

Calcificações vasculares vistas em mamografia: um fator indicador independente para coronariopatia

Evelling L. C. Oliveira, Ruffo Freitas-Júnior, Abrahão A. Neto,
Eddie F. Murta, Júlio E. Ferro, Aline F. B. Melo

Programa de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

Propósito: Estabelecer a relação entre as calcificações vasculares mamárias vistas em mamografia e a doença coronariana, estimando a razão de risco e verificar a inter-relação entre as calcificações vasculares e outros fatores de risco para a doença coronariana. **Materiais e método:** Estudo caso-controle no qual foram incluídas 40 mulheres coronariopatas no grupo de casos e 40 mulheres sem história de coronariopatia no grupo controle, pareadas por idade. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição e todas as pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Através de análise univariada foi calculado o odds ratio e os intervalos de confiança entre as calcificações vasculares vistas nas mamografias e a coronariopatia. Por análise multivariada calculou-se a inter-relação entre outros fatores de risco como hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo e diabetes mellitus. Foram consideradas significativas diferenças de $p < 0,05$. **Resultado:** A média de idade foi de 64,65 anos para o grupo de casos e de 63,88 para o grupo de controle. Pela análise multivariada as únicas variáveis independentemente relacionadas à coronariopatia foram: calcificações vasculares [OD 4,71 (IC 1,36-16,33) $p = 0,014$], história familiar [OD 5,76 (IC 1,58-21,03) $p = 0,008$], hipertensão arterial [OD 15,92 (IC 3,12-81,14) $p = 0,001$]. Notamos que embora tabagismo e diabetes sejam variáveis importantes na patogenia da coronariopatia, na presente amostra não apresentaram significância estatística. **Conclusão:** O estudo mostrou que a presença de calcificações vasculares mamárias vistas em mamografia é um fator de risco independente para a coronariopatia, assim como a hipertensão e a história familiar de doença coronariana. **Palavras-chave:** mamografia, calcificações vasculares, coronariopatia

Introdução

A aterosclerose constitui a principal causa de morbi-mortalidade nos países ocidentais, sendo a doença coronariana sua complicação mais frequente¹. Apesar de grande parte dos fatores de risco para doenças coronarianas serem preveníveis, o infarto agudo do miocárdio ainda é a principal causa de morte em mulheres acima de 40 anos^{2,3}.

As calcificações vasculares vistas em mamografias (CVM) são denominadas de esclerose de Mönckeberg e envolvem a camada média das artérias. Geralmente são difusas, finas e tendem a envolver toda a circunferência das artérias perifé-

ricas, tornando os vasos rígidos e com pouca distensibilidade^{4,5}. São pouco frequentes em pacientes com idade inferior a 50 anos sendo encontradas em cerca de 9,1% das mamografias de pacientes submetidas ao rastreamento mamográfico⁶.

As calcificações vasculares estão associadas a um componente lipídico e têm aparência daquelas observadas nas demais artérias do corpo, não tendo mecanismo de deposição completamente conhecido⁵. Essas calcificações, apesar de não terem relação com o câncer de mama, seu significado para outras doenças permanece desconhecido. Dessa forma, o objetivo desse trabalho

foi estabelecer a relação entre as calcificações vasculares mamárias e a doença coronariana.

Materiais e Método

Após ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa foram incluídas 80 mulheres num estudo caso-controle. Todas foram informadas a respeito da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

No grupo de casos (GE), foram incluídas 40 mulheres, coronariopatas que realizaram mamografia nos doze meses antecedentes à data de inclusão. Foi definido como coronariopata a paciente com doença coronariana estabelecida, confirmada por

coronariografia, ou que tenha apresentado pelo menos um episódio de infarto agudo de miocárdio (IAM).

As alterações eletrocardiográficas que permitiram o diagnóstico de IAM foram: depressões de ST ou inversões de onda T sem ondas Q, nos casos de infarto sem onda Q; ondas Q novas com ondas T hiperagudas, elevações de ST seguidas por inversões da onda T, nos casos de infarto com onda T.

Os critérios de elegibilidade de inclusão no grupo controle (GC) foram: mulheres provenientes do ambulatório de mastologia que realizaram mamografia, nos doze meses que precederam à data de inclusão; não apresentassem antecedente pessoal de doença coronariana e tivessem eletrocardiograma normal. As pacientes foram pareadas pela idade, verificada na data de realização da mamografia referente à paciente do grupo de caso, considerando uma diferença de até dois anos para mais ou para menos.

As variáveis analisadas foram definidas como segue:

Hipertensão arterial sistêmica: Pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg ou pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg ou uso regular de medicações hipotensoras. **Diabetes mellitus:** Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL; glicemia de duas horas após ingestão de 75g de glicose ≥ 200 mg/dL; glicemia casual ≥ 200 mg/dL com sintomas de poliúria, polidipsia e perda inexplicada de peso; ou paciente em uso de hipoglicemiantes. **Dislipidemia:** Valores de colesterol total ≥ 200 mg/dL; com LDL-colesterol ≥ 130 mg/dL e com HDL-colesterol ≤ 40 mg/dL. **Índice de massa corpórea (IMC):** Relação entre o peso em quilograma (kg) e a altu-

ra elevada à segunda potência (m^2). **Obesidade:** IMC ≥ 25 kg/ m^2 . **Obesidade leve:** IMC entre 25-29,9 kg/ m^2 , **obesidade moderada:** IMC entre 30-39,9 kg/ m^2 e **obesidade grave:** IMC ≥ 40 kg/ m^2 . **Sedentarismo:** Paciente que não realiza atividade física ou a faz de modo irregular.

Calcificação vascular mamária: Presença de depósitos lineares paralelos de calcificações no trajeto vascular visto em pelo menos uma incidência mamográfica. Foram analisados a intensidade das calcificações, o número de vasos comprometidos e a lateralidade do comprometimento. Segundo a presença e intensidade das calcificações: ausente - ausência de calcificações vasculares; leve - artéria com poucas calcificações, com grandes distâncias uma das outras (Figura 1a); moderada - artéria claramente esboçada por calcificações em uma porção considerável do seu curso (Figura 1b); intensa - artérias com extenso comprometimento, vistas como colunas quase contínuas de calcificações, com pelo menos dois ramos também visíveis (Figura 1c).

Segundo o número de vasos calcificados: verificada a quantidade de vasos calcificados, independente da intensidade das calcificações. Segundo a lateralidade: sem comprometimento, comprometimento unilateral ou comprometimento bilateral.

Os dados foram digitados no banco de dados dbase III, através de dupla digitação para que não ocorressem erros. Após compilação e checagem das informações, foi feita a análise estatística utilizando-se o programa SPSS 11.0.1. Utilizou-se análise univariada, calculando-se o odds ratio e os intervalos de confiança, para verificar a relação de cada um dos fatores já conhecidos para doen-

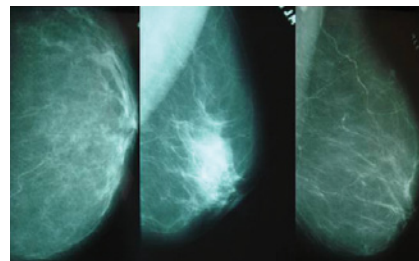


Figura 1: Classificação da intensidade das calcificações vasculares: a) leve - artéria com poucas calcificações, com grandes distâncias uma das outras; b) moderada - artéria claramente esboçada por calcificações em uma porção considerável do seu curso; c) intensa - artérias com extenso comprometimento, vistas como colunas quase contínuas de calcificações, com pelo menos dois ramos também visíveis.

ça coronariana, além das calcificações vasculares. Também foi feita análise multivariada por regressão logística, com o intuito de estimar o efeito de inter-relação entre as diversas variáveis e a coronariopatia. Foram consideradas significativas diferenças de $p < 0,05$.

Resultados

No presente estudo a média de idade foi de 64,65 (DP $\pm 8,49$) anos no grupo de casos e de 63,88 (DP $\pm 8,59$) anos no grupo controle. Das pacientes coronariopatas, 37 (92,5%) eram hipertensas, 15 (37,5%) diabéticas, 28 (70,0%) sedentárias e 27 (67,5%) apresentavam história familiar de coronariopatia. No grupo controle, 20 (50,0%) eram hipertensas, cinco (12,5%) diabéticas, 22 (55,0%) sedentárias e 18 (40,0%) afirmaram história familiar de coronariopatia.

Na análise univariada, hou-

ve significância estatística entre o grupo estudo e o grupo controle em relação aos níveis séricos de colesterol total ($p=0,02$), LDL-colesterol ($p=0,01$), glicemia de jejum ($p<0,01$), níveis pressóricos sistólico ($p=0,03$) e diastólico ($p<0,01$), e ao número de cigarros fumados por dia ($p=0,05$). Não houve significância ao se analisar o nível sérico de HDL-colesterol ($p=0,62$), IMC ($p=0,68$) e tempo de tabagismo ($p=0,21$) entre os grupos.

A razão de risco (OR) para coronariopatia em relação às calcificações vasculares mamárias encontradas na mamografia foi de 3,56. Observamos que a razão de risco para os demais fatores de risco analisados foi de 4,20 para diabetes mellitus, 12,33 para hipertensão arterial e de 2,53 para história familiar de doença coronariana. Em relação ao sedentarismo, este não demonstrou ser um fator de risco em nosso estudo (Tabela 1).

Quanto às calcificações vasculares mamárias observadas na mamografia, quando presentes, todas se apresentaram bilateralmente. Em relação à intensidade das calcificações, houve significância estatística ao se comparar os dois grupos ($p<0,01$). Sendo que das pacientes coronariopatas, 17 (42,5%) não apresentaram calcificações na mamografia, 13 (32,5%) apresentaram calcificações de leve intensidade, sete (17,5%) de moderada intensidade e três (7,5%) de acentuada intensidade. Das não-coronariopatas, 30 (75%) não apresentaram calcificações na mamografia, sete (17,5%) apresentaram calcificações de leve intensidade, três (7,5%) de moderada intensidade e nenhuma de acentuada intensidade ($p=0,018$). Em relação ao número de vasos calcificados, a mediana do GE foi de três e a do

GC foi de 0 vasos, ($p<0,01$).

Através da análise multivariada, foi observado que somente a história familiar (OR 5,76), a hipertensão arterial (OR 15,92) e as calcificações vasculares mamárias (OR 4,71) apresentaram-se como indicadores de risco para doença coronariana, sendo que o tabagismo e o diabetes não estiveram independentemente associados ao risco de doença coronariana (Tabela 2).

Discussão

As CVM são frequentemente vistas em mamografias de mulheres que são submetidas ao rastreamento para o câncer de mama. Tem uma prevalência de 9% a 17%, que aumenta com a idade, excedendo a 50% na faixa etária acima dos 65 anos⁷.

Diversos estudos associam as CVM às doenças crônicas como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, coronariopatias, insuficiência renal, neuropatia autonômica e hipervitaminose D^{8,9,10,11,12}.

Apesar de não serem observados eventos isquêmicos e embólicos, a presença de calcificações na camada média das artérias, está relacionado a um risco aumentado de coronariopatias e diabetes^{13,14}. O significado clínico das calcificações de Mönckeberg é controverso, entretanto, são comumente encontradas em mulheres diabéticas e podem representar um fator preditivo para eventos cardiovasculares^{15,16,17}.

Em nossa análise, verificamos que a presença de CVM nas mamografias é um fator indicador independente de coronariopatias. Alguns estudos prévios ratificam essa associação. Assim, tem sido mostrado que de 16 a 31 % das mulheres coronariopatas apresentam calcificações vasculares vista pela mamografia¹⁸⁻²⁰. Em estudo com 131 mulheres,

Ferreira et al em 2007, encontraram um odds ratio de 2,96 (IC 1,25 - 7,30)¹⁸, estando um pouco abaixo do odds de 3,56 (IC 1,40-9,08), encontrado no presente estudo.

Um dado interessante é que, quando presente, as calcificações vasculares mamárias são bilaterais, mostrando que o processo aterosclerótico e, consequentemente, as calcificações vasculares acometem todo o sistema arterial.

A idade não foi um fator de importância no presente estudo, visto que seu desenho, as pacientes foram pareadas por idade com a finalidade de homogeneizar os grupos de mulheres coronariopatas e não-coronariopatas.

Na análise univariada conduzida, exceto pelo IMC, todos os demais fatores estudados apresentaram associação com a coronariopatia. Entretanto, após análise multivariada foi observado que fatores sabidamente associados às doenças coronarianas^{1,2}, perderam a significância estatística, entre eles o tabagismo e o diabetes.

Uma provável explicação para esse fato foi apresentado por Çetin et al, que mostraram que mulheres diabéticas também apresentam maior risco de CVM⁹. Na nossa análise a associação entre CVM e a coronariopatia foi maior que a associação entre o diabetes e a coronariopatia, podendo justificar a perda da significância estatística no presente trabalho. Dessa forma, além de ser um fator indicador de coronariopatias as CVM também podem indicar a presença de diabetes⁹.

Além das CVM, a hipertensão arterial sistêmica e antecedentes familiares de coronariopatias também foram fatores de risco independentes para coronario-

patia. A hipertensão arterial sistêmica foi o fator que apresentou maior associação com a doença coronária.

Essas mesmas associações foram encontradas por Crystal et al., onde a presença de calcificações na mamografia associou-se significativamente com a existência de doença coronariana, sendo que a história familiar apresentou maior razão de risco. Variáveis como idade, diabetes mellitus e menopausa foram menos significantes que as calcificações vasculares²¹.

Apesar de o tabagismo ser um fator risco importante para a doença coronariana, os dados do presente estudo não mostraram associação entre o tabagismo e a presença das calcificações vasculares mamárias. Em outro estu-

do dessa associação também não foi verificada¹³.

Assim, o propósito desse estudo foi avaliar a associação entre as calcificações vasculares mamárias observadas na mamografia e as doenças coronarianas. Os dados obtidos demonstraram uma importante associação, independente dos demais fatores de risco conhecidos, entre as calcificações vasculares mamárias e as doenças coronarianas. O impacto desse achado sugere que a presença de calcificações mamárias na mamografia possa ser um método prático para detecção de doença coronariana em mulheres, fazendo com que a mamografia possa ser um método de imagem de grande relevância, não só no câncer de mama, mas para outras doenças crônico-degenerativas.

Avanços no conhecimento

Esse trabalho reforça o entendimento, com base em evidências científicas, de relação de causalidade entre as calcificações vasculares vistas à mamografia e a coronariopatia.

Implicações para cuidados do paciente

O presente estudo reforça a idéia da possibilidade de que as mulheres submetidas à mamografia, no rastreamento no câncer de mama, que apresentem calcificações vasculares mamárias possam ser encaminhadas para orientação médica especializada, incluindo cuidados com cardiologistas.

Variáveis	Coronariopatia	Não-coronariopatia	X ²	p	OR (IC 95%)
Diabetes	15 (37,5%)	5 (12,5%)	668	0,01	4,20 (1,35-13,07)
Hipertensão	37 (92,5%)	20 (50,0%)	17,64	<0,01	12,33 (3,26-46,63)
Sedentarismo	28 (70,0%)	22 (55,0%)	1,92	0,16	1,91 (0,76-4,79)
História Familiar	27 (67,5%)	18 (40,0%)	4,11	0,04	2,53 (1,02-6,30)
Calcificação Vascular	23 (57,5%)	11 (27,5%)	7,36	<0,01	3,56 (1,40-9,08)

Tabela 1. Análise univariada de fatores presumidamente de risco para coronariopatia

Cardiopata	OR	Std. Err	z	p	(IC 95%)
História Cardiopatia	5,76	3,80	2,65	0,008	(1,58 – 21,03)
Tabagismo	4,78	4,59	1,63	0,103	(0,72 – 31,45)
Hipertensão	15,92	13,23	3,33	0,001	(3,12 – 81,14)
Diabetes	3,10	2,17	1,62	0,105	(0,78 – 12,24)
Calcificação Vascular	4,71	2,98	2,45	0,014	(1,36 – 16,33)

Tabela 2. Análise multivariada dos fatores presumidamente de risco para coronariopatia

REFERÊNCIAS

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics. *Circulation* 2007; 115:e69-e171.
2. Mosca L, Carole LBC, Benjamin EJ, Berra K, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007; 115:1481-1501.
3. Favarato MLCS, Favarato D, Hueb WA, Aldrighi JM. Qualidade de vida portadores de doença arterial coronária: comparação entre dois gêneros. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(4): 236-241.
4. Kim H, Greenberg JS, Javitt MC. Breast Calcifications due to Mönckeberg medial calcific sclerosis. *Radiographics* 1999;19:1401-1403.
5. Schoppet M, Al-Fakhri N, Franke FE, et al. Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related, apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in Monckeberg's sclerosis and atherosclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(8):4104-4112.
6. Van Noord PA, Beijerinck D, Kemmerenen JM, Graaf Y. Mammograms may convey more than breast cancer risk: breast arterial calcification and arterio-sclerotic related diseases in women of DOM cohort. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5:483-487.
7. Reddy J, Son H, Smith SJ, Paultre F, Mosca L. Prevalence of breast arterial calcification in an ethnically diverse population of women. *Ann Epidemiol* 2005; 15(5):344-350.
8. Maas AHEM, Van der Schouw Y, Mali WPTM, Van der Graaf Y. Prevalence and determinants of breast arterial calcium in women at high risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2004; 94:655-658.
9. Çetin M, Çetin R, Tamer N, Kelekçi S. Breast arterial calcifications associated with diabetes and hypertension. *J Dia Comp* 2004; 18:363-366.
10. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJ, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia* 1993; 36:615-621.
11. Forst T, Pfutzner A, Kann P, Lobmann R, Schafer H, Beyer J. Association between diabetic-autonomic-C-fibre-neuropathy and medial wall calcification and the significance in the outcome of trophic foot lesions. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103:94-98.
12. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, et al. Medial artery calcification in ERSD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002; 61:638-647.
13. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification: a neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:978-983.
14. Shanahan CM, Cary NRB, Salisbury JR, et al. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Mönckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation* 1999; 100:2168-2176.
15. Iribaren C, Go AS, Tolstykh I, Sidney S, et al. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke, and heart failure. *J Womens Health (Larchmt)* 2004; 13(4): 381-389.
16. Niskanen L, Siitonen O, Suhonen M, Uusitupa MI. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17:1252-1256.
17. Moshlyedi AC, Puthawala AH, Kurlan RJ, Leary DH. Breast arterial calcification: association with coronary artery disease. *Radiology* 1995; 194:181-183.
18. Ferreira EMPF, Szejnfeld J, Faintuch S. Correlation between intramammary arterial calcifications and CAD. *Acad Radiol* 2007; 14:144-150.
19. Topal U, Kaderli A, Topal NB, et al. Relationship between the arterial calcification detected in mammography and coronary artery disease. *Eur J Radiol* 2007; 63:391-395.
20. Kemmeren JM, Beijerinck D, Noord PAV, Banga JD, Deurenber JJM, Pameijer FA, Van der Graaf Y. Breast arterial calcifications: association with diabetes mellitus and cardiovascular mortality. *Radiology* 1996; 201:75-78.
21. Crystal P, Crystal E, Leor J, Friger M, Katzinovitch G, Strano S. Breast arterial calcium on routine mammography as a potential marker for increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2000; 86:216-217.