

ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO E MORTALIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CORONARY CALCIUM SCORE AND MORTALITY: A LITERATURE REVIEW

SCORE DE CALCIO CORONARIO Y MORTALIDAD: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Lucas Pereira da Silva Cavalieri¹

Fernanda Santiago²

Ivana Picone Borges de Aragão³

RESUMO: O escore de cálcio das artérias coronárias (CAC) é um exame complementar utilizado para estratificar o risco cardiovascular. Atualmente é realizado por meio da tomografia computadorizada sem contraste, que por meio de imagens é possível identificar e quantificar áreas de calcificação das placas de aterosclerose coronariana e com isso identificar pacientes com maior probabilidade de acometimento cardiovascular futuro. O objetivo dessa revisão foi avaliar como se relaciona o aumento dos níveis de CAC com a mortalidade por todas as causas. Foi realizada uma busca por trabalhos prévios nas plataformas National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e um total de 29 artigos científicos foram incluídos após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Através dos estudos analisados, populações com elevados índices de calcificação coronariana, apresentam menor sobrevida e maior taxa de mortalidade em comparação a grupos com menores pontuações. Em relação ao outro extremo, o CAC = 0 se demonstrou como um importante fator de proteção. Em conclusão, o CAC apresenta valor tanto para prever eventos de origem coronariana e mortalidade, quanto para adicionar aos escores de risco tradicionais informações importantes que podem auxiliar em decisões clínicas de maior relevância para esses pacientes.

1130

Palavras-chave: Coronary Artery Calcium Score. Mortality. Cardiovascular events. Cardiovascular risk.

ABSTRACT: The coronary artery calcium score (CAC) is a complementary test used to stratify cardiovascular risk. It is currently performed using non-contrast computed tomography, which through images makes it possible to identify and quantify areas of calcification of coronary atherosclerosis plaques and thereby identify patients with a greater probability of future cardiovascular involvement. The objective of this review was to assess how the increase in CAC levels relates to all-cause mortality. A search for previous works was performed on the National Library of Medicine (PubMed) and Virtual Health Library (VHL) platforms and a total of 29 scientific articles were included after applying inclusion and exclusion criteria. Through the studies analyzed, populations with high rates of coronary calcification have lower survival and higher mortality rates compared to groups with lower scores. Regarding the other extreme, CAC = 0 proved to be an important protective factor. In conclusion, the CAC is valuable both for predicting events of coronary origin and mortality, and for adding important information to traditional risk scores that can help in clinical decisions of greater relevance for these patients.

Keywords: Coronary Artery Calcium Score. Mortality. Cardiovascular events. Cardiovascular risk.

¹ Discente do curso de medicina / Universidade de Vassouras.

² Discente do curso de medicina / Universidade de Vassouras.

³ Médica, Doutorado pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina de Valença.

RESUMEN: El score de calcio arterial coronario (CAC) es una prueba complementaria utilizada para estratificar el riesgo cardiovascular. Actualmente se realiza mediante tomografía computarizada sin contraste, que a través de imágenes permite identificar y cuantificar las áreas de calcificación de las placas de aterosclerosis coronaria y así identificar a los pacientes con mayor probabilidad de afectación cardiovascular futura. El objetivo de esta revisión fue evaluar cómo el aumento en los niveles de CAC se relaciona con la mortalidad por todas las causas. Se realizó una búsqueda de trabajos previos en las plataformas Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed) y Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y se incluyeron un total de 29 artículos científicos después de aplicar criterios de inclusión y exclusión. A través de los estudios analizados, las poblaciones con altas tasas de calcificación coronaria tienen menor supervivencia y mayores tasas de mortalidad en comparación con los grupos con puntuaciones más bajas. En cuanto al otro extremo, CAC = 0 demostró ser un factor protector importante. En conclusión, el CAC es valioso tanto para predecir eventos de origen coronario y mortalidad, como para agregar información importante a los puntajes de riesgo tradicionales que pueden ayudar en las decisiones clínicas de mayor relevancia para estos pacientes.

Palabras clave: Puntaje de calcio arterial coronario. Mortalidad. eventos cardiovasculares. Riesgo cardiovascular.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em todo o Brasil. De acordo com os dados do SUS, a doença arterial coronariana (DAC) foi responsável por 12% do total de mortes no país e 43% das mortes por DCV. Em relação ao Infarto agudo do miocárdio (IAM), o número de internações aumentou em 54% de 2008 até 2019, demonstrando sua alta prevalência até os tempos atuais³³.

O escore de cálcio das artérias coronárias (CAC) é um exame complementar que é utilizado, junto com outros marcadores laboratoriais e clínicos, para estratificar o risco cardiovascular. Esse escore é realizado com o objetivo em detectar a presença de placas de aterosclerose calcificadas nas artérias coronárias do coração. A aterosclerose é um processo inflamatório de diversos fatores como: dano endotelial, deposição de lipoproteína de baixa densidade oxidada na camada íntima do vaso, infiltração de células musculares lisas e ativação de macrófagos, que somados a deposição do fosfato de cálcio, podem ser identificadas e quantificadas por meio da Tomografia computadorizada (TC)³⁹. Essas placas estimuladas por mediadores inflamatórios podem se romper, sofrer erosão e/ou sofrer exposição de nódulo calcificado, levando a instabilidade e principalmente a eventos cardiovasculares como a Síndrome Coronariana Aguda (SCA)⁴⁰.

Atualmente, é realizado por meio da TC sem contraste com auxílio de um eletrocardiograma (ECG)⁹. As placas ateroscleróticas calcificadas são identificadas e quantificadas pelo método de Agaston³², no qual as lesões com mais de 130 Unidades Hounsfield (UH) são multiplicadas pela proporção de sua própria área e ao fim somadas, obtendo assim uma unidade total de possível acometimento coronariano⁴.

O CAC apresenta uma relação íntima e importante com o prognóstico dos pacientes. Populações com valores mais elevados estão associados a uma maior incidência de mortalidade do que populações com escore de cálcio baixo³⁵.

O objetivo dessa revisão foi avaliar como se relaciona o aumento dos níveis de CAC com a mortalidade por todas as causas.

METODOLOGIA

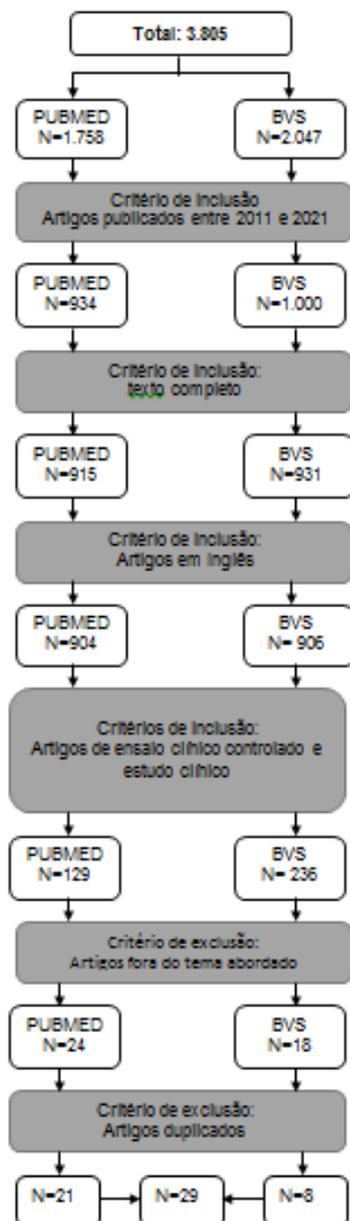
Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo. Os dados foram coletados a partir da: National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período de fevereiro à abril de 2021.

A busca por artigos foi realizada pelos descritores “Coronary Artery Calcium” e “mortality”, utilizando o operador booleano AND e “covid19” utilizando o operador NOT. O artigo de revisão integrativa de literatura foi realizado seguindo as seguintes etapas: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão⁴⁶. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos 10 anos (2011-2021), disponíveis como texto completo, idioma inglês, artigos de ensaio clínico e estudo clínico. Foram excluídos os artigos duplicados e que não trabalhavam diretamente a relação entre a mortalidade e escore de cálcio.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 3.805 artigos, 1.758 da base de dados PubMed e 2.047 da base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Após a seleção de critérios de inclusão e exclusão restaram 21 artigos da base de dados PubMed e 8 da base de dados BVS, totalizando 29 artigos. (**Figura 1**).

Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos encontrados nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Autores (2021).

Dos 29 artigos, todos mostraram que o CAC > o aumentou a mortalidade por todas as causas nas devidas populações em estudo. Dentre eles, 7 estudaram populações sintomáticas para DAC e 1 estudou uma população de hipertensos.

Pacientes com CAC = o apresentaram as menores taxas e foi um importante preditor de segurança cardiovascular (**Tabela 1**).

Tabela 1: principais conclusões referentes à revisão.

Autor	Ano	N	População de estudo	Aumento da taxa de mortalidade e por todas as causas em pacientes com escore de CAC > 0	Principais conclusões
Rajan T, et al ³⁸ .	2020	5.800	Pacientes ≥ 18 anos, assintomáticos e sem história conhecida de DAC	SIM	A taxa de mortalidade por DCV e por todas as causas foi substancialmente maior no grupo estratificado para o uso de estatinas
Orimoloye OA, et al ³⁴ .	2019	1.621	Pacientes asiático-americanos assintomáticos	SIM	Aumento da incidência de mortalidade com aumento do CAC. Valores maiores que 400 do CAC tiveram 3 vezes mais risco de mortalidade por todas as causas que CAC = 0
Shaikh K, Li D, et al ⁴³ .	2019	25.563	Pacientes assintomáticos, sem dor torácica e sem história de DAC, estratificados por Diabetes e sexo	SIM	Mortalidade por todas as causas e por DCV foram maiores em pacientes com DM, independente do valor do CAC
Dudum R, et al ¹¹ .	2019	14.169	Paciente com história familiar de DAC e doença cardiovascular aterosclerótica <5% segundo	SIM	Pacientes com CAC > 100 em comparação com CAC = 0, houve uma taxa de eventos 3 vezes maior de mortalidade por todas as causas, 4,7 vezes mortalidade por DCV e 11,4 vezes por DAC

			ACC/AHA de 2013		
Lee JH, et al ²² .	2019	9.563	Pacientes com suspeita de DAC e estratificados de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG), ≥ 90 , 60 a 89 e < 60 ml/min/1.73m ²	SIM	Quanto menor a TFG maior é o CAC e maiores são os eventos cardíacos maiores
Blankstein R, et al ⁵ .	2018	5.602	Pacientes com 45-84 anos sem DCV, estratificados como: nenhum tratamento, a se considerar o tratamento ou como tratamento para a redução de lipídeos recomendada	SIM	Pacientes com CAC > 100 e com recomendação para uso de Estatinas apresentaram taxa de mortalidade cardiovascular mais alta em comparação com o grupo sem indicação
Mitchell JD, et al ²⁷ .	2018	23.637	Pacientes sem DAC	SIM	Pacientes com CAC > 0 tiveram mais chance de: IAM, AVE, eventos cardíacos maiores, revascularização tardia e mortalidade por todas as causas
Lehmann N, et al ²³ .	2018	3.281	Pacientes livres DCV	SIM	Pacientes com CAC = 0 apresentaram menores taxas de eventos cardiovasculares
Budoff MJ, et al ⁶ .	2017	10.003	Pacientes com dor torácica estável (ou dispnéia) e probabilidade intermediária de pré-teste	SIM	Maior taxa de eventos cardíacos maiores com o aumento do CAC. 5,2% aumentado entre 100-400 e 6,4% > 400 .

			para DAC		
Mittal TK, et al ²⁸ .	2017	3.914	Pacientes com sintomas cardíacos estáveis	SIM	Relação entre o aumento do CAC e da gravidade da DAC com o risco de morte
Waheed S, et al ⁵⁰ .	2016	990	Pacientes estratificados por: idade, sexo, proporção de colesterol LDL e HDL e o número de fatores de risco não lipídicos (0-2 ou >2)	SIM	A taxa de eventos cardiovasculares foi maior no grupo com CAC 100-300 e elegíveis para estatina
Engbers EM, et al ¹² .	2016	4.897	Pacientes estáveis com suspeita de DAC	SIM	Quanto maior o CAC maior foi à frequência de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (em inglês: SPECT) anormal e uma maior frequência de grandes defeitos de perfusão
Handy CE, et al ¹⁸ .	2016	6.814	Pacientes livres DCV sem tratamento ativo para cancer	SIM	Valores mais altos de CAC estavam relacionados com um risco maior de diagnóstico de doenças não cardiovasculares
Hartaigh BÓ, et al ¹⁹ .	2016	9.715	Pacientes assintomáticos com risco acima da média para DAC	SIM	O CAC pareceu elevar com o avançar da idade e exibir taxas de eventos para todas as causas de morte
Dedic A, Ten Kate G-JR, et al ¹⁰ .	2016	665	Pacientes assintomáticos considerados de alto risco para desenvolver doenças cardio	SIM	Em pacientes com CAC positivo à Angiotomografia computadorizada não teve valor para discriminar eventos adversos

			vasculares		
Han D, et al ¹⁷ .	2015	34.385	Pacientes assintomáticos da Coreia do Sul sem AVE ou DAC prévia	SIM	O CAC associado ao escore de risco de Framingham aumenta a previsão de mortalidade por todas as causas
Chaikriangkrai K, et al ¹⁸ .	2015	805	Pacientes sintomáticos com dor torácica aguda com suspeita de DAC, estratificados de acordo com a TFG	SIM	Com CAC = o a DRC não aumentou os eventos cardíacos adversos porém aumentou CAC > o
Takx RAP, et al ⁴⁷ .	2015	3.559	Pacientes assintomáticos fumantes e ex fumantes	SIM	O número de calcificações e o volume máximo tiveram relação positiva com pacientes que experimentaram um evento cardiovascular
Schulman -Marcus J, et al ⁴¹ .	2014	4.143	Pacientes assintomáticos sem DAC conhecida	SIM	Pacientes fumantes com CAC > o apresentam 5 vezes mais risco de mortalidade
Shah S, et al ⁴² .	2014	7.200	Pacientes sintomáticos com DAC não obstrutiva (<50% de estenose coronária)	SIM	CAC fornece informações importantes sobre risco de morte ou IAM especialmente em pacientes com estenose luminal
Von Bonsdorff MB, et al ⁴⁹ .	2013	4.074	Pacientes assintomáticos sem DAC	SIM	Limitação a mobilidade e velocidade de marcha lenta estavam associadas a um aumento do CAC e da mortalidade
Peng AW, et al ³⁶ .	2020	66.636	Pacientes ≥18 anos assintomáticos sem DAC conhecida	SIM	Pacientes com CAC ≥ 1.000 apresentaram o dobro da taxa de mortalidade em relação aos pacientes com CAC 400-999

Michael D Miedema, et al ²⁶ .	2019	22.346	Pacientes assintomáticos de 30 a 49 anos com indicação de CAC	SIM	Idade entre 30-39 apresentaram menor CAC em comparação a idade de 40-49, porém a taxa de mortalidade entre 30-49 anos com CAC > 100 foi semelhante
Adelhoefer S, et al ¹ .	2019	28.147	Pacientes assintomáticos com CAC diferente de zero	SIM	Maior mortalidade por todas as causas e por DCV em pacientes com presença de CAC na artéria coronária esquerda
Uddin SMI, et al ⁴⁸ .	2019	16.167	Pacientes hipertensos	SIM	Pacientes hipertensos apresentam aumento da taxa de mortalidade com o aumento do CAC
Leigh A, McEvoy JW, et al ²⁴ .	2019	6.814	Pacientes assintomáticos fumantes e elegíveis para triagem de cancer de pulmão	SIM	Fumantes com EC>o apresentaram menor sobrevida
Joshi PH, et al ²¹ .	2016	1.391	Pacientes assintomáticos de baixo risco cardiovascular	SIM	A taxa de DCV aumenta progressivamente em relação ao CAC
Nasir K, et al ³¹ .	2012	44.052	Pacientes assintomáticos e livres de DAC	SIM	Relação diretamente proporcional entre a quantidade de fatores de risco e CAC em relação a mortalidade

Fonte: Autores (2021). Abreviações: CAC: Escore de Cálcio da artéria coronária; DAC: doença arterial Coronariana; DCV: doença cardiovascular; TFG: Taxa de filtração glomerular; AVE: acidente vascular encefálico; IAM: Infarto agudo do miocárdio; DM: Diabetes Mellitus.

DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo mostraram uma relação íntima entre o escore de cálcio das artérias coronárias e a mortalidade por todas as causas³⁴. Segundo um estudo, com base nos dados do coorte “CAC consortium”, é possível perceber que em um acompanhamento médio de 12,5 anos, os pacientes que apresentaram CAC > 400 em relação aos com CAC = 0, obtiveram um

aumento de 8 vezes na taxa de mortalidade, representando não só um impacto acentuado na qualidade de vida dos pacientes mas também para a rede pública de saúde³⁵.

Tomando como base o grande estudo “MESA”, podemos relacionar o grau de acometimento coronariano de cálcio e a idade. Pode-se perceber nesse estudo que quanto maior a idade da população em estudo, maiores foram os níveis de CAC encontrados²⁵. Esse elevado grau de acometimento está diretamente ligado com o aumento da mortalidade na população idosa³⁰. Raggi, et al (2008), estudou uma população de 35.388 pacientes assintomáticos e comparou a sobrevivência cumulativa para subconjuntos de CAC (0 a 10; 11 a 100; 101 a 399; 400 a 999 e ≥ 1.000) de acordo com a idade (<40; 40 a 49; 50 a 59; 60 a 69; 70 a 79 e ≥ 80 anos). Verificou-se que em uma população de homens com mais de 80 anos, o grupo com CAC de 0 a 10 possuíam uma taxa de sobrevida ajustada de 96,8 % e grupo com uma pontuação ≥ 1.000 tinham uma taxa de 74,9 % ($p < 0,0001$). Vale ressaltar que pacientes mais idosos tendem a apresentar mais fatores de risco, como base esse mesmo estudo a média de fatores de risco foi de 0,9 e 1,6 para pacientes com <40 e ≥ 70 anos respectivamente ($p < 0,0001$)³⁷.

Em relação ao sexo, percebe-se um comportamento diferente entre as mulheres e os homens. Por apresentar diferenças anatômicas, como coronárias mais finas e rígidas, menor reserva de fluxo, padrão hormonal diferente, menos DAC obstrutiva e maior prevalência de erosão do que ruptura de placas aterosclerose, as mulheres possuem mais sintomas atípicos e inespecíficos do que os homens, resultando em um maior atraso no diagnóstico e maior mortalidade a longo prazo⁴⁴. Leslee J. Shaw, et al (2018), através dos dados do estudo “CAC Consortium”, comparou a mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) entre mulheres e homens. Entre os grupos com CAC > 0, o risco relativo de mortalidade por DCV foi 1,3 vezes maior para as mulheres em comparação aos homens. Além disso, foi observado que em mulheres com 2 ou mais artérias coronarianas afetadas apresentavam maior mortalidade por DCV se comparadas aos homens⁴⁵.

Percebe-se também, que a incidência de eventos cardiovasculares segue esse mesmo padrão de crescimento monotônico. Comparando-se pacientes com CAC = 0 e indivíduos que apresentaram qualquer CAC > 0, nota-se a diferença entre a taxa de eventos cardiovasculares por 100 pessoas, sendo respectivamente 1,0 (HR, 1; IC de 95%, [referência]; P = N/D) e 10,3 (HR, 5, IC de 95%, 2,8 – 8,7; P < 0,001), segundo o comparativo realizado a partir do estudo “CARDIA”⁷. Esses eventos se devem ao alto poder preditivo do cálcio das artérias coronárias em identificar de maneira não invasiva placas de aterosclerose calcificadas, que podem prenunciar graus variáveis

de estenose do fluxo sanguíneo nesses vasos, e assim progredir para patologias com elevado risco de mortalidade, como a Síndrome Coronariana Aguda (SCA)¹².

Por fim, o escore de cálcio da artéria coronária (CAC) fornece informações valiosas além das oferecidas pelos fatores de risco tradicionais⁵¹. Segundo ACC/AHA de 2019 e a atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose de 2017, o CAC pode ser útil para reclassificar indivíduos com risco cardiovascular intermediário, realocando para alto risco se $CAC \geq 100$ unidades agatston (UA)¹³ ou para baixo risco se $CAC = 0$ UA, desde que condições de alto risco estejam ausentes como: tabagismo, diabetes ou com história familiar de doença cardiovascular³.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, o escore de cálcio das artérias coronárias (CAC) é uma importante ferramenta adicional aos escores cardiovasculares de risco tradicionais. Ele apresenta uma relação direta entre a quantidade de placas calcificadas nas artérias coronárias e mortalidade por todas as causas. Em contraste, o CAC igual à zero sugere ser um fator de proteção para o paciente, no qual prediz um menor risco cardiovascular. Dessa maneira, demonstra-se tal importância que o exame exerce tanto para reclassificar o risco cardiovascular de cada paciente quanto para prever e quantificar taxas de mortalidade e eventos cardiovasculares.

1140

REFERÊNCIAS

1. ADELHOEFER S, et al. Coronary Artery Calcium Scoring: New Insights into Clinical Interpretation-Lessons from the CAC Consortium. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(6):e200281.
2. AL-MALLAH MH, et al. Does coronary CT angiography improve risk stratification over coronary calcium scoring in symptomatic patients with suspected coronary artery disease? Results from the prospective multicenter international CONFIRM registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. março de 2014;15(3):267-74.
3. ARNETT DK, et al. 2019 acc/aha guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 10 de setembro de 2019;140(11):e596-646.
4. BLAHA MJ, et al. Coronary artery calcium scoring: is it time for a change in methodology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8):923-37.
5. BLANKSTEIN R, et al. The implication of coronary artery calcium testing for cardiovascular disease prevention and diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(1):47-57.

6. Budoff MJ, et al. Prognostic value of coronary artery calcium in the promise study. *Circulation*. 2017;136(21):1993–2005.
7. Carr JJ, et al. Association of coronary artery calcium in adults aged 32 to 46 years with incident coronary heart disease and death. *JAMA Cardiol*. abril de 2017;2(4):391–9.
8. Chaikriangkrai K, et al. Additive prognostic value of coronary artery calcium score and renal function in patients with acute chest pain without known coronary artery disease: up to 5-year follow-up. *Int J Cardiovasc Imaging*;31(8):1619–26.
9. Conte E, et al. Potential application of cardiac computed tomography for early detection of coronary atherosclerosis: from calcium score to advanced atherosclerosis analysis. *J Clin Med*. 2021;10(3).
10. Dedic A, et al. Prognostic value of coronary computed tomography imaging in patients at high risk without symptoms of coronary artery disease. *Am J Cardiol*;117(5):768–74.
11. Dudum R, et al. Coronary artery calcium scoring in low risk patients with family history of coronary heart disease: Validation of the SCCT guideline approach in the coronary artery calcium consortium. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019;13(3):21–5.
12. Engbers EM, et al. 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).
13. Faludi AA, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1–76.
14. Gottlieb I, 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*. 16 de fevereiro de 2010;55(7):627–34.
15. Grandhi GR, et al. Interplay of coronary artery calcium and risk factors for predicting cvd/chd mortality: the cac consortium. *JACC Cardiovasc Imaging*. maio de 2020;13(5):1175–86.
16. Greenland P, et al. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 24 de julho de 2018;72(4):434–47.
17. Han D, et al. Incremental benefit of coronary artery calcium score above traditional risk factors for all-cause mortality in asymptomatic Korean adults. *Circ J*. 2015;79(11):2445–51.
18. Handy CE, et al. The association of coronary artery calcium with noncardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(5):568–76.
19. Hartaigh BÓ, et al. 15-Year prognostic utility of coronary artery calcium scoring for all-cause mortality in the elderly. *Atherosclerosis*. 2016;246:361–6.
20. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):579–96.

21. JOSHI PH, et al. Coronary artery Calcium predicts Cardiovascular events in participants with a low lifetime risk of Cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2016;246:367-373
22. LEE JH, et al. The predictive value of coronary artery calcium scoring for major adverse cardiac events according to renal function. The coronary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter. *Am J Cardiol*. 2019;123(9):1435-42.
23. LEHMANN N, et al. Value of progression of coronary artery calcification for risk prediction of coronary and cardiovascular events: result of the hnr study. *Circulation*. 2018;137(7):665-79.
24. LEIGH A, et al. Coronary Artery Calcium Scores and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Stratification in Smokers. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(5):852-861.
25. MCCLELLAND RL, et al. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113(1):30-37.
26. Miedema MD, et al. Association of Coronary Artery Calcium With Long-term, Cause-Specific Mortality Among Young Adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e197440
27. MITCHELL JD, et al. Coronary artery calcium and long-term risk of death, myocardial infarction, and stroke: the walter reed cohort study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(12):1799-806.
28. MITTAL TK, et al. Prevalence of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with stable symptoms and a zero-coronary calcium score. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(8):922-9.
29. MOUDEN M, et al. Coronary artery calcium scoring to exclude flow-limiting coronary artery disease in symptomatic stable patients at low or intermediate risk. *Radiology*. outubro de 2013;269(1):77-83.
30. NAKANISHI R, et al. All-cause mortality by age and gender based on coronary artery calcium scores. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(11):1305-1314.
31. NASIR K, et al. Interplay of coronary artery calcification and traditional risk factors for the prediction of all-cause mortality in asymptomatic individuals. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Jul;5(4):467-73.
32. OBISESAN OH, et al. An update on coronary artery calcium interpretation at chest and cardiac ct. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2021;3(1):e200484.
33. OLIVEIRA GMM de, et al. Estatística cardiovascular – Brasil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):115-373.
34. ORIMOLOYE OA, et al. Coronary artery calcium as a predictor of coronary heart disease, cardiovascular disease, and all-cause mortality in Asian-Americans: The Coronary Artery Calcium Consortium. *Coron Artery Dis*. 2019;30(8):608-14.

- 35.OSAWA K, et al. Coronary artery calcification; report from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Glob Heart*. 2016;11(3):287-93.
- 36.PENG AW, et al. Long-term all-cause and cause-specific mortality in asymptomatic patients with cac: results from the cac consortium. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;83-93.
- 37.RAGGI P, et al. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(1):17-23.
- 38.RAJAN T, et al. Relation of absence of coronary artery calcium to cardiovascular disease mortality risk among individuals meeting criteria for statin therapy according to the 2018/2019 acc/aha guidelines. *Am J Cardiol*. 2020;136:49-55.
- 39.RUMBERGER JA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995;92(8):2157-62.
- 40.SAKAKURA K, et al. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart, Lung and Circulation*. 2013;22(6):399-411.
- 41.SCHULMAN-Marcus J, et al. Prognostic utility of coronary artery calcium scoring in active smokers: a 15-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):581-3.
- 42.SHAH S, et al. Prognostic significance of calcified plaque among symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(3):453-66.
- 43.SHAIKH K, et al. Low short-term and long-term cardiovascular and all-cause mortality in absence of coronary artery calcium: A 22-year follow-up observational study from large cohort. *J Diabetes Complications*. 2019;33(9):616-22.
- 44.SHARMA K, Gulati M. Coronary artery disease in women: a 2013 update. *Glob Heart*. 2013;8(2):105-112.
- 45.SHAW LJ, et al. Sex differences in calcified plaque and long-term cardiovascular mortality: observations from the CAC Consortium. *Eur Heart J*. 2018;39(41):3727-3735.
- 46.SOUZA MT, et al. Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (Sao Paulo)*. 2010;8(1):102-106.
- 47.TAKX RAP, et al. Quantification of coronary artery calcium in nongated CT to predict cardiovascular events in male lung cancer screening participants: results of the NELSON study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(1):50-7.
- 48.UDDIN SMI, et al. Role of Coronary Artery Calcium for Stratifying Cardiovascular Risk in Adults With Hypertension. *Hypertension*. 2019;73(5):983-989
- 49.VON Bonsdorff MB, et al. Coronary artery calcium and physical performance as determinants of mortality in older age: the AGES-Reykjavik Study. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2094-9.

50. WAHEED S, et al. Collective impact of conventional cardiovascular risk factors and coronary calcium score on clinical outcomes with or without statin therapy: The St Francis Heart Study. *Atherosclerosis*. 2016;255:193–9.

51. WILLEMINK MJ, et al. Coronary artery calcium: A technical argument for a new scoring method. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. dezembro de 2019;13(6):347–52.