Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO: ONDE E QUANDO FAZ A DIFERENÇA NA PRÁTICA CLÍNICA

CORONARY CALCIUM SCORE: WHERE AND WHEN DOES IT MAKE A DIFFERENCE IN CLINICAL PRACTICE

Juliano Lara Fernandes[1], Marcio Sommer Bittencourt[2, 3]

1. Jose Michel Kalaf Research Institute, Radiologia Clinica de Campinas, Campinas, São Paulo, SP, Brazil.
2. Center for Clinical and Epidemiological Research, University Hospital and São Paulo State Cancer Institute, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.
3. Preventive Medicine Center, Hospital Israelita Albert Einstein and School of Medicine, Faculdade Israelita de Ciência da Saúde Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil.

Correspondência:
Av. Jose de Souza Campos 840, Campinas, SP, Brasil. 13092-123.
jlaraf@terra.com.br

RESUMO

O escore de cálcio coronariano (CAC) é obtido por meio de tomografia de tórax sem contraste, acoplada a eletrocardiograma com baixa dose de radiação e baixo custo. Atualmente, acessível na grande maioria de tomógrafos de múltiplos detectores, o exame tem como objetivo a identificação da carga de aterosclerose associada à presença de cálcio na topografia das artérias coronárias. Seu valor diagnóstico e prognóstico para doença arterial coronária subclínica foi demonstrado em diversos estudos pregressos envolvendo dezenas de milhares de pacientes com seguimento prolongado, de até 15 anos. O escore de cálcio mostrou-se superior aos escores clínicos tradicionais na predição de eventos cardiovasculares em indivíduos assintomáticos, sobretudo naqueles com risco intermediário pré-teste, em que pode haver dúvida sobre a melhor abordagem de tratamento. O achado de um escore de cálcio zero está associado a um risco cardiovascular significativamente baixo, enquanto um escore elevado re-estratifica o indivíduo para uma classe de risco superior. Grande parte das diretrizes clínicas indica o exame exatamente neste paciente ou nos indivíduos com risco inicial mais baixo, mas com antecedente familiar fortemente positivo. Embora não haja trabalhos randomizados com desfechos clínicos primários guiados pelo CAC, ao menos três estudos prospectivos demonstraram benefícios com seu uso, além dos inúmeros trabalhos observacionais e estudos de coorte que demonstraram excelente valor prognóstico. Recentemente, recomendações de como guiar a terapia de prevenção primária de acordo com o resultado do escore de cálcio foram publicadas com base em opiniões de especialistas, e uma proposta de estudo randomizado vem sendo discutida de forma intensa. Finalmente, o escore de cálcio também passou a ser visto como possível indicação para complementar outros exames, como tomografia de tórax, avaliação pulmonar ou em associação com exames funcionais, além de aumento de adesão à terapia.

Descritores: Escore de cálcio coronário; Aterosclerose, Doença da artérial coronariana; Dislipidemias.

ABSTRACT

The coronary artery calcium score (CAC) is obtained through a computed tomography (CT) of the chest without the need for contrast, coupled with low radiation dose electrocardiogram and low cost. The exam is currently available in most multidetector tomographs, and its objective is to identify coronary atherosclerotic burden associated with the presence of calcium in the topography of the coronary arteries. Its diagnostic and prognostic value for subclinical coronary arterial disease has been demonstrated in many studies involving tens of thousands of patients, with long follow-up times of more than 15 years. The calcium score has been shown to be superior to most traditional clinical scores for predicting cardiovascular events in asymptomatic individuals, particularly those with moderate pre-test risk, where there might be more uncertainty in selecting the best treatment approach. A finding of a calcium score of zero is associated with a very low cardiovascular risk, while a high score re-stratifies an individual to a higher risk class. Most of the clinical guidelines recommend the exam in these patients, or in individuals with an initial low risk category but a strong positive familiar history for cardiovascular disease. Although there are currently no randomized controlled trials with outcomes guided by the use of CAC, at least three prospective studies have demonstrated the benefits of its use, and numerous observational works and cohort studies have demonstrated its excellent prognostic value. Recently, recommendations on

http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/2017270288-95

how to guide primary preventive therapy based on the results of the calcium score have been published based on specialist opinions, and a randomized controlled trial is now in advanced discussions. Finally, the calcium score is now seen as a possible indication to complement other exams, such as chest CT, pulmonary evaluation, or in association with other functional stress exams, and adhesion to therapy has increased.

Descriptores: *Coronary calcuim score; Atherosclerosis; Coronary artery disease; Dyslipidemias.*

INTRODUÇÃO

O escore de cálcio coronário é um exame não invasivo realizado por tomografia computadorizada sem contraste que permite a avaliação da presença e extensão de calcificações nas artérias coronárias. Esta presença de calcificações nunca é um fenômeno fisiológico, e habitualmente está associada à existência de aterosclerose coronária. A calcificação da placa aterosclerótica ocorre por um processo ativo de mineralização com a deposição de cristais de hidroxiapatita, que se inicia em estágios precoces da formação da placa aterosclerótica.

Diversos estudos já demonstraram a forte correlação (r=0.90) entre os valores do escore de cálcio coronário e a presença e extensão de aterosclerose coronária na histologia.[1] Da mesma forma, a medida do escore de cálcio também apresenta forte correlação com a presença, extensão a gravidade das lesões coronarianas detectadas através da angiografia invasiva.[2] Logo, o escore de cálcio pode ser considerado uma medida indireta da carga aterosclerótica coronariana global.

Apesar desta forte correlação entre o escore de cálcio e a carga aterosclerótica, sabe-se que nem todas as placas ateroscleróticas são calcificadas além disso, escore de cálcio é limitado para a detecção de placas obstrutivas.[3] Por este motivo o escore de cálcio recebeu diversas críticas com relação a sua capacidade diagnóstica em pacientes sintomáticos com dor torácica de possível origem cardíaca. No entanto, a ausência de cálcio nas artérias coronárias (escore de cálcio = 0) é um forte marcador diagnóstico que sugere baixa probabilidade de doença obstrutiva e um excelente marcador de bom prognóstico para a maior parte dos casos.[4, 5] No entanto, em pacientes de probabilidade muito alta, mesmo a ausência de calcificações coronárias pode ser insuficiente para excluir a presença de doença arterial coronária obstrutiva.[6]

A despeito da discussão sobre a associação entre o escore de cálcio e a presença de doença arterial coronária obstrutiva, dados de estudos anatomopatológicos indicam que o escore de cálcio é um preditor mais acurado da carga aterosclerótica coronária global do que a existência de lesões coronárias obstrutivas.[7] Como diversos estudos já demonstraram que a carga aterosclerótica é um marcador prognóstico mais importante do que a presença de lesões obstrutivas focais,[8, 9] o escore de cálcio tem sido considerado uma ferramenta de avaliação clínica para a estratificação de risco, particularmente em indivíduos assintomáticos.

Atualmente o escore de cálcio é realizado em aparelhos de tomografia computadorizada de múltiplos detectores, com sincronização eletrocardiográfica e sem a atualização de qualquer tipo de contraste. Para a sua realização não é necessária a administração de qualquer medicação, nem há necessidade de controle estrito de frequência cardíaca. Durante a aquisição são realizados ao redor de 40 a 50 cortes tomográficos com espessura de 2.5 a 3 mm. Para a medida da quantidade de cálcio nas artérias coronárias pode-se calcular o volume, a área ou o escore de cálcio através do método de Agatston. O método de Agatston é o mais utilizado na prática clínica, pois é o que apresenta a maior validação em estudos de grande porte. Este método considera como placas calcificadas a presença de dois ou mais pixels adjacentes com densidade tomográfica acima de 130 unidades Hounsfield.[10] Cada lesão calcificada identificada é multiplicada por um fator de 1 a 4 de acordo com a densidade da placa. Este ajuste para a densidade considera que placas mais densas estão associadas a maior quantidade de cálcio, o que por sua vez deve estar associado a maior carga aterosclerótica.[10] (Figura 1). A dose de radiação utilizada na realização do escore de cálcio é bastante variável, mas depende essencialmente dos parâmetros de dose ajustados no aparelho durante a aquisição, e podem ser facilmente reduzidos com a otimização de protocolos otimizados.[11] Atualmente a maior

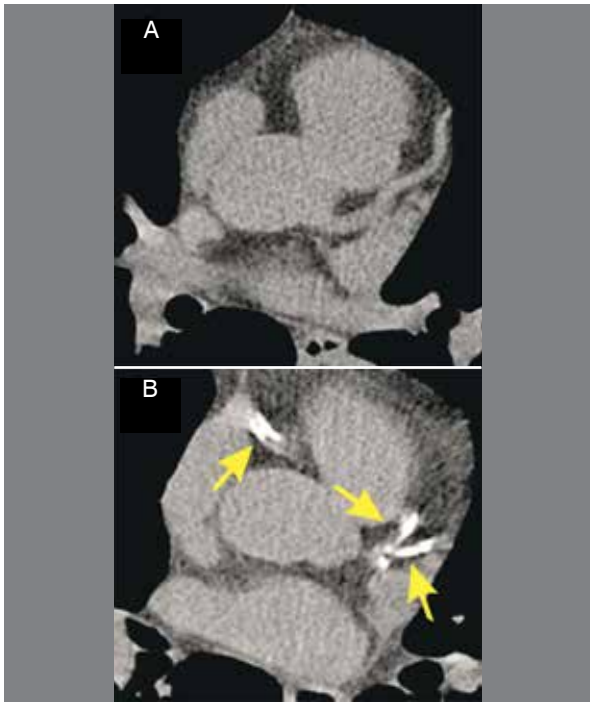

Figura 1. Em (A) observa-se imagem de tomografia de tórax sem contraste acoplada ao eletrocardiograma para avaliação de escore de cálcio sem a presença de placas identificadas no tronco da artéria coronária esquerda e artéria descendente anterior. O escore deste paciente foi zero, indicando baixa carga aterosclerótica; em (B) observa-se paciente com alta carga aterosclerótica com placas calcificadas na artéria coronária direita, descendente anterior e circunflexa (setas amarelas).

parte dos centros realiza os exames com doses de radiação abaixo de 2 mSv, muitos centros obtém doses de radiação médias abaixo de 1 mSv na imensa maioria dos pacientes. Com isso, a dose de radiação não tem sido um problema clinicamente importante na utilização do escore de cálcio.

VALOR PROGNÓSTICO

Em indivíduos sintomáticos os exames complementares para a investigação de doença coronária tem como objetivo principal investigar se esta é a causa dos sintomas do paciente. No entanto, em indivíduos assintomáticos a informação mais importante não é diagnóstica, mas sim prognóstica. A pergunta clinicamente relevante é qual o risco deste paciente apresentar um evento cardiovascular nos próximos cinco, 10 ou 20 anos ou mesmo até o fim da vida. Devido a relevância clínica desta pergunta foram desenvolvidos escores de risco clínicos como o escore de risco de *Framingham*,[12] que até hoje são as ferramentas básicas na estratificação de risco de pacientes assintomáticos, e são utilizados para a definição de quais indivíduos devem receber estatinas ou AAS na prevenção primária de eventos cardiovasculares.

O risco de ruptura de uma placa aterosclerótica está diretamente ligado à carga aterosclerótica global.[13] Apesar de evidências fisiopatológicas sugerirem que placas não calcificadas tem maior risco de ruptura que placas calcificadas,[14] o escore de cálcio está diretamente relacionado a presença de ambos os tipos de placa (calcificada e não calcifica), pois indivíduos com escore de cálcio alto apresentam também carga importante de placas não calcificadas.[1-3, 7] Devido a esta associação, o escore de cálcio tem sido amplamente estudado como um marcador de prognóstico em pacientes assintomáticos.

Diversos estudos já avaliaram o valor prognóstico do escore de cálcio coronário em indivíduos assintomáticos.[5,15-23] Apesar de diferenças no desenho, critérios de inclusão, tempo de seguimento e desfecho avaliado, todos os estudos são consonantes em demonstrar que a presença e gravidade do escore de cálcio são marcadores independentes de risco de eventos coronários e cardiovasculares assim como de mortalidade por qualquer causa. Os estudos iniciais com escore de cálcio utilizavam a *electron beam tomography*, uma tecnologia diferente da atual. Apesar das diferenças a medida do escore de cálcio era realizada da mesma maneira e o seu valor prognóstico é semelhante ao do método atual. No entanto, está tecnologia não se encontra mais disponível, e todos os exames atuais são realizados por tomografia computadorizada de múltiplos detectores.

Dentre os diversos estudos de coorte utilizando o escore de cálcio para predição de eventos cardiovasculares futuros, o estudo multiétnico de aterosclerose (*Multi Ethnic Study of Atherosclerosis – MESA)* merece destaque. Em uma publicação inicial, o estudo MESA demonstrou que a presença de qualquer calcificação coronária está associada a pior prognóstico para eventos coronários e eventos cardiovasculares, mesmo após extenso ajuste para fatores de risco cardiovasculares.[5] Além disso, maiores valores de escore de cálcio estiveram associados a pior prognóstico (Figura 2). Após ajuste para fatores de risco, a presença de um escore de cálcio entre 1 e 100 esteve associado a um aumento de aproximadamente quatro vezes no risco de eventos coronários e cardiovasculares, enquanto que com escores de cálcio acima de 100 o risco foi aproximadamente sete vezes maior que o de pacientes com escore de cálcio de zero. Este estudo também demonstrou que o valor prognóstico do escore de cálcio persiste robusto em todos os quatro grupos étnicos avaliados: negros, caucasianos, hispânicos e orientais. Quando comparado com outros marcadores de aterosclerose subclínica e de risco cardiovascular no estudo MESA, o escore de cálcio foi o exame com a maior capacidade de discriminação entre indivíduos que apresentaram e não apresentaram eventos durante o seguimento clínico.[24] Quando analisados somente os indivíduos de risco intermediário, onde o escore de cálcio tem maior probabilidade de resultar em mudança terapêutica clinicamente importante para os pacientes, o escore de cálcio foi superior a espessura íntima média de carótidas, a proteína C reativa, ao índice tornozelo braquial e até mesmo a história familiar de doença coronária. (Figura 3)

Em análises posteriores o importante valor prognóstico do escore de cálcio também foi demonstrado em subgrupos de interesse particular, como em mulheres de baixo risco cardiovascular,[25] e em indivíduos com nenhum ou poucos fatores de risco.[26] Mesmo em indivíduos com diabetes mellitus, que habitualmente são considerados de alto risco cardiovascular, a ausência de calcificações coronárias está associada a excelente prognóstico.[27]

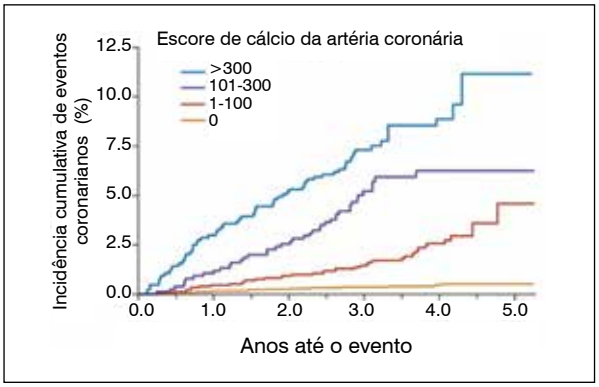

Figura 2. Risco de eventos cardiovasculares de acordo com o escore de cálcio no estudo MESA. Adaptado de Detrano et al. NEJM 2008.[5]

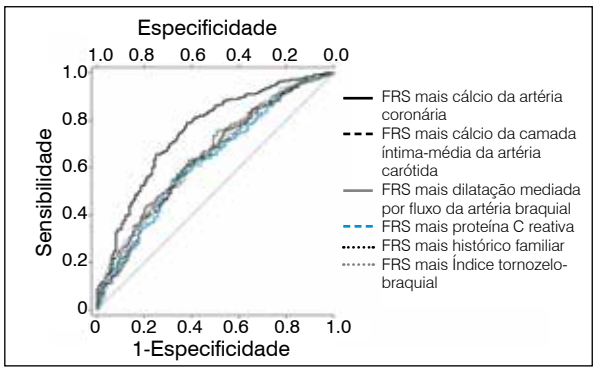

Figura 3. Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) demonstrando as áreas sob a curva para incidência de desfechos cardiovasculares de diversos modelos preditores em pacientes com risco intermediário do estudo MESA. Em azul claro, a linha do escore de Framingham isolado (FRS), sendo a linha preta superior a do FRS com a adição do escore de cálcio, demonstrando o incremento de valor prognóstico em comparação não só ao FRS isolado mas também aos demais métodos complementares. Adaptado de Yeboah et al. JAMA 2012.[38]

Uma das grandes dúvidas no uso rotineiro do escore de cálcio para avaliação de risco é o prazo para repetição dos exames. Enquanto que em pacientes com escore de cálcio positivo, em que doses altas de estatina estão recomendadas, não há necessidade de repetição rotineira do exame, a dúvida sobre a validade do bom prognóstico associado a ausência de calcificações ainda não é clara. O principal motivo para isso é que a maior parte dos estudos com escore de cálcio ainda tem menos de 15 anos de duração. No entanto, estudos utilizando mortalidade geral como desfecho sugerem que em indivíduos com escore de cálcio de zero a incidência de eventos cardiovasculares permanece baixa por ao menos 5 anos.[23] No entanto, para indivíduos de médio e baixo risco cardiovascular, que são a população em que o escore de cálcio é utilizado habitualmente, o bom prognóstico associado ao escore zero parece ter validade por até 15 anos.[23]

Finalmente, existe também dúvidas sobre o uso do escore de cálcio em populações jovens, já que a prevalência de cálcio nestes indivíduos é baixa, e seu risco cardiovascular em geral também não é alto. Apesar de a indicação de realização de escore de cálcio nesta população não ser clara, um estudo recente demonstrou que em pacientes jovens a presença de qualquer calcificação coronária, mesmo com valores baixos de escore de cálcio, está associada a um aumento de risco cardiovascular.[22]

CAC: indicações clássicas das diretrizes e suas limitações

O uso do escore de cálcio para a estratificação de risco cardiovascular de pacientes assintomáticos é considerado uma indicação classe I com grau de evidência A para indivíduos com escore de risco de *Framingham* de 10 a 20% em 10 anos ou com escore de risco global entre 5 e 20% para homens e 5 e 10% para mulheres em 10 anos segundo a II Diretriz Brasileira de Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia.[28] Já a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias não discute a indicação de realização do escore de cálcio, porém recomenta que indivíduos com escore de cálcio acima de 100 ou com percentil acima de 75 para a faixa etária seja considerados como indivíduos de maior risco cardiovascular, e devem ser tratados mais agressivamente.[29]

Por outro lado, as diretrizes internacionais consideram possível a utilização do escore de cálcio com algumas ressalvas. Segundo a diretriz americana de estratificação de risco cardiovascular o escore de cálcio tem indicação IIb nos casos em que a avaliação clínica torna a decisão terapêutica incerta, ou em casos onde o paciente questiona a necessidade do tratamento proposto.[30] Da mesma forma, a diretriz europeia de prevenção de risco cardiovascular considera o escore de cálcio com uma indicação IIb com grau de evidência B para a estratificação de risco adicional.[31] Ambas consideram o escore de cálcio uma ferramenta útil na estratificação de risco cardiovascular e sugerem que a evidência de estudos observacionais é clara. Apesar disso, estas diretrizes indicam que nenhum estudo randomizado utilizando o escore de cálcio como parte de estratégia de estratificação de risco tendo como desfecho eventos cardiovasculares foi realizado até hoje. Além disso, as evidências de que o seu uso é custo eficaz são consideradas controversas por estas diretrizes. Apesar da alegada falta de evidência de estudos randomizados, não há qualquer menção sobre potenciais limitações do seu uso exceto o custo e eventualmente a radiação utilizada no exame.

Trabalhos randomizados

Apesar da indicação de falta de evidência de estudos randomizados utilizando o escore de cálcio, três estudos randomizados utilizando o escore de cálcio foram realizados: St Francis Heart Study, PACC Trial e EISNER trial (Tabela 1).[32-34] O *St Francis Heart Study* teve como objetivo principal testar a hipótese se indivíduos supostamente de alto

Tabela 1. Estudos randomizados com escore de cálcio versus seguimento tradicional.

Estudo, ano publicação	Randomização	Número de pacientes totais	Intervenção	Duração (anos)	Desfecho primário	Resultados	Limitação principal
St Francis[32], 2005	Estatina vs. tratamento usual em pacientes > percentil 80 CAC	1005	Atorvastatina 20mg vs. placebo	4.3	Morte, IAM, AVC, cirurgia revascularização periférica e cardíaca	33% redução de desfechos, p=0.08	(1) Randomização baseado em percentil, risco absoluto baixo inicial; (2) subestudo com CAC>400 pouco poder baixo para desfechos.
PACC Trial[33], 2003	CAC vs. não-CAC com acompanhamento intensivo vs. convencional	450	Acompanhamento intensivo vs. convencional em pacientes com ou sem conhecimento do CAC	1.0	Mudança no escore de Framingham de 10 anos	-0.06 vs. +0.74 (p=0.003) no grupo com acompanhamento intensivo, não influenciado pelo conhecimento do CAC	(1) baixa idade dos participantes com 42 anos; (2) 85% com CAC zero.
EISNER[34], 2011	CAC vs. não-CAC	2137	Aconselhamento mais intenso após a randomização (uma única vez)	4.0	Mudanças em fatores de risco e escore de Framingham de 10 anos	Fatores de risco e escore de Framingham mais baixos com CAC (p=0.003)	(1) apenas uma intervenção no início; (2) CAC não disponível para médico do paciente

IAM, infarto agudo do miocárdio; AVC acidente vascular cerebral; Adaptado de Rozanski A et al[50].

risco selecionados pelos escore de cálcio teriam benefício de um tratamento com estatinas em doses moderadas-alta mais vitaminas *versus* o tratamento convencional para a época do início do estudo no ano de 2000. Foram selecionados 1005 pacientes que apresentavam percentil de escore de cálcio > 80% da idade e gênero e que receberam placebo ou atorvastatina 20mg mais vitaminas C/E. Apesar da redução de desfechos de 9.9% para 6.9% no grupo tratado, o resultado não atingiu significância estatística com p=0.08 devido ao poder limitado associado ao modesto tamanho amostral. No subgrupo de pacientes com CAC > 400, a redução de eventos foi mais significativa de 15.0% para 8.7%, com p=0.046. O estudo, visto retrospectivamente sob a ótica do conhecimento atual, não teve em seu desenho a tentativa de testar se a seleção de pacientes por escore de cálcio *versus* diagnostico convencional era mais eficaz, mas sim se os tratamentos de pacientes com alto risco pelo CAC seriam beneficiados. Além disso, a seleção de pacientes baseados no percentil limitou fortemente o critério de alto risco proposto já que em termos absolutos muitos pacientes tinham em realidade baixo risco já que a idade média do grupo foi de 59 ± 6 anos, especialmente no grupo de mulheres que representavam um quarto dos pacientes. Finalmente, a dose da atorvastatina de 20mg considerada como tratamento agressivo para a época hoje ficaria abaixo de opções terapêuticas mais potentes para redução dos níveis de LDL. De toda forma, o estudo sugeriu pela primeira vez que o tratamento em pacientes de alto risco pelo CAC poderia trazer algum benefício clínico em desfechos duros.

Outro estudo que tentou avaliar o impacto do escore de cálcio sobre o manejo clinico foi o *Prospective Army Coronary Calcium (PACC) Trial*. O estudo randomizou 450 pacientes para realização ou não do exame além de receber tratamento convencional ou intensivo, que consistia em seguimento clínico mais próximo por uma enfermeira e nutricionista e retornos e contatos frequentes. Ao final de um ano de seguimento, pacientes com acompanhamento intensivo tiveram redução significativa dos fatores de risco medidos no início do estudo, porém o uso do escore de cálcio não teve impacto neste desfecho. A grande limitação deste achado, entretanto, foi associada ao baixo risco da população selecionada, que incluiu indivíduos extremamente jovens com idade média de 42 ± 1.9 anos, sendo que 85% tinham escore de cálcio zero.

Finalmente, o estudo *Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research (EISNER) Trial* foi um estudo prospectivo e randomizado que avaliou se o uso do escore de cálcio auxiliaria na redução dos fatores de risco cardiovasculares, sem, entretanto, uma intervenção planejada e controlada. O estudo avaliou 2137 voluntários sem doença cardiovascular para realizarem ou não o exame de CAC sendo seguidos por 4 anos. Ao final do seguimento, o controle dos fatores de risco foi mais intenso no grupo com CAC. Enquanto que o escore de *Framingham* se elevou no grupo controle, ele manteve-se estável no grupo do CAC (0.7 ± 5.1 vs. 0.002 ± 4.9, p = 0.003). De forma importante, o estudo também demonstrou que não houve diferença de custos entre as duas estratégias, sobretudo pela redução de custos no grupo com baixo risco pelo CAC *versus* maior custo concentrado naqueles pacientes com CAC > 400. As principais limitações do estudo foram sua falta de poder para determinar diferenças em desfechos clínicos, pouco seguimento de aconselhamento nos pacientes e o fato do resultado do CAC estar disponível apenas para os pacientes, mas não para os médicos que faziam o tratamento.

Utilização do escore de cálcio para mudanças terapêuticas e manejo de medicamentos na prevenção primária

Apesar do avanço significativo da terapia preventiva com hipolipemiantes e antiagregantes plaquetários na prevenção primária, duas principais limitações são apontadas como entraves para a forma de aplicação com que ela é feita hoje. A primeira relaciona-se ao custo dos medicamentos utilizados, já que, mesmo com a redução significativa do valor de tratamento das estatinas, o impacto do seu uso ainda é bastante relevante para o sistema de saúde público ou privado.[35] Isso implica em necessidade de melhor racionalização do seu uso, focando gastos e recursos em quem realmente mais se beneficia com contrapartida de liberação destes valores em pacientes cujo benefício será muito limitado, como pacientes de risco cardiovascular muito baixo. A segunda limitação se refere ao fato de que apesar dos estudos considerarem que a não-utilidade do uso destes medicamentos é próxima de zero, estudos dirigidos demonstram que o impacto do uso diário de medicamentos para o paciente é extremamente relevante, não apenas no quesito financeiro, mas também em sua qualidade de vida e na sua decisão de seguir ou não o regime prescrito. Fontana et al demonstraram que os pacientes acreditam que é necessário um aumento de ao menos seis meses de vida com qualidade para justificar o uso diário de medicamentos numa condição onde eles estão assintomáticos.[36] Entretanto, utilizando apenas as diretrizes clinicas da AHA/ACC, observa-se que este aumento de expectativa de vida é demonstrado em menos de 50% dos pacientes e que apenas 1/3 aceitaria tomar o medicamento mesmo que o benefício fosse muito curto, como menos um mês de sobrevida adicional. Desta forma, ter de maneira mais precisa qual o real benefício das intervenções de prevenção primária para poder demonstrar isso ao paciente numa discussão com decisão compartilhada certamente aumentará o risco-benefício da terapia preventiva.

As duas limitações principais expostas acima estão fundamentalmente baseadas nas barreiras impostas pelas diretrizes clínicas atuais que, mesmo nas atualizações mais recentes, superestimam o risco de pacientes assintomáticos em comparação com registros reais distintas.[37] Devemos lembrar que o uso do escore de cálcio se mostrou o único entre seis diferentes marcadores adicionais aos escores clínicos a reclassificar de forma significativa o risco real destes pacientes, permitindo, portanto, uma melhor escolha terapêutica nesta população.[38] (Figura 3)

Entretanto, estudos prospectivos e randomizados que testaram esta hipótese para o uso do escore de cálcio como balizador de mudança terapêutica com desfechos em eventos ainda não foram concluídos, sobretudo por envolver um grande número de pacientes e elevado custo para demonstrar benefícios nesta população, relativamente

saudável.[39] Embora também não se encontre um estudo com este desenho que tenha pesquisado se o uso dos escores clínicos teria algum impacto em desfechos *versus* tratamentos baseados em estratificações diversas, assume-se que estes são a forma mais tradicional para seguimento destes doentes com base em estudos clínicos com foco na terapia de estatinas, sendo o grau desta recomendação classificada como B e, em alguns casos, C pela última diretriz da *United States Preventive Services Task Force.*[40] Os três estudos com uso do escore de cálcio que randomizaram pacientes para triagem de risco terapêutico com o método *versus* a seleção apenas baseada nas diretrizes clínicas foram comentados previamente e estão resumidos na Tabela 1.

A partir do resultado dos estudos anteriores e do grande número de trabalhos observacionais descritos previamente que demonstraram a capacidade do escore de cálcio em re-estratificar indivíduos assintomáticos acima dos escores clínicos, já existem recomendações atuais que orientam o uso do método para guiar a terapêutica preventiva. Estas recomendações estão baseadas em consensos de experts e não em trabalhos randomizados controlados, mas tentam sugerir a utilização clínica com maior evidência disponível até o momento. Uma destas propostas de aplicação clínica do CAC foi elaborada pela *Society of Cardiovascular Computed Tomography* (SCCT) recentemente.[41] Ela está sumarizada na Figura 4 e está predominantemente indicada para indivíduos que vão iniciar o uso de estatinas e serão guiadas pelo escore de cálcio inicial após o cálculo do seu risco clínico. Recentemente vem se discutindo a possibilidade de se realizar um estudo multicêntrico no país para se testar de forma controlada um protocolo de intervenção utilizando o CAC como balizador de decisão. Neste caso, o algorítmo proposto seria um pouco distinto do sugerido pelo SCCT e também buscaria fornecer elementos que permitissem ao paciente já em uso de terapia preventiva, mas que tem muito baixo risco (< 7.5% em 10 anos) com escore de cálcio zero interromper o uso desta terapia. O protocolo proposto a ser testado está demonstrado na Figura 5.

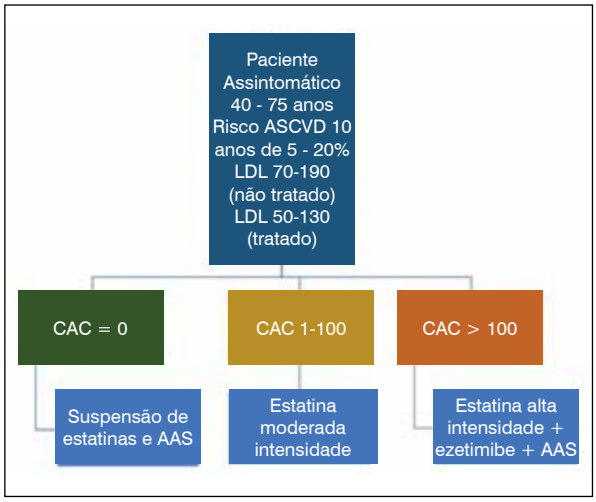

Figura 5. Protocolo de tratamento a ser testado em estudo multicêntrico controlado com guia terapêutico pelo resultado do CAC versus estratificação de risco tradicional. AAS: ácido acetilsalicílico; ASCVD: doença aterosclerótica cardiovascular; CAC: escore de cálcio coronário; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Cac em situações especiais: em tomografias de tórax de baixa dose (tabagismo), para aumento da aderência terapêutica, em conjunto com exames funcionais (eco estresse, spect, ressonância magnética)

Recentemente foi demonstrado que a utilização de tomografias de tórax de baixa dose anualmente em pacientes tabagistas reduz a mortalidade geral e mortalidade por câncer de pulmão e, por isso, é recomendada por diversas sociedades como exame de triagem de rotina nesta população.[42-44] Como os pacientes triados nestes exames tem muitos fatores de risco em comum para doença aterosclerótica, a busca de cálcio coronário em exames de tomografia de tórax, ainda que não acoplado ao ECG como no CAC de rotina, pode trazer uma oportunidade única para estratificação cardiovascular destes pacientes em adição à parte pulmonar. Vários

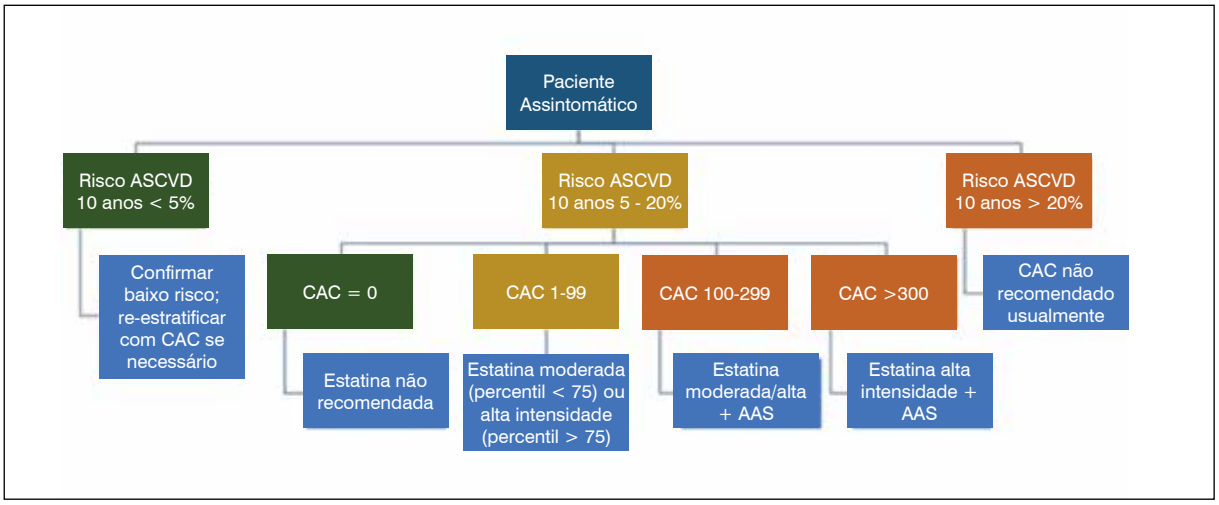

Figura 4. Fluxograma de tratamento preventivo em pacientes assintomáticos recomendado pela SCCT.[41] AAS: ácido acetilsalicílico; ASCVD: doença aterosclerótica cardiovascular; CAC: escore de cálcio coronário; SCCT: Society of Cardiovascular Computed Tomography.

artigos já mostraram que a quantificação do cálcio coronário neste tipo de exame traz resultados bastante satisfatórios em comparação ao CAC e tem importante fator prognóstico.[45] Logo, tal achado não deve mais ser considerado um achado incidental mas sim um item de alta relevância, devendo estar presente não só no corpo do laudo, mas também em sua conclusão com ênfase para seguimento deste paciente também do ponto de vista cardiovascular em caso de alta carga aterosclerótica. Mais recentemente, a identificação de cálcio arterial em mamografias também mostrou ter uma forte associação com cálcio coronário pela tomografia e foi capaz de predizer a presença de CAC de forma superior a métodos de risco tradicionais.[46] Com isso, frente ao achado de cálcio arterial em mamografias de rotina, sua presença também deve ser descrita e, possivelmente, um acompanhamento cardiovascular possa ser recomendado a paciente.

Também é importante destacar que o escore de cálcio pode ser utilizado clinicamente como estímulo para o aumento da aderência à terapia preventiva. Estudos prévios sugerem que a utilização do escore de cálcio resulta em maior aderência terapêutica pela demonstração visual da doença para o paciente. Como discutido previamente, a consequência do uso de medicamentos que possam trazer algum efeito colateral numa doença até então assintomática cujos benefícios vão se refletir de maneira indireta e no longo prazo muitas vezes é um desafio de aderência de longo prazo. Recentemente, uma meta-análise identificou que em 90% dos estudos de aderência com CAC (3 estudos randomizados e 12 estudos observacionais), o uso do método melhorou a aderência ao uso de estatinas e aspirina em comparação com o seguimento tradicional.[47] Considerando que menos de um terço dos pacientes consegue atingir as metas preconizadas para níveis de colesterol mesmo em estudos controlados de longo prazo,[48] o uso do escore de cálcio com a finalidade de aumento de aderência pode ser recomendado em situações específicas.

Finalmente, o escore de cálcio também pode ser recomendado em alguns casos com associação com outros exames para pesquisa de doença arterial coronária, sobretudo aos exames de pesquisa de isquemia funcional onde alterações ocorrem fundamentalmente apenas quando há a presença de lesões avançadas com estenoses hemodinamicamente significativas. A presença de aterosclerose subclínica com o uso do CAC em associação ao SPECT, por exemplo, mostrou ser capaz de complementar o poder prognóstico do exame, sobretudo por identificar pacientes de alto risco (com alto escore de cálcio) mas sem isquemia funcional encontrada nestes exames.[49]

CONCLUSÕES

Em conclusão, o escore de cálcio vem sendo usado na prática clínica há mais de duas décadas e as evidências que corroboram seu uso hoje já permitem observações de longo prazo que atestam para sua capacidade diagnóstica e, sobretudo, prognóstica. Diversas sociedades têm unido esforços para transpor a atual barreira de aplicação mais difundida do exame devido às exigências de órgãos reguladores para demonstração de sua utilidade clínica na mudança terapêutica e em desfechos cardiovasculares, uma necessidade previamente não necessária para muitas das condutas que se mantém ainda hoje na cardiologia. Embora os desafios sejam grandes, o peso das evidências que suportam a ciência por trás do escore de cálcio é bastante robusta, prevendo resultados promissores para futuros estudos nesta área. Desde já, entretanto, o suporte para seu uso no dia-a-dia clínico já está bem estabelecido, sobretudo em pacientes assintomáticos com risco intermediário para desfechos cardiovasculares, onde o escore pode significar a intensificação ou, ao contrário, a redução da necessidade da terapia primária farmacológica.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Os autores contribuíram individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. JLF e MSB participaram do planejamento, redação e revisão final do texto, seleção e edição das figuras. Ambos contribuíram com o conceito intelectual do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. Circulation. 1995;92(8):2157-62.
2. Rumberger JA, Sheedy PF 3rd, Breen JF, Schwartz RS. Coronary calcium, as determined by electron beam computed tomography, and coronary disease on arteriogram. Effect of patient's sex on diagnosis. *Circulation*. 1995;91(5):1363-7.
3. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS. Electron beam computed tomographic coronary calcium score cutpoints and severity of associated angiographic lumen stenosis. J Am Coll Cardiol. 1997;29(7):1542-8.
4. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation. 2016;133(9):849-58.
5. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med. 2008;358(13):1336-45.
6. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. J Am Coll Cardiol. 2010;55(7):627-34.
7. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. J Am Coll Cardiol. 1998;31(1):126-33.
8. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Montana P, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7(2):282-91.
9. Mushtaq S, De Araujo Goncalves P, Garcia-Garcia HM, Pontone G, Bartorelli AL, Bertella E, et al. Long-term prognostic effect of coronary atherosclerotic burden: validation of the computed tomography-Leaman score. Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8(2):e002332.
10. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M and Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1990;15(4):827-32.

11. Kim KP, Einstein AJ, Berrington de Gonzalez A. Coronary artery calcification screening: estimated radiation dose and cancer risk. Arch Intern Med. 2009;169(13):1188-94.
12. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H and Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97(18):1837-47.
13. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:219-30.
14. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1995;92(5):1355-74.
15. Becker A, Leber A, Becker C, Knez A. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals. Am Heart J. 2008;155(1):154-60.
16. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. J Am Coll Cardiol. 2007;49(18):1860-70.
17. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. J Am Coll Cardiol. 2005;46(5):807-14.
18. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, van Dijck W, van Rooij FJ, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation*. 2005;112(4):572-7.
19. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA . 2004;291(2):210-5.
20. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. Radiology. 2003;228(3):826-33.
21. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. J Am Coll Cardiol. 2000;36(4):1253-60.
22. Carr JJ, Jacobs DR Jr, Terry JG, Shay CM, Sidney S, Liu K, et al. Association of Coronary Artery Calcium in Adults Aged 32 to 46 Years With Incident Coronary Heart Disease and Death. JAMA Cardiol. 2017;2(4):391-9.
23. Valenti V, Ó Hartaigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, Gransar H, et al. A 15-Year Warranty Period for Asymptomatic Individuals Without Coronary Artery Calcium: A Prospective Follow-Up of 9,715 Individuals. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):900-9.
24. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. JAMA. 2010;303(16):1610-6.
25. Lakoski SG, Greenland P, Wong ND, Schreiner PJ, Herrington DM, Kronmal RA, et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as "low risk" based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Arch Internal Med. 2007;167:2437-42.
26. Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, Budoff MJ, Blankstein R, Sibley CT, et al. Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Eur Heart J. 2014;35(3):2232-41.
27. Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Diabetes Care. 2011;34(10):2285-90.
28. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, et al. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. Arq Bras Cardiol. 2014;103(6 suppl 3):1-86.
29. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. Arq Bras Cardiol. 2013;101(4 suppl 1):1-20.
30. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino Sr RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2935-59.
31. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Revista Esp Cardiol (English ed). 2016;69(10):939.
32. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol. 2005;46(1):166-72.
33. O'Malley PG, Feuerstein IM,Taylor AJ. Impact of electron beam tomography, with or without case management, on motivation, behavioral change, and cardiovascular risk profile: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289(17):2215-23.
34. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, Kim J, Miranda-Peats L, Wong ND, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2011;57(15):1622-32.
35. Araujo DV, Ribeiro de Souza CP, Bahia LR, Rey HC, Dos Santos Junior B, Tura BR, et al. [Analysis of cost-effectiveness of simvastatin *versus* atorvastatin in the secondary prevention of cardiovascular events within the Brazilian public healthcare system]. Value Health. 2011;14(5 suppl 1):S29-32.
36. Fontana M, Asaria P, Moraldo M, Finegold J, Hassanally K, Manisty CH, et al. Patient-accessible tool for shared decision making in cardiovascular primary prevention: balancing longevity benefits against medication disutility. Circulation. 2014;129(24):2539-46.
37. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. Lancet. 2013;382(9907):1762-5.
38. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA. 2012;308(87):788-95.
39. Leong DP, Joseph PG, Yusuf S. Imaging Asymptomatic Individuals for Coronary Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(3):318-20.
40. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016;316(19):1997-2007.
41. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, Nasir K, Budoff M, Leipsic J, et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2017;11(2):157-68.
42. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Lung Cancer. 2014.
43. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force . Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014;160(5):330-8.
44. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409.
45. Hecht HS, Henschke C, Yankelevitz D, Fuster V, Narula J. Combined detection of coronary artery disease and lung cancer. Eur Heart J. 2014;35(40):2792-6.
46. Margolies L, Salvatore M, Hecht HS, Kotkin S, Yip R, Baber U, et al. Digital Mammography and Screening for Coronary Artery Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(4):350-60.
47. Mamudu HM, Paul TK, Veeranki SP, Budoff M. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: a systematic review. Atherosclerosis. 2014;236(2):338-50.
48. Mitchell S, Roso S, Samuel M, Pladevall-Vila M. Unmet need in the hyperlipidaemia population with high risk of cardiovascular disease: a targeted literature review of observational studies. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:74.
49. Engbers EM, Timmer JR, Ottervanger JP, Mouden M, Knollema S, Jager PL. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium Scoring in Addition to Single-Photon Emission Computed Tomographic Myocardial Perfusion Imaging in Symptomatic Patients. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9(5).pii: e003966.
50. Rozanski A, Muhlestein JB, Berman DS. Primary Prevention of CVD: The Role of Imaging Trials. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(3):304-317.