



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

GILDO GARDINALLI FILHO

**Associação entre as calcificações vasculares na
mamografia e a estenose coronária em mulheres
na pós-menopausa**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Orientadora: Profa. Associada Eliana Aguiar Petri Nahas

Coorientadora: Profa. Dra. Heloísa De Luca Véspoli

Botucatu

2021

Gildo Gardinalli Filho

**Associação entre as calcificações vasculares na mamografia e a
estenose coronária em mulheres na pós-menopausa**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu para obtenção do
Título de Mestre no Programa de Pós-
Graduação em Tocoginecologia.**

Orientadora: Profa. Associada Eliana Aguiar Petri Nahás

Coorientadora: Profa. Dra. Heloísa De Luca Véspoli

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gardinalli Filho, Gildo.

Associação entre as calcificações vasculares na mamografia e a estenose coronária em mulheres na pós-menopausa / Gildo Gardinalli Filho. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Eliana Aguiar Petri Nahas

Coorientador: Heloísa De Luca Véspoli

Capes: 40101150

1. Calcificação vascular. 2. Mamografia. 3. Estenose coronária. 4. Angiografia coronária. 5. Menopausa.

Palavras-chave: Angiografia coronária; Calcificação vascular mamária; Estenose coronária; Mamografia ; Menopausa.

Dedicatória

*Aos meus pais Gildo e Gláucia por serem os maiores apoiadores
de tudo que faço.*

*Ao meu irmão Guilherme por ser meu bravo companheiro de
uma vida toda.*

*À minha esposa Aline por ser o meu Amor verdadeiro e exemplo
de mulher, mãe e médica.*

*Aos meus filhos Gabriel e Gustavo que são amor fora do meu
peito e meu sangue fora do corpo.*

Agradecimentos

À Profa. Eliana, minha orientadora, por todos ensinamentos e por acreditar mais do que ninguém que esse trabalho pudesse ser realizado, mesmo em meio às dificuldades dos anos de Pandemia, sempre me motivou e apoiou minhas ideias.

Ao Dr. Daniel Buttros, que me motivou imensamente a realizar essa pesquisa e foi fonte de energia para eu seguir e concluir esse trabalho.

Ao Dr. Eduardo Pessoa, meu mestre da vida e da mastologia, meu amigo que me acolheu em todos os sentidos e me ensina a ser melhor médico e melhor homem a cada dia.

À Dra. Heloísa, que acreditou em meu potencial na mastologia e foi mãe quando mais precisei.

À Dra. Carla Pessoa, exemplo de médica e de ser humano, obrigado pelos conselhos na vida e na mastologia.

Aos colegas Dr. Benedito e Dr. Fernando, que foram residentes comigo, estiveram ao meu lado nas horas boas e ruins da residência, obrigado pela paciência e parceria, verdadeiros irmãos na medicina.

Ao Dr. Fabio Cardoso de Carvalho por compartilhar os ensinamentos e os dados para que essa pesquisa pudesse ser realizada.

*O homem nasceu para aprender, aprender tanto quanto
a vida lhe permita.*

- Guimarães Rosa

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Às pacientes atendidas no HCFMB-UNESP, pessoas que Deus colocou no meu caminho para que eu aprendesse a cuidar e cumprir a missão de ser um médico melhor. Foi uma honra fazer parte de suas histórias.

Aos Funcionários da UNESP que me ajudaram a desenvolver essa pesquisa e que de alguma maneira contribuíram para o sucesso desse trabalho.

*Amor, compaixão e preocupação pelos outros
são verdadeiras fontes de felicidade.*

- Dalai Lama

SUMÁRIO

	Página
Lista de Abreviaturas	09
Resumo	10
Abstract	12
1. Introdução	14
2. Objetivo	24
3. Métodos	25
4. Resultados	
4.1. Publicação	
Associação entre a calcificação vascular mamária e	30
a doença arterial coronariana por angiografia coronária invasiva	
em mulheres na pós-menopausa	
5. Conclusão	56
6. Referências	57
7. Anexos	
7.1. Anexo I- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB.	66

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC – ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

BI-RADS – BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM

CAC – CALCIFICAÇÃO ARTERIAL CORONÁRIA

CVM - Calcificação Vascular Mamária

CT – Colesterol Total

DAC – Doença Arterial Coronariana

DCV - Doença Cardiovascular

FMB- Faculdade de Medicina de Botucatu

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

IMC - Índice de Massa Corpórea

OMS - Organização Mundial da Saúde (OMS)

OR - *Odds Ratio*

PA - Pressão Arterial

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG - Triglicerídeos

TH - Terapia Hormonal

UNESP - Universidade Estadual Paulista

WHO - *World Health Organization*

RESUMO

Objetivo: avaliar a associação entre a presença de calcificação vascular mamária (CVM) na mamografia e da doença arterial coronariana (DAC) na angiografia coronária invasiva em mulheres na pós-menopausa.

Métodos: Realizou-se estudo clínico de corte transversal. Foram incluídas mulheres na pós-menopausa (idade ≥ 45 anos) com DAC, submetidas a procedimento de angiografia coronária invasiva em Hospital Universitário, nível terciário de atendimento, no período de 2012 a 2020 e que apresentassem mamografia digitalizada no sistema eletrônico de prontuários datada de até 6 meses da angiografia. Foram excluídas mulheres submetidas a revascularização miocárdica prévia e com densidade mamária grau D (BI-RADS®) ou câncer de mama na mamografia. Todas as mamografias foram reanalisadas sem conhecimento dos dados clínicos das pacientes, quanto a presença ou ausência de CVM. A partir do prontuário eletrônico foram coletados dados clínicos, bioquímicos e resultado da angiografia coronária, analisada de acordo com o número de vasos comprometidos: doença uniarterial; doença de dois vasos; doença multiarterial (≥ 3 vasos). Para análise estatística foram empregados: Teste *t-student*, distribuição Gama, teste do Qui-quadrado e Regressão logística (odds ratio, OR).

Resultados: Entre as 183 mulheres incluídas, 39 (21,3%) apresentaram CVM. As mulheres com CVM eram em média mais velhas e com maior tempo de pós-menopausa quando comparadas as mulheres sem calcificação (68.2 ± 9.6 anos x 59.6 ± 10.0 anos e 19 ± 10.1 anos x 13.5 ± 8.2 anos, respectivamente) ($p < .0001$). Na associação entre as características clínicas e cardiovasculares foi observada maior

ocorrência de tabagismo entre as mulheres com ausência de CVM ($p=0.007$). Não houve diferença no número de vasos comprometidos na angiografia coronária entre as mulheres com ou sem CVM ($p=0.683$). Na análise de risco, considerando a CVM como a variável resposta, a idade foi fator de risco (OR 1.19; IC 95% 1.10-1.33, $p=0.016$) e o tabagismo fator protetor (OR 0.21; IC 95% 0.06-0.69, $p=0.010$). Na análise de risco ajustado para idade, tempo de menopausa e tabagismo, a CVM não se associou a risco significativo para maior número de vasos comprometidos na angiografia coronária (OR 1.07; IC 95% 0.41-2.76, $p=0.609$).

Conclusão: A presença de calcificação vascular mamária na mamografia digital não se associou à doença arterial coronariana na angiografia coronariana invasiva em mulheres na pós-menopausa.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the association between the presence of breast arterial calcification (BAC) on digital mammography and coronary artery disease (CAD) on invasive coronary angiography (ICA) in postmenopausal women.

Methods: This is a cross-sectional study. Postmenopausal women (age ≥ 45 years) with history of CAD who underwent both ICA and digitalized mammography, within six months of each other, were included. Women who had undergone previous percutaneous coronary intervention, and with grade D breast density (BI-RADS®) or breast cancer on mammography were excluded. Digital Mammograms were identified on the electronic medical record system and reviewed for the presence of BAC, blind to the results of ICA or any other patient's clinical data. The ICA results were collected from the electronic medical record, and categorized as follows: 1- single-vessel disease; 2- two-vessel disease; and 3-multivessel disease (≥ 3 vessels). For statistical analysis: Student *t* test, Gamma distribution, Chi-square test and logistic regression (odds ratio, OR) were used.

Results: Among 183 postmenopausal women evaluated, 39 (21.3%) had BAC. Women with BAC were older and had a longer time since menopause when compared to women without BAC (68.2 ± 9.6 x 59.6 ± 10.0 years and 19 ± 10.1 x 13.5 ± 8.2 years, respectively) ($p < .0001$). In the association between clinical and cardiovascular characteristics, only a higher occurrence of smoking was observed among women with BAC ($p = 0.007$). There was no difference in the number of vessels involved in ICA between women with or without BAC ($p = 0.683$). In the risk analysis, considering BAC as the response variable, age was a risk factor (OR 1.19; 95% CI 1.10-1.33, $p = 0.016$)

and smoking was a protective factor (OR 0.21; 95% CI 0.06- 0.69, $p= 0.010$). In multivariate analysis, after adjustment for for age, time since menopause and smoking, the presence of BAC was not associated with a significant risk for a greater number of vessels involved in ICA (OR 1.07; 95% CI 0.41-2.76, $p = 0.609$).

Conclusions: The presence of breast arterial calcification on digital mammography was not associated with the severity of coronary artery disease on invasive coronary angiography in postmenopausal women.

1.INTRODUÇÃO

1.1. Menopausa e Doença Cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) apresenta risco que aumenta ao longo de toda a vida, com especial incremento em mulheres na pós-menopausa (Mosca et al, 2007; Khoudary et al 2020). No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, o infarto agudo do miocárdio (IAM) decorrente da doença arterial coronariana (DAC) e o acidente vascular cerebral (AVC) são as principais causas de morte em mulheres acima de 50 anos de idade (DATASUS). Apesar do risco de câncer de mama ser a principal preocupação das mulheres, a maior incidência de morte se refere a DCV, um índice de cerca de 50% comparado aos 5% do câncer de mama. A prevenção e o tratamento de DCV em mulheres, portanto, devem começar com a consciência do problema e uma compreensão das características e desafios únicos da DAC em mulheres na pós-menopausa (Saeed et al, 2017).

A deficiência estrogênica na pós-menopausa é considerada fator relevante na etiopatogenia da DAC. Em mulheres, as manifestações clínicas da DAC aparecem em média 10 anos mais tardiamente que em homens, possivelmente explicado pela proteção cardiovascular dos estrogênios (Anand et al 2008; Saeed et al 2017, Khoudary et al 2020). A DAC é decorrente de processo multifatorial de evolução progressiva, que estão envolvidos vários fatores de risco como hipercolesterolemia, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, estresse, sedentarismo e obesidade (Yusuf et al 2004; Saeed et al 2017). Um evento coronariano agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica, em pelo menos metade das pessoas. Em mulheres, a DAC é frequentemente fatal, sendo que mais da metade não apresentam sintomas prévios

(Mosca et al 2007; Khoudary et al 2020). A DAC é um subconjunto importante da DCV que requer um diagnóstico oportuno, preciso e com boa relação custo-benefício. A angiografia coronária invasiva é considerada como padrão ouro no diagnóstico de DAC (Ramjattan et al, 2020). No entanto, é um procedimento invasivo e deve ser realizado em pacientes de alto risco e com sintomatologia; não é um exame de triagem (Pahwa & Jialal, 2020).

Como fator determinante no desenvolvimento da DAC está a presença de aterosclerose. Esta é definida como processo crônico, progressivo e sistêmico, consequente à resposta inflamatória e fibroproliferativa causada por agressão a superfície endotelial das artérias, e principalmente, pela deposição de moléculas oxidadas de LDL (Stoll & Bendszus, 2006; Pahwa & Jialal, 2020). As placas ateroscleróticas são formadas por um acúmulo de lipídios, células inflamatórias, detritos necróticos e cristais de fosfato de cálcio (Canet-Soulas et al, 2021). A aterosclerose é, portanto, doença generalizada da parede arterial, caracterizada por remodelamento que pode permanecer silenciosa por muito tempo, ou manifestar-se como evento vascular agudo, tornando-se clinicamente aparente. Por ser processo degenerativo, tem incidência aumentada com a idade, sendo difícil reconhecê-la em seu estágio inicial (Orlandi et al, 2006; Saeed et al, 2017). Considerando a longa fase de latência de progressão da doença aterosclerótica e da manifestação dos sintomas clínicos, a possibilidade de avaliar fatores de risco indicativos de DAC é atrativa e importante do ponto de vista de biomarcador precoce, previamente a doença detectável na angiografia coronária invasiva (Saeed et al, 2017).

A presença de depósitos de cálcio nas paredes arteriais é encontrada no processo aterogênico, e a calcificação intravascular pode ser um indicador dos estágios

subclínicos das DAC (Zuin et al, 2016; Jin et al, 2021). O cálcio afeta a história natural e o tratamento da DAC. As lesões coronarianas estáveis estão associadas com mais cálcio do que as lesões instáveis; e a quantidade de cálcio pode afetar o sucesso da intervenção da angiografia coronária. Por outro lado, o cálcio correlaciona-se com a carga da placa; lesões instáveis estão associadas a depósitos de cálcio focais e nódulos calcificados são uma das morfologias da placa vulnerável (Mintz, 2015). As calcificações nas artérias coronárias, carótidas e aórticas são sinais bem estabelecidos de DCV e alguns estudos mostraram que as calcificações coronárias e aórticas estão associadas a aumento no risco de desenvolver eventos cardiovasculares (Folson et al, 2008; Ferreira et al, 2009 Jin et al, 2021).

As calcificações arteriais podem ocorrer em todas as três camadas da parede arterial. Na íntima, a calcificação ocorre dentro das placas e está associado ao processo aterosclerótico (Canet-Soulas et al, 2021; Jin et al, 2021). Nas camadas mais profundas, especialmente na média, calcificações circulares são bastante comuns, geralmente consideradas inocentes, embora um fenômeno pouco estudado (Canet-Soulas et al, 2021). As calcificações da média podem contribuir para a DCV por meio de um mecanismo diferente da aterosclerose, supostamente aumentando a rigidez arterial (Drueke, 2008). A localização anatômica da deposição de cálcio nas paredes dos vasos (intimal versus medial) pode variar e é importante para o entendimento das associações com fatores de risco e eventos cardiovasculares (Bui & Daniels, 2019).

1.2. Calcificação Vascular Mamária

Enquanto a DAC é a principal causa de mortalidade em mulheres na pós-menopausa (Khoudary et al 2020), o câncer de mama é a doença mais temida

(Margolies et al, 2016). Diferentemente do câncer de mama, uma das barreiras para melhorar os resultados da DAC em mulheres é a falta de efetividade no rastreamento de amplo alcance (Bui & Daniels, 2019). Enquanto as mulheres são frequentemente rastreadas para o câncer de mama com mamografia, não há rastreamento de rotina para DAC (Margolies et al, 2016). A calcificação da artéria coronária, encontrada no processo aterogênico, é um marcador bem estabelecido de risco para DAC (Mints, 2015; Zuin et al, 2016; Jin et al, 2021). Além disso, a calcificação anormal em outros leitos vasculares tem sido relacionada com aumento do risco de DAC em pacientes assintomáticas (Jiang et al, 2015). Assim, nos últimos anos, a calcificação vascular da mama (CVM), que pode ser avaliada na mamografia, surgiu como potencial ferramenta de estratificação de risco cardiovascular em mulheres (Iribarren et al, 2013; Bui & Daniels, 2019). E com a vantagem de nenhum custo adicional ou radiação, visto que maioria das mulheres com mais de 40 anos faz mamografia de rastreamento anual para câncer de mama (Chadashvili et al, 2016; Suh & Yun, 2018).

A calcificação vascular da mama (CVM) é um tipo de esclerose calcificada medial frequentemente observada na mamografia de rastreamento (Hendriks et al, 2015). Os depósitos de cálcio nas artérias mamárias localizam-se na parede do vaso, e não na íntima, diferentemente do cálcio nas artérias coronárias que tem localização intimal e associa-se à expressão de fatores de crescimento, células inflamatórias, depósitos lipídicos e proteínas de matriz (Zuin et al, 2016; Canet-Soulas et al, 2021). A CVM é descrita como um fenômeno não inflamatório, relacionado à idade e difere das lesões ateroscleróticas da íntima da artéria coronária principalmente no tamanho e tipo das artérias envolvidas (Nielsen & Holm, 1985; Zuin et al, 2016).

A CVM, denominada de calcificação ou arteriosclerose de Mönckeberg, tem localização medial na parede da artéria e ocorre na ausência de macrófagos ou depósitos lipídicos (Kim et al, 1999; Shah et al, 2014; Zuin et al, 2016). É definida como calcificação não oclusiva da média das artérias mamárias de pequeno a médio calibre. Tem padrão característico de calcificação amorfa linear delimitada por duas linhas paralelas, dando uma aparência de “trilho de trem”. A CVM envolve toda a circunferência do vaso, tornando-o menos complacente, e representa arteriosclerose das artérias periféricas, que são alterações degenerativas relacionadas ao processo de envelhecimento (Shah et al, 2014). Sua incidência aumenta com a idade, especialmente após a menopausa, e são incomuns em mamografias realizadas em mulheres com menos de 50 anos de idade (Maas et al 2004; Shah et al, 2014).

A prevalência de CVM na mamografia de rotina varia de 8% a 20% (Shah et al, 2014). São alterações tipicamente benignas que não estão associadas ao maior risco de desenvolvimento de neoplasias malignas, sendo classificadas como categoria 2 segundo o léxico do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®, 2013). As CVM detectadas em mamografias frequentemente não são incluídas nos relatórios finais, por serem considerados achados benignos não relevantes para o diagnóstico de câncer de mama (Fiuza-Ferreira et al, 2007). Assim, a presença ou ausência de CVM é frequentemente ignorada durante a avaliação mamográfica (Zuin et al, 2016). Apesar de não terem relação com o câncer de mama, até pouco tempo sua relação com outras doenças permanecia desconhecida. Entretanto, nos últimos anos, um considerável número de trabalhos vem associando as CVM a outras entidades clínicas, incluindo o diabetes, a hipertensão arterial e a DAC, sugerindo que CVM pode ser um potencial fator de risco para DAC em mulheres (Jiang et al, 2015; Bui & Daniels, 2019).

1.3. Calcificação Vascular Mamária e Doença Arterial Coronariana

A CVM é notavelmente diferente do processo aterosclerótico da íntima comumente associado à DAC (Bui & Daniels, 2019). No entanto, vários estudos sugeriram associação entre CVM e a DAC, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares conhecidos (Iribarren et al, 2004; Maas et al, 2007; Ferreira et al, 2009; Schnatz et al, 2011; Matsumara et al, 2013; Mostafavi et al, 2015; Chadashvili et al, 2016; Margolies et al, 2016; Kelly et al, 2018; Ruzicic et al. 2018, Yoon et al, 2019; Huang et al, 2020; Seifi et al 2020). Por outro lado, outros estudos não demonstraram associação significativa entre CVM e a DAC (Henkin et al, 2003; Penugonda et al, 2010; Zgheib et al, 2010; Sedighi et al, 2011; Moradi et al, 2014; Fathala et al, 2020; Pudil et al, 2021). Algumas das diferenças entre os estudos podem estar relacionadas à variação na forma como o desfecho primário de DAC foi definido se autorreferido pela paciente ou de dados de prontuário médico, ou pela calcificação da artéria coronária na tomografia computadorizada ou por angiografia coronária invasiva (Bui & Daniels, 2019).

Em 2015, Mostafavi et al. avaliaram a correlação entre CVM na mamografia digital e a extensão da DAC diagnosticada com angiotomografia computadorizada em mulheres com idades entre 34 - 86 anos. Para classificar o grau de CVM foi utilizado uma escala de quatro pontos, considerando a gravidade e a extensão das calcificações em: Grau 1- ausência de calcificação vascular; Grau 2- poucas calcificações pontilhadas, sem calcificações em anel ou trilho de trem; Grau 3- calcificações grosseiras ou em trilho de trem afetando menos de três vasos; Grau 4 - calcificações grosseiras ou em trilho de trem afetando três ou mais vasos (Figura 1). Os autores concluíram que a CVM na mamografia parece associar-se à presença de DAC. Consideram que pela

tendência de subdiagnóstico de DAC em mulheres, a presença de CVM na mamografia de rastreamento pode indicar risco aumentado de DAC no contexto clínico apropriado (Mostafavi et al, 2015).

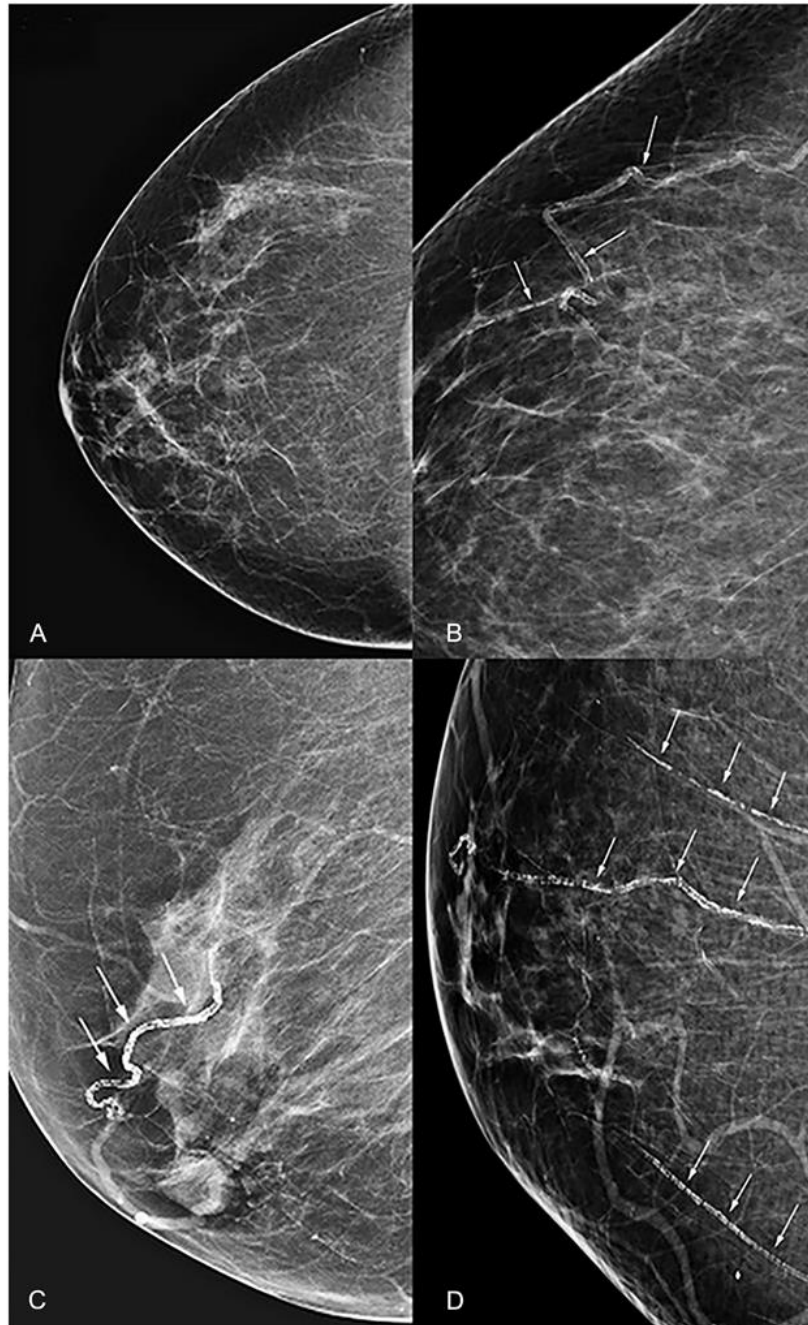


Figura 1. Pontuação da calcificação arterial mamária na mamografia proposta por Mostafavi et al. (2015). A: Grau 1- sem calcificações vasculares. B: Grau 2- poucas calcificações vasculares pontilhadas, nenhum trilho ou calcificações em anel. C: Grau 3- calcificações grosseiras ou em trilho de trem afetando < 3 vasos. D: Grau 4- calcificações grosseiras ou em trilho de trem afetando ≥ 3 vasos.

Em estudo de revisão de literatura, Shah *et al.* incluíram um total de 35.542 pacientes em 25 estudos, e analisaram a associação entre CVM e a DCV. A maioria dos estudos mostrou relação significativa entre CVM e presença de DCV e mortalidade associada. A sensibilidade do CVM como indicador de evento cardiovascular foi baixa, mas a especificidade foi alta. Contudo, a relação da CVM e a DAC angiográfica é incerta e discutível. Estudos prospectivos e acúmulo de conhecimento clínico podem elucidar o papel da CVM entre os indicadores de risco de aterosclerose coronariana (Shah *et al.*, 2014). Em 2015, Hendriks *et al.* realizaram metanálise para avaliar as associações entre CVM e os fatores de risco cardiovascular. Foram incluídos 52 estudos (28 de boa qualidade), com metade incluindo mulheres recrutadas em programas de rastreamento do câncer de mama. A CVM foi descrita apenas como presente ou ausente. E em seis estudos a população foi especificamente de mulheres na pós-menopausa. Todos os artigos utilizaram os relatórios originais das mamografias, exceto um que reanalisou as mamografias. A prevalência de CVM foi de 12,7%; o aumento da idade e o diabetes associaram com maior prevalência e o tabagismo com menor prevalência. Embora os estudos longitudinais fossem escassos (n=3), a CVM parece estar associado a risco aumentado de eventos de DCV (OR 1.32, IC 95% 1.08 - 1.60) (Hendriks *et al.*, 2015).

Duas metanálises analisaram a associação entre a CVM e a DAC comprovada pela angiografia coronária. Em 2012 Abi Rafeh *et al.* incluíram cinco estudos na análise com um total de 927 mulheres avaliadas. Houve aumento de risco de DAC de 1.59 (IC 95% 1.21-2.09) em pacientes com CVM na mamografia. Contudo, os dados se mostraram limitados pelo pequeno tamanho amostral e apenas um estudo demonstrou forte associação entre CVM e DAC. Para os autores, a análise apoia

possível associação e poderia indicar a CVM como marcador de DAC. Pacientes com risco aumentado para DAC podem ser beneficiadas ao receberem orientação adicional quando a CVM for encontrada na mamografia de rotina (Abi Rafeh et al, 2012). Em 2015, Jiang *et al.* avaliaram 10 estudos transversais (n=3.952), e o risco para DAC em mulheres com CVM versus aquelas sem CVM foi de 3.86 (IC 95% 3.25-4.59). Embora estudos prospectivos sejam necessários para esclarecer se a CVM é realmente um indicador de DAC, o conceito de que o CVM é um achado benigno sem importância está diminuindo (Jiang et al, 2015).

A angiotomografia computadorizada coronariana com avaliação do escore de cálcio da artéria coronária emergiu como uma das ferramentas não invasivas mais promissoras para estratificar os pacientes na categoria intermediária de risco para DAC de acordo com diretrizes da *American College of Cardiology* e da *American Heart Association* (ACC / AHA) (Ramjattan et al, 2020). Em 2019, Bui & Daniels realizaram uma revisão sobre o papel da CVM na estratificação do risco cardiovascular. Os autores referem que a maioria dos estudos que investigaram a associação entre a CVM e o escore de cálcio são pequenos (n= 100-500), com exceção de um estudo transversal que incluiu 2100 pacientes. Seis estudos mostraram associação positiva enquanto um não mostrou nenhuma associação. Esses estudos sugerem que a CVM tem forte associação com o escore de cálcio e pode estar associado ao risco de DAC subclínica em mulheres assintomáticas. Os autores reforçam a ideia de que a presença de CVM na mamografia deva dar início a uma discussão personalizada entre a paciente e seu médico em torno de mudanças no estilo de vida e terapias médicas direcionadas para a prevenção de DCV ou considerar encaminhamento para avaliação de risco cardiovascular por um especialista (Bui & Daniels, 2019).

Por outro lado, em recente revisão sistemática, Lee *et al.* avaliaram as associações entre CVM e a DAC e seus fatores de risco (hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes e tabagismo). Foram incluídos 31 estudos (28 de corte transversal) com 35.583 mulheres. A CVM se associou positivamente com a DAC, diabetes e hipertensão e inversamente com o tabagismo. Contudo houve acentuada heterogeneidade entre os estudos, a maioria com desenho transversal, o que limitou a interpretação dos resultados. Portanto, não se pode concluir sobre a utilidade da CVM no rastreamento mamográfico, que por definição, inclui populações de mulheres assintomáticas. Para os autores, um consenso que aborde a quantificação de CVM pode facilitar o avanço em estudos que se traduzam em cuidados clínicos apropriados a partir do risco cardiovascular elevado de mulheres na pós-menopausa (Lee et al, 2020).

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Principal

Avaliar a associação entre a presença de calcificação vascular mamária (CVM) na mamografia e da doença arterial coronariana (DAC) na angiografia coronária invasiva em mulheres na pós-menopausa.

3. MÉTODOS

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de estudo de corte transversal. O grupo populacional foi constituído de mulheres submetidas à angiografia coronária por DAC no Setor de Hemodinâmica e Angiografia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) realizadas entre 2012 a 2020. Foram incluídas todas as mulheres com idade ≥ 45 anos e data da última menstruação há pelo menos 12 meses, submetidas à angiografia coronária e que apresentassem mamografia digitalizada no sistema eletrônico de prontuários datada de até 6 meses do procedimento da angiografia coronária. E foram excluídas as mulheres submetidas a revascularização miocárdica prévia (intervenção percutânea ou cirurgia); com densidade mamária grau D (mamas densas) pela classificação de BI-RADS® (2013) na mamografia; com câncer de mama. O estudo seguiu as exigências da resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FMB- UNESP (CAAE 15747019.8.0000.5411).

Dados Clínicos

A partir de dados do prontuário foram coletados os seguintes dados clínicos: idade, idade da menopausa, tempo de menopausa, tabagismo atual e histórico pessoal de doenças crônicas (hipertensão, diabetes e dislipidemia). Foram definidas como tabagistas as pacientes com o hábito de fumar diariamente, não importando o número de cigarros fumados. Hipertensão arterial foi definida como histórico ou diagnóstico de hipertensão, uso de anti-hipertensivo ou pelo menos duas medidas de pressão arterial

sistólica ≥ 140 e / ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg (Williams et al, 2018). A hiperlipidemia foi definida como um painel lipídico consistente com hiperlipidemia ou uso de agente hipolipemiante oral (Jellinger et al, 2017). Diabetes foi definido como duas dosagens de glicemia ≥ 126 mg/dL ou uso regular de insulina ou agente hipoglicemiante oral (ADA, 2019). DAC prévia foi definida como história pessoal de angina ou infarto agudo do miocárdio (IAM). E história familiar positiva para DAC foi definida como parente primeiro grau com um evento cardíaco antes dos 55 anos se homem, ou, antes dos 65 anos se mulher (eventos cardíacos incluem angina, infarto do miocárdio e angiografia coronária anormal) (Jellinger et al, 2017).

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura e índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$). Para mensuração do peso foi utilizada balança antropométrica eletrônica tipo plataforma (Filizola®, Brasil), com capacidade de 150 kg e precisão 0,1 Kg e 0,5 cm (peso e estatura), com a paciente descalça e com o mínimo de roupa. Para medir a estatura, a paciente permaneceu com os braços ao longo do corpo ereto, mantendo os olhos fixos em plano horizontal paralelo ao chão, medida por haste vertical com graduação de 0,5 cm, acoplada à balança. Foram empregados os critérios da Organização Mundial da Saúde para classificação das pacientes, conforme o IMC: $\leq 24,9$ kg/m² normal, de 25 a 29,9 kg/m² sobrepeso e ≥ 30 kg/m² obesidade (WHO, 2000).

Análise Bioquímica

Foram coletados dados do perfil lipídico [colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicerídeos (TG)] e glicose, a partir do prontuário eletrônico. As mensurações de colesterol total, HDL, TG e glicose foram processadas pelo analisador bioquímico

automático RAXT (*Technicon®*, USA), quantificadas pelo método colorimétrico, utilizando reagentes comerciais específicos (*Sera-Pak®*, Bayer, USA). O método é linear até 800mg/dL para TG e 900mg/dL para CT. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald, que apresenta limitação de uso quando valores de TG ultrapassam 400mg/dL. O LDL foi obtido subtraindo-se o valor do CT da soma do HDL e do TG dividido por cinco. Os valores considerados ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL >50mg/dL, LDL <100 mg/dL, TG <150 mg/dL e glicose <100mg/dL.

Avaliação da Calcificação Vascular Mamária na Mamografia

As mamografias de rastreamento foram realizadas em sistema de mamografia digital de campo total com aquisição de incidências mamográficas (posições crânio-caudal e médio-lateral oblíqua) pelo aparelho de mamografia digital *Mammomat Fusion®* (Siemens Healthcare®, Erlangen, Germany). Todas as mamografias foram revisadas por dois mastologistas experientes, sem o conhecimento dos dados clínicos e cardiovasculares das pacientes, usando parâmetros de visualização padrão em uma estação de trabalho calibrada (PACS- *Picture Archiving and Communication System*, Barco® Nio 5MP). Foi realizada avaliação detalhada e classificada quanto à presença ou ausência de CVM. E também foi graduada em: grau 1- ausência de calcificação vascular; grau 2- poucas calcificações pontilhadas, sem calcificações em anel ou trilho de trem; grau 3- calcificações grosseiras ou em trilho de trem afetando menos de três vasos; grau 4 - calcificações grosseiras ou em trilho de trem afetando três ou mais vasos (Mostafavi et al, 2015).

Angiografia Coronária

Todas as pacientes foram submetidas à convencional angiografia coronária ambulatorialmente. Os angiogramas foram obtidos pelo Sistema Digital de Imagem por Raios X Innova 2100-IQ® (General Electric Medical Systems SCS®, Cedex, França) seguindo um protocolo clínico de rotina e empregando como contraste o Optiray® 320 (ioversol a 68%) (Liebel-Flarsheim Company®, Raleigh, NC, USA). Para avaliação as artérias coronárias foram divididas em segmentos, de acordo com o sistema da *American Heart Association* (Austen et al, 1975). A estenose foi classificada como significativa se a redução do lúmen for $\geq 50\%$ na angiografia coronária quantitativa. Os resultados dos exames foram categorizados da seguinte forma: 1- doença uniarterial; 2- doença de dois vasos; 3- doença multiarterial (≥ 3 vasos) (Fathala et al, 2020).

Análise Estatística

O tamanho amostral foi realizado pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da FMB. O cálculo foi embasado no estudo de Hendriks et al (2015) que encontraram prevalência de 13% de calcificações vasculares nas mamas em mamografias de rotina. Considerando essa frequência, com nível de significância de 5%, margem de erro de 5% e confiabilidade de 95% atribuídos ao estudo, foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 174 mamografias de pacientes submetidas a angiografia coronária.

Foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros cardiovasculares avaliados. Todas as variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para análise dos dados foi calculada média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e frequência e porcentagem para variáveis qualitativas. Na comparação entre os grupos foi empregado o Teste *t-student* (variáveis quantitativas), a

distribuição Gama (variáveis quantitativas assimétricas) e o teste do Qui-quadrado (variáveis qualitativas). Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária, considerando-se intervalo de confiança (IC) de 95%, com cálculo da respectiva odds ratio (OR), para examinar a associação entre a calcificação vascular mamária (variável reposta) e a DAC (número de vasos na angiografia coronária) sendo ajustada para idade e tempo de menopausa (variáveis confundidoras). Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.4, pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu que conduziu os procedimentos estatísticos.

4. RESULTADOS

4.1. Artigo Original

“Associação entre a calcificação vascular mamária e a doença arterial coronariana por angiografia coronária invasiva em mulheres na pós-menopausa”.

Association between breast arterial calcification and coronary artery disease by invasive coronary angiography in postmenopausal women.

Gardinalli-Filho G, Dantas JV, Vespoli HDL, Carvalho FC, Nahas EAP.

Resumo

Objetivo: avaliar a associação entre a presença de calcificação vascular mamária (CVM) e da doença arterial coronariana (DAC) em mulheres na pós-menopausa.

Métodos: Realizou-se estudo clínico de corte transversal. Foram incluídas mulheres na pós-menopausa (idade ≥ 45 anos) com DAC, submetidas a procedimento de angiografia coronária invasiva para DAC no período de 2012 a 2020 e que apresentassem mamografia digitalizada no sistema eletrônico de prontuários datada de até 6 meses do procedimento. Foram excluídas mulheres submetidas a revascularização miocárdica prévia e com densidade mamária grau D (BI-RADS®) ou câncer de mama na mamografia. Todas as mamografias foram reanalisadas sem conhecimento dos dados clínicos das pacientes, quanto a presença ou ausência de CVM. A partir do prontuário eletrônico foram coletados resultados da angiografia coronária, analisada de acordo com o número de vasos comprometidos: doença uniarterial; doença de dois vasos; doença multiarterial (≥ 3 vasos). Para análise estatística foram empregados: Teste *t-student*, distribuição Gama, teste do Qui-quadrado e Regressão logística (odds ratio, OR).

Resultados: Entre as 183 mulheres incluídas, 39 (21,3%) apresentaram CVM. As mulheres com CVM eram em média mais velhas e com maior tempo de pós-menopausa quando comparadas as mulheres sem CVM (68.2 ± 9.6 x 59.6 ± 10.0 anos e 19 ± 10.1 x 13.5 ± 8.2 anos, respectivamente) ($p < .0001$). Na associação entre as características clínicas e cardiovasculares foi observada maior ocorrência de tabagismo entre as mulheres sem CVM ($p = 0.007$). Não houve diferença no número de vasos comprometidos na angiografia coronária entre as mulheres com ou sem CVM ($p = 0.683$). Na análise de risco ajustado para idade, tempo de menopausa e tabagismo,

a CVM não se associou a risco significativo para maior número de vasos comprometidos na angiografia coronária (OR 1.07; IC 95% 0.41-2.76, p=0.609).

Conclusão: A presença de CVM na mamografia digital não se associou à DAC na angiografia coronariana invasiva em mulheres na pós-menopausa.

Palavras-chaves: Calcificação vascular mamária; Mamografia; Doença arterial coronariana; Angiografia coronária invasiva; Menopausa.

Abstract

Objective: to evaluate the association between the presence of breast arterial calcification (BAC) and coronary artery disease (CAD) in postmenopausal women.

Methods: This is a cross-sectional study. Postmenopausal women (age ≥ 45 years) with history of CAD who underwent both ICA and digitalized mammography, within six months of each other, were included. Women who had undergone previous percutaneous coronary intervention, and with grade D breast density (BI-RADS®) or breast cancer on mammography were excluded. Digital Mammograms were identified on the electronic medical record system and reviewed for the presence of BAC, blind to the results of ICA or any other patient's clinical data. The ICA results were collected from the electronic medical record, and categorized as follows: 1- single-vessel disease; 2- two-vessel disease; and 3-multivessel disease (≥ 3 vessels). For statistical analysis: Student *t* test, Gamma distribution, Chi-square test and logistic regression (odds ratio, OR) were used.

Results: Among 183 postmenopausal women evaluated, 39 (21.3%) had BAC. Women with BAC were older and had a longer time since menopause when compared to women without BAC (68.2 ± 9.6 x 59.6 ± 10.0 years and 19 ± 10.1 x 13.5 ± 8.2 years,

respectively) ($p < .0001$). In the association between clinical and cardiovascular characteristics, only a higher occurrence of smoking was observed among women with BAC ($p = 0.007$). There was no difference in the number of vessels involved in ICA between women with or without BAC ($p = 0.683$). In multivariate analysis, after adjustment for age, time since menopause and smoking, the presence of BAC was not associated with a significant risk for a greater number of vessels involved in ICA (OR 1.07; 95% CI 0.41-2.76, $p = 0.609$).

Conclusions: The presence of BAC was not associated with the severity of CAD in postmenopausal women.

Keywords: Breast arterial calcification; Mammography; Coronary artery disease; Invasive coronary angiography; Menopause.

Introdução

O câncer de mama e a doença cardiovascular (DCV) afetam milhões de mulheres. A DCV, principalmente a doença arterial coronariana (DAC), é a principal causa de mortalidade em mulheres na pós-menopausa^{1,2} e o câncer de mama é a doença mais temida³. Diferentemente do câncer de mama, uma das barreiras para melhorar os resultados da DAC em mulheres é a falta de efetividade no rastreamento de amplo alcance⁴. Enquanto as mulheres são frequentemente rastreadas para o câncer de mama com mamografia, não há rastreamento de rotina para DAC². A calcificação da artéria coronária, encontrada no processo aterogênico, é um marcador bem estabelecido de risco para DAC^{5,6}. Além disso, a calcificação em outros leitos vasculares tem sido relacionada com aumento do risco de DAC em pacientes assintomáticas⁷. Assim, nos últimos anos, a calcificação vascular da mama (CVM),

avaliada na mamografia, surgiu como potencial ferramenta de indicador de risco cardiovascular em mulheres^{4,8,9}. E com a vantagem de nenhum custo adicional ou radiação, visto que maioria das mulheres com mais de 40 anos faz mamografia de rastreamento anual para câncer de mama^{10,11}.

A CVM é um tipo de esclerose calcificada medial, frequentemente observada na mamografia de rastreamento^{4,12}. Os depósitos de cálcio nas artérias mamárias localizam-se na parede do vaso, e não na íntima, diferentemente do cálcio nas artérias coronárias que tem localização intimal e associa-se à expressão de fatores de crescimento, células inflamatórias, depósitos lipídicos e proteínas de matriz^{5,13}. Por outro lado, a CVM é um fenômeno não inflamatório, não oclusivo, da média das artérias mamárias de pequeno a médio calibre e representa arteriosclerose das artérias periféricas, que são alterações degenerativas relacionadas ao processo de envelhecimento^{5,14}. São alterações tipicamente benignas, encontradas em 8 a 20% das mamografias de rotina, e não associadas a maior risco de desenvolvimento de neoplasias malignas¹⁴. Assim, a presença ou ausência de CVM é frequentemente ignorada durante a avaliação⁵.

A CVM é notavelmente diferente do processo aterosclerótico da íntima arterial, comumente associado à DAC⁴. No entanto, várias pesquisas, principalmente utilizando angiotomografia coronariana, sugeriram associação entre CVM e a DAC, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares conhecidos^{3,15-20}. Por outro lado, outros estudos não demonstraram associação significativa entre CVM e a DAC, sendo a maior parte empregando a angiografia coronária invasiva²¹⁻²⁶. Os diferentes resultados podem estar relacionados à variação na forma como o desfecho primário de DAC foi definido, se autorreferido pela paciente ou a partir do diagnóstico

no prontuário médico, ou pela calcificação da artéria coronária na tomografia computadorizada ou por angiografia coronária invasiva⁴. Embora mais estudos sejam necessários para esclarecer se a CVM poderia ser um indicador de DAC, o conceito de que o CVM é um achado benigno sem importância está diminuindo⁷. E considerando o subdiagnóstico de DAC em mulheres na pós-menopausa², a presença de CVM na mamografia de rastreamento poderia indicar risco aumentado de DAC no contexto clínico apropriado¹⁵.

Diante do exposto, o presente estudo objetivou avaliar a associação entre a presença de calcificação vascular mamária (CVM) na mamografia e da doença arterial coronariana (DAC) na angiografia coronária invasiva em mulheres na pós-menopausa.

Métodos

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de estudo de corte transversal. Foram incluídas mulheres com idade ≥ 45 anos e data da última menstruação há pelo menos 12 meses submetidas à angiografia coronária por DAC realizadas entre 2012 a 2020 e que apresentassem mamografia digitalizada no sistema eletrônico de prontuários datada de até 6 meses do procedimento da angiografia. Os critérios de exclusão foram: revascularização miocárdica prévia (intervenção percutânea ou cirúrgica); densidade mamária grau D (mamas densas) pela classificação do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®)²⁷ na mamografia; e câncer de mama na mamografia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FMB- UNESP.

Dados Clínicos e Bioquímicos

A partir do prontuário eletrônico foram coletados os seguintes dados: idade, idade da menopausa, tempo de menopausa, tabagismo atual e histórico pessoal de doenças crônicas (hipertensão, diabetes e dislipidemia). Foram definidas como tabagistas as pacientes com o hábito de fumar diariamente, não importando o número de cigarros fumados. Hipertensão arterial foi definida como histórico ou diagnóstico de hipertensão, uso de anti-hipertensivo ou pelo menos duas medidas de pressão arterial sistólica ≥ 140 e / ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg²⁸. A hiperlipidemia foi definida como perfil lipídico consistente com hiperlipidemia ou uso de hipolipemiante oral²⁹. Diabetes foi definido como duas dosagens de glicemia ≥ 126 mg/dL ou uso regular de insulina ou hipoglicemiante oral³⁰. DAC prévia foi definida como história pessoal de angina ou infarto agudo do miocárdio (IAM). E história familiar positiva para DAC foi definida como parente primeiro grau com um evento cardíaco antes dos 55 anos se homem, ou, antes dos 65 anos se mulher (eventos cardíacos incluem angina, infarto do miocárdio e angiografia coronária anormal²⁹. Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 2000 para classificação das pacientes, conforme o índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$): $\leq 24,9$ kg/m² normal, de 25 a 29,9 kg/m² sobrepeso e ≥ 30 kg/m² obesidade³¹.

Foram coletados dados do perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos) e glicose, a partir do prontuário eletrônico. As mensurações de colesterol total, HDL, TG e glicose foram processadas pelo analisador bioquímico automático RAXT (*Technicon®*, USA), quantificadas pelo método colorimétrico, utilizando reagentes comerciais específicos (*Sera-Pak®*, Bayer, USA). O LDL foi obtido subtraindo-se o valor do CT da soma do HDL e do TG dividido por cinco. Os valores

considerados ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL >50mg/dL, LDL <100 mg/dL, TG <150 mg/dL e glicose <100mg/dL.

Avaliação da Calcificação Vascular Mamária

As mamografias de rastreamento foram realizadas em sistema de mamografia digital de campo total com aquisição de incidências mamográficas (posições crânio-caudal e médio-lateral oblíqua) pelo aparelho de mamografia digital *Mammomat Fusion®* (Siemens Healthcare®, Erlangen, Germany). Todas as mamografias foram revisadas por dois mastologistas experientes, sem o conhecimento dos dados clínicos e cardiovasculares das pacientes, usando parâmetros de visualização padrão em uma estação de trabalho calibrada (PACS- *Picture Archiving and Communication System*, Barco® Nio 5MP). Foi realizada avaliação detalhada e classificada quanto à presença ou ausência de CVM. E também foi graduada em: grau 1- ausência de calcificação vascular; grau 2- poucas calcificações pontilhadas, sem calcificações em anel ou trilho de trem; grau 3- calcificações grosseiras ou em trilho de trem afetando menos de três vasos; grau 4 - calcificações grosseiras ou em trilho de trem afetando três ou mais vasos¹⁵.

Angiografia Coronária

Todas as pacientes foram submetidas à convencional angiografia coronária invasiva ambulatorialmente. Os angiogramas foram obtidos pelo Sistema Digital de Imagem por Raios X Innova 2100-IQ® (General Electric Medical Systems SCS®, Cedex, França) seguindo um protocolo clínico de rotina e empregando como contraste o Optiray® 320 (ioversol a 68%) (Liebel-Flarsheim Company®, Raleigh, NC, USA). Para

avaliação, as artérias coronárias foram divididas em segmentos, de acordo com o sistema da *American Heart Association* (AHA)³². A estenose foi classificada como significativa se a redução do lúmen for $\geq 50\%$ na angiografia coronária quantitativa. Os resultados dos exames foram categorizados da seguinte forma: 1- doença uniarterial; 2- doença de dois vasos; 3- doença multiarterial (≥ 3 vasos)²⁵.

Análise Estatística

O cálculo do tamanho amostral foi embasado no estudo de Hendriks et al.¹² encontraram prevalência de 13% de calcificações vasculares nas mamas em mamografias de rotina. Considerando essa frequência, com nível de significância de 5%, margem de erro de 5% e confiabilidade de 95% atribuídos ao estudo, foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 174 mamografias de pacientes submetidas a angiografia coronária.

Todas as variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para análise dos dados foi calculada média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e frequência e porcentagem para variáveis qualitativas. Na comparação entre os grupos foi empregado o Teste *t-student* (variáveis quantitativas), a distribuição Gama (variáveis quantitativas assimétricas) e o teste do Qui-quadrado (variáveis qualitativas). Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária, considerando-se intervalo de confiança (IC) de 95%, com cálculo da respectiva *odds ratio* (OR), para examinar a associação entre a CVM (variável reposta) e a DAC (número de vasos na angiografia coronária) sendo ajustada para idade e tempo de menopausa (variáveis confundidoras). Foram testadas todas as variáveis clínicas e bioquímicas analisadas

através do ajuste do modelo de regressão logística múltipla utilizando procedimento “stepwise” para as variáveis que apresentaram diferença significativa.

A correlação entre as variáveis classificatórias - grau de CVM (grau 1- ausência de CVM; grau 2- poucas calcificações pontilhadas; grau 3- calcificações grosseiras afetando < 3 vasos; grau 4 - calcificações grosseiras afetando ≥ 3 vasos) e o número de vasos comprometidos na angiografia coronária (1- um vaso; 2- dois vasos; 3- $\geq$ três vasos)- foi realizada por análise de correlação de Spearman. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System (SAS)*, versão 9.4.

Resultados

No período de 2012 a 2020 foram realizados 1398 procedimentos de angiografia coronária em mulheres com idade ≥ 45 anos. Entre estas apenas 183 pacientes foram incluídas por apresentarem mamografia digitalizada no sistema eletrônico de prontuários datada de até 6 meses do procedimento (Figura 1). Na avaliação das mamografias, 21,3% (39/183) das mulheres apresentavam CVM. As características clínicas, bioquímicas e cardiovasculares das mulheres na pós-menopausa submetidas a angiografia coronária de acordo com a presença (n=39) ou ausência de calcificação vascular mamária (n=144) foram submetidas à comparação estatística, e estão representadas nas Tabelas 1 e 2.

Verificou-se que os grupos foram homogêneos para idade da menopausa, IMC e valores de glicose, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos e creatinina. Houve diferença estatisticamente significativa apenas quanto à idade e tempo de menopausa. As mulheres com CVM em média eram mais velhas e com maior tempo de pós-

menopausa quando comparadas as mulheres sem CVM ($p<.0001$) (Tabela 1). Na associação entre as características descritivas clínicas e cardiovasculares foi observada maior ocorrência de tabagismo entre as mulheres com ausência de CVM ($p=0.007$). Não houve diferença entre os grupos quanto a ocorrência de hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, IAM prévio, história familiar de IAM e no número de vasos comprometidos na angiografia coronária (Tabela 2). Também não foi observada correlação entre o grau da CVM e o número de vasos comprometidos na angiografia coronária ($p=0.641$) (Tabela 3).

Na análise de risco, considerando a CVM como a variável resposta, a idade foi fator de risco (OR 1.19; IC 95% 1.10-1.33, $p=0.016$) e o tabagismo como fator protetor (OR 0.21; IC 95% 0.06-0.69, $p=0.010$) para presença de calcificação nas mamas. Na análise de risco ajustado para idade, tempo de menopausa e tabagismo, a CVM não se associou a risco significativo para maior número de vasos comprometidos na angiografia coronária (OR 1.07; IC 95% 0.41-2.76, $p=0.609$).

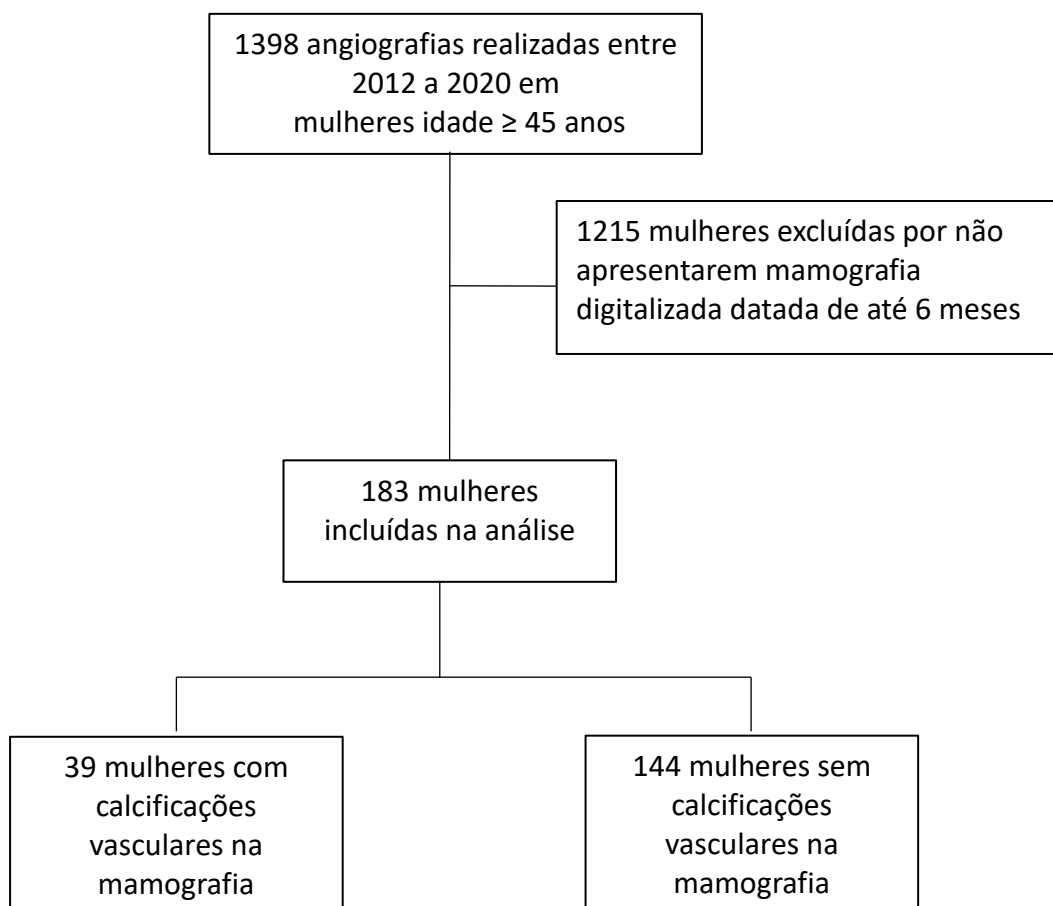


Figura 1- Fluxograma das mulheres incluídas no estudo

Tabela 1. Comparação das características clínicas e laboratoriais entre as 183 mulheres na pós-menopausa submetidas à angiografia coronária de acordo com a presença ou ausência de calcificação vascular mamária (CVM).

Parâmetros	CVM Presente (n=39)	CVM Ausente (n=144)	Valor p^*
Idade, anos	68.2 (9.6)	59.6 (10.0)	<.0001 ^a
Idade da menopausa, anos	50.0 (3.5)	49.1 (3.4)	0.096 ^a
Tempo de menopausa, anos	19.0 (10.1)	13.5 (8.2)	<.0001 ^a
IMC, kg/m ²	28.7 (4.3)	29.8 (6.2)	0.541 ^a
Colesterol Total, mg/dL	178.4 (56.0)	159.6 (53.9)	0.067 ^b
HDL, mg/dL	43.7 (10.6)	46.9 (16.8)	0.232 ^a
LDL, mg/dL	102.2 (47.5)	88.3 (46.7)	0.170 ^a
Triglicerídeos, mg/dL	168.5 (93.6)	165.9 (84.1)	0.773 ^b
Glicose, mg/dL	122.4 (67.9)	143.6 (79.9)	0.073 ^b
Creatinina, mg/dL	1.4 (1.7)	1.2 (1.0)	0.125 ^b

Valores expressos em média (desvio padrão).

IMC, índice de massa corpórea; HDL, *high-density lipoprotein*; LDL, *low-density lipoprotein*;

* Diferença significativa se $P < 0,05$ (^aTeste *t-Student* ou ^bTeste de Distribuição Gama).

Tabela 2. Associação entre as características descritivas clínicas e cardiovasculares entre as 183 mulheres na pós-menopausa submetidas à angiografia coronária de acordo com a presença ou ausência de calcificação vascular mamária (CVM).

Características	CVM Presente (n=39)	CVM Ausente (n=144)	Valor <i>p</i>*
Tabagismo, n (%)	10 (25.6)	76 (52.8)	0.007
Hipertensão, n (%)	34 (87.2)	124 (86.1)	0.656
Diabetes, n (%)	18 (46.1)	60 (41.6)	0.711
Dislipidemia, n (%)	31 (79.5)	105 (72.9)	0.327
IAM prévio, n (%)	20 (51.3)	52 (36.1)	0.085
HF de IAM, n (%)	6 (15.4)	20 (13.9)	0.207
Angiografia coronária, n (%)			0.683
Doença uniarterial	16 (41.0)	67 (46.5)	
Doença de dois vasos	12 (30.8)	46 (31.9)	
Doença multiarterial	11 (28.2)	31 (21.6)	

Valores expressos em número e porcentagem entre parênteses.

HF, história familiar; IAM, infarto agudo do miocárdio.

*Diferença significativa $p < 0,05$ (Teste do Qui-Quadrado).

Tabela 3 - Correlação entre o grau de calcificação vascular mamária e o número de vasos comprometidos na angiografia coronária em mulheres na pós-menopausa.

Angiografia coronária	Calcificação	Vascular	Mamária	Valor de p*
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Nº de vasos comprometidos				0.641
1	67	1	2	13
2	46	2	2	8
≥3	31	2	0	9

*Diferença significativa $p < 0,05$ (Correlação de Spearman).

Discussão

No presente estudo não foi observada associação significativa entre a DAC e a presença de CVM em mulheres na pós-menopausa submetidas à mamografia de rastreamento e a angiografia coronária por DAC. Assim como, não se demonstrou correlação entre o grau da CVM e a gravidade da DAC, avaliada pelo número de vasos comprometidos na angiografia coronária. Em nossa pesquisa foram incluídas mulheres na pós-menopausa com DAC estabelecida. A presença de aterosclerose é um fator determinante no desenvolvimento da DAC^{1,2}. As placas ateroscleróticas são formadas por um acúmulo de lipídios, células inflamatórias, detritos necróticos e cristais de fosfato de cálcio¹³. Reconhecendo que a calcificação da artéria coronária, encontrada no processo aterogênico, é um marcador bem estabelecido de risco para DAC^{5,6}, nos últimos anos a CVM detectada na mamografia surgiu como potencial ferramenta de estratificação de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa⁴.

A CVM foi demonstrada em 21,3% das mamografias reanalisadas neste estudo, com maior ocorrência entre as mulheres mais velhas (média de idade de 68.2 ± 9.6 anos) e não tabagistas. Em concordância com nossos resultados, Hendriks et al., em revisão sistemática e metanálise, encontraram que a prevalência de CVM aumentou de 10% em mulheres aos 40 anos para cerca de 50% aos 80 anos. Em revisão sistemática, o aumento da idade foi considerado um determinante importante na ocorrência de CVM nos estudos incluídos, que também relataram consistentemente menor prevalência de CVM entre fumantes¹². Em nossa pesquisa, a idade foi fator de risco para a CVM (OR 1.19; IC 95% 1.10-1.33) e o tabagismo fator protetor (OR 0.21; IC 95% 0.06-0.69). Uma forte e consistente associação é encontrada entre a idade e a CVM. Esse tipo de calcificação envolve toda a circunferência das artérias mamárias de

pequeno a médio calibre tornando-as menos complacente; são alterações degenerativas relacionadas ao processo de envelhecimento¹⁴. Embora a associação inversa de CVM com tabagismo -conhecido fator de risco para DAC- possa parecer paradoxal, pode ser esperado pelo fato que a CVM é um tipo de calcificação vascular periférica envolvendo a camada medial das artérias e que tem uma associação inversa semelhantemente com o tabagismo⁴.

Nesta pesquisa, mulheres com CVM na mamografia não apresentaram diferença no número de vasos comprometidos na angiografia coronária quando comparadas aquelas sem CVM. Após ajustes para fatores de risco cardiovascular, a CVM não se associou a risco significativo para a DAC (OR 1.07; IC 95% 0.41-2.76), definida em nosso estudo como estenose $\geq 50\%$ do lúmen comprometido na angiografia coronária quantitativa. Nossos resultados são consistentes com estudos anteriores^{21,22,25,26,33} que não encontraram associação entre a CVM e DAC confirmada na angiografia coronariana invasiva, considerada padrão ouro no diagnóstico de DAC³⁴. Zgheib et al.²² demonstram em 172 mulheres que se submeteram a angiografia coronária que a ocorrência de CVM em mulheres com DAC não diferiu daquelas sem DAC, mesmo quando a gravidade e a localização da DAC foram consideradas²². Fathala et al.²⁵, avaliando 203 mulheres, não observaram associação entre a CVM na mamografia e a DAC comprovada angiograficamente. No modelo de regressão logística, demonstraram forte associação entre CVM e a idade, diabetes, hipertensão e doença renal crônica²⁵. Pudil et al.²⁶, em análise retrospectiva, estudaram 163 mulheres que se submeteram a mamografia digital e angiografia coronária. A CVM foi encontrada em 21% dos casos. A presença de DAC não diferiu entre as pacientes com ou sem CVM. A presença de CVM não aumentou o risco de DAC. Apenas no pequeno

subgrupo de pacientes com DAC (n=17), a presença de CVM foi associada a presença de doença multiarterial²⁶.

Por outro lado, alguns estudos demonstraram uma relação positiva entre CVM e DAC comprovada na angiografia coronária³⁵⁻³⁷. Dale et al.³⁶ avaliaram 819 mulheres e encontraram associação de risco (OR 6.2, IC 95% 4.3–8.8) para a presença de CVM e a DAC, definida como qualquer grau de estenose³⁶. Jiang et al.⁷ conduziram uma metanálise incluindo 10 estudos transversais (n=3.952), com a DAC como desfecho primário (diagnosticada por angiografia coronária). O risco (OR) para DAC em mulheres com CVM versus aquelas sem CVM foi de 3.86 (IC 95% 3.25-4.59). Para os autores, mais estudos prospectivos na população em geral seriam necessários para esclarecer se a CVM é realmente um indicador do desenvolvimento futuro de DAC⁷.

A localização anatômica da deposição de cálcio nas paredes dos vasos (intimal versus medial) é importante para o entendimento das associações com fatores de risco e eventos cardiovasculares⁴. A falta de uma associação clara entre CVM e DAC pode refletir diferenças na fisiopatologia e na natureza da deposição de cálcio nas artérias mamárias em relação as artérias coronárias^{21,25}. As calcificações arteriais podem ocorrer em todas as três camadas da parede arterial. Na íntima vascular das artérias coronárias, a calcificação ocorre dentro das placas, e está associado ao processo aterosclerótico e a DAC^{6,13}. Nas camadas mais profundas, especialmente na média, calcificações circulares nas artérias mamárias são bastante comuns, geralmente consideradas inocentes, embora um fenômeno pouco estudado¹³. Assim, os dois achados, CVM e DAC angiográfica, embora talvez relacionados, provavelmente refletem processos diferentes⁴, o que poderia explicar nossos resultados. Em recente revisão sistemática, Lee et al.⁹ avaliaram as associações entre CVM e a DAC e seus

fatores de risco (hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes e tabagismo). Foram incluídos 31 estudos (28 de corte transversal) com 35.583 mulheres. A CVM se associou positivamente com a DAC, diabetes e hipertensão e inversamente com o tabagismo. Contudo houve acentuada heterogeneidade entre os estudos, o que limitou a interpretação dos resultados. Portanto, não se pode concluir sobre a utilidade da CVM no rastreamento mamográfico. Para os autores, um consenso que aborde a quantificação de CVM pode facilitar o avanço em estudos que se traduzam em cuidados clínicos apropriados a partir do risco cardiovascular elevado de mulheres na pós-menopausa⁹.

O presente estudo tem algumas limitações. Primeiro, foi um estudo de corte transversal, em centro único terciário e com relativo baixo número de pacientes (n=183); no entanto, este número é comparável a estudos prévios empregando angiografia coronária invasiva para o diagnóstico de DAC. Segundo, não foi explorado a CVM em mamografia de rastreamento como indicador de risco de DAC em mulheres assintomáticas, limitando nossos achados a populações de pacientes de alto risco cardiovascular. Terceiro, a baixa porcentagem de mulheres com DAC que apresentava mamografia digitalizada no prontuário eletrônico. De acordo com a Sociedade Brasileira de Mastologia³⁸, a cobertura mamográfica no Brasil em 2017, para mulheres da faixa etária entre 50 e 69 anos atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) foi de 24,1%, bem abaixo dos 70% recomendados pela Organização Mundial de Saúde. Com a pandemia pela Covid-19 esse cenário piorou, sendo detectada redução de 45% das mamografias realizadas pelo SUS nos sete primeiros meses de 2020, que pode ter refletido o reduzido número de mulheres com mamografias na amostra avaliada.

Como ponto importante do nosso estudo, diferentemente de muitos estudos que apenas basearam-se nos laudos originais das mamografias quanto à presença ou não de CVM, as mamografias foram reanalisadas por dois mastologistas experientes, blindados quanto aos dados clínicos das participantes, realizando avaliação detalhada e graduando a CVM. Estas alterações tipicamente benignas frequentemente não são incluídas nos relatórios finais da mamografia por não estarem associadas ao maior risco de desenvolvimento do câncer de mama, sendo classificadas como categoria 2 segundo BI-RADS®⁵. O câncer de mama e a DAC compartilham vários fatores de risco modificáveis, como obesidade, sedentarismo, inadequação alimentar. Se as mulheres fossem orientadas, cada vez que fizessem uma mamografia, que o controle de fatores de risco poderia ajudá-las a evitar duas das condições de maior mortalidade -DAC e câncer de mama- então a mensagem de prevenção poderia ganhar força considerável, independentemente da presença ou não da CVM⁸.

Conclusão

No presente estudo, a presença de CVM na mamografia digital não se associou à gravidade da DAC na angiografia coronariana invasiva em mulheres na pós-menopausa. São necessários grandes estudos prospectivos com desfechos cardiovasculares para avaliar se a CVM poderia melhorar a estratificação de risco para a DAC.

Referências

1- El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, Limacher MC, Manson JE, Stefanick ML, Allison MA; American Heart Association Prevention

- Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention. *Circulation*. 2020;142(25):e506-e532.
- 2- Saeed A, Kampangkaew J, Nambi V. Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2017;13(4):185-192.
- 3-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
- 4- Bui QM, Daniels LB. A Review of the Role of Breast Arterial Calcification for Cardiovascular Risk Stratification in Women. *Circulation*. 2019;139(8):1094-1101.
- 5- Zuin M, Rigatelli G, Scaranello F, Ribocco SG, Picariello C, Zuliani G, Faggiane G, Zonzin P, Roncon L. Breast arterial calcifications on mammography and coronary artery disease: A new screening tool for cardiovascular disease? *Inter J Cardiol* 2016;220:310–311.
- 6-Jin HY, Weir-McCall JR, Leipsic JA, Son JW, Sellers SL, Shao M, et al. The Relationship Between Coronary Calcification and the Natural History of Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):233-242.
- 7-Jiang X, Clark M, Singh RK, Juhn A, Schnatz PF. Association of breast arterial calcification with stroke and angiographically proven coronary artery disease: a meta-analysis. *Menopause* 2015;22:136–143.
- 8- Polonsky TS, Greenland P. Breast Arterial Calcification: Expanding the Reach of Cardiovascular Prevention. *Circulation*. 2017;135(6):499-501.

- 9- Lee SC, Phillips M, Bellinge J, Stone J, Wylie E, Schultz C (2020) Is breast arterial calcification associated with coronary artery disease?—A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 15(7): e0236598. [https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0236598](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236598)
- 10- Suh JW, Yun B. Breast Arterial Calcification: A Potential Surrogate Marker for Cardiovascular Disease. J Cardiovasc Imaging. 2018;26(3):125-134
- 11- Yoon YE, Yun B, Kim KM, Suh JW. Breast Arterial Calcification: A Potential Biomarker for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk? Curr Atheroscler Rep. 2021;23(5):21.
- 12-Hendriks EJE, de Jong PA, van der Graaf Y, Mali WPM, van der Schouw YT, Beulens JWJ. Breast arterial calcifications: A systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. Atherosclerosis 2015;239:11-20.
- 13- Canet-Soulas E, Bessueille L, Mechtouff L, Magne D. The Elusive Origin of Atherosclerotic Plaque Calcification. Front Cell Dev Biol. 2021;9:622736.8-Polonsky TS, Greenland P. Circulation. 2017 Feb 7;135(6):499-501. Breast Arterial Calcification: Expanding the Reach of Cardiovascular Prevention. Circulation. 2017;135(6):499-501.
- 14- Shah N, Chainani V, Delafontaine P, Abdo A, Lafferty J, Rafeh NA. Mammographically Detectable Breast Arterial Calcification and Atherosclerosis. Cardiology in Review 2014;22: 69–78.
- 15- Mostafavi L, Marfori W, Arellano C, Tognolini A, Speier W, Adibi A, Ruehm SG. Prevalence of Coronary Artery Disease Evaluated by Coronary CT Angiography in Women with Mammographically Detected Breast Arterial Calcifications. PLoS One. 2015;10(4):e0122289.

- 16- Kelly BS, Scanlon E, Heneghan H, Redmond CE, Healy GM, Mc Dermott E, Heffernan EJ, Prichard R, Mc Nally S. Breast Arterial Calcification on screening mammography can predict significant Coronary Artery Disease in women. *Clin Imaging*. 2018;49:48-53
- 17- Ružičić D, Dobrić M, Vuković M, Hrnčić D, Đorđević S, Ružičić M, Aleksandrić S, Đorđević-Dikić A, Beleslin B. The correlation of SYNTAX score by coronary angiography with breast arterial calcification by digital mammography. *Clin Radiol*. 2018;73(5):454-459.
- 18- Yoon YE, Kim KM, Han JS, Kang SH, Chun EJ, Ahn S, Kim SM, Choi SI, Yun B, Suh JW. Prediction of Subclinical Coronary Artery Disease With Breast Arterial Calcification and Low Bone Mass in Asymptomatic Women. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1202-1211.
- 19- Huang Z, Xiao J, Xie Y, Hu Y, Zhang S, Li X, Wang Z, Li Z, Wang X. The correlation of deep learning-based CAD-RADS evaluated by coronary computed tomography angiography with breast arterial calcification on mammography. *Sci Rep*. 2020;10(1):11532.
- 20- Seifi B, Javadrashid R, Seifi F, Khamanian J, Zarrintan A, Mirza-Aghazadeh-Attari M. Breast artery calcification as a predictor of coronary artery calcification: a cross-sectional study. *Pol J Radiol*. 2020;85:e369-e374.
- 21- Penugonda N, Billecke SS, Yerkey MW, Rebner M, Marcovitz PA. Usefulness of breast arterial calcium detected on mammography for predicting coronary artery disease or cardiovascular events in women with angina pectoris and/or positive stress tests. *Am J Cardiol*. 2010;105:359–361.
- 22- Zgheib MH, Buchbinder SS, Abi Rafeh N, Elya M, Raia C, Ahern K, Smith MC, Costantino T, Flory MJ, Lafferty JC, Castellanos MR. Breast arterial calcifications on

mammograms do not predict coronary heart disease at coronary angiography. Radiology. 2010;254:367–373.

22- Sedighi N, Radmard AR, Radmehr A, Hashemi P, Hajizadeh A, Taheri AP. Breast arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis: focusing on the preferentially affected layer of the vessel wall. Eur J Radiol. 2011;79:250–256.

23- Moradi M, Adibi A, Abedi M. Relationship between breast arterial calcification on mammography with CT calcium scoring and coronary CT angiography results. Adv Biomed Res. 2014;3:79.

24-Fathala AL, Alfaer F, Aldurabi A, Shoukri M, Alsergani H. Breast arterial calcification on mammography does not predict coronary artery disease by invasive coronary angiography. Ann Saudi Med. 2020;40(2):81-86.

25-Pudil J, Steyerová P, Macová I, Zemánek D, Král A, Pad'our M, Chen Z, Daneš J, Kovárník T. Coronary artery disease prediction based on breast arterial calcification in women undergoing mammography as a screening for breast cancer. Menopause. 2021 Mar 22.; *in press*.

26-BI-RADS - ACR BI-RADS® Atlas: breast imaging and reporting data system. 5th edition. 2013. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>.

27- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of

Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041.

28- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. Endocr Pract. 2017;23(Suppl 2):1-87.

29-ADA- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.

30- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284

32- Henkin Y, Abu-Ful A, Shai I, Crystal P. Lack of association between breast artery calcification seen on mammography and coronary artery disease on angiography. J Med Screen. 2003;10:139–142.

31- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. Circulation. 1975;51(4 Suppl):5-40.

33- Ramjattan NA, Lala V, Kousa O, Makaryus AN. Coronary CT Angiography. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

34- Fiuza-Ferreira EM, Szejnfeld J, Faintuch S. Correlation Between Intramammary Arterial Calcifications and CAD. Acad Radiol 2007; 14:144–150

35-Dale PS, Mascarhenas C, Richards M, Mackie G. Mammography as a screening tool for coronary artery disease. J Surg Res. 2008;148(1):1-6.

36- Oliveira ELC, Freitas-Junior R, Afiune-Neto A, Murta EFC, Ferro JE, Melo AFB. Vascular calcifications seen on mammography: an independent factor indicating coronary artery disease. Clinics. 2009;64(8):763-7.

37- SBM. Sociedade Brasileira de Mastologia. Notícias <https://www.sbmastologia.com.br/noticias/rastreamento-mamografico-despenca-no-brasil/> Acessado em maio de 2021.

5. CONCLUSÕES

No presente estudo não foi observada associação significativa entre a DAC e a presença de CVM em mulheres na pós-menopausa submetidas à mamografia de rastreamento e a angiografia coronária invasiva por DAC. Assim como, não se demonstrou correlação entre o grau da CVM e a gravidade da DAC, avaliada pelo número de vasos comprometidos na angiografia coronária.

6. REFERÊNCIAS

- Abi Rafeh N, Castellanos MR, Khoueiry G, Meghani M, El-Sayegh S, Wetz RV, Lafferty JC, Kleiner M, Tamburrino F, Kiss A, Raia C, Kowalski M. Association Between Coronary Artery Disease Diagnosed by Coronary Angiography and Breast Arterial Calcifications on Mammography: Meta-Analysis of the Data. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(10):1053-8.
- ADA- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
- Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. Risk factors for myocardial in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29(7):932-40.
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40.
- BI-RADS - ACR BI-RADS® Atlas: breast imaging and reporting data system. 5th edition. 2013. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>
- Bui QM, Daniels LB. A Review of the Role of Breast Arterial Calcification for Cardiovascular Risk Stratification in Women. *Circulation*. 2019;139(8):1094-1101.
- Canet-Soulas E, Bessueille L, Mechtouff L, Magne D. The Elusive Origin of Atherosclerotic Plaque Calcification. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:622736.

- Çetin M, Çetin R, Tamer N, Kelekçi S. Breast arterial calcifications associated with diabetes and hypertension. *J Diabetes Complications*. 2004;18(6):363-6.
- Chadashvili T, Litmanovich D, Hall F, Slanetz PJ. Do breast arterial calcifications on mammography predict elevated risk of coronary artery disease? *Eur J Radiol*. 2016;85(6):1121-4.
- Crystal P, Crystal E, Leor J, Friger M, Katzinovitch G, Strano S. Breast artery calcium on routine mammography as a potential marker for increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2000;86(2):216-7.
- Dale PS, Mascarhenas C, Richards M, Mackie G. Mammography as a screening tool for coronary artery disease. *J Surg Res*. 2008;148(1):1-6.
- Drüeke TB. Arterial intima and media calcification: distinct entities with different pathogenesis or all the same? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 3 (2008) 1583e1584.
- Fathala AL, Alfaer F, Aldurabi A, Shoukri M, Alsergani H. Breast arterial calcification on mammography does not predict coronary artery disease by invasive coronary angiography. *Ann Saudi Med*. 2020;40(2):81-86.
- Ferreira JA, Pompei LM, Fernandes CE, Azevedo LH, Peixoto S. Breast arterial calcification is a predictive factor of cardiovascular disease in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;28:1-6.
- Fiuza-Ferreira EM, Szejnfeld J, Faintuch S. Correlation Between Intramammary Arterial Calcifications and CAD. *Acad Radiol* 2007; 14:144–150
- Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008;168:1333–9

Hendriks EJE, de Jong PA, van der Graaf Y, Mali WPM, van der Schouw YT, Beulens JWJ.

Breast arterial calcifications: A systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2015;239:11-20.

Henkin Y, Abu-Ful A, Shai I, Crystal P. Lack of association between breast artery calcification seen on mammography and coronary artery disease on angiography. *J Med Screen*. 2003;10:139–142.

Huang Z, Xiao J, Xie Y, Hu Y, Zhang S, Li X, Wang Z, Li Z, Wang X. The correlation of deep learning-based CAD-RADS evaluated by coronary computed tomography angiography with breast arterial calcification on mammography. *Sci Rep*. 2020;10(1):11532.

Iribarren C, Go AS, Tolstykh I. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke, and heart failure. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13:381–9

Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):1-87.

Jiang X, Clark M, Singh RK, Juhn A, Schnatz PF. Association of breast arterial calcification with stroke and angiographically proven coronary artery disease: a meta-analysis. *Menopause* 2015;22:136–143.

- Jin HY, Weir-McCall JR, Leipsic JA, Son JW, Sellers SL, Shao M, et al. The Relationship Between Coronary Calcification and the Natural History of Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):233-242.
- Kelly BS, Scanlon E, Heneghan H, Redmond CE, Healy GM, Mc Dermott E, Heffernan EJ, Prichard R, Mc Nally S. Breast Arterial Calcification on screening mammography can predict significant Coronary Artery Disease in women. *Clin Imaging*. 2018;49:48-53
- Kemmeren JM, van Noord PA, Beijerinck D, Fracheboud J, Banga JD, van der Graaf Y. Arterial calcification found on breast cancer screening mammograms and cardiovascular mortality in women: the DOM project. *Am J Epidemiol* 1998;147:333–341
- Kemmis CM, Salvador SM, Smith KM, Welsh J. Human mammary epithelial cells express CYP27B1 and are growth inhibited by 25-hydroxyvitamin D-3, the major circulating form of vitamin D-3. *J Nutr* 2006;136(4):887–92.
- Kim H, Greenberg JS, Javitt MC. Breast calcifications due to Mönckeberg medial calcific sclerosis. *Radiographics*. 1999;19(5):1401-3.13.
- El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, Limacher MC, Manson JE, Stefanick ML, Allison MA; American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention. *Circulation*. 2020;142(25):e506-e532.
- Lee SC, Phillips M, Bellinge J, Stone J, Wylie E, Schultz C (2020) Is breast arterial calcification associated with coronary artery disease?—A systematic review and

meta-analysis. PLoS ONE 15(7): e0236598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236598>

Maas AH, van der Schouw YT, Mali WP, van der Graaf Y. Prevalence and determinants of breast arterial calcium in women at high risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2004;94(5):655-9.

Maas AH, van der Schouw YT, Atsma F, Beijerinck D, Deurenberg JJ, Mali WP, van der Graaf Y. Breast arterial calcifications are correlated with subsequent development of coronary artery calcifications, but their aetiology is predominantly different. *Eur J Radiol.* 2007;63:396–400.

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

Matsumura ME, Maksimik C, Martinez MW, Weiss M, Newcomb J, Harris K, Rossi MA. Breast artery calcium noted on screening mammography is predictive of high risk coronary calcium in asymptomatic women: a case control study. *Vasa.* 2013;42:429–433

Mintz GS. Intravascular Imaging of Coronary Calcification and its Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:461–71.

Moradi M, Adibi A, Abedi M. Relationship between breast arterial calcification on mammography with CT calcium scoring and coronary CT angiography results. *Adv Biomed Res.* 2014;3:79.

Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation.* 2007;115(11):1481-501.

- Mostafavi L, Marfori W, Arellano C, Tognolini A, Speier W, Adibi A, Ruehm SG. Prevalence of Coronary Artery Disease Evaluated by Coronary CT Angiography in Women with Mammographically Detected Breast Arterial Calcifications. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122289.
- Neeraj Shah, Vinod Chainani, Patrice Delafontaine, Abir Abdo, James Lafferty, Nidal Abi Rafeh. 2014. Mammographically Detectable Breast Arterial Calcification and Atherosclerosis. *Cardiology in Review* 22:2, 69-78.
- Nielsen BB, Holm NV. Calcification in breast arteries. *Acta Path Microbiol Immunol Scand* 1985;93:13–16.
- Oliveira ELC, Freitas-Junior R, Afiune-Neto A, Murta EFC, Ferro JE, Melo AFB. Vascular calcifications seen on mammography: an independent factor indicating coronary artery disease. *Clinics*. 2009;64(8):763-7.
- Orlandi A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G, Spagnoli LG. Aging, smooth muscle cells and vascular pathobiology: implication for atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006;188(2):221-30
- Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- Penugonda N, Billecke SS, Yerkey MW, Rebner M, Marcovitz PA. Usefulness of breast arterial calcium detected on mammography for predicting coronary artery disease or cardiovascular events in women with angina pectoris and/or positive stress tests. *Am J Cardiol*. 2010;105:359–361.
- Pudil J, Steyerová P, Macová I, Zemánek D, Král A, Pad'our M, Chen Z, Daneš J, Kovárník T. Coronary artery disease prediction based on breast arterial calcification in

women undergoing mammography as a screening for breast cancer. *Menopause*.

2021 Mar 22.; *in press*.

Ramjattan NA, Lala V, Kousa O, Makaryus AN. Coronary CT Angiography. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

Rotter MA, Schnatz PF, Currier AA Jr, O'Sullivan DM. Breast arterial calcifications (BACs) found on screening mammography and their association with cardiovascular disease. *Menopause*. 2008;15(2):276-81.

Ružičić D, Dobrić M, Vuković M, Hrnić D, Đorđević S, Ružičić M, Aleksandrić S, Đorđević-Dikić A, Beleslin B. The correlation of SYNTAX score by coronary angiography with breast arterial calcification by digital mammography. *Clin Radiol*. 2018;73(5):454-459.

Saeed A, Kampangkaew J, Nambi V. Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017;13(4):185-192.

SBM. Sociedade Brasileira de Mastologia. <https://www.sbmastologia.com.br/noticias/rastreamento-mamografico-despenca-no-brasil/> Acessado em maio de 2021.

Schnatz PF, Marakovits KA, O'Sullivan DM. The association of breast arterial calcification and coronary heart disease. *Obstet Gynecol*. 2011;117(2 Pt 1):233–241.

Sedighi N, Radmard AR, Radmehr A, Hashemi P, Hajizadeh A, Taheri AP. Breast arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis: focusing on the preferentially affected layer of the vessel wall. *Eur J Radiol*. 2011;79:250–256.

Seifi B, Javadrashid R, Seifi F, Khamanian J, Zarrintan A, Mirza-Aghazadeh-Attari M. Breast artery calcification as a predictor of coronary artery calcification: a cross-sectional study. *Pol J Radiol*. 2020;85:e369-e374.

Shah N, Chainani V, Delafontaine P, Abdo A, Lafferty J, Rafeh NA. Mammographically Detectable Breast Arterial Calcification and Atherosclerosis. *Cardiology in Review* 2014;22: 69–78.

Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke* 2006;37(7):1923-32.

Suh JW, Yun B. Breast Arterial Calcification: A Potential Surrogate Marker for Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Imaging*. 2018;26(3):125-134

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953-2041.

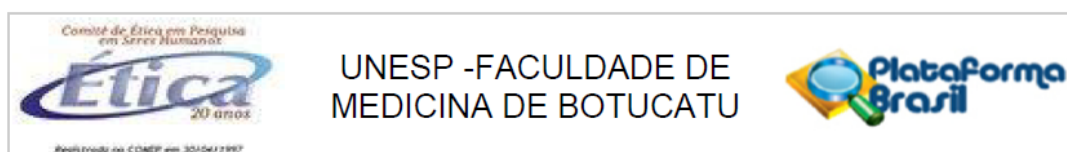
World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284

Yoon YE, Kim KM, Han JS, Kang SH, Chun EJ, Ahn S, Kim SM, Choi SI, Yun B, Suh JW. Prediction of Subclinical Coronary Artery Disease With Breast Arterial Calcification and Low Bone Mass in Asymptomatic Women. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1202-1211.

- Yoon YE, Yun B, Kim KM, Suh JW. Breast Arterial Calcification: A Potential Biomarker for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk? *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(5):21.
- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries, Interheart study: case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438):937-52.
- Zgheib MH, Buchbinder SS, Abi Rafeh N, Elya M, Raia C, Ahern K, Smith MC, Costantino T, Flory MJ, Lafferty JC, Castellanos MR. Breast arterial calcifications on mammograms do not predict coronary heart disease at coronary angiography. *Radiology.* 2010;254:367–373.
- Zuin M, Rigatelli G, Scaranello F, Ribecco SG, Picariello C, Zuliani G, Faggiane G, Zonzin P, Roncon L. Breast arterial calcifications on mammography and coronary artery disease: A new screening tool for cardiovascular disease? *Inter J Cardiol* 2016;220:310–311.

7. ANEXO

7.1. Anexo I – Comitê de Ética e Pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Papel da Vitamina D sobre o Risco Cardiovascular e Prognóstico de Mulheres na Pós-menopausa com Câncer de Mama

Pesquisador: Eliana Aguiar Petri Nahas

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15747019.8.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.493.971

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa, que inclui 3 subprojetos sobre a importância do câncer de mama, com incidência nacional de 56,3 casos/100.000 habitantes. Estudos indicam que as pacientes sobreviventes de câncer mama são de risco para outros cânceres, assim como para doença cardiovascular (DCV), osteoporose e diabetes. Os pesquisadores discorrem sobre as evidências e associações encontradas entre essa população e as doenças cardiovasculares, de obesidade abdominal (circunferência da cintura > 88cm) como fator de risco para morte por câncer de mama e todos os critérios integrantes da síndrome metabólica como fatores de risco para morte por DCV, e citam investigações que demonstraram que a calcificação vascular da mama (CVM) é um fator de risco potencial para DCV e Doença Arterial Coronariana em mulheres. Há também evidências da vitamina D como agente não tóxico e barato para melhorar a sobrevivência em pacientes com câncer de mama, apoiando a necessidade de mais estudos clínicos randomizados antes que a suplementação de vitamina D possa ser considerada terapia adjuvante de rotina. Assim, a literatura carece de estudos direcionados às mulheres na pós-menopausa, importante grupo de risco para hipovitaminose D, doença cardiovascular e câncer de mama, para avaliar a relação entre os valores séricos de VD e o perfil cardiometabólico e o câncer de mama. Pesquisas de natureza clínica são importantes repercutindo no sentido de melhorar a qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa e reduzir custos assistenciais de saúde.

O tamanho amostral totaliza 440 pacientes, dividido entre os 3 subprojetos:

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.493.971

Subprojeto 1 - projeto de doutorado: “Suplementação de vitamina D em mulheres com câncer de mama submetidas quimioterapia neoadjuvante: ensaio clínico duplo cego, placebo-controlado e randomizado”, para avaliar os efeitos da suplementação de VD com pacientes atendidas no Centro de Avaliação em Mastologia do HCFMB. O tamanho amostral é de no mínimo 85 mulheres com câncer de mama por grupo (intervenção e placebo). Serão incluídas mulheres com idade 45 anos e diagnóstico recente histológico de câncer de mama, elegíveis para quimioterapia neoadjuvante. A randomização será em sequência de numeração pré-estabelecida, em dois grupos: VD, com suplementação de vitamina D (n=85) e PL, usuárias de placebo (n=85). Grupo VD receberão 2000UI de VD, 2 comprimidos via oral ao dia (cada comprimido de 1000UI), durante período da quimioterapia neoadjuvante (6 meses). Grupo PL receberão comprimidos de placebo com as mesmas características via oral. Para o controle da suplementação, as pacientes serão orientadas a trazer os invólucros vazios a cada retorno. O tempo de seguimento será de seis meses com avaliações clínicas no momento inicial e final do seguimento. Haverá coleta sanguínea de 10 ml, para avaliação sérica da 25(OH)D antes e ao final da quimioterapia que serão avaliados no Laboratório de Pesquisa Experimental (LAPGO). Serão utilizados dados de prontuário.

Subprojeto 2 – projeto de mestrado: “Avaliação da Síndrome Metabólica em Mulheres com Câncer de Mama. Uma Coorte Prospectiva”, com 96 pacientes com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia do Departamento de Oncologia da Santa Casa de Rio Claro-SP. Serão incluídas mulheres com idade 45 anos, diagnóstico recente histológico de câncer de mama, estádios I, II e III, sem doença metastática, excluindo aquelas com doença arterial coronariana, doença arterial cerebrovascular, doença aneurismática, doença arterial periférica, doença renal crônica, diabetes insulínica dependente, obesidade grau III, doenças autoimunes, etilista ou drogaditas. Será realizada avaliação do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicerídeos (TG), glicose e insulina, no momento basal (diagnóstico do câncer de mama), e repetidos aos 6 meses e 12 meses de seguimento, com coleta de 10ml de sangue, realizado pelo Laboratório de Análises Clínicas em Rio Claro. Será realizada o levantamento de dados clínicos, medidas antropométricas e aferição da pressão arterial no momento inicial e seguimento com 6 e 12 meses.

Subprojeto 3 – projeto de mestrado: “Associação entre as calcificações vasculares na mamografia e a estenose coronária em mulheres na pós-menopausa”. Estudo de corte transversal, com 173 pacientes submetidas a coronariangiografia no Setor de Hemodinâmica e Angiografia do HCFMB.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n		CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	Município: BOTUCATU	
UF: SP		
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br	


 não incluídas todas as mulheres com idade 45 anos e data da última menstruação há pelo menos 12 meses, submetidas a coronarioangiografia e que tenham realizado mamografia no intervalo de 6 meses. Excluindo as mulheres com mamografia que apresentam densidade mamaria grau D (mamas densas) pela classificação de BI-RADS. Serão coletados dados clínicos dos prontuários e serão reanalisadas todas as mamografias por mastologista experiente (Pessoa EC), sem conhecimento dos dados clínicos das pacientes, com avaliação detalhada quanto a presença de calcificação vascular nas mamas.

Objetivo da Pesquisa:

Subprojeto 1 - Avaliar a taxa de resposta patológica completa com a suplementação de vitamina D em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante. Subprojeto 2 - Avaliar os critérios da Síndrome Metabólica em mulheres com câncer de mama em três diferentes momentos: no diagnóstico do câncer de mama, seis e doze meses após o tratamento.

Subprojeto 3 - Avaliar a associação entre a presença de calcificações vasculares na mamografia com a estenose de artérias coronárias em mulheres na pós-menopausa submetidas à coronarioangiografia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os possíveis riscos se referem a participação direta nas pesquisas, quanto a possíveis constrangimentos ao responder questionários e a retirada de sangue para dosagem de vitamina D (Subprojeto 1) e bioquímicos (Subprojeto 2).

Benefícios: Não são esperados benefícios para as participantes desse estudo. Os benefícios deverão ser para futuras pacientes, quando obtivermos o conhecimento dos resultados da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores apresentaram:

1. Carta resposta de pendência contendo as alterações solicitados por este colegiado e esclarece que o projeto maior, incluindo os três subprojetos, possuem a população de estudo mulheres com câncer de mama, avaliando o risco cardiovascular/Vit. D, justificando a manutenção dos três subprojetos na PB como um único projeto.
2. Documentos: Regulamento Funcional Biorrepositorio (adequado) e Anuência da Santa Casa de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n		CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior		
UF: SP	Município: BOTUCATU	
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br	

Continuação do Parecer: 3.493.971

Rio Claro, assinada pelo responsável do serviço de mastologia envolvido.

3. Alterações: TCLE do Subprojeto 1 e TCLE do subprojeto 2, que estão adequados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os documentos:

- folha de rosto: adequado;
- anuência institucional: EAP-FMB, HCFMB (Superintendência, UNIPEX, Centro de Avaliação em Mastologia, Hemodinâmica): adequado;
- anuência da Santa Casa de Rio Claro;
- projeto de pesquisa: adequado;
- Regulamento Funcional de Biorrepositório: adequado;
- TCLE:

Subprojeto 1: está adequado, possui linguagem clara e acessível e está em forma de convite conforme a Resolução 466/12.

Subprojeto 2: está em forma de convite, contém os procedimentos que serão realizados em linguagem clara e acessível, assegura assistência à participante.

Subprojeto 3: é esclarecido na solicitação de dispensa que as pacientes incluídas serão selecionadas a partir de uma lista de pacientes submetidos a coronarioangiografia. Após será avaliado selecionar mulheres na pós-menopausa (idade superior a 50 anos), serão avaliados os prontuários e incluídas no estudo aquelas que tenham realizado mamografia no intervalo de 6 meses. Serão coletados dados clínicos dos prontuários e serão reanalisadas todas as mamografias por mastologista experiente (Pessoa EC), sem conhecimento dos dados clínicos das pacientes, com avaliação detalhada quanto a presença de calcificação vascular nas mamas.

Recomendações:

Apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado, incluindo os três subprojetos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 05 de AGOSTO de 2019, o projeto de pesquisa encontra-se APROVADO.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.493.971

No entanto, ao final da execução do projeto de pesquisa, é necessário enviar o "Relatório Final de Atividades", na forma de "NOTIFICAÇÃO", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1352448.pdf	08/07/2019 14:51:16		Aceito
Outros	termo_de_outorga_processo_2019_013518.pdf	08/07/2019 14:49:49	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito
Outros	Biorrepositorio.pdf	08/07/2019 14:48:36	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito
Outros	Carta_Resposta_CEP.pdf	08/07/2019 14:47:50	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito
Outros	Anuencia_Rio_Claro.pdf	08/07/2019 14:47:07	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_subprojeto_2_mod.pdf	08/07/2019 14:44:47	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Subprojeto_1_mod.pdf	08/07/2019 14:44:35	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	JustificativaDispensaTCLESubprojeto3.pdf	21/05/2019 14:42:55	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito
Outros	TermoAnuenciaHemodinamica.pdf	21/05/2019 14:37:50	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito
Outros	TermoDeAnuenciaMastologia.pdf	21/05/2019 14:37:22	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito
Outros	AnuenciaHcfmbSipe1602019.pdf	21/05/2019 14:36:43	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito
Outros	AceiteUnipex.pdf	21/05/2019 14:35:13	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.493.971

Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	21/05/2019 14:34:06	Eliaana Aguiar Petri Nahas	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	21/05/2019 14:33:54	Eliaana Aguiar Petri Nahas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP.pdf	21/05/2019 14:32:55	Eliaana Aguiar Petri Nahas	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	21/05/2019 14:32:44	Eliaana Aguiar Petri Nahas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 08 de Agosto de 2019

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))