% apresentavam dislipidemia, 61,8% possuíam diabetes e 85,3% eram hipertensos.

O Teste de Mann-Whitney realizado para comparação da média de idade entre os grupos não evidenciou resultado estatisticamente significativo (p-valor de 0,07), embora com tendência a documentar diferença.

Para as variáveis relativas ao sexo, diagnóstico de diabetes, hipertensão, realizamos o teste de Qui-Quadrado, que não foi estatisticamente significativo.

As variáveis relativas ao tabagismo e hipercolesterolemia também foram submetidas aos testes de Qui-Quadrado, com resultado estatisticamente significativo.

Os resultados das características clínicas e demográficas dos participantes são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos dos sujeitos e testes estatísticos

	DAC	Idade	Sexo masculino	Tabagismo	Anos/maço	Colesterol	Diabetes	Hipertensão
N	Negativo (16)	-	-	-	-	-	-	-
	Positivo (34)	-	-	-	-	-	-	-
Média	Negativo	61,1	0,438	0,250	9,81	0,5	0,25	0,688
	Positivo	66,9	0,706	0,676	21,8	0,794	0,618	0,853
Mediana	Negativo	63	0	0	0	0,5	0	1
	Positivo	67	1	1	5,63	1	1	1
Desvio-padrão	Negativo	10,3	0,512	0,447	19,7	0,516	0,447	0,479
	Positivo	9,72	0,462	0,475	30	0,41	0,493	0,359
Mínima	Negativo	40	0	0	0	0	0	0
	Positivo	45	0	0	0	0	0	0
Máxima	Negativo	83	1	1	67	1	1	1
	Positivo	85	1	1	120	1	1	1
Teste de Mann-Whitney (valor de p)		0,07						
Teste de Qui-quadrado (valor de p)			0,068	0,01		0,036	0,082	0,172
Razão de prevalência (valor de p)			0,07	<0,001		0,031	0,077	0,183

Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

5.2 RESULTADOS DE ITB, EIMC E PACS

Apresentamos a seguir os resultados obtidos a partir da investigação dos 50 sujeitos da pesquisa. Todos foram submetidos à medida do ITB e ultrassonografia das carótidas para medida do EIMC e identificação de PACS.

5.2.1 Testes estatísticos para ITB, EIMC e PACS

Para as variáveis ITB, EIMC e PACS, realizamos o Teste “T” de Student e de Mann-Whitney, de acordo com a distribuição normal ou não-normal da variável na amostra. Os testes foram realizados para comparação das médias dos valores obtidos entre os dois grupos, com cateterismo coronariano positivo ou negativo.

As variáveis relativas à PACS e ITB apresentaram resultado estatisticamente significativo, com p-valor de 0,045 para o ITB e de menor que 0,001 para PACS. A EIMC não apresentou valor estatisticamente significativo, mesmo quando considerada a carótida com o maior EIMC aferido, conforme a Tabela 2 abaixo.

Tabela 2 - Testes estatísticos para ITB, EIMC e PACS

Variável	Teste T de Student	Teste de Mann-Whitney	Teste de Normalidade (Shapiro-Wilk)
ITB	0,045	-	0,481
EIMC	-	0,292	0,007
PACS	-	<0,001	<0,001

Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

A Tabela 3 sintetiza as principais estatísticas descritivas e comparações entre os grupos (com e sem DAC confirmada pelo cateterismo coronariano). O valor de “p” para os testes estatísticos realizados para cada variável são mostrados.

Tabela 3 – Dados demográficos, clínicos e experimentais dos participantes

Variável	Todos (n=50)	DAC Positivo (n=34)	DAC Negativo (n=16)	p-valor
Homens, N (%)	31 (62%)	24 (70,6%)	7 (43,8%)	0,068
Idade (anos), média ± dp	65,1 ± 10,2	66,9 ± 9,72	61,1 ± 10,3	0,07
Diabetes, N (%)	25 (50%)	21 (61,8%)	4 (25%)	0,082
Hipertensão, N (%)	40 (80%)	29 (85,3%)	11 (68,8%)	0,172
Dislipidemia, N (%)	35 (70%)	27 (79,4%)	8 (50%)	0,036
Tabagismo, N (%)	27 (54%)	23 (67,6%)	4 (25%)	<0,001
ITB, média ± dp	0,986 ± 0,222	0,944 ± 0,224	1,08±0,193	0,045
EIMC (mm), média ± dp	0,892 ± 0,251	0,921mm ± 0,281mm	0,829mm ± 0,158mm	0,231
Placa carotídea, média ± dp	0,88 ± 0,895	1,21 ± 0,845	0,188 ± 0,544	<0,001

Fonte: Elaborado pelo autor. (2024)

5.2.2 Modelo de regressão logística

A partir das variáveis demográficas, clínicas e independentes, construímos modelo de regressão logística binomial por meio de estratégia de “backward elimination”.

O modelo com menor “Akaike information criterion” (AIC) incluiu as variáveis correspondentes a PACS, sexo e diagnóstico de dislipidemia. Nesse modelo, obtivemos o AIC mais baixo, equivalente a 43,1. Para esse modelo de regressão logística, o pseudo-R² de McFadden foi de 0,439. Para fins de apresentação de resultados, chamaremos esse modelo de “1”.

Um segundo modelo de regressão logística binomial foi construído com as variáveis PACS, sexo, dislipidemia, tabagismo e carga tabágica (em anos/maço). Para

esse modelo, obtivemos um AIC de 44,8 (bastante próximo ao modelo anterior ou “1”, que apresentou o menor AIC entre todos), porém com maior pseudo-R² de McFadden: 0,477. Chamaremos esse modelo de “2”.

Nesse modelo “2”, 2 das 5 variáveis não apresentaram p-valor menor que 0,05, porém a adição dessas variáveis não acarretou piora no p-valor do modelo de regressão logística binomial. Além disso, nesse modelo, obtivemos melhores medidas preditivas, como acurácia, sensibilidade e AUROC e curva ROC (“Receiver Operating Characteristics”).

Nas tabelas e gráficos seguintes, apresentamos os modelos logísticos “1” e “2”, suas capacidades preditoras e suas características de colinearidade.

Tabela 4 – Modelo de regressão logística múltipla “1”

Preditor	“Estimate”	Intervalo de confiança 95%		dp	“Z”	p-valor
		Inferior	Superior			
“Intercept”	-3,62	-6,328	-0,913	1,382	-2,62	0,009
PACS	2,3	0,782	3,822	0,776	2,97	0,003
Sexo masculino: 1-0	3,17	0,740	5,603	1,241	2,56	0,011
Colesterol: 1-0	1,93	-0,119	3,981	1,046	1,85	0,065

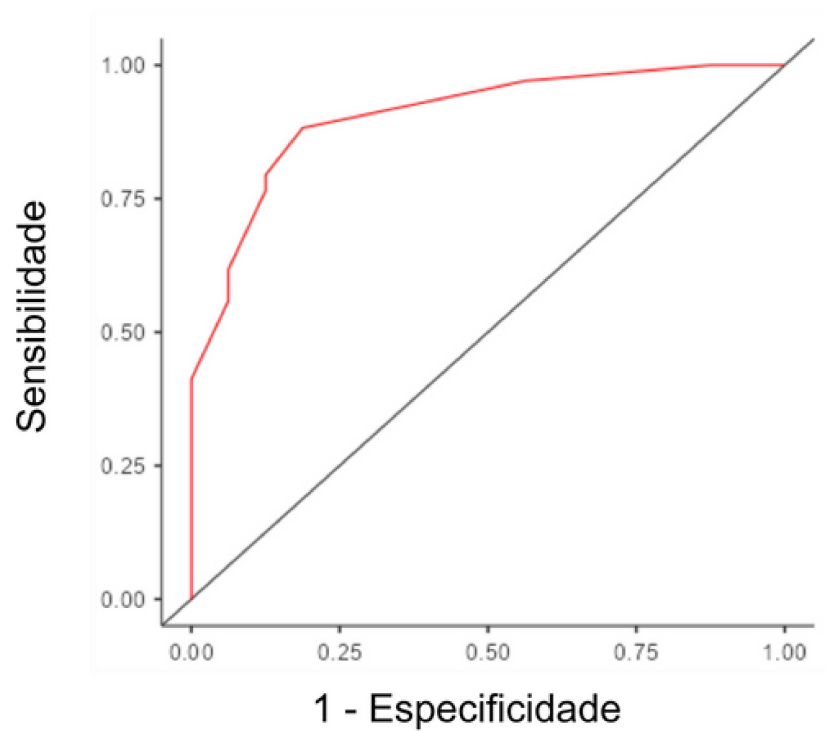
Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Tabela 5 – Medidas preditivas do modelo de regressão logística múltipla “1”

Acurácia	Especificidade	Sensibilidade	AUC	VPN	VPP
0,860	0,813	0,882	0,906	81,3	88,2

Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Gráfico 1 – Curva ROC para o modelo de regressão logística múltipla “1”



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

Tabela 6 – Modelo de regressão logística múltipla “2”

Preditor	"Estimate"	Intervalo de confiança 95%		dp	"Z"	p-valor
		Inferior	Superior			
Intercept	-4,3957	-7,6520	-1,1393	1,6615	-2,65	0,008
PACS	2,3458	0,4998	4,1918	0,9419	2,49	0,013
Sexo masculino: 1-0	3,5733	0,6825	6,4641	1,4749	2,42	0,015
Colesterol: 1-0	2,5218	0,0498	4,9937	1,2612	2	0,046
Anos/maço	-0,0472	-0,1109	0,0166	0,0325	-1,45	0,147
Fuma: 1-0	1,7703	-0,8383	4,3790	1,3310	1,33	0,183

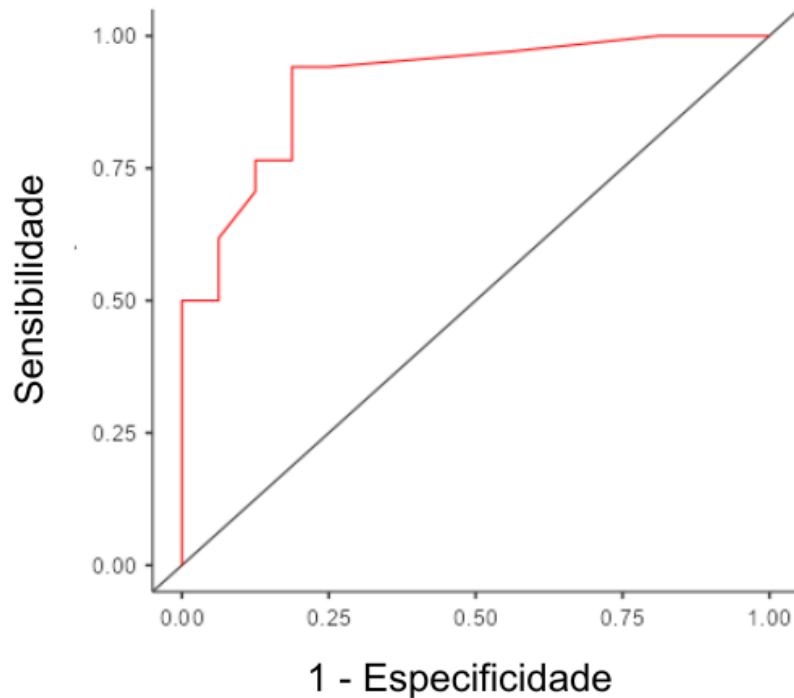
Fonte: Elaborado pelo autor. (2024)

Tabela 7 – Medidas preditivas do modelo de regressão logística múltipla “2”

Acurácia	Especificidade	Sensibilidade	AUC	VPN	VPP
0,900	0,813	0,941	0,912	81,3%	94,1%

Fonte: Elaborado pelo autor. (2024)

Gráfico 2 – Curva ROC para o modelo de regressão logística múltipla “2”



Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

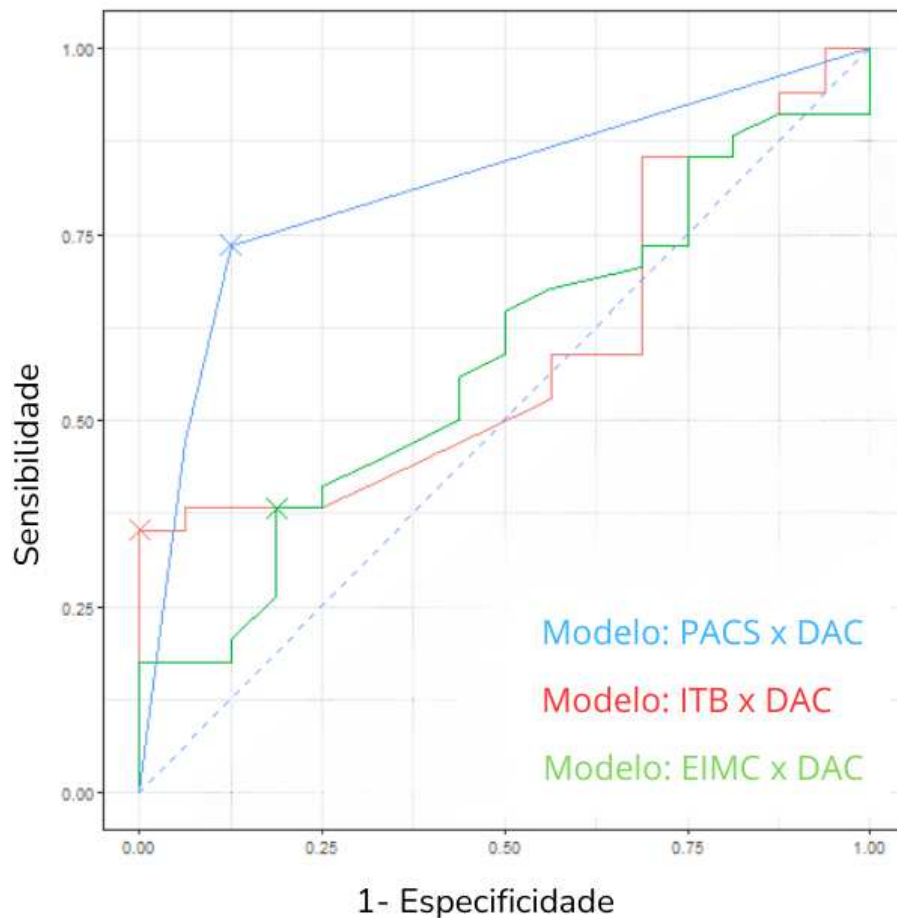
Realizamos também análise de regressão logística múltipla univariada para as variáveis experimentais: ITB, EIMC, PACS. Realizamos a comparação entre elas para a predição de detectar DAC, conforme resultado do cateterismo coronariano. O modelo PACS apresentou AUC de 0,812 (p-valor menor que 0,001 para intervalo de confiança entre 0,699 e 0,924). O modelo EIMC apresentou AUC de 0,579 (p-valor menor que 0,001 para o intervalo de confiança entre 0,413 e 0,745). O modelo ITB apresentou AUC de 0,594 (p-valor menor que 0,001 para intervalo de confiança entre 0,431 e 0,757). (Tabela 8)

Tabela 8 – Medidas preditivas dos modelos de regressão logística univariada

Variável	AUC	Intervalo de confiança		p-valor
		Mínimo	Máximo	
PACS	0,812	0,699	0,924	<0,001
EIMC	0,579	0,413	0,745	<0,001
ITB	0,594	0,431	0,757	<0,001

Fonte: Elaborado pelo autor. (2024)

Gráfico 3 – Comparações entre curvas ROC para variáveis experimentais



Fonte: Elaborado pelo autor. (2024)

5.2.3 Matrizes de correlação

A matriz de correlação entre o ITB, PACS, EIMC e resultado do cateterismo coronariano (considerando que “0” correspondeu a “normal” e “1” correspondeu a “positivo”) encontra-se a seguir. Cabe salientar que, para variáveis com distribuição normal, realizamos a Correlação de Pearson e, para variáveis com distribuição não-

normal, realizamos a Correlação de Spearman. A verificação da Normalidade foi feita pelo Teste de Shapiro-Wilk.

Dentre os resultados apresentados na Tabela 9, destacamos a correlação positiva moderada entre a contagem de PACS e cateterismo coronariano positivo – Correlação de Spearman 0,544 e p-valor menor que 0,001. Houve também a verificação de correlação fraca (e negativa) entre o ITB e cateterismo coronariano positivo – Correlação de Pearson -0,284 e p-valor 0,045.

Tabela 9 - Matriz de correlação

		ITB	PACS	EIMC
PACS	Pearson	-0,430	-	
	p-valor	0,002	-	
	Spearman	-	-	
	p-valor	-	-	
EIMC	Pearson	-0,239		-
	p-valor	0,094		-
	Spearman		0,333	-
	p-valor		0,018	-
DAC	Pearson	-0,284		
	p-valor	0,045		
	Spearman		0,544	0,140
	p-valor		<0,001	0,333

Fonte: Elaborado pelo autor. (2023)

6 DISCUSSÃO

A presente pesquisa evidenciou, na amostra estudada, a alta capacidade preditora de placas ateroscleróticas nas carótidas, vistas à ultrassonografia, para identificação de pacientes com coronariopatia em pelo menos uma artéria coronária.

A performance positiva da identificação de placas ateroscleróticas foi vista em testes estatísticos e modelos de regressão logística. Para a predição de doença coronariana (vista à coronariografia), a presença de placas unilaterais ou bilaterais apresentou excelente desempenho ao teste de Mann-Whitney, correlação de Spearman moderada e trouxe melhora do desempenho dos modelos de regressão logística.

Estudo realizado por Navqi *et al.* evidencia que a avaliação de placas ateroscleróticas das carótidas constitui melhor preditor da doença aterosclerótica coronariana. Inclusive, há apontamentos para indicadores quantitativos da placa, como área, volume, percentual de estenose e grau de calcificação da placa. Essas características da placa podem definir de forma mais acurada diferentes fenótipos da aterosclerose.³²

Na análise de regressão logística múltipla univariada, a única variável experimental a apresentar desempenho com significância estatística para a detecção de DAC foi a detecção de placas carotídeas. As demais, ITB e EIMC, apresentaram “AUC” cujos intervalos de confiança ultrapassam (para baixo) o ponto de corte de 0,5. Isso mostra que ambas não acrescentaram capacidade preditora à detecção de DAC.^{34, 35}

Os resultados inferiores de ITB e EIMC em relação à identificação de placas de carótidas já foram vistos anteriormente. O ITB tem grande limitação de interpretação em pacientes com artérias calcificadas e pacientes em hemodiálise. O EIMC, por sua vez, possui reprodutibilidade limitada, por ser operador-dependente, e não possui parâmetros únicos a serem interpretados para toda a população. Tal fato reduz sua aplicabilidade.⁵⁶

Na nossa amostra, obtivemos 68% de pacientes com cateterismo coronariano positivo e 32%, negativo. Considerando séries internacionais que estudaram a angiografia coronariana invasiva, obtivemos maior percentual de pacientes com exame positivo.²⁷ Para explicar tal achado, aventamos a hipótese da menor

disponibilidade de exames não-invasivos de alta acurácia, como a angiotomografia de coronárias, para a maior parte da nossa população.⁷

Entre as variáveis clínicas e demográficas estudadas, observamos apenas 43,8% de homens no grupo com cateterismo coronariano negativo e 70,6% de homens no grupo com cateterismo coronariano positivo. Embora não tenha havido p-valor menor que 0,05 para o teste de Qui-Quadrado entre os grupos, seu resultado foi bem próximo, de 0,068.

A maior incidência de pacientes com DAC no grupo com mais pacientes do sexo masculino converge para o que é relatado na literatura. Mulheres possuem vantagem clínica sobre os homens no desenvolvimento de doença aterosclerótica cardiovascular, em razão do efeito protetor do estrogênio. Esse efeito, no entanto, declina na sétima década de vida.²⁸

Considerando que o grupo com cateterismo coronariano negativo foi mais jovem – média de 61,1 anos, contra 66,9 anos – e com menor porcentagem de homens, reconhecemos que ambos os fatores contribuíram para a proteção cardiovascular e menor incidência de DAC. Ela aumenta até 4 vezes na população geral, se compararmos a faixa etária entre 45 a 65 anos com um grupo com 75 a 84 anos.²⁸

Obtivemos também significância estatística para as variáveis “tabagismo” e “dislipidemia”. Tradicionalmente tido como fator de risco para DAC, o tabaco (e sua carga tabágica) influencia não só na incidência, mas também na sua gravidade.²⁹ Na fisiopatologia da aterosclerose, há claro papel da dislipidemia como substrato para sua formação.^{6, 12}

Sabe-se que há frações do colesterol plasmático, como a lipoproteína de baixa densidade ou LDL, que podem se tornar aterogênicas quando em quantidades elevadas. A aterosclerose tem como primeiro evento a aderência de monócitos (que posteriormente se diferenciam em macrófagos) para o espaço subintimal. Os macrófagos carregam frações de colesterol oxidadas e iniciam a formação de estrias gordurosas.¹²

O tabagismo traz modificações fisiopatológicas significativas para a DAC: fumantes tem maior propensão a desenvolverem aterosclerose distal (e de tratamento mais difícil) das artérias coronárias. Sob a influência da nicotina, o epitélio vascular coronariano pode ser danificado, além de promover vasoespasmo pelo aumento da atividade simpática. Necrose isquêmica e necrose tóxica (causada por químicos

presentes no cigarro) são os dois mecanismos pelos quais há necrose miocárdica provocada pelo tabaco. O tabagismo também aumenta a deposição de cálcio nas placas de ateroma, o nível sérico de colesterol e de triglicérides.²⁸

Para a variável “diabetes”, não houve significância estatística (p-valor de 0,082) para a diferença entre os grupos. No entanto, cabe salientar a maior incidência de diabetes no grupo com cateterismo coronariano positivo – 25% versus 61,8%. Sabidamente um fator de risco para DAC, acreditamos que um tamanho amostral maior traria significância estatística para a variável.

Em relação à variável “hipertensão”, não obtivemos significância estatística na comparação entre os grupos (p-valor de 0,172). Atribuímos essa menor diferença à alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica em nossa população, quando comparada a outros países, mesmo em pacientes sem DAC.³⁰ Entre todas as variáveis clínicas estudadas, a hipertensão foi a que apresentou maior incidência no grupo com cateterismo coronariano negativo – e, em tese, mais saudável: 68,8% versus 85,3% (no grupo com cateterismo coronariano positivo).

Em uma coorte que avaliou fatores de risco tradicionais para DAC, houve prevalência de hipertensão em apenas 12% entre 4184 sujeitos.³⁷ Em nossa população, dados apontam uma prevalência de 36% de hipertensão entre os indivíduos acima de 40 anos de idade.⁴⁰

As variáveis independentes do estudo, isto é, aquelas que foram objeto do estudo experimental, ITB, EIMC e PACS também foram submetidas a testes estatísticos para avaliar a diferença entre os grupos com cateterismo coronariano positivo ou negativo.

O ITB foi a única a apresentar distribuição normal entre os participantes da pesquisa. Por isso, foi submetida ao teste “T” de “Student”. O valor obtido foi de 0,045 (estatisticamente significativo), para rejeitar a hipótese nula (de que não haveria diferença entre os grupos). Os demais testes (EIMC e PACS), por apresentarem distribuição não-normal ou não-paramétrica, foram submetidos aos testes de Mann-Whitney.

O EIMC não apresentou resultado significativo – p-valor de 0,292. PACS apresentou resultado de p-valor menor que 0,001, bastante significativo e em linha com achados mais recentes da literatura, que atribuem maior correlação entre placas carotídeas e estenoses coronarianas.^{32,40}

Diversos estudos anteriores já apontaram a capacidade preditora entre medida do ITB e investigação de placas carotídeas e Doença Arterial Coronariana. Para o EIMC, como discutiremos adiante, as evidências são controversas e nem sempre a identificação de alteração na EIMC se correlaciona com DAC, mas com outras doenças cardiovasculares, como a hipertensão.^{11, 13, 14, 31, 32}

A prevalência de DAP em pacientes com DAC varia em diferentes séries entre 10 a 30%. No âmbito da atenção primária, quase metade dos pacientes diagnosticados com DAC também tem DAP. Para os pacientes com DAP que são referenciados para tratamento hospitalar, a estimativa é de que essa prevalência seja ainda maior.³³

O EIMC apresenta, principalmente, uma hipertrofia da camada média ou um espessamento de sua musculatura lisa. Mesmo na ausência de manifesta aterosclerose, o espessamento das camadas íntima e média das artérias carótidas (e que corresponde ao EIMC) podem ocorrer.¹¹

As análises estatísticas foram complementadas com a correlação de Pearson (para a variável ITB, com distribuição normal) e Spearman (para as variáveis não-paramétricas EIMC e PACS).

Conforme já mencionado, a melhor performance e correlação foi evidenciada entre PACS e cateterismo coronariano, com uma correlação positiva de Spearman que pode ser considerada moderada.³⁴ Essa correlação positiva ocorre conforme o esperado, inclusive por razões fisiopatológicas: muito da aterogênese que causa a DAC também causa a formação de estenose da carótida.^{15, 32}

A correlação negativa entre o ITB e cateterismo coronariano acompanha a evolução esperada da história natural da aterosclerose:⁴ numa parcela de pacientes da população com DAC (4,7%), também é encontrada Doença Arterial Periférica, com consequente queda do ITB.³³

Além do estudo da correlação entre as variáveis independentes e dependentes por meio da análise da correlação e da análise da existência de diferença entre os grupos nas variáveis demográficas e clínicas (variáveis categóricas), realizamos também a análise de regressão.

O modelo com melhor performance preditiva incluiu fatores de risco clássicos da DAC, como sexo masculino, dislipidemia, tabagismo e carga tabágica. Além dessas variáveis, a contagem de placas carotídeas (“PACS”) foi a variável com menor p-valor e que acrescentou mais capacidade preditora a todos os modelos testados.

Entre os dois modelos de regressão logística múltipla selecionados e apresentado sob o tópico dos “Resultados”, houve pequena diferença no AIC: 43,1 e 44,8. Por se tratar de diferença inferior a 2 unidades, considera-se que ambos os modelos são indistinguíveis em termos de capacidade preditora.³⁴

Na escolha de potenciais modelos para regressão logística, o AIC é uma estimativa da distância, discrepância ou divergência entre o modelo “perfeito” e o modelo candidato. O melhor modelo sempre possui o menor AIC.³⁴

Os modelos “1” e “2” compartilharam as seguintes variáveis: PACS, sexo e dislipidemia. No modelo “2”, foram acrescentadas as variáveis relativas ao tabagismo e sua carga em anos/maço. Houve discreto aumento das medidas preditivas do segundo modelo, porém à custa do acréscimo de mais variáveis e aumento do AIC.

Não podemos concluir que um ou outro modelo seja pior. Eles apresentam performances diferentes, caso avaliados sob aspecto do AIC ou do p-valor – o segundo modelo apresentou p-valor discretamente menor, de 0,008 contra 0,009, apesar de AIC mais elevado.

Na avaliação de testes diagnósticos dicotômicos (positivo e negativo), como foi apresentado o resultado do cateterismo coronariano na presente pesquisa, a abordagem convencional envolve a avaliação da sensibilidade e especificidade.³⁵ Em relação a esses dois parâmetros, o modelo “2” apresentou melhores medidas preditivas de sensibilidade, especificidade, acurácia e “AUC”.

Determinar quais valores de acurácia são aceitáveis não é tarefa simples. Para um teste de triagem, que será utilizado antes de um segundo teste, mais caro e/ou invasivo, podem ser adequadas sensibilidade e especificidade mais baixas. Afinal, esse teste não tem a intenção de ser definitivo.³⁶

Nem sempre a sensibilidade e especificidade são de fácil translação para a prática diária e outras informações podem ser mais úteis para a prática clínica. Os valores preditivos negativo e positivo refletem, respectivamente, a probabilidade de não ter a doença após um teste negativo e a de tê-la após um teste positivo. Para os dois modelos, obtivemos valores preditivos bastante altos, o que corrobora seus potenciais como estratégias de triagem para indivíduos sob risco de DAC.^{35, 36}

6.1 ATEROSCLEROSE, DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E SEU DIAGNÓSTICO DIRETO

A doença aterosclerótica ou aterosclerose é uma moléstia altamente prevalente. É responsável pela fisiopatologia da DAC, da Doença Arterial Periférica (DAP) e da Estenose de carótidas (EC). Trata-se de condição progressiva em que há uma inflamação de baixo grau no endotélio, acumulação de lipídios e formação de placas na camada íntima das artérias.

A aterosclerose é a maior causa de morte tanto em países desenvolvidos, quanto em países em desenvolvimento. É responsável por 32% das mortes em todo o mundo. Sua incidência está intimamente associada a hábitos de vida, como dieta, atividade física, estresse, tabagismo e alcoolismo.¹¹

Trata-se de uma doença crônica e de progressão lenta, caracterizada por uma longa fase latente. Essa fase latente é uma precursora do desenvolvimento de doença aterosclerótica com manifestação clínica – incluindo DAC, doença cerebrovascular e DAP.³⁷

Esse longo período de latência entre o desenvolvimento da aterosclerose e o surgimento de manifestações clínicas permite que ela evolua por anos ou décadas sem sintomas cardiovasculares ou eventos graves – isso constitui a entidade clínica chamada aterosclerose subclínica.

Em todos os leitos arteriais que acomete, a aterosclerose pode ser complicada pela ruptura ou erosão das placas, com a formação da chamada aterotrombose. À aterotrombose pode se suceder a oclusão arterial, levando a eventos como o infarto do miocárdio, o acidente vascular encefálico, a isquemia de membro inferior e a morte.²⁶

Dentre todas as mortes por causa aterosclerótica, a doença arterial coronariana é a líder em incidência e prevalência. Consequentemente, as intervenções que impactam sobre o território coronariano são as de maior interesse. Além disso, os benefícios dessas intervenções, principalmente medicamentosas e de mudança de hábitos e estilo de vida, também se estendem a aterosclerose presente em outros leitos arteriais.³⁷

Nas últimas duas décadas, entre 300 e 400 mil pacientes morreram por ano no Brasil por doença cardiovascular. Mesmo que tenham ocorrido grandes avanços nas estratégias terapêuticas preventivas, uma parcela substancial de pacientes ainda é

diagnosticada com doença arterial coronariana somente no momento da admissão hospitalar devido a infarto agudo do miocárdio.³⁸

Para manejo do risco de aterosclerose, a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2017 recomenda a utilização do Escore de Risco Global (ERG). Este escore se destina à estimativa do risco de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca, ou insuficiência vascular periférica em 10 anos. A Diretriz nos traz a seguinte definição de pacientes de risco muito alto: “pacientes com doença aterosclerótica significativa – seja coronária, cerebrovascular ou vascular periférica, com ou sem eventos clínicos, com estenose maior ou igual a 50% em qualquer território arterial”.³

A mesma Diretriz também define como pacientes de alto risco cardiovascular aqueles “portadores de aterosclerose na forma subclínica documentada por metodologia diagnóstica: ultrassonografia de carótidas com presença de placa; ITB menor que 0,9; escore de cálcio arterial coronariano (CAC) maior que 100 (visto à tomografia computadorizada cardíaca) ou a presença de placas ateroscleróticas na angiotomografia de coronárias”.³

Também estão incluídos na categoria de pacientes de alto risco: “portadores de aneurisma de aorta abdominal; portadores de doença renal crônica definida por taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60ml/min, em fase não dialítica; pacientes com colesterol “LDL” maior ou igual a 190mg/dl; presença de diabetes melito tipos 1 ou 2, e com colesterol “LDL” entre 70 e 189mg/dl e presença de estratificadores de risco ou de doença aterosclerótica subclínica”.³

São definidos como estratificadores de risco pela Diretriz: “idade maior ou igual a 48 anos em homens e 54 anos nas mulheres; tempo do diagnóstico do diabetes maior que 10 anos; história familiar de parente de primeiro grau com Doença Cardiovascular prematura (antes dos 55 anos para homens e 65 anos para mulheres); tabagismo (ao menos um cigarro no último mês); hipertensão arterial sistêmica; síndrome metabólica, de acordo com definição da ‘International Diabetes Federation’; presença de albuminúria, com mais 30mg/g de creatinina e/ou retinopatia; taxa de filtração glomerular menor que 60ml/min”.³

Os marcadores de doença aterosclerótica subclínica, de acordo com a Diretriz, são os seguintes: “ultrassonografia de carótidas com presença de placa maior que 1,5mm; ITB menor que 0,9; escore de cálcio arterial coronário maior que 10; presença de placas ateroscleróticas na angiotomografia de coronárias”.³

Temos, portanto, um problema muito bem definido em nosso país e com grande impacto na saúde pública e suplementar: a aterosclerose, especialmente em sua forma cardiovascular e coronariana. Já possuímos, conforme Diretriz Brasileira de Prevenção a Aterosclerose, a recomendação da utilização clínica de marcadores indiretos e diretos de aterosclerose, como o ITB, a ultrassonografia de carótidas e o Escore de CAC. Mesmo assim, a prevenção e tratamento ainda não atingem, de forma efetiva, pacientes com aterosclerose subclínica.⁶

Grande parte das linhas-guia relacionadas à doença arterial coronariana se restringe à definição da conduta a ser adotada para os pacientes já com evento coronariano diagnosticado.

Ficam relegadas a segundo plano, entretanto, estratégias para detecção de pacientes sob risco, mas que escapam às diretrizes acima. Fosse a estratificação da aterosclerose atual (em risco baixo, intermediário, alto e muito alto) à prova de falhas, não teríamos a grande morbimortalidade atual da DAC.^{1, 2}

Confirmando a hipótese de que as estratégias atuais de identificação de pacientes com aterosclerose subclínica ainda não são suficientes³⁹, temos resultados de estudos em nossa própria população. O Estudo ELSA-Brasil avaliou indivíduos com níveis séricos de colesterol LDL baixos (<70mg/dl) e identificou aterosclerose subclínica por meio do escore de CAC em cerca de 30% dos participantes.⁵ Há necessidade de refinar os métodos de rastreamento por meio de exames de imagem.⁶

No diagnóstico da doença arterial coronariana, o cateterismo coronariano é uma parte integral da prática cardiológica. A angiografia das coronárias possui valor incomparável na avaliação de pacientes com doença cardiovascular isquêmica e é essencial para o planejamento de uma revascularização.⁴⁰

O cateterismo ainda é considerado padrão-ouro para confirmação de DAC e o grande definidor de sua presença. No entanto, depender somente dele para o diagnóstico e detecção de toda a população sob risco de doença cardiovascular, além de impraticável, geraria riscos e custos desnecessários.⁴¹

A taxa de complicação geral de cateterismos coronarianos é relatada como 7,4 a cada 1000 exames. Entre as complicações, a mais comum é a arritmia (35%), seguida pelas complicações vasculares (22%).⁴¹ O exame, embora seja padrão-ouro para avaliação anatômica de doença arterial coronariana, não possui aplicabilidade para rastreamento populacional: não atende aos requisitos de acessibilidade, não-invasividade, disponibilidade e custo.⁴²

Reconhece-se, portanto, que o papel do cateterismo na investigação da DAC vem se alterando, mesmo ainda sendo considerado a referência para comparação com outros métodos. Hoje, há a disponibilidade de outras ferramentas diagnósticas e métodos para detecção de DAC.⁴³

Para complementar o arsenal da investigação de DAC, as opções menos invasivas de avaliação funcional e anatômica de doenças coronarianas são diversas.⁴³ Cada uma dessas ferramentas apresenta vantagens e desvantagens, de modo que não há uma superioridade dominante no campo diagnóstico da doença arterial coronariana.

Essas opções de investigação de DAC incluem: o teste de esforço ergométrico, o ecocardiograma com *stress*, a tomografia com emissão de pósitrons (PET), a ressonância magnética cardíaca com *stress*, e as angiotomografias computadorizadas coronarianas com ou sem *stress* e com análise da fração de reserva de fluxo.^{44, 45}

Deve-se considerar que muito do valor desses testes de imagem é afetado pela probabilidade pré-teste de uma população. Além disso, outros dependem da capacidade do indivíduo de realizá-lo ou completá-lo de forma adequada, como o teste de esforço ergométrico.⁴³

À semelhança do cateterismo coronariano, no entanto, todos os exames menos invasivos citados acima para a identificação de DAC compartilham as seguintes características: são indisponíveis à beira-leito e tem alto custo. Estratégias inovadoras para o diagnóstico da aterosclerose coronariana devem incluir métodos mais acessíveis e custo-efetivos.⁶

6.2 DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA, ESTENOSE CAROTÍDEA E O DIAGNÓSTICO INDIRETO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A DAP pode ser definida como algum grau de estenose aterosclerótica que envolva qualquer segmento arterial, desde o aorto-ilíaco até as artérias plantares. É altamente prevalente e tem desfechos clínicos negativos, prejuízo à função corporal e redução da capacidade de atividade física.⁴⁶

Em comparação à DAC e EC, a DAP tem sido menos reconhecida e menos tratada em todo o mundo. Muito dessa falta de reconhecimento pode ser atribuído à indisponibilidade ou desconhecimento de testes diagnósticos como o ITB, além da crença de que a doença vascular dos membros inferiores não é fatal.⁴⁶

A mortalidade associada à DAP se dá, primariamente, pela predição de futuro infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. Além disso, a presença de DAP se associa com a extensão da DAC e sua maior gravidade.^{45, 46}

O diagnóstico da DAP pode ser feito por meio do ITB. Ele consiste na razão entre a pressão arterial sistólica obtida nas artérias das pernas e a pressão arterial sistólica obtida nas artérias braquiais e é considerado primeira-linha no diagnóstico não-invasivo. Sua performance para detectar uma estenose de 50% é suficientemente boa, com sensibilidade entre 61% a 73% e especificidade de 83 a 96%.^{45, 47, 48}

A estenose de carótidas, isto é, a doença arterial obstrutiva que envolve a carótida comum, o bulbo carotídeo e a porção extracraniana da artéria carótida interna, é uma das mais prevalentes doenças ateroscleróticas, atrás somente da doença coronariana e periférica. Representa uma das principais causas de acidente vascular encefálico, aproximadamente 20% do seu total.⁴⁹

A doença estenosante das carótidas pode ser sintomática, com síndromes neurológicas associadas, ou assintomática – e detectada incidentalmente no exame físico e ausculta de sopro carotídeo ou exame de imagem.⁴⁹ Em relação à DAC, tem importância clínica enquanto doença concomitante, pois serve como marcador prognóstico para eventos coronarianos, incluindo morte.⁵⁰

A ultrassonografia de carótidas é o elemento de primeira-linha na investigação da EC, pois é não-invasivo, acessível e apresenta boa acurácia para definir grau de estenose, em comparação com a angiografia cerebral (padrão-ouro).^{12, 49}

Com o ultrassom, é possível avaliar e medir o aumento da distância entre as camadas íntima e média da carótida. Essa distância, a que chamamos Espessamento Íntima-média da artéria carótida, é uma preditora de eventos cardiovasculares.⁹ De forma semelhante, a presença de placas ateroscleróticas das carótidas (PACS) também tem grande correlação com a aterosclerose coronariana.¹⁰

Diferentes diretrizes de manejo clínico de doenças cardiovasculares consideram como alto risco para doença cardiovascular aqueles pacientes com placa carotídea vista ao ultrassom ou angiotomografia. Há, inclusive, evidência para apoiar a reclassificação de risco cardiovascular (de intermediário para alto) dos pacientes em que são identificadas tais placas.^{51, 52}

Ao lado da crescente necessidade de detecção precoce da DAC, temos a dificuldade de acesso a procedimentos diagnósticos mais caros para a grande parte da nossa população. A detecção de aterosclerose em um estágio subclínico pode

trazer melhorias no controle da doença e evitar que o seu diagnóstico – principalmente da sua forma coronariana – ocorra somente no infarto. Dentre as formas de detecção da aterosclerose subclínica ou latente, a bioimagem é uma das mais promissoras.⁵³

Por bioimagem, nos referimos aos procedimentos ou ferramentas diagnósticas que não invadem o paciente, mas permitem a visualização de funções biológicas em tempo real. Entre os exemplos de bioimagem, temos os raios-x, a ultrassonografia, a ressonância magnética e a tomografia computadorizada. A ultrassonografia de carótidas e o ITB, já mencionados e exemplos de ultrassonografia vascular, são ferramentas de bioimagem, cujas criações são anteriores à origem do termo.⁵³

A ultrassonografia vascular é uma ferramenta de bioimagem com uma série de vantagens: não utiliza radiação ionizante, pode ser realizada à beira-leito e possibilita varredura de diferentes territórios vasculares potencialmente atingidos pela aterosclerose, como carótidas, aorta, femorais.⁵³

Diversos ensaios clínicos já a utilizaram e documentaram sua utilidade, inclusive o ELSA-Brasil.⁵ Ela permite um refinamento na classificação de risco e tratamento com base em risco cardiovascular futuro. Seu papel adjuvante evita tanto a superestimação, quanto a subestimação do risco cardiovascular por meio de diretrizes tradicionais (que tomam por base apenas fatores clínicos, demográficos e laboratoriais).⁵³

A identificação mais precoce de pacientes no estágio inicial da doença arterial coronariana leva, potencialmente, a redução de morbidade, mortalidade e custos.⁵⁴ Além disso, a utilização da bioimagem proporciona um tratamento mais individualizado (e custo-efetivo) e com mais aderência medicamentosa.^{53, 54}

Estudos já realizados com o uso da bioimagem (não somente ultrassonografia vascular) na estratificação de risco cardiovascular, mostraram uma melhoria do “Net Reclassification Index” (NRI), em comparação com modelos tradicionais. O NRI é um índice que quantifica o quão bem um novo modelo reclassifica indivíduos, em relação aos modelos tradicionais (como o Framingham). Essa melhoria se provou verdadeira tanto com o uso do Escore de CAC, por meio de tomografia, quanto com a identificação de placas carotídeas, por meio do ultrassom.⁵⁴

Com o modelo que utilizou identificação de placas carotídeas com ultrassonografia, o NRI foi de 9% para Doença Coronariana e 6% para Doença Cardiovascular. Com a utilização de Tomografia computadorizada para a identificação

do Escore de Cálcio Coronariano, a melhoria do NRI foi de 20% para Doença Coronariana e 14% para Doença Cardiovascular.⁵⁴

Em outro exemplo, temos a incorporação da bioimagem a escores consagrados pelo uso. Tradicionalmente, o tratamento para prevenção primária de doença cardiovascular aterosclerótica toma como base fatores de risco tradicionais e escores de risco validados, incluindo o Escore de Framingham e a “Pooled Cohort Equations” (PCE). As PCEs são ferramentas que estimam as taxas de doença aterosclerótica cardiovascular em 10 anos numa população. Essas ferramentas utilizam dados clínicos, demográficos e laboratoriais.⁵⁵

Com a incorporação da bioimagem para detecção de aterosclerose subclínica, houve um refinamento desses escores, Framingham e PCE – e do risco presumido para eventos cardiovasculares futuros. Com isso, a decisão de iniciar ou intensificar terapias clínicas para doença cardiovascular pôde ser melhorada – seja postergando ou antecipando o início de tratamento clínico.⁵⁵

De forma a implementar algoritmos auxiliares na decisão clínica, há, na literatura, estudos de modelos de regressão logística para predição de aterosclerose ou estenose arterial coronariana. Além da avaliação mais objetiva do escore de CAC pela tomografia - uma medida direta, porém não-invasiva -, muitos desses estudos aliaram também fatores de risco clínicos tradicionais com medidas indiretas e não-invasivas de aterosclerose, como o EIMC, a identificação de PACS e o ITB.⁵⁶

O conhecimento da associação entre a aterogênese carotídea, periférica e coronariana, portanto, não é assunto novo. Há muito já se fundamenta a possibilidade de diagnóstico de estágios iniciais de aterosclerose por meio da ultrassonografia de carótidas e avaliação ultrassonográfica das artérias periféricas.⁵⁷

6.3 ULTRASSONOGRAFIA DAS CARÓTIDAS E ATEROSCLEROSE CAROTÍDEA

Vários fatores têm de ser analisados quando se seleciona uma ferramenta para rastreio de doença coronariana. Entre eles, citamos: custo, facilidade de realização, reprodutibilidade, acessibilidade, eficácia e segurança. Particularmente vantajosa e alinhada com todos esses quesitos é a ultrassonografia vascular: de rápida realização, não-invasiva e cada vez mais acessível.⁵⁸

A associação entre alterações arteriais visualizadas ao ultrassom, compatíveis com aterosclerose e a presença *de facto* de lesões ateroscleróticas em segmentos

arteriais já é conhecida e estabelecida há muitas décadas.⁵⁷ O emprego da ultrassonografia vascular, atualmente, é universal. A avaliação ultrassonográfica das características arteriais desperta interesse tanto como ferramenta de pesquisa, quanto como marcador de morbimortalidade cardiovascular.¹⁴

A aterosclerose carotídea tem uma fisiopatologia similar à das demais artérias. Tem início com o acúmulo intimal de lipoproteínas oxidadas, resultando em macrófagos impregnados de lipídios – também conhecidos como “foam cells” ou células espumosas. A seguir, as células musculares lisas migram para íntima e formam uma capa fibrosa, que pode se tornar calcificada.¹²

A lesão aterosclerótica inicialmente cresce em direção à adventícia – e aí é referida como remodelamento arterial. No entanto, com o crescimento contínuo, há a extrusão em direção ao lúmen arterial, que causa a estenose. Com a formação de trombo e interrupção do fluxo, há o estreitamento progressivo e repercussão clínica.¹¹

A fisiopatologia do espessamento intimal e da formação de placas nas carótidas diferem sob alguns aspectos. A ocorrência do espessamento íntima-média da carótida representa uma hipertrofia hipertensiva da camada média, ou seja, um aumento da musculatura lisa dessa mesma camada. Já a aterosclerose é um processo que envolve principalmente a íntima da artéria.¹⁰

Uma não deve ser entendida como um *continuum* da outra. Mesmo na ausência de qualquer evidência de aterosclerose, o espessamento da íntima pode ocorrer em função da idade.¹¹

Placas carotídeas, por sua vez, representam um estágio posterior da aterogênese, relacionado à inflamação, disfunção endotelial, estresse oxidativo e proliferação de células musculares lisas. Portanto, o EIMC, ao contrário das placas carotídeas, é um marcador de risco cardiovascular, mas não representa essencialmente a aterosclerose.¹¹

As placas, via de regra, se formam em locais de divisão de fluxo vascular, origem de ramos arteriais e bifurcações. Esse fato é atribuído ao turbilhonamento do fluxo sanguíneo, em conjunto com aumento do estresse de cisalhamento intravascular. Isso se traduz num risco de formação de placa no ponto em que a artéria carótida comum se divide em artéria carótida interna e externa.⁵⁹

6.3.1 Medida do espessamento íntima-média da carótida

O espessamento íntima-média da carótida pode ser medido pelo ultrassom, através da distância entre uma linha dupla entre as interfaces lúmen-íntima e média-adventícia. Já é comprovada sua correspondência ao EIMC medido em espécimes histológicos.⁶⁰

A investigação do EIMC como marcador de risco cardiovascular foi e é objetivo de muitos estudos. Seu uso é amplo em razão da simplicidade, reprodutibilidade e característica não-invasiva.⁹

Diversos estudos já mostraram associação entre alterações no EIMC e eventos cardiovasculares futuros. No entanto, pouco ou nenhum valor prognóstico é verificado ao se adicionar a medida do EIMC a escores de risco tradicionais, como o Framingham.^{60, 61}

Esses resultados contraditórios foram acompanhados por diferentes achados em meta-análises e diretrizes. As Diretrizes Americana e Europeia recomendaram, em 2010 e 2013, a realização da medida do EIMC para estratificação cardiovascular. Em 2014, no entanto, nova Diretriz Americana recomendou que ela não fosse mais utilizada para a predição de risco.⁶²

Na população brasileira, o Estudo Longitudinal de Saúde de Adultos (ELSA-Brasil), investigou, de forma multicêntrica, 15.105 adultos, entre 35 e 74 anos, em seis cidades brasileiras. O propósito do ELSA-Brasil foi investigar incidência e fatores de risco para doenças crônicas, especialmente doenças cardiovasculares e diabetes.⁵

Cientes da importância de se investigar a medida EIMC e de sua relação com risco cardiovascular em nosso país, os autores do ELSA-Brasil incluíram em sua investigação a medida da EIMC. Os resultados dessa investigação são a melhor evidência disponível para estratificação do EIMC em nossa população.⁵

Foi a partir dos dados obtidos no ELSA-Brasil que foram confeccionados os nomogramas utilizados cotidianamente. Esses nomogramas descrevem, por percentis, medidas do EIMC realizadas em nossa população. São referência para os mais diversos laboratórios de ultrassonografia do país.⁵

Diretriz brasileira relacionada à ultrassonografia, publicada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, também reconhece a importância da ultrassonografia das artérias carótidas na avaliação do risco cardiovascular – seja na medida da EIMC, seja na detecção da presença de placas ateroscleróticas.⁶²

Recomenda-se, nessa Diretriz, a medida do EIMC em grupos com risco cardiovascular intermediário. Nesses pacientes, o EIMC pode ser utilizada como fator agravante para que eles sejam reclassificados como alto risco. Também tem função para pacientes com difícil classificação clínica, como aqueles com hipercolesterolemia familiar, portadores de Doenças Autoimunes ou em uso de imunossupressores e pacientes com história de doença cardiovascular precoce em parentes de primeiro grau.⁶²

Um estudo de base populacional realizado nos Estados Unidos, o MESA (“Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis”), investigou a associação do EIMC com base em imagens ultrassonográficas e a sua associação com fatores de risco cardiovasculares e eventos agudos, como o infarto.⁶³

O MESA concluiu, com seus 6606 participantes, que a medida do EIMC da artéria carótida comum mostra forte associação com a incidência de doença arterial coronariana. Além disso, o EIMC foi apontado como indicador de doença cardiovascular subclínica e variável preditora de eventos coronarianos agudos.¹⁰

Essa análise inicial do MESA, porém, não se verificou em análises prospectivas e outros estudos populacionais que o sucederam. Um estudo subsequente da coorte do estudo MESA analisou e comparou a capacidade preditora para DAC do EIMC obtido por meio de ultrassonografia e do escore de CAC, medido por meio de tomografia computadorizada cardíaca. Em comparação à tomografia, o EIMC apresentou pior performance preditora tanto para doença cardiovascular sintomática, quanto para eventos cerebrovasculares.⁶⁴

Um grande obstáculo à utilização do EIMC como indicador de risco é a influência do envelhecimento no seu aumento. Uma estratégia utilizada por Polak *et al.* para contornar essa dificuldade foi a adoção da medida do EIMC na artéria carótida interna combinada à medida da artéria carótida comum.⁶³

Com essa estratégia, aplicada na população estudada no MESA, houve refinamento do uso do EIMC como ferramenta preditora de eventos coronarianos. Mesmo assim, a generalização dessa medida não pode ser extrapolada para outras populações ou para indivíduos com menos de 45 anos (excluídos da participação no MESA).⁶³

Uma meta-análise conduzida por Liu *et al.* para avaliar o papel diagnóstico do EIMC na DAC analisou 22 estudos anteriores. Concluiu pela utilidade do EIMC na avaliação da DAC, com sensibilidade de 66% e especificidade de 79% para um ponto

de corte de 1mm. Os autores reconhecem heterogeneidade nas análises de sensibilidade e especificidade dos estudos incluídos, atribuída a diferenças de execução da medida do EIMC e de quadro clínico dos pacientes.⁶⁵

Aventa-se a possibilidade de maior dificuldade na padronização da medida do EIMC como uma das causas dos resultados controversos.⁶⁵ Também o fato de o EIMC representar, principalmente, hipertrofia hipertensiva musculatura lisa da camada média, mais do que a aterosclerose.⁶⁶ Aliam-se a esses fatores as alterações do EIMC causadas pelo envelhecimento. Disso resulta que diferentes coortes de pacientes resultam em achados ora significativos, ora irrelevantes entre EIMC e DAC.^{61, 62}

Verifica-se, portanto, que apesar da associação entre alterações no EIMC e doença cardiovascular, ainda há questionamentos sobre a sua utilidade. Não se pode concluir se seu uso como marcador da aterosclerose na prática clínica, isto é, como estratificador de risco, modifica condutas e reduz risco de eventos ateroscleróticos agudos para os pacientes.⁶⁰

6.3.2 Identificação de placas ateroscleróticas nas carótidas

A ocorrência de PACS se dá predominantemente em locais ou leitos arteriais de fluxo turbulento não-laminar, como no bulbo carotídeo e artéria carótida interna proximal – raramente na artéria carótida comum, exceto na doença aterosclerótica muito avançada.⁶⁶

O fato de a presença de placas ateroscleróticas ser um melhor marcador de aterosclerose do que o EIMC não é pura coincidência e reflete um fenômeno fisiopatológico complexo.⁶⁶

A maior desvantagem no valor do EIMC como marcador de aterosclerose consiste na ocorrência frequente de doença aterosclerótica avançada em porções da carótida interna, quando, na prática, valores de EIMC são normalmente obtidos na carótida comum. Ou seja, o EIMC pode não refletir a doença aterosclerótica quando ela se instala na artéria carótida interna.⁶⁶ Além disso, mesmo na ausência de aterosclerose, o espessamento das camadas íntima e média da artéria carótida comum pode ocorrer. O envelhecimento e a hipertensão, *per si*, podem causar o aumento da EIMC.¹¹

Vários estudos mostraram que a presença e a característica de placas são melhores do que o EIMC para predição de eventos cardiovasculares. No entanto, a

definição de placa carotídea varia amplamente em estudos observacionais ou clínicos. Disso resulta que, de acordo com o parâmetro utilizado para a distinção entre alteração no EIMC e formação de placa, um pode ser tomado pelo outro – e vice-versa.⁹

Corroborando sugestões de outros estudos, Bots *et al.* concluíram em sua análise de 367 pacientes seguidos por 48 meses que, entre as diversas medidas morfológicas e funcionais das artérias carótidas, somente o achado de placa aterosclerótica (e sua carga, isto é, número de placas) foi capaz de prever de forma consistente a morte cardiovascular e por todas as causas.¹⁵

Há estudos anteriores que investigaram a utilidade da ultrassonografia de carótidas em pacientes tidos como de baixo risco, de acordo com escore de Framingham. Naqvi *et al.* analisaram a correlação entre 103 pacientes submetidos à tomografia computadorizada cardíaca para avaliação do escore de cálcio coronário e à ultrassonografia de carótidas. Os autores encontraram relação fraca e não-linear entre o EIMC e o escore de CAC. No entanto, a correlação entre presença de placa aterosclerótica das carótidas e escore de CAC foi mais forte.³⁴

Mesmo pacientes com escore de cálcio igual a zero visto à tomografia computadorizada cardíaca podem apresentar placas ateroscleróticas nas carótidas. Isso sugere que a avaliação das carótidas é, provavelmente, um melhor preditor de aterosclerose subclínica. Numa população do estudo “Atherosclerosis Risk in Communities” (ARIC), 66% dos pacientes com escore de risco de Framingham baixo apresentaram aterosclerose subclínica pela medida do EIMC ou pela avaliação da presença de placas ateroscleróticas das carótidas.⁴⁷

Resultados de comparação direta entre capacidade preditora do EIMC e PACS corroboram a melhor performance da identificação de placas na doença arterial coronariana. Há maior acurácia, maior AUC, maior valor preditivo negativo para as PACS em relação ao EIMC para a predição de futuro infarto do miocárdio.¹¹

A identificação de placas, ao refletirem um estágio mais avançado da aterosclerose, terá maior especificidade na predição de doença coronariana. Os exames habitualmente realizados para doença carotídea, no entanto, minimizam a gravidade de estenoses carotídeas menores do que 50%.

De acordo com diretrizes mais recentes para o tratamento da doença carotídea, embora essas placas não-obstrutivas não requeiram tratamento clínico ou cirúrgico específico, um outro olhar é necessário. O achado de qualquer placa aterosclerótica

nas carótidas reflete, na maior parte dos indivíduos, risco de doença aterosclerótica difusa, inclusive a doença arterial coronariana.^{11, 15}

6.4 ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL

A coexistência entre DAC, Doença Cerebrovascular e DAP é bem conhecida. O Estudo “Reduction of Atherothrombosis for Continued Health” (REACH) identificou 70% de doença aterosclerótica em outros leitos arteriais, nos portadores de DAP. Além disso, há demonstração clara de que a DAP implica em alta mortalidade. Mesmo assim, a DAP continua a ser pouco diagnosticada e tratada.²¹

O ITB, que se alicerça na ultrassonografia, é um método simples e não-invasivo para o diagnóstico de DAP. Conhecido e descrito desde 1950, o ITB se provou ao longo das décadas seguintes um preditor confiável de doença cardiovascular e morte. É de simples execução, amplamente disponível e reprodutível. Diferentes estudos mostraram a associação entre a extensão de DAC e a detecção de DAP pelo ITB.^{19, 32}

O ITB, quando alterado, reflete extensão da aterosclerose coronariana e não-coronariana, refletindo a aterosclerose generalizada. Há abundante comprovação de sua utilidade na avaliação de risco cardiovascular para pacientes com DAC.^{47, 48}

Além da relação entre DAP (documentada pelo ITB) e DAC, há ainda correlação entre um ITB menor que 0,9 e maior gravidade da DAC. Essa gravidade da DAC traduz-se em maior número de artérias coronárias envolvidas pela aterosclerose. Também há associação entre um ITB elevado (maior que 1,4), doença cardiovascular e morte.²⁰

Diretrizes para Prevenção Primária de Doença Cardiovascular incluem um ITB menor que 0,9 como um fator de risco em adultos com estratificação intermediária e limítrofe.⁵² Especialmente para pacientes diabéticos, um ITB menor que 0,9 é um fator que aumenta o risco específico para morte cardiovascular, de forma independente de outros fatores.^{36, 37}

Dados recentes sugerem benefício de terapia com estatinas para pacientes assintomáticos e sem doença cardiovascular clinicamente manifesta, mas com um ITB menor que 0,9. Nessa população, há maior incidência de eventos cardiovasculares e a terapia com a estatina comprovadamente reduziu mortalidade. Isso reflete uma incidência de alteração do ITB em uma população assintomática de baixo risco.⁵⁶

A natureza praticamente livre de riscos e de muito baixo custo do ITB, além de sua execução relativamente rápida, são algumas das suas vantagens. Entre suas

limitações, listamos os pacientes com artérias muito calcificadas e incompressíveis. Nesses pacientes, a execução do ITB se torna difícil ou mesmo impossível. Ainda, como o ITB flagra apenas lesões hemodinamicamente significativas, a aterosclerose subclínica não é identificada.^{17, 19}

Em estudos coortes estadunidenses e europeus, um ITB alterado também se relacionou a mortalidade aumentada (total e cardiovascular), infarto do miocárdio e AVC. Esses riscos relativos aumentados se confirmaram mesmo após ajuste para doença cardiovascular de base e seus fatores de risco. Isso sugere que o ITB pode ter um papel independente na predição de eventos cardiovasculares.³²

O Escore de Risco de Framingham é uma ferramenta de avaliação de risco e recomendada como primeiro passo na avaliação de risco coronariano. Ele utiliza idade, gênero, valores séricos de colesterol, tabagismo e pressão arterial sistólica e diastólica. Com esses dados, prediz a chance de um indivíduo ter evento cardiovascular em 10 anos.⁶⁷

Quando adicionado ao Escore de Risco de Framingham, um ITB menor que 0,9 chega a dobrar o risco de mortalidade total, morte cardiovascular e eventos coronarianos maiores em todas as categorias. Há ainda uma mudança de categoria em até 20% dos participantes do sexo masculino. Isso pode ser suficiente para alicerçar o início de tratamento, como a terapia hipolipemiante. Já nas mulheres, o efeito principal ao se incluir o ITB numa categorização de risco é a mudança do baixo risco para alto risco em até 33% das mulheres.⁶⁸

Uma das limitações do Escore de Framingham é que ele tende a superestimar o risco em populações de baixo risco e subestimá-lo em populações de alto risco. Especial atenção tem sido dada para a utilização de indicadores de aterosclerose assintomática na composição dos escores de risco, como a avaliação do cálcio coronariano, a avaliação das carótidas e o ITB.⁴²

Apesar de a diferença da progressão entre placas da femoral e carótidas e de sua prevalência não ser totalmente esclarecida, estudos anteriores já sugeriram a aplicação da ultrassonografia de carótidas e femorais na detecção de aterosclerose precoce e subclínica. Tais métodos ofereceriam, também, a possibilidade de selecionar indivíduos com alto risco entre a população geral e aplicar ações preventivas.^{68, 69}

6.5 COMPARAÇÃO ENTRE ITB, EIMC E PACS

A avaliação ultrassonográfica da placa carotídea, quando comparada à EIMC, apresenta maior acurácia diagnóstica para a predição de futuro infarto do miocárdio e para a detecção de Doença Arterial Coronariana. A ultrassonografia de carótidas é simples, não-invasiva e pode ser muito útil na população geral, dado seu alto valor preditivo negativo para infarto agudo do miocárdio em 10 anos.¹¹

O EIMC, por sua vez, é mais desafiador como ferramenta de rastreio, pois seus valores normais são definidos com base em idade, sexo e etnia. Além de se relacionar intimamente à idade, pode ocorrer mesmo na ausência de aterosclerose. Mesmo nessa situação, o EIMC alterado representa um indicador para risco cardiovascular. Já a placa aterosclerótica é um fenótipo que distingue e representa a aterosclerose, não somente um estágio posterior da EIMC – e prediz doença cardiovascular melhor do que esta última.¹¹

Muito do valor atribuído à capacidade preditora do EIMC pode, na verdade, corresponder à incorporação da placa na sua medida. Vários estudos utilizam o EIMC máxima, não o EIMC médio (utilizado em nossa investigação). O EIMC máximo reflete estágios mais avançados de espessamento focal em direção à formação de placa. Já o EIMC médio, por ser balanceado ao longo de toda a distância medida ao longo da carótida, é menos suscetível a variações extremas.^{11, 15}

Há ainda diferenças bem reconhecidas na distribuição da aterosclerose relativa ao EIMC e à placa, que comumente se relacionam a diferentes situações hemodinâmicas nas artérias carótidas. O EIMC se altera mais na artéria carótida comum distal, onde o estresse de cisalhamento da parede é maior. Isso reflete uma resposta das células da camada média à hipertensão. Em contraste, as placas carotídeas estão quase sempre localizadas no bulbo carotídeo e na artéria carótida interna – áreas de fluxo turbulento não-laminar – e raramente na artéria carótida comum.¹¹

Dadas as diferenças fisiopatológicas na EIMC e placas carotídeas, sugere-se que a avaliação do EIMC seja sempre complementada por uma varredura completa das artérias carótidas extracranianas. Essa investigação aumentaria a performance diagnóstica da ultrassonografia de carótidas.^{11, 68, 69}

O ITB tem sido correlacionado com morbidade e mortalidade cardiovascular e é um indicador global de doença cardiovascular subclínica, incluindo a coronariana.

Uma medida de ITB menor que 0,9 foi associada a um aumento do risco de morte cardiovascular, mesmo após ajustes por idade, sexo e fatores de risco cardiovasculares tradicionais.⁴⁸

Diretrizes recomendam a medida do ITB para ajudar a guiar tratamento e decisão clínica.⁴⁸ Adicionalmente, vários ensaios multicêntricos, como o Estudo “Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies” (COMPASS), utilizaram o ITB para guiar o início de terapias e avaliar eficácia farmacológica na prevenção de eventos cardiovasculares.⁵⁹

O uso do ITB em conjunto com fatores de risco cardiovasculares tem mostrado valor incremental na predição de risco. Portanto, além do seu uso no rastreamento da DAP, o ITB também já foi incorporado aos algoritmos de manejo cardiovascular.²⁰

Apesar de uma medida baixa de ITB se associar a um pior prognóstico, um ITB normal nem sempre exclui DAP. Um ITB só se tornará anormal (menor que 0,9), se houver extensa doença arterial aterosclerótica oclusiva, manifesta pela diferença de pressão entre as artérias braquiais e tibiais posteriores e dorsais dos pés.^{19, 22}

Valores normais de ITB podem ocorrer mesmo na presença de aterosclerose periférica. Basta que ela não tenha avançado ao ponto de se tornar hemodinamicamente significativa, isto é, causar diferença de pressão arterial. Em estudos anteriores, o ITB demonstrou alta especificidade (91%), mas baixa sensibilidade (25%) para detecção de DAC. Disso resulta que a maioria dos pacientes com estenose coronariana apresentará um ITB normal.⁶⁹

7 LIMITAÇÕES E FORÇAS DO ESTUDO

Nosso estudo possui algumas limitações relacionadas à avaliação do cateterismo coronariano, à amostra obtida e à realização dos exames.

Primeiramente, trata-se de um estudo transversal, o que limita a interpretação temporal quanto à ocorrência de eventos coronarianos agudos e futuros, como o Infarto Agudo do Miocárdio. Somente um acompanhamento linear permitiria distinguir, entre aqueles com DAC comprovada pelo cateterismo coronariano, quais evoluiriam com eventos agudos e/ou doença mais instável e de pior progressão.

A identificação de doença coronariana nos cateterismos foi dicotomizada entre positiva e negativa. Sabe-se que a DAC apresenta graus diferentes de acometimento, com envolvimento de uma ou mais artérias, e mesmo de artérias com maior ou menor relevância clínica, como um tronco coronariano esquerdo ou uma artéria circunflexa hipoplásica.

A análise dos cateterismos foi feita pelos respectivos hemodinamicistas que os realizaram. Apesar de ser prática corrente e com boa concordância interobservador, a medida das estenoses pelo Método Visual Simples apresenta variações e não carrega o rigor científico de uma análise milimétrica e computadorizada de cada estenose. Essa análise não nos seria possível sem consultar diretamente todo hemodinamicista envolvido indiretamente na pesquisa e solicitar seu auxílio e revisão das medidas, artéria por artéria. Com isso, no entanto, arriscaríamos enviesar os laudos e a seleção dos cateterismos estudados, de acordo com a maior disponibilidade de cada hemodinamicista em realizar essa dupla análise.

A amostra estudada foi obtida a partir de sujeitos encaminhados para a realização de cateterismo coronariano. Estima-se que esses pacientes possuam mais fatores de risco e maior probabilidade pré-teste do que a população geral. A extrapolação dos resultados para outras populações pode ser imprecisa e, por essa razão, deverá ser validada em estudos futuros. Mais ainda, por razão de limitação de recursos e prazo para realização da pesquisa, optamos por amostra de conveniência, o que pode limitar seu poder estatístico.

Todas as variáveis experimentais, ou seja, ITB, PACS, EIMC foram medidas unicamente por um profissional. Um pesquisador foi responsável pelo ITB e outro, pela Ultrassonografia de Carótidas e realização de PACS e EIMC. Eventuais vieses ou desvios do rigor técnico da realização dos testes, obviamente, podem ter ocorrido.

Em razão de limitação da equipe de pesquisa, não foi possível criar um cenário em que 2 pesquisadores independentes fariam cada um dos exames, com a comparação entre eles dos resultados.

Em relação aos pontos fortes do estudo, apontamos a comparação direta com o exame padrão-ouro para diagnóstico de DAC. Nossa correlação entre ITB, ultrassonografia de carótidas e Aterosclerose coronariana não foi presumida, mas diretamente visualizada e confirmada por meio do cateterismo coronariano. Tal situação não é reproduzida na maior parte das pesquisas que investigaram marcadores indiretos de DAC. Muitos desses estudos supõem a DAC por meio do escore de cálcio arterial coronariano – que não reflete exatamente uma alteração patológica das coronárias.

8 CONCLUSÃO

Os dados apresentados nessa pesquisa evidenciam a associação entre placas carotídeas e doença arterial coronariana por meio de modelos de regressão logística múltipla. A identificação ultrassonográfica de placas carotídeas, especialmente quando visualizadas em ambos os lados do pescoço, apresenta alta capacidade preditiva de estenose em pelo menos uma artéria coronariana, visualizada pelo cateterismo coronariano.

A avaliação ultrassonográfica de placas carotídeas tem potencial para compor estratégias ou escores que identificam pacientes sob mais alto risco de possuírem doença arterial coronariana. Esse potencial apresenta, em nossa amostra, acurácia superior a fatores de risco clínicos e demográficos tradicionalmente empregados.

REFERÊNCIAS

1. Follow-up to the political declaration of the third high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. (2022). Access: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA75/A75_10Add5-en.pdf
2. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.
3. Faludi, A. A., Izar, M. C. O., Saraiva, J. F. K., Chacra, A. P. M., Bianco, H. T., Afiune, A., Neto, Bertolami, A., Pereira, A. C., Lottenberg, A. M., Sposito, A. C., Chagas, A. C. P., Casella, A., Filho, Simão, A. F., Alencar, A. C., Filho, Caramelli, B., Magalhães, C. C., Negrão, C. E., Ferreira, C. E. D. S., Scherr, C., Feio, C. M. A., ... Salgado, W., Filho (2017). Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 109(2 Supl 1), 1–76. <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>
4. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHS Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1263-1274. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.056
5. Al Rifai, M., Martin, S. S., McEvoy, J. W., Nasir, K., Blankstein, R., Yeboah, J., Miedema, M., Shea, S. J., Polak, J. F., Ouyang, P., Blumenthal, R. S., Bittencourt, M., Bensenor, I., Santos, R. D., Duncan, B. B., Santos, I. S., Lotufo, P. A., & Blaha, M. J. (2018). The prevalence and correlates of subclinical atherosclerosis among adults with low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis*, 274, 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.021>
6. Ahmadi, A., Argulian, E., Leipsic, J., Newby, D. E., & Narula, J. (2019). From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events:

- JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(12), 1608–1617. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.012>
7. Carmo, P. B. D., Magliano, C. A. D. S., Rey, H. C. V., Camargo, G. C., Trocado, L. F. L., & Gottlieb, I. (2022). Cost-Effectiveness Analysis of CCTA in SUS, as Compared to Other Non-Invasive Imaging Modalities in Suspected Obstructive CAD. Análise da Custo-Efetividade da Angiotomografia Coronariana no SUS, em Comparação com Outros Métodos Não Invasivos na Suspeita de DAC Estável. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 118(3), 578–585. <https://doi.org/10.36660/abc.20201050>
 8. Poppi N. T. (2022). It is Time for Coronary Computed Tomography Angiography to be Incorporated into the SUS. Está na Hora da Angiotomografia de Coronárias ser Incorporada ao SUS. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 118(3), 586–587. <https://doi.org/10.36660/abc.20220033>
 9. Nezu, T., Hosomi, N., Aoki, S., & Matsumoto, M. (2016). Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 23(1), 18–31. <https://doi.org/10.5551/jat.31989>
 10. Polak, J. F., & O'Leary, D. H. (2016). Carotid Intima-Media Thickness as Surrogate for and Predictor of CVD. *Global heart*, 11(3), 295–312.e3. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2016.08.006>
 11. Inaba, Y., Chen, J. A., & Bergmann, S. R. (2012). Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 220(1), 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044>
 12. Fan, J., & Watanabe, T. (2022). Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathology international*, 72(3), 151–160. <https://doi.org/10.1111/pin.13202>
 13. Wardlaw, J. M., Chappell, F. M., Best, J. J., Wartolowska, K., Berry, E., & NHS Research and Development Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group (2006). Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 367(9521), 1503–1512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68650-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68650-9)
 14. Bryniarski, K. L., Tokarek, T., Bryk, T., Rutka, J., Gawlik, I., Żabówka, A., Dębski, G., Bobrowska, B., Żmudka, K., Dziewierz, A., Siudak, Z., & Dudek, D.

- (2018). Intima-media thickness and ankle-brachial index are correlated with the extent of coronary artery disease measured by the SYNTAX score. *Postepy w kardiologii interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*, 14(1), 52–58. <https://doi.org/10.5114/aic.2018.74355>
15. Störk, S., van den Beld, A. W., von Schacky, C., Angermann, C. E., Lamberts, S. W., Grobbee, D. E., & Bots, M. L. (2004). Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation*, 110(3), 344–348. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000134966.10793.C9>
16. Conceicao, L. (2022, May 4). *Esclarecimento aos associados: Falta de meios de contraste radiológicos no país*. CBR. <https://cbr.org.br/esclarecimento-aos-associados-falta-de-meios-de-contraste-radiologicos-no-pais/>
17. Giugliano, G., Sannino, A., Brevetti, L., Perrino, C., Schiattarella, G. G., Franzone, A., Serino, F., Ferrone, M., Scudiero, F., Carbone, A., De Paulis, M., Izzo, R., Amato, B., Trimarco, B., & Esposito, G. (2012). Ankle/brachial index to everyone. *BMC surgery*, 12 Suppl 1(Suppl 1), S18. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-12-S1-S18>
18. Carmo, W. B., Pinheiro, H. S., & Bastos, M. G. (2007). Doença Arterial Obstrutiva de Membros Inferiores em Pacientes com Doença Renal Crônica Pré-Dialítica. *Braz. J. Nephrol.*, 29(3), 134. https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/08/jbn_v29n3a4.pdf
19. Makdisse, M., Pereira, A.daC., Brasil, D.deP., Borges, J. L., Machado-Coelho, G. L., Krieger, J. E., Nascimento Neto, R. M., Chagas, A. C., & Hearts of Brazil Study and Peripheral Arterial Disease Committee of the Brazilian Society of Cardiology/Funcor (2008). Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 91(6), 370–382. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2008001800008>
20. Papa, E. D., Helber, I., Ehrlichmann, M. R., Alves, C. M., Makdisse, M., Matos, L. N., Borges, J. L., Lopes, R. D., Stefanini, E., & Carvalho, A. C. (2013). Ankle-brachial index as a predictor of coronary disease events in elderly patients submitted to coronary angiography. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 68(12), 1481–1487. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(12\)02](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(12)02)

21. Eagle, K. A., Hirsch, A. T., Califf, R. M., Alberts, M. J., Steg, P. G., Cannon, C. P., Brennan, D. M., Bhatt, D. L., & REACH Registry Investigators (2009). Cardiovascular ischemic event rates in outpatients with symptomatic atherothrombosis or risk factors in the united states: insights from the REACH Registry. *Critical pathways in cardiology*, 8(2), 91–97. <https://doi.org/10.1097/HPC.0b013e3181a84613>
22. Jeevanantham, V., Chehab, B., Austria, E., Shrivastava, R., Wiley, M., Tadros, P., Dawn, B., Vacek, J. L., & Gupta, K. (2014). Comparison of accuracy of two different methods to determine ankle-brachial index to predict peripheral arterial disease severity confirmed by angiography. *The American journal of cardiology*, 114(7), 1105–1110. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.023>.
23. Guimaraes, J. A., Victor, E. G., de Britto Leite, M. R., Gomes, J. M., Victor Filho, E., & Reyes Liveras, J. (2000). Reliability of the interpretation of coronary angiography by the simple visual method. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 74(4), 300–308. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2000000400001>
24. Shah, R., Yow, E., Jones, W. S., Kohl, L. P., 3rd, Kosinski, A. S., Hoffmann, U., Lee, K. L., Fordyce, C. B., Mark, D. B., Lowe, A., Douglas, P. S., & Patel, M. R. (2017). Comparison of visual assessment of coronary stenosis with independent quantitative coronary angiography: Findings from the Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) trial. *American heart journal*, 184, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.10.014>
25. Zorlak, A., Zorlak, A., Thomassen, A., Gerke, O., Munkholm, H., Mickley, H., & Diederichsen, A. C. (2015). Patients With Suspected Coronary Artery Disease Referred for Examinations in the Era of Coronary Computed Tomography Angiography. *The American journal of cardiology*, 116(3), 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.04.049>
26. A Blum, Gender differences in vascular aging and in coronary artery disease pathophysiology, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 116, Issue 9, September 2023, Pages 745–749, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcad027>
27. Bauersachs, R., Zeymer, U., Brière, J. B., Marre, C., Bowrin, K., & Huelsebeck, M. (2019). Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral

- Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovascular therapeutics*, 2019, 8295054. <https://doi.org/10.1155/2019/8295054>
28. Salehi, N., Janjani, P., Tadbiri, H., Rozbahani, M., & Jalilian, M. (2021). Effect of cigarette smoking on coronary arteries and pattern and severity of coronary artery disease: a review. *The Journal of international medical research*, 49(12), 3000605211059893. <https://doi.org/10.1177/03000605211059893>
29. Lee, S. W., Hai, J. J., Kong, S. L., Lam, Y. M., Lam, S., Chan, P. H., Chan, K. W., Wong, K. L., Tam, C. C., & Chan, R. H. (2011). Side differences of carotid intima-media thickness in predicting cardiovascular events among patients with coronary artery disease. *Angiology*, 62(3), 231–236. <https://doi.org/10.1177/0003319710379109>
30. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes, F. G., Murray, G. D., Butcher, I., Heald, C. L., Lee, R. J., Chambless, L. E., Folsom, A. R., Hirsch, A. T., Dramaix, M., deBacker, G., Wautrecht, J. C., Kornitzer, M., Newman, A. B., Cushman, M., Sutton-Tyrrell, K., Fowkes, F. G., Lee, A. J., Price, J. F., d'Agostino, R. B., ... McDermott, M. M. (2008). Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*, 300(2), 197–208. <https://doi.org/10.1001/jama.300.2.197>
31. Akoglu H. (2018). User's guide to correlation coefficients. *Turkish journal of emergency medicine*, 18(3), 91–93. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.08.001>
32. Naqvi, T. Z., Mendoza, F., Rafii, F., Gransar, H., Guerra, M., Lepor, N., Berman, D. S., & Shah, P. K. (2010). High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 23(8), 809–815. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.005>
33. Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., Fowkes, F. G., & TASC II Working Group (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*, 45 Suppl S, S5–S67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>

34. Burnham, K. P., & Anderson, D. R. (2004). Multimodel Inference: Understanding AIC and BIC in Model Selection. *Sociological Methods & Research*, 33(2), 261-304. <https://doi.org/10.1177/0049124104268644>
35. Hajian-Tilaki K. (2013). Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian journal of internal medicine*, 4(2), 627–635.
36. van Stralen, K. J., Stel, V. S., Reitsma, J. B., Dekker, F. W., Zoccali, C., & Jager, K. J. (2009). Diagnostic methods I: sensitivity, specificity, and other measures of accuracy. *Kidney international*, 75(12), 1257–1263. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.92>
37. Fernández-Friera, L., Peñalvo, J. L., Fernández-Ortiz, A., Ibañez, B., López-Melgar, B., Laclaustra, M., Oliva, B., Moco-roa, A., Mendiguren, J., Martínez de Vega, V., García, L., Molina, J., Sánchez-González, J., Guzmán, G., Alonso-Farto, J. C., Guallar, E., Civeira, F., Sillesen, H., Pocock, S., Ordovás, J. M., ... Fuster, V. (2015). Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*, 131(24), 2104–2113. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310>
38. Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., Himmelfarb, C. D., Khera, A., Lloyd-Jones, D., McEvoy, J. W., Michos, E. D., Miedema, M. D., Muñoz, D., Smith, S. C., Jr, Virani, S. S., Williams, K. A., Sr, Yeboah, J., & Ziaeian, B. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 140(11), e563–e595. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000677>
39. Garcia M. J. (2007). Non-invasive tests in coronary artery disease: are we facing a fork in the road?. *Heart (British Cardiac Society)*, 93(4), 413–414. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.108811>
40. Ministério da Saúde. (2006). *Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais*. Caderno de Atenção Básica. Ministério da Saúde. http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad14.pdf
41. West, R., Ellis, G., Brooks, N., & Joint Audit Committee of the British Cardiac Society and Royal College of Physicians of London (2006). Complications of

- diagnostic cardiac catheterisation: results from a confidential inquiry into cardiac catheter complications. *Heart (British Cardiac Society)*, 92(6), 810–814. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.073890>
42. Brindle, P., Beswick, A., Fahey, T., & Ebrahim, S. (2006). Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart (British Cardiac Society)*, 92(12), 1752–1759. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.087932>
43. Cheng, X. S., VanWagner, L. B., Costa, S. P., Axelrod, D. A., Bangalore, S., Norman, S. P., Herzog, C. A., Lentine, K. L., & American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention (2022). Emerging Evidence on Coronary Heart Disease Screening in Kidney and Liver Transplantation Candidates: A Scientific Statement From the American Heart Association: Endorsed by the American Society of Transplantation. *Circulation*, 146(21), e299–e324. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001104>
44. Gershlick, A. H., de Belder, M., Chambers, J., Hackett, D., Keal, R., Kelion, A., Neubauer, S., Pennell, D. J., Rothman, M., Signy, M., & Wilde, P. (2007). Role of non-invasive imaging in the management of coronary artery disease: an assessment of likely change over the next 10 years. A report from the British Cardiovascular Society Working Group. *Heart (British Cardiac Society)*, 93(4), 423–431. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.108779>
45. Pontone, G., Guaricci, A. I., Palmer, S. C., Andreini, D., Verdecchia, M., Fusini, L., Lorenzoni, V., Guglielmo, M., Muscogiuri, G., Baggiano, A., Rabbat, M. G., Cademartiri, F., & Strippoli, G. F. (2020). Diagnostic performance of non-invasive imaging for stable coronary artery disease: A meta-analysis. *International journal of cardiology*, 300, 276–281. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.10.046>
46. Criqui, M. H., Matsushita, K., Aboyans, V., Hess, C. N., Hicks, C. W., Kwan, T. W., McDermott, M. M., Misra, S., Ujueta, F., & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council (2021). Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps,

- and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *144*(9), e171–e191.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001005>.
47. Zheng, Z. J., Sharrett, A. R., Chambless, L. E., Rosamond, W. D., Nieto, F. J., Sheps, D. S., Dobs, A., Evans, G. W., & Heiss, G. (1997). Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*, *131*(1), 115–125.
[https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(97\)06089-9](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(97)06089-9)
48. Gerhard-Herman, M. D., Gornik, H. L., Barrett, C., Barshes, N. R., Corriere, M. A., Drachman, D. E., Fleisher, L. A., Fowkes, F. G., Hamburg, N. M., Kinlay, S., Lookstein, R., Misra, S., Mureebe, L., Olin, J. W., Patel, R. A., Regensteiner, J. G., Schanzer, A., Shishebor, M. H., Stewart, K. J., Treat-Jacobson, D., ... Walsh, M. E. (2017). 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *135*(12), e726–e779.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000471>
49. Suzuki, M., Okawa, M., Okuno, Y., Yang, T., Takenobu, Y., Shiomi, H., Katano, T., Suzuki, K., Takayama, N., Yamamoto, Y., Yamada, K., Yoshida, K., & Miyamoto, S. (2022). Prevalence of carotid artery stenosis with coronary artery disease in Japanese patients: A single-center study. *Journal of the neurological sciences*, *443*, 120492. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120492>
50. Arasu, R., Arasu, A., & Muller, J. (2021). Carotid artery stenosis: An approach to its diagnosis and management. *Australian journal of general practice*, *50*(11), 821–825. <https://doi.org/10.31128/AJGP-10-20-5664>
51. Goessens, B. M., Visseren, F. L., Algra, A., Banga, J. D., van der Graaf, Y., & SMART Study Group (2006). Screening for asymptomatic cardiovascular disease with noninvasive imaging in patients at high-risk and low-risk according to the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention: the SMART study. *Journal of vascular surgery*, *43*(3), 525–532.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.11.050>
52. Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Böck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J. M., Capodanno, D., Cosyns, B.,

- Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., Jankowska, E. A., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*, 42(34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
53. Lahoti, H. S., & Jogdand, S. D. (2022). Bioimaging: Evolution, Significance, and Deficit. *Cureus*, 14(9), e28923. <https://doi.org/10.7759/cureus.28923>
54. Mortensen, M. B., Fuster, V., Muntendam, P., Mehran, R., Baber, U., Sartori, S., & Falk, E. (2016). A Simple Disease-Guided Approach to Personalize ACC/AHA-Recommended Statin Allocation in Elderly People: The Biolmage Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(9), 881–891. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.084>
55. Näslund, U., Ng, N., Lundgren, A., Fhärm, E., Grönlund, C., Johansson, H., Lindahl, B., Lindahl, B., Lindvall, K., Nilsson, S. K., Nordin, M., Nordin, S., Nyman, E., Rocklöv, J., Vanoli, D., Weinehall, L., Wennberg, P., Wester, P., Norberg, M., & VIPVIZA trial group (2019). Visualization of asymptomatic atherosclerotic disease for optimum cardiovascular prevention (VIPVIZA): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 393(10167), 133–142. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32818-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32818-6)
56. Soni, M., Ambrosino, M., & Jacoby, D. S. (2021). The Use of Subclinical Atherosclerosis Imaging to Guide Preventive Cardiology Management. *Current cardiology reports*, 23(6), 61. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01490-7>
57. Khera, R., Pandey, A., Ayers, C. R., Carnethon, M. R., Greenland, P., Ndumele, C. E., Nambi, V., Seliger, S. L., Chaves, P. H. M., Safford, M. M., Cushman, M., Xanthakis, V., Vasan, R. S., Mentz, R. J., Correa, A., Lloyd-Jones, D. M., Berry, J. D., de Lemos, J. A., & Neeland, I. J. (2020). Performance of the Pooled Cohort Equations to Estimate Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk by Body Mass Index. *JAMA network open*, 3(10), e2023242. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.23242>
58. Pignoli, P., Tremoli, E., Poli, A., Oreste, P., & Paoletti, R. (1986). Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 74(6), 1399–1406. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.6.1399>

59. Anand, S. S., Bosch, J., Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Diaz, R., Widimsky, P., Aboyans, V., Alings, M., Kakkar, A. K., Keltai, K., Maggioni, A. P., Lewis, B. S., Störk, S., Zhu, J., Lopez-Jaramillo, P., O'Donnell, M., Commerford, P. J., Vinereanu, D., Pogosova, N., Ryden, L., ... COMPASS Investigators (2018). Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, *391*(10117), 219–229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1)
60. Murray, C. S. G., Nahar, T., Kalashyan, H., Becher, H., & Nanda, N. C. (2018). Ultrasound assessment of carotid arteries: Current concepts, methodologies, diagnostic criteria, and technological advancements. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, *35*(12), 2079–2091. <https://doi.org/10.1111/echo.14197>
61. Øygarden H. (2017). Carotid Intima-Media Thickness and Prediction of Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association*, *6*(1), e005313. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005313>
62. Yeboah, J., McClelland, R. L., Polonsky, T. S., Burke, G. L., Sibley, C. T., O'Leary, D., Carr, J. J., Goff, D. C., Greenland, P., & Herrington, D. M. (2012). Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*, *308*(8), 788–795. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.9624>
63. Albricker, A. C. L., Freire, C. M. V., Santos, S. N. D., Alcantara, M. L., Cantisano, A. L., Porto, C. L. L., Amaral, S. I. D., Veloso, O. C. G., Morais Filho, D., Teodoro, J. A. R., Petisco, A. C. G. P., Saleh, M. H., Barros, M. V. L., Barros, F. S., Engelhorn, A. L. D. V., Engelhorn, C. A., Nardino, É. P., Silva, M. A. M., Biagioni, L. C., Souza, A. J., ... Naves, B. L. (2023). Recommendation Update for Vascular Ultrasound Evaluation of Carotid and Vertebral Artery Disease: DIC, CBR and SABCV - 2023. Atualização da Recomendação para Avaliação da Doença das Artérias Carótidas e Vertebrais pela Ultrassonografia Vascular: DIC, CBR, SBACV – 2023. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, *120*(10), e20230695. <https://doi.org/10.36660/abc.20230695>
64. Polak, J. F., Szklo, M., & O'Leary, D. H. (2015). Associations of Coronary Heart Disease with Common Carotid Artery Near and Far Wall Intima-Media Thickness: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American*

- Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 28(9), 1114–1121.
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.04.001>
65. Folsom, A. R., Kronmal, R. A., Detrano, R. C., O'Leary, D. H., Bild, D. E., Bluemke, D. A., Budoff, M. J., Liu, K., Shea, S., Szklo, M., Tracy, R. P., Watson, K. E., & Burke, G. L. (2008). Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Archives of internal medicine*, 168(12), 1333–1339.
<https://doi.org/10.1001/archinte.168.12.1333>
66. Liu, D., Du, C., Shao, W., & Ma, G. (2020). Diagnostic Role of Carotid Intima-Media Thickness for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *BioMed research international*, 2020, 9879463. <https://doi.org/10.1155/2020/9879463>
67. Patrick J. Devine, Allen J. Taylor, CHAPTER 16 - Noninvasive Assessments of Atherosclerosis for Risk Stratification, Editor: Christie M. Ballantyne, Clinical Lipidology, W.B. Saunders, 2009, 184-198, ISBN 9781416054696.
<https://doi.org/10.1016/B978-141605469-6.50020-2>.
68. Finn, A. V., Kolodgie, F. D., & Virmani, R. (2010). Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 30(2), 177–181.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.173609>
69. Belcaro, G., Nicolaidis, A. N., Ramaswami, G., Cesarone, M. R., De Sanctis, M., Incandela, L., Ferrari, P., Geroulakos, G., Barsotti, A., Griffin, M., Dhanjil, S., Sabetai, M., Bucci, M., & Martines, G. (2001). Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis*, 156(2), 379–387. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(00\)00665-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(00)00665-1)
70. Colledanchise, K. N., Mantella, L. E., Héту, M. F., Liblik, K., Abunassar, J. G., & Johri, A. M. (2021). Femoral plaque burden by ultrasound is a better indicator of significant coronary artery disease over ankle brachial index. *The international journal of cardiovascular imaging*, 37(10), 2965–2973.
<https://doi.org/10.1007/s10554-021-02334-9>