

ANGIOTOMOGRAFIA DAS CORONÁRIAS E PROTEÍNA-C REATIVA NA AVALIAÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

FABÍOLA SANTOS GABRIEL, JEFERSON RUSSO VICTOR

CENTRO UNIVERSITÁRIO FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS, NÚCLEO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE CURSO BIOMEDICINA

RESUMO

A doença arterial coronariana (DAC) é a doença que mais causa mortalidade em países desenvolvidos. No Brasil cerca de 1,74% do Produto Interno Bruto (PIB) é direcionado para gastos com doenças cardiovasculares. A Angiotomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores (ATCMD) é um método de diagnóstico para pacientes de risco intermediário de DAC. Além de adquirir imagens precisas da luz e parede arterial, quantifica diâmetro e analisa a composição de placas de ateroma já formadas. Para sua realização faz-se uma primeira aquisição sem contraste denominado Escore de Cálcio (EC) e logo após com a utilização de meios de contraste realiza-se a ATCMD. A dosagem de Proteína-C Reativa (PCR) é feita em soro separado por centrifugação de sangue venoso periférico e analisada através de reações imunoquímicas. A PCR é uma proteína de fase aguda produzida pelos hepatócitos. Eleva-se também em casos de inflamação sistêmica. Entretanto, pequenas elevações são associadas e utilizadas como marcadores de DAC. Neste estudo 108 pacientes foram submetidos à ATCMD para diagnóstico de DAC e a dosagem de PCR. Destes 55,1% é do gênero masculino, 68,6% apresentaram placas ateroscleróticas à ATCMD e 76,3% são portadores hipertensão arterial sistêmica (HAS). A DAC com PCR alterada foi observada em 50% dos pacientes, 19,4% apresentaram DAC sem alteração da PCR e 14,8% tiveram PCR alterada sem apresentarem DAC. Observou-se que pacientes com concentrações alteradas de PCR têm 2,6 mais chances de apresentarem DAC diagnosticados pela ATCMD.

Palavras-chave: Inflamação. Aterosclerose. Proteína- C Reativa. Tomografia. Doença Arterial Coronariana.

ABSTRACT

Coronary artery disease (CAD) is a disease that causes more mortality in developed countries. In Brazil, about 1.74% of the Gross Domestic Product (GDP) is targeted for spending on cardiovascular disease. The Computed Tomography angiography Multiple Detectors (ATCMD) is a diagnostic method for patients at intermediate risk of CAD. Besides acquiring precise images of light and arterial wall diameter quantifies and analyzes the composition of atherosclerotic plaques already formed. For their realization it is acquiring a first non-contrast-called calcium score (CS) and then with the use of contrast media performs ATCMD. The measurement of C-reactive protein (CRP) is made in serum separated by centrifugation of peripheral venous blood and analyzed by immunochemical reactions. CRP is an acute phase protein produced by hepatocytes. Rises also in cases of systemic inflammation. However, small increases are associated and used as markers of CAD. In this study 108 patients underwent ATCMD for CAD diagnosis and dosage PCR. Of these 55.1% are males, 68.6% had atherosclerotic plaques to ATCMD and 76.3% are carriers hypertension (SAH). The DAC with altered PCR was observed in 50% of patients, 19.4% showed no change in DAC PCR and 14.8% had altered PCR showing no DAC. It was observed that patients with altered concentrations of CRP have 2.6 more likely to have CAD diagnosed by ATCMD.

Keywords: Inflammation. Atherosclerosis. C-reactive protein. Tomography. Coronary Artery Disease.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aterosclerose

O sistema cardiovascular é formado principalmente pelo coração, veias e artérias, esta última é histologicamente formada por três camadas. A camada interna ou íntima fica em contato com o sangue, é composta por células endoteliais e colágeno tipo IV apoiados sobre uma lâmina basal. A camada média é formada por células musculares lisas e está localizada entre as camadas íntima e adventícia. Esta última é formada por fibras de colágeno arranjadas mais frouxamente que o encontrado na íntima (Figura 1) (LIBBY, 2003).

Em condições fisiológicas as células endoteliais da parede arterial resiste ao estímulo de adesão de leucócitos, agregação de plaquetas e promove a fibrinólise. Contudo na presença de fatores, como por exemplo, aumento da pressão arterial sistêmica e inflamação, as células endoteliais expressam moléculas de adesão que recrutam leucócitos e monócitos do sangue. Após estas células se aderirem à parede arterial penetram a camada íntima do vaso e atingem o local afetado por quimiotaxia (LIBBY, 2002). Esse processo ao longo dos anos evolui para formação de placas de ateroma. Estas lesões ateroscleróticas são formadas por um núcleo acelular de lípidos e substâncias necróticas, circundadas por células espumosas (macrófagos que englobam grandes quantidades de lípidos) e, mais externamente, por uma capa de fibras musculares lisas e tecido conjuntivo fibroso. Este acúmulo de lípidos e elementos fibrosos nas artérias de forma progressiva e sistêmica é denominado aterosclerose (Figura 2) (FILHO, *et al* 2003) .

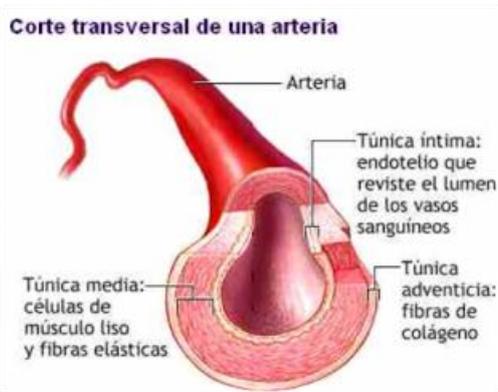


Figura 1: Camadas arteriais
Fonte: <http://professoraltair.blogspot.com.br/2009/05/circulacao.html>

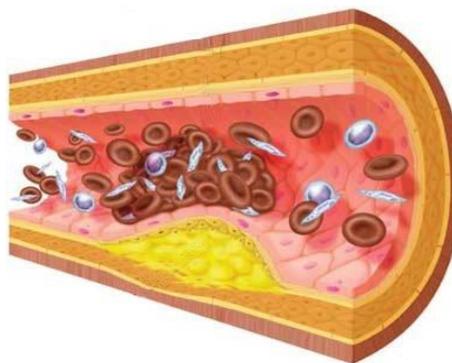


Figura 2: Artéria com placa de ateroma
Fonte: http://juanprofesor.blogspot.com.br/2011_06_01_archive.html

Por muito tempo a aterosclerose foi considerada uma doença de armazenamento brando de lipídeos na parede vascular, porém evidências atuais apontam mecanismos mais complexos envolvidos na sua fisiopatologia, como presença de inflamação (LIBBY, 2002).

Além de promover o início da aterosclerose os processos inflamatórios também contribuem para complicações trombóticas da placa. A ruptura das mesmas nas artérias coronárias podem formar trombos e levar a um infarto agudo do miocárdio (IAM) (LIBBY, 2002). Um estudo realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) mostrou

que a mortalidade hospitalar de pacientes com IAM é de 4,8% (MINUZZO *et al.*, 2006). Segundo dados do Sistema Único de Saúde (SUS) no ano de 2010 ocorreram no Brasil 1.057.325 óbitos sendo que 99,955 foram em decorrência de doenças isquêmicas do coração, o que corresponde há 9,45% do total. Só em São Paulo foram 27,228 óbitos o que corresponde a 27,24% do total de mortes isquêmicas do país (DATASUS, 2011).

1.2 Proteína- C Reativa

A Proteína C Reativa (PCR) foi descoberta em 1930 por Francis e Tillett sendo chamada inicialmente de Fração C. Os autores estudaram terapias para pneumonia pneumocócica, analisaram o soro de pacientes em fase aguda da pneumonia onde encontraram níveis elevados da Fração C, observaram ainda, aumento da mesma em outras doenças infecciosas como Febre Reumática e Pericardite (TILLET, *et al* 1930).

A PCR é um marcador inflamatório de fase aguda sintetizada principalmente pelos hepatócitos no fígado. Sua síntese é regulada por concentrações aumentadas de Interleucina- 6 (IL-6) (MAZUREK, T, *et al* 2003).

A IL-6 é sintetizada por monócitos, células endoteliais e fibroblastos quando há estímulos inflamatórios. Sua produção também é estimulada por outras citocinas, principalmente interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF-alfa). Quando a IL-6 está aumentada no organismo a mesma estimula os hepatócitos a produzir mRNA para produção de proteínas de fase aguda como, fibrinogênio, amilóide sérico A e PCR que é a proteína de interesse do presente estudo. Pois sua concentração plasmática é dosada laboratorialmente em processos inflamatórios, na avaliação da DAC e para prever riscos cardiovasculares (VOLP, *et al* 2008; DERNARD, *et al* 2008; ZHENG, *et al* 2012).

O aumento da PCR é inespecífico e deve ser interpretado junto com a história clínica do paciente. Concentrações plasmáticas a partir de 10mg/dL indicam infecções agudas, porém a PCR pode apresentar pequenas elevações em processos inflamatórios crônicos como acontece com a aterosclerose. Evidências atuais apontam a PCR não apenas como um marcador inflamatório, mas que sua produção também ocorre dentro da placa aterosclerótica participando assim, em vulnerabilidade (DINARELO, 2005).

Concentrações alteradas de marcadores inflamatórios estão presentes em estágios diferentes da DAC e podem prever eventos cardiovasculares (SILVA, *et al* 2012). Sendo a PCR o único dosado na clínica médica atualmente.

Ken, Harada e cols em um estudo feito no Japão com pacientes com DAC diagnosticado por angiotomografia computadorizada de múltiplos detectores (ATCMD) demonstraram que a concentração de PCR é mais elevada nessa população quando comparados com pacientes sem DAC (KEN, *et al* 2013). Contudo em nossa população não há trabalhos que faz tal comparação.

1.3 Doença Arterial Coronária

A irrigação do coração é feita através das artérias coronárias, que nascem em dois ramos principais, a artéria coronária direita nasce no seio aórtico central direito e a artéria coronária esquerda nasce no seio aórtico esquerdo, ambas as coronárias se subdividem em segmentos ao longo do miocárdio. O desenvolvimento de placas de ateroma em algum desses segmentos podem obstruir a luz do vaso levando a um suprimento de sangue e oxigênio insuficiente em determinada área do miocárdio, causando a DAC crônica e até mesmo outras complicações cardíacas como o IAM já citado anteriormente (Figura 3) (MÔNACO, 2002).

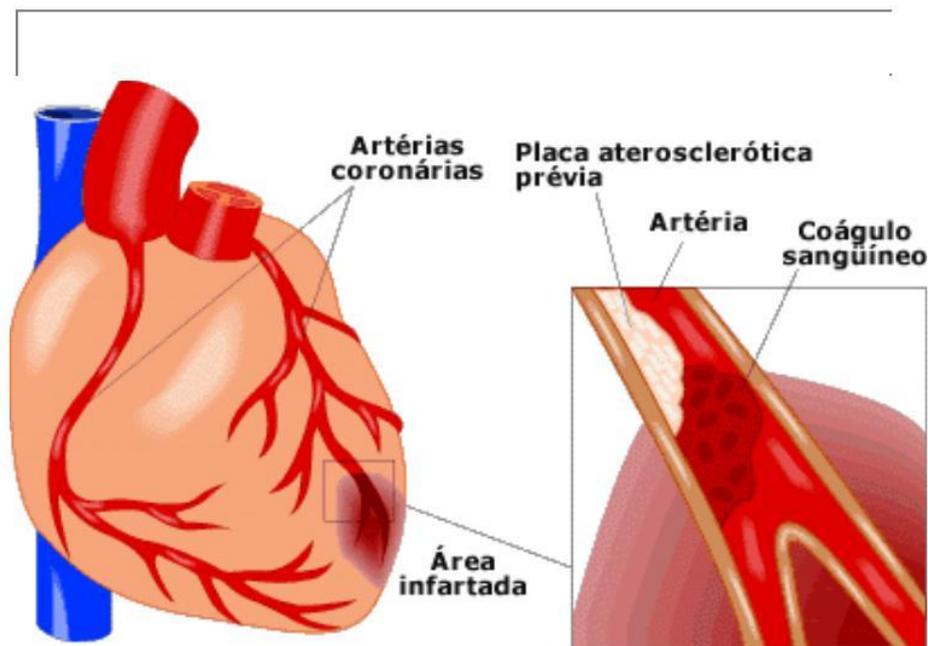


Figura 3: Representação das artérias coronárias irrigando o coração e placa de aterosclerose em um de seus segmentos causando uma área isquêmica.

Fonte: <http://piripiri40graus.com/noticia/266/como-ocorre-o-infarto-do-miocardio-ou-ataque-do-coracao>.

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morte nos países desenvolvidos (ALAN, *et al* 2012). É a doença que gera mais gastos para sistemas de saúde com maior impacto clínico, 1,74% do Produto Interno Bruto (PIB) do Brasil é direcionado para gastos com doenças cardiovasculares (NETO *et al*, 2008).

Diante de dados como estes se faz necessário a busca de métodos de diagnósticos mais precoce para detecção da DAC, durante o início do ateroma para que se possa evitar as complicações da mesma.

1.4 Tomografia Computadorizada de Múltiplo Detectores

A tomografia computadorizada foi introduzida em 1970 através de estudos do engenheiro britânico Sir Godfrey Newbold Hounsfield. Hounsfield junto com o matemático Alan MacLeod Cormack demonstrou que estruturas internas de um objeto podem ser reconstruídas por computador baseando-se na atenuação de feixes de raios X que o atravessam em diferentes ângulos (HOUNSFIELD, 1973; CORMACK, 1980). Os feixes são emitidos pelo tubo de Raio X e capturados por um conjunto de detectores posicionado de forma a capturar os feixes que atravessam o objeto estudado.

Os dados coletados pelos detectores são processados e digitalizados em Pixels (termo derivado do inglês *picture elements* – menores unidades formadoras da imagem digital). Cada pixel apresenta uma escala de cinza que se relaciona a atenuação sofrida pelos raios X. A referida escala é definida numericamente, sendo chamada de escala de Hounsfield tendo como referência a atenuação dos raios X na água e no ar. Onde a água representa 0 HU e o ar representa -1000 HU.

A representação tridimensional do pixel é denominada voxel (do inglês *volume element*) o voxel representa a profundidade do pixel (Figura 4) (VEMBAR *et al*, 2006).

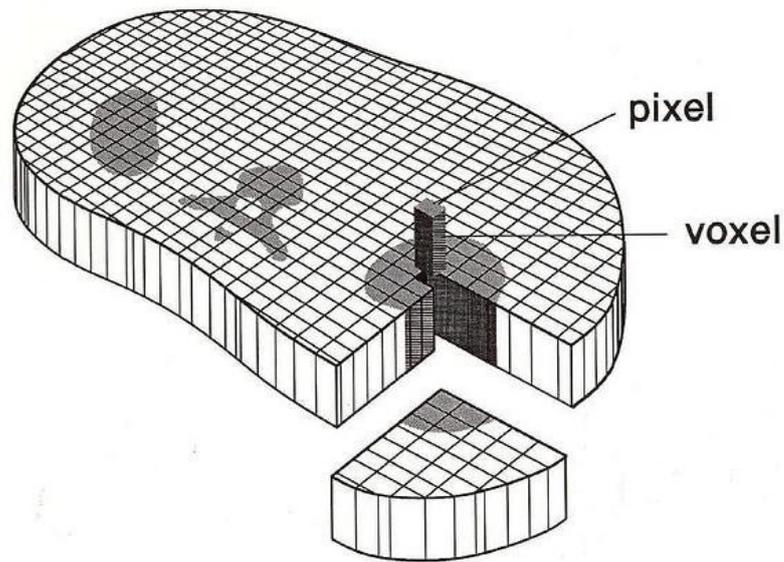


Figura 4: Representação do Pixel e do voxel em um corte axial.
Fonte: <http://www.flickr.com/photos/myxomatosiz/3974236380/>

1.5 Tomografia computadorizada das artérias coronária com múltiplos detectores.

A tomografia computadorizada de múltiplos detectores (TCMD) é um tipo de tomografia helicoidal, tem maior número de detectores permite um número maior de cortes por rotação. O aumento dos detectores permitiu maior qualidade espacial e temporal, fazendo cortes mais finos e em menor tempo de aquisição. Esta vantagem é de grande importância para visualizar das artérias coronárias, pelo seu pequeno calibre e por sua constante movimentação em decorrência do movimento do coração (ROCHITTE, C. *et al*, 2006).

Nos últimos anos a TCMD, com utilização de meios de contraste endovenoso se mostra efetiva para visualização do lúmen das artérias coronárias. A mesma é feita com aquisição em cortes axiais na mesma fase da diástole durante uma única pausa respiratória. Com as imagens axiais (Figura 5) pode se reconstruir uma imagem tridimensional do coração (Figura 6- A/B) (CHARLES, 2003).

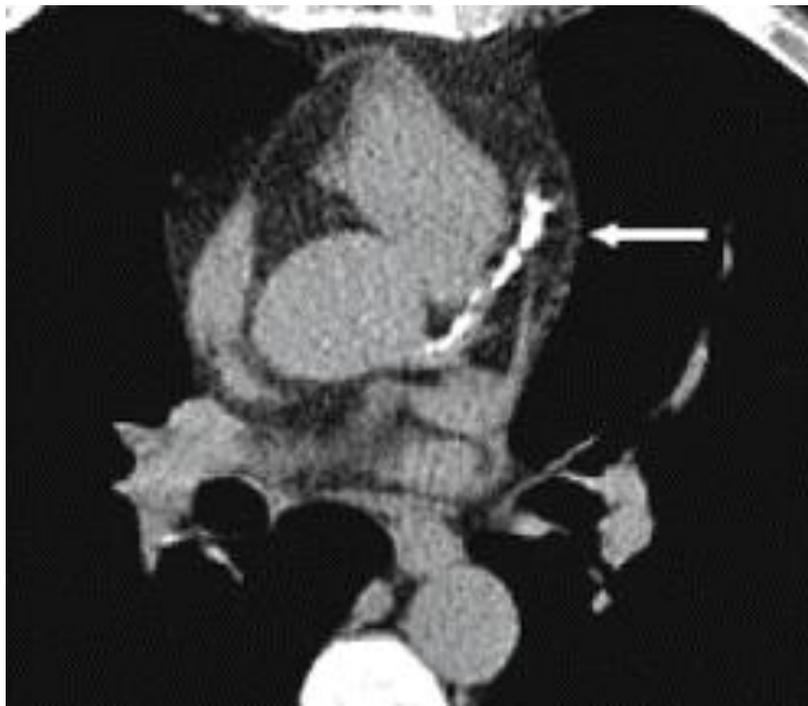


Figura 5: Imagem axial do coração. Seta indicando placa aterosclerótica na coronária descendente anterior.

Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2003002100003

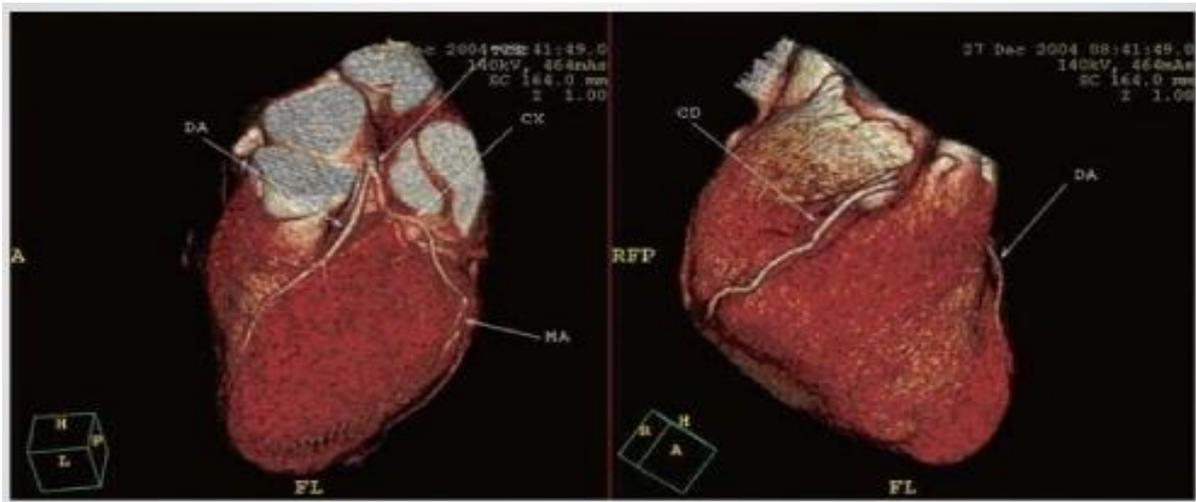


Figura 6/A: Imagem tridimensional obtida por ATCMD. Coração e coronária esquerda e segmentos.

Figura 6/B: Imagem tridimensional obtida por ATCMD. Coração e coronária direita e descendente anterior.

A tomografia computadorizada é um método com alta sensibilidade para detecção e elevada acurácia para a quantificação da calcificação coronária, através do escore de cálcio. (AGATSTON, *et al* 1990; RUMBERGER, *et al* 1995). Além disso, a quantidade de calcificação coronária se relaciona com a carga de placa aterosclerótica total do indivíduo (AGATSTON, *et al* 1990; WEXLER, L. *et al* 1996)

A principal utilização da angiotomografia de coronárias atualmente se faz em pacientes sintomáticos de risco intermediário, fornecendo informações anatômicas importantes para, em conjunto com a história clínica e/ou testes funcionais, auxiliar na melhor decisão terapêutica (ROCHITTE, C. *et al* 2006; MARK, D.B. *et al* 2010).

2 OBJETIVO

Avaliar a concentração plasmática de Proteína – C reativa em pacientes com e sem DAC, diagnosticados pela angiotomografia de coronárias.

3 METODOLOGIA

3.1 Casuística

A presente pesquisa foi realizada com pacientes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), submetidos à Angiotomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores (ATCMD) das coronárias e a dosagem de PCR no período de setembro de 2011 a janeiro de 2013.

Foram excluídos pacientes que não realizaram dosagem de PCR e os com peso acima de 120kg, devido a limitação de peso da mesa do tomógrafo.

Consideraram-se pacientes com DAC os que apresentaram algum tipo de placa aterosclerótica diagnosticados pela ATCMD.

3.2 exame de Angiotomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores

Para aquisição de exame para avaliação das artérias coronárias usou-se um protocolo dividido em duas fases. Primeiro, fez-se uma aquisição denominada Escore de Cálcio (EC) sem contraste e acoplada ao eletrocardiograma e logo após com utilização de meios de contraste realizou-se a Angiotomografia Computadorizada de Múltiplos Detectores (ATCMD) (AGATSTON, *et al* 1990).

Inicialmente obteve-se como imagens localizadoras, um scanner anteroposterior do tórax e outro de perfil, para realização dos cortes axiais do exame. O início do bloco foi delimitado na bifurcação da traquéia (Carina) e o término na inclusão da silhueta cardíaca, incluindo a porção final do diafragma para total varredura da área cardíaca.

Após a delimitação da área a ser estudada através do FOV (do inglês *field of view*, campo de visão) é feita uma aquisição prospectiva.

Para se obter um exame sem distorção de imagem, é necessário que a frequência cardíaca seja ≤ 65 batimentos por minuto (BPM) pois os disparos dos raios X precisam ocorrer juntos com o ciclo cardíaco do paciente. Nos casos em que os pacientes apresentavam frequência cardíaca >65 bpm foi prescrito e administrado 25-100mg de betabloqueador (atenolol).

Na segunda etapa do protocolo obteve-se a Angiotomografia das artérias coronárias com a utilização dos parâmetros do EC para delimitação do campo de visão, com a voltagem de 120 KV e amperagem de 400 milliamperes (MA).

Com o paciente ainda monitorizado sobre a mesa do tomógrafo, foi injetado por via endovenosa aproximadamente 1,5mL/Kg de contraste iodado não iônico iopamidol a uma concentração de 370 mg/mL (ULTRAVIST® 370 Berlin, Bayer *HealthCare Pharmaceuticals*), a uma taxa de 4,5mL/s e depois de aproximadamente 15 segundos realizou-se um exercício de apneia com duração em torno de 20 segundos durante a aquisição com a finalidade de minimizar os artefatos de movimento das imagens. No caso de pacientes com clearance de creatinina <50mL/min não se realizou a ATCMD devido a nefrotoxicidade do contraste iodado.

Durante a aquisição das imagens da ATCMD a frequência cardíaca não deve variar mais que 10% do valor basal. O equipamento toma como referência os valores de frequência cardíaca monitorizados, e determina os parâmetros necessários para aquisição das imagens como o *helical pitch* (relação entre a distância percorrida pela mesa durante um giro de 360° do tubo de raios X, a espessura de corte e o número de colunas de detectores), a velocidade de rotação do tubo de raios X e tempo total de aquisição das imagens, tendo como objetivo atingir a melhor resolução temporal possível (NÓBREGA, 2005).

3.3 Dosagem de Proteína-C Reativa

Para dosagem de PCR foi colhido sangue venoso periférico coletado em tubo seco estéril (*BD vacutainer SST II advance*). O sangue foi centrifugado e soro foi separado para a dosagem. Foi utilizado o reagente bioquímico CRP VITROS *Chemistry Products* para dosagem quantitativa da PCR. O teste é efetuado utilizando os slides CRP VITROS e o kit de calibrador 7 *Vitros Chemistry Products* nos sistemas Químicos VITROS 250/350/950/5,1 FS e 4600e no sistema integrado *VITROS 5600® Johnson & Johnson*. Este é um teste imunológico que usa anticorpo monoclonal anti PCR conjugado com peroxidase de rábano que atua como gerador de sinal. A sensibilidade do teste é de 0,5mg/dL, as amostras que atingiram este valor, foi realizado um novo teste com o kit ultra sensível. O kit utilizado foi o *hs CPR VITROS Chemistry Products*, para dosagem quantitativa da concentração da Proteína-C Ultra sensível (PCR US) no sistema químico VITROS 5,1 FS, essas amostras também foram processadas e analisadas no sistema *VITROS 5600® Johnson & Johnson*. O reagente da PCR US vem em embalagens de câmara dupla que contém reagentes líquidos prontos para uso. As amostras, calibradores e controles são misturados individualmente ao reagente, que contem o tampão. No reagente 2 há adição de anticorpos anti- PCR acoplados a microparticulas de látex, que produzem uma reação imunoquímica geradora de complexos de antígeno/anticorpo de PCR. A turvação foi medida por espectrofotometria a um comprimento de onda de 660 nm.

A dosagem laboratorial da PCR é de alta sensibilidade, precisão e facilmente reproduzível. A determinação da sua concentração é utilizada atualmente como marcador inflamatório de aterosclerose e eventos coronarianos (DENARDI, *et al* 2008).

De acordo com a *American Heart Association* valores de Proteína- C Reativa ultrasensível a partir de 0,3mg/dL estão associados a DAC e ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares, portanto concentrações com o valor acima foi considerado PCR anormal no presente trabalho. (PEARSON, *et al* 2003).

3.4 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas pelo Software SPSS 19.0, software package (SPSS, Chicago, IL). Os dados foram expressos em média, desvio padrão ou em porcentagem. Para as variáveis quantitativas foram utilizados os testes de t de Student (paramétricas) ou teste Mann-Whitney (não paramétricas). Para as variáveis categóricas, os testes utilizados foram Chi-quadrado ou teste exato de Fisher. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

Dos 601 pacientes que realizaram ATCMD de coronárias no período de setembro de 2011 a janeiro de 2013, 118 realizaram exame de PCR, destes a média de idade foi de 59 anos, sendo 55,1% do gênero masculino (Tabela 1).

Tabela 1- Dados Biodemográficos dos pacientes que realizaram Angiotomografia de Múltiplos detectores e dosagem de Proteína-C Reativa.

Dados Biodemográficos	Valores
Idade média (anos)	59,2 ± 10,51
Gênero masculino	55,1% (65/118)
Etnia	
Branco	72,9% (86/118)
Negros	18,6% (22/118)
Pardos	6,8% (8/118)
Asiáticos	1,7% (2/118)
Hipertensão	76,3% (90/118)
Dislipidemia	66,1% (78/114)
Obesidade	49,1 % (53/108)
IMC (Peso/altura²)	27,35 ± 5,52
Diabetes	22,9% (27/113)
Estatina	54,2% (64/97)
AAS	38,1% (45/99)

IMC- Índice de massa corpórea; AAS- Ácido acetilsalicílico.

Os valores estão representados em média ± desvio padrão. As frequências estão representadas em porcentagem.

Dentre os pacientes submetidos à ATCMD 81 (68,6%) foram diagnosticados com DAC. Comparando os pacientes com e sem DAC observou-se que o gênero, diabetes mellitus (DM) e obesidade não apresentaram diferenças estatísticas. Entretanto, os parâmetros dislipidemia 77,2% (p= 0,002), hipertensão arterial sistêmica (HAS) 82,7% (p= 0,015), uso de estatina 73,1% (p= 0,026), e uso de Ácido acetilsalicílico (AAS) 58,0% (p<0,001) apresentaram maior prevalência no grupo com DAC (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultado da ATCMD e características clínicas

	N	Presença de DAC	Ausência de DAC	p
Gênero masculino	65/118	45 (55,6%)	20 (54,1%)	0,879
Hipertensão	90/118	67 (82,7%)	23 (62,2%)	0,015
Dislipidemia	78/114	61 (77,2%)	17 (48,%)	0,002
Obesidade	53/106	39 (54,9%)	14 (40,0%)	0,543
Diabetes	27/113	22 (28,2%)	5 (14,3%)	0,109
Estatina	64/97	49 (73,1%)	15 (50,0%)	0,026
AAS	45/99	40 (58,0%)	5 (16,7%)	<0,001

ATCMD- Angiotomografia computadorizada de múltiplos detectores; AAS- Ácido acetilsalicílico. Os valores estão representados em porcentagem.

De todos os pacientes do estudo a concentração de PCR foram respectivamente de 0,02 a 5,0mg/dL com mediana de 0,41mg/dl. Observou-se que 70 (59,3%) dos pacientes apresentaram PCR alterada (valor \geq 0,3mg/dL). Comparando-se os pacientes com PCR alterada e normal observou-se que não houve diferenças na presença de DM, dislipidemia, HAS e uso de estatinas. Entretanto, houve diferença entre os obesos onde 60,7% (p=0,01) apresentaram valores de PCR acima do normal. O gênero masculino apresentou um menor número PCR alterada 43,4% (p=0,021) e os pacientes em uso de AAS também apresentaram valores significativos 56,8% (p=0,042) (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultado de PCR e dados clínicos

	N	PCR alterada	PCR normal	P
Gênero masculino	65/118	23 (43,4%)	42 (64,6%)	0,021
Hipertensão	90/118	43 (81,1%)	47 (72,3%)	0,262
Dislipidemia	78/114	39 (76,5%)	39 (61,9%)	0,096
Obesidade	53/108	37 (60,7%)	16 (34,8%)	0,01
Diabetes	27/113	13 (26,0%)	14 (22,2%)	0,64
Estatina	64/97	31 (72,1%)	33 (61,1%)	0,257
AAS	45/99	25(56,8%)	20 (36,4%)	0,042

PCR- Proteína-C Reativa; AAS- Ácido acetilsalicílico. Os valores estão representados em porcentagem.

A média da concentração de PCR nos pacientes que apresentaram DAC foi 0,76mg/dL mediana 0,55mg/dL (p=0,026).

Dos pacientes com DAC as mulheres apresentaram idade média mais elevada 64 anos (p=0,01). Já grupo com PCR alterada os homens apresentaram idade média mais elevada 63 anos (p=0,003).

Tabela 4- Resultados de Angiotomografia computadorizada de Múltiplos Detectores Proteína-C Reativa.

	n	Média	p
PCR no grupo sem DAC (mg/dL)	37	0,48 \pm 0,21	
PCR no grupo com DAC (mg/dL)	81	0,76 \pm 0,55	0,026
Idade dos homens com DAC	45	59	
Idade das mulheres com DAC	36	64	0,01
Idade dos Homens com PCR alterada	36	63	
Idade das mulheres com PCR alterada	37	56	0,003

PCR- Proteína- c reativa; DAC- Doença Arterial Coronariana. Os valores estão representados em média \pm desvio padrão.

Os pacientes que apresentaram concentrações alteradas de PCR têm 2,6 mais chances de apresentarem DAC diagnosticados pela ATCMD.

De acordo com o índice de Kappa 54 (50%) pacientes apresentaram DAC e PCR alterada, enquanto 21 (19,4%) pacientes apresentaram DAC sem alterações na concentração da PCR. A PCR apresentou-se alterada em 16 (14,8%) pacientes que não apresentaram DAC. A concordância entre os métodos foi razoável (0,21) de acordo com o índice Kappa.

Tabela 5 - Concordância entre ATCMD e PCR.

PCR	ATCMD		Total	Kappa	p
	Presença de DAC	Ausência de DAC			
Alterada	54	16	70		
Normal	27	21	48	0,21	0,016

PCR- Proteína- C Reativa; ATCMD- Angiotomografia computadorizada de múltiplos detectores; DAC- Doença Arterial Coronariana.

5 DISCUSSÃO

A HAS, dislipidemia, DM e obesidade são os fatores de risco associados a DAC mais descritos na literatura (RIDKER, *et al*, 1998). No presente trabalho a HAS e dislipidemia apresentaram valores significativos com a DAC diagnosticada através da TCMD. Já a DM e obesidade não apresentaram valores significativos. O número de diabéticos submetidos ao exame de TCMD e a dosagem de PCR foi pequeno o que pode ter interferido nos resultados. A ausência de significância de obesidade associada a DAC pode ter ocorrido devido a incapacidade da mesa do tomógrafo em suportar pacientes com peso ≥ 120 kg, já que a obesidade tem forte relação com a DAC, principalmente a visceral (MANSON, *et al*, 1990). Estudo realizado em Québec no Canadá também demonstrou concentrações de PCR mais elevada nos obesos (LEMIEUX, *et al* 2001). Tal resultado pode ser explicado pelo fato de o tecido adiposo ser recentemente considerado como um sintetizador de IL-6 que quando se encontra aumentada no plasma estimula os hepatócitos a produzirem PCR (LEMIEUX, *et al* 2001, MAZUREK,T, *et al* 2003). Diversos trabalhos na literatura concluíram que os obesos têm concentrações de PCR mais elevadas e caracterizam a obesidade como fator de risco para a DAC. Como já citado a exclusão de obesos pode explicar a falta de significância de obesidade e DAC diagnosticados pela ATCMD no presente trabalho.

O índice Kappa pode ter apresentado significância razoável devido a TCMD ter sido feita das artérias coronárias o que não exclui placa de aterosclerose em alguma outra artéria.

Estudo realizado por Lima e cols concluiu que pacientes hipertensos que também são portadores de diabetes mellitus tipo 2 apresentam PCR acima de 0,3mg/dL, porém quando analisados separadamente também não apresentaram valores significativos (LIMA *et al*, 2007).

Segundo o *Prevention Study* o uso de estatinas diminuem diretamente os níveis de PCR (CLEARFIELD, *et al*, 2001). Contudo no presente estudo não houve diferenças significativas entre pacientes faziam uso de estatinas em relação a PCR. Por outro lado houve significância entre uso de estatina e presença de DAC.

Ridker e cols concluíram que o uso de AAS diminui as concentrações de PCR (RIDKER *et al*, 1997). Contudo na presente população os pacientes que faziam uso de AAS apresentaram mais PCR alterada. Segundo Manica e cols alguns pacientes tratados com AAS persistem com elevada reatividade plaquetária residual, ou seja, apresentam resistência ao uso de AAS (MANICA *et al*, 2013). O que pode ter ocorrido com os pacientes que fazem uso de AAS e tem mais PCR alterada no presente estudo.

Estudo realizado na Universidade Federal de Uberlândia (UFU) com 46 indivíduos, sendo 56,52% do gênero masculino demonstrou que a concentração da PCR é mais elevada nos homens que nas mulheres. O que diverge dos resultados obtidos pela presente pesquisa. Já outro estudo realizado no interior de Minas Gerais com 536 indivíduos sendo 50,37% do gênero masculino, demonstrou que no gênero feminino a concentração da PCR é mais elevada (FERNANDES, *et al* 2009). No estudo feito na UFU o número de indivíduos submetidos a pesquisa pode ter interferido no resultado.

Em estudo realizado no Japão em pacientes com média de idade de 65, sendo 70% do gênero masculino, que foram submetidos ATCMD e a dosagem de PCR. A concentração de PCR também se apresentou mais elevada em pacientes com DAC em relação aos que não eram portadores da doença. O que está em concordância com a presente pesquisa.

6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nem todos os pacientes que realizaram a ATCMD tinham dosagem de PCR, o que diminuiu o número de pacientes na pesquisa.

Capacidade da Mesa do tomógrafo em suportar peso ≥ 120 kg, o que levou a exclusão de obesos do estudo.

Ausência de dados clínicos de alguns pacientes, devido falta de prontuários em caso de pacientes externos.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Esta pesquisa suscita uma nova pergunta, existe diferença do comportamento da PCR entre os pacientes com e sem DAC prévia.

8 CONCLUSÃO

Mesmo com a concordância entre os dois métodos não ter se mostrado excelente concluiu-se que pacientes que tem PCR alterada tem maior chance de apresentar DAC diagnosticada pela ATCMD, e possuem valores de PCR mais elevados que pacientes que não foram diagnosticados com DAC. Mesmo a ATCMD ser um método de custo mais elevado sua aplicação clínica no diagnóstico não invasivo da DAC é indispensável, por sua excelente visualização das paredes e luz das artérias coronárias e das placas ateroscleróticas. A PCR pode ser dosada como um marcador auxiliar ao diagnóstico da DAC.

9 REFERÊNCIAS

AGATSTON, A.S. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. **J Am Coll Cardiol**, v. 15, n. 4, p. 827-832. Miami, 1990.

ALAN, S.G. et al. Heart Disease and Stroke 2013 Statistical Update. **Circulation**, v. 127, p. 6-245, Dallas, 2013.

CHARLES, B. **Novas técnicas de imagem cardíaca: Ressonância magnética e tomografia computadorizada**. Cap 10, Tratado de medicina cardiovascular, 6° Ed. São Paulo: Roca 2003.

Cormack AM. Nobel Award address. Early two-dimensional reconstruction and recent topics stemming from it. **Med Phys**, v.26, n. 209 p.1482-1486, Medford, 1980.

CLEARFIELD, M. et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): efficacy and tolerability of long-term treatment with lovastatin in women. **Mary Ann Liebert**, v. 10, n. 10, p. 971-981, Texas, 2001.

DATASUS. **Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)**. Disponível em < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2011/c08.def> >. Acesso em: 24/04/2012.

DENARDI, C.A.S; FILHO, A.C; CHAGAS, A.C. A Proteína C- Reativa na Atualidade. **Rev. SOCERJ**, v. 21, n. 5, p. 329-334. São Paulo, 2008.

DINARELO, C.A. PORAT, R. **A resposta de fase aguda**. Cecil: Tratado de Medicina Interna. 22. Ed. Rio do Janeiro: Elsevier, 2005.

DOROTEIA, S.; LACERDA, A.P. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease. **Rev. Portuguese Journal of Cardiology**, v. 31, n. 11, p. 733-745, Lisboa, 2012.

FERNANDES, A.C. GAZZINELLI, A. MELÉNDEZ, G.V. Associação entre medidas de adiposidade, variáveis demográficas e bioquímicas com os níveis séricos de proteína C-reativa em população rural. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v. 59 n. 1, P. 54-60, Vale do Jequitinhonha, 2009.

FILHO, C. et al. Inflamação e Aterosclerose: Integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores. **Ver. Cardiologia Invasiva**, v. 11, n. 3, p. 14-19, São Paulo, 2003.

Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system. **Br J Radiol**, v. 46, n. 552, p.1016-1022, Londres, 1973.

LEMIEUX, I. et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. **Circulation**, v. 21, n. 6, p. 961-967, Québec, 2001.

LIMA, L.M. et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and/or High Blood Pressure. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 6, p. 956-960, Belo Horizonte, 2007.

LIBBY, P. **Biologia Vascular**; Tratado de Medicina Cardiovascular. 6°. Ed. Volume 2; São Paulo: Roca, 2003.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 868-874, Boston, 2002.

MANICA et al. Prevalência de alta reatividade plaquetária em pacientes tratados com aspirina encaminhados para angiografia coronária. **Arq. Bras. Cardiol**, v.100, n.1, p. 29-36, São Paulo, 2013.

MARK, D.B. et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 Expert Consensus Document on Coronary Computed Tomographic Angiography: American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. **Circulation**. v. 55, n. 22, p. 2663-2699, Washington, 2010.

MAZUREK, T. et al. **Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators**. **Circulation**. v. 18, n. 108, p. 2460-2466, Philadelphia, 2003.

MINUZZO, L.S. et al. Acute coronary syndrome registry at a cardiology emergency center. **Arq Bras Cardiol**. v. 87, n. 5, p. 597-602, São Paulo, 2006.

MONACO, C. **Semiologia Cardiovascular**. Cap. IV Anatomofisiologia Cardíaca. São Paulo: Atheneu, 2002,

NETO, G.B.; SILVA, E.N. Os custos da doença cardiovascular no Brasil: um breve comentário econômico. **Arq. Bras. Cardiol**, v.91 n.4, p. 217-218, São Paulo, 2008.

NÓBREGA, A. I. **Manual de Tomografia Computadorizada**. Centro universitário São Camilo, São Paulo: Atheneu, 2005.

RIDKER, P.M. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. **N Engl J Med**, v. 366, n. 14, p. 973-979, Boston, 1997.

RIDKER, P.M. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. **Circulation**, v. 97, n. 5, p. 425-428, Boston, 1998.

ROCHITTE, C. et al. Diretrizes SBC Ressonância e Tomografia Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 86, n. 3, p. 60-100, São Paulo, 2006.

PEARSON, T.A. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 498-510, Dallas, 2003.

RUMBERGER, J.A. et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. **Circulation**, v. 92, n. 8, p. 2157- 2162, Rocheste, 1995.

Tillett, William S, Francis, JR. Serological Reactions In Pneumonia With a Nonprotein Somatic of Pneumococcus.The Rockefeller University. **J Exp Med**, v. 30, n. 54, p. 561-571, New York, 1930.

WEXLER, L. et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. **Circulation**, v. 94, n. 5, p. 1175-1192, Dallas, 1996.

VEMBAR, M.; WALKER, M.J.; JOHNSON, P.C. Cardiac imaging using multislice computed tomography scanners: technical considerations. **Wolters Kluwer Source**, v. 17, n. 2, p. 115-123, Bethesda, 2006.

VOLP, A. et al. Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. **Rev: Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 437-549, Viçosa.

ZHENG, G.H; CHEN, H.Y; XIONG, S.Q. Polymorphisms of -174G>C and -572G>C in the Interleukin 6 (IL-6) Gene and Coronary Heart Disease Risk: A Meta-Analysis of 27 Research Studies. **Rev. PLoS**, v. 7, n. 4, p. 1, Bethesda, 2012.

10 ANEXOS

ANEXO A



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Coordenadoria de serviços de Saúde

INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

_____, RG _____

participar como sujeito da pesquisa **TOMOGRAFIA CARDIOVASCULAR EM PORTADORES DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA COM E SEM HIPERTENSÃO ARTERIAL** sob responsabilidade da Profa Dra Joselina Luzia Menezes Oliveira e orientação do Prof. Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto.

Esta pesquisa tem o objetivo de esclarecer qual a influência da pressão alta nas obstruções das coronárias, portanto, os hipertensos serão comparados aos que apresentam pressão arterial normal. Objetivos secundários: investigar a prevalência de calcificação coronária quantificada pelo escore de cálcio nos pacientes dos grupos de normotensos e hipertensos. E comparar os resultados de exames laboratoriais com resultados da Tomografia Cardiovascular.

Estou ciente que na preparação do exame caso minha frequência cardíaca esteja acima de 70 batimentos por minuto um medicamento da classe dos betabloqueadores (tartarato de metoprolol endovenoso na dose máxima de 15 mg) será administrado. Nitratos de ação rápida (mais comumente o dinitrato de isossorbida na dose de 2,5 mg via sublingual) serão administrados imediatamente antes do início do exame, desde que a minha pressão sistólica seja >110mmHg e caso eu não esteja recebendo nitratos por via endovenosa. O uso de nitratos previamente ao exame tem por objetivo reduzir vasoespamos, ou seja, fechamento da parede vaso permitindo uma avaliação mais acurada do grau de estenose da artéria coronária.

Estou informado que para realização do Escore de Cálcio não é necessário o uso de contraste, porém na sequência, para realização da Angiotomografia Coronária um bolus de 70 a 120 ml de iopamidol a uma concentração de 370 mg/ml (Iopamiron 370™ - Bracco, Itália, distribuído no Brasil por Schering) será administrado por meio de uma bomba injetora do tipo dual head (Stellant™ - Medrad, Indianola, PA, EUA) por meio de acesso venoso periférico, seguido de injeção de 40 ml de solução salina com fluxo de 3 ml/s. A dose de radiação estimada antes do início do estudo para um paciente de tamanho médio (60 – 80 kg) será de 12 a 15 mSv, sendo que a dose máxima de todo estudo de tomografia (escore de cálcio e angiotomografia coronária) não deverá ultrapassar 20 mSv e que a corrente do tubo será limitada de modo a empregar a menor dose de radiação possível, utilizando-se cerca de 100kV.

Estou esclarecido quanto ao direito de excluir meu consentimento a qualquer fase do processo e que será garantido o sigilo da minha identidade, sem qualquer prejuízo da minha imagem de acordo com a Resolução nº 196, item IV, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde. Estou ciente de que a minha participação no estudo não apresenta riscos a minha saúde física e mental e é totalmente voluntária.

Declaro consentir livremente em participar da pesquisa e permito ainda que os pesquisadores utilizem os resultados da análise dos dados, inclusive para divulgação e publicação, sem, contudo, desrespeitar o meu direito à privacidade.

São Paulo, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do paciente

Dra Joselina Luzia Menezes de Oliveira

Email: joselinasergipe@ig.com.br

Telefone: (79)88261855

Orientador

Prof. Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto

ANEXO B
Questionário

IDENTIFICAÇÃO		Data: ___ / ___ / ___
Ficha nº		
Nome do paciente		
Sexo	(1) Masculino (2) Feminino	()
Idade (em anos)		
Número do prontuário		
Telefone para contato		
Procedência		
Origem do paciente	(1) Interno (2) Urgência (3) Externo	()
Estado civil	(1) Solteiro (2) Casado (3) Viúvo (4) Separado/divorciado	()
Escolaridade	(1) Analfabeto (2) Ensino fundamental incompleto (3) Ensino fundamental completo (4) Ensino médio incompleto (5) Ensino médio completo (6) Ensino superior incompleto (7) Ensino superior completo (8) Pós- graduação	()
Atividade profissional principal atualmente	(1) Estudante (2) Funcionário público (3) Trabalhador com carteira assinada (4) Autônomo (5) Dona de casa (6) Aposentado (7) Desempregado (8) Outros	()
HISTÓRIA PESSOAL E FAMILIAR, HÁBITOS DE VIDA E FATORES DE RISCO		
Tabagismo	(1) Fuma (2) Ex-fumante (3) Nunca fumou	()
Consumo de bebidas alcoólicas	(1) Consome diariamente (2) Consome semanalmente (3) Consome esporadicamente (3) Consumiu no passado. Não consome mais (4) Nunca bebeu	()
Prática de exercícios de rotina	(1) Apenas 1 vez por semana (2) 2 a 3 vezes por semana (3) 3 a 5 vezes por semana (4) + de 5 vezes por semana (5) Não	()
Hipertensão arterial	(1) Sim	()

	(2) Não	
Diabetes mellitus tipo 1	(1) Sim (2) Não	()
Diabetes mellitus tipo 2	(1) Sim (2) Não	()
Dislipidemia	(1) Sim (2) Não	()
Antecedente familiar de problemas cardíacos	(1) Sim (2) Não	()
Obesidade	(1) Sim (2) Não	()
SINTOMAS		
Dor torácica	(1) Sim, relacionada no repouso. (2) Sim, relacionada aos esforços. (3) Não	()
Palpitação	(1) Sim, relacionada no repouso. (2) Sim, relacionada aos esforços. (3) Não	()
Dispnéia	(1) Sim, relacionada no repouso. (2) Sim, relacionada aos esforços. (3) Não	()
Síncope	(1) Sim, relacionada no repouso. (2) Sim, relacionada aos esforços. (3) Não	()
Tontura	(1) Sim, relacionada no repouso. (2) Sim, relacionada aos esforços. (3) Não	()
Outros sintomas		
EXAMES CARDIOLÓGICOS PREVIAMENTE REALIZADOS		
Eletrocardiograma	(1) Sim (2) Não	()
Teste ergométrico	(1) Sim (2) Não	()
ECO- TT	(1) Sim (2) Não	()
ECO- transesofágico	(1) Sim (2) Não	()
ECO-estresse	(1) Sim (2) Não	()
Cateterismo	(1) Sim (2) Não	()
Tomografia computadorizada cardíaca	(1) Sim (2) Não	()
Cintilografia	(1) Sim (2) Não	()
Ressonância magnética cardíaca	(1) Sim (2) Não	()
DADOS DA TOMOGRAFIA CARDIOVASCULAR		
Indicação	(1) Miocardiopatia isquêmica (2) Isquemia	()
Diagnóstico	(1) Normal (2) Isquemia (3) Miocardiopatia isquêmica	()

Qualidade da imagem	(1) Pobre (não respondeu a questão inicial) (2) Moderada (respondeu à questão inicial, mas restaram algumas dúvidas)	()
---------------------	---	-----