

**EDUARDO LEAL ADAM**

**Avaliação de doença arterial coronária pela tomografia  
computadorizada combinada à perfusão miocárdica  
em pacientes com insuficiência renal crônica dialítica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak

**São Paulo**

**2019**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Adam, Eduardo Leal

Avaliação de doença arterial coronária pela tomografia computadorizada combinada à perfusão miocárdica em pacientes com insuficiência renal crônica dialítica / Eduardo Leal Adam. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Luís Henrique Wolff Gowdak.

Descritores: 1.Doença das coronárias  
2.Transplante de rim 3.Insuficiência renal crônica  
4.Imagem de perfusão do miocárdio 5.Angiografia por tomografia computadorizada 6.Angiografia coronária

USP/FM/DBD-059/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **Dedicatória**

---

À minha esposa Marcella,  
Meu amor, sempre ao meu lado, companheira nessa jornada.

À minha mãe Rosa,  
Porto seguro da casa, sempre em função da família.

Ao meu pai Edson,  
Melhor amigo e conselheiro.

À minha irmã Renata,  
Minha conexão com o passado, parceira desde o começo.

Ao meu avô Jacyr,  
Sempre forte para seguir em frente.

## **Agradecimientos**

---

Ao meu orientador **Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak**, médico exemplar e professor brilhante, sempre com o olhar atento e curioso do pesquisador. O convívio ao longo dos anos proporcionou-me uma oportunidade única de aprendizado.

Aos membros da banca do exame de qualificação **Dr. Pedro Alves Lemos Neto**, **Dr. Carlos Eduardo Rochitte** e **Dr. José Jayme Galvão de Lima** pelas contribuições para o aperfeiçoamento deste projeto.

Aos amigos **Dr. Nilson Tavares Poppi**, **Dra. Luciana Oliveira Cascaes Dourado**, **Dr. Thiago Nunes Pereira Leite** e todos os membros do **Núcleo de Estudos e Pesquisa em Angina Refratária (NEPAR)**.

Ao **Dr. Luiz Antonio Machado Cesar**, **Viviane Siqueira Zerbinati** e todos os colegas da **Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica do InCor**.

À **Dra. Liliane Rocha** e à **Dra. Ana Carolina Proença Costa** por dedicarem o seu tempo para participação no projeto de pesquisa.

Ao **Dr. Ivanhoé Stuart Lima Leite** e à **Dra. Andrea Maria Giovannini Bercht** pelo auxílio na preparação das imagens das tomografias desta tese.

A todos os **médicos e colaboradores dos Serviços de Tomografia e de Hemodinâmica do InCor** pelo auxílio na inclusão dos pacientes no estudo.

À **Renata do Val**, **Rute Ribeiro**, **Sandra Scaramuzzo** e demais membros da Pesquisa Clínica do InCor pela disponibilidade e auxílio na realização dos exames.

Ao amigo **Dr. Cristiano Guedes Bezerra**, companheiro de ricas discussões científicas ao longo da nossa formação como cardiologistas e pesquisadores.

Ao amigo **Dr. Pedro Felipe Gomes Nicz** pelas também incontáveis discussões científicas e apoio no exame de qualificação.

Aos amigos da Residência de Clínica Médica, **Pedro Henrique Melo, Fernanda Mangione, Gustavo Daher, Isabela Tsuji e Guilherme Andrade**, minha família paulistana que esteve sempre unida para superar os obstáculos do percurso.

Aos amigos da **Unidade de Terapia Intensiva do InCor** pelo convívio harmônico nos últimos anos.

Aos amigos cardiologistas **Dr. Odilson Marcos Silvestre, Dr. Danilo Bora Moleta e Dr. Vitor Emer Egypto Rosa**.

Ao **Dr. Paulo Roberto Cruz Marquetti** e a todos os colegas do **Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná** pelo acolhimento e auxílio no período em que o tempo foi dividido entre Curitiba e São Paulo para que este estudo fosse concluído.

Àqueles aqui não mencionados, mas que participaram de alguma etapa da condução deste estudo, mesmo sem fazer parte da equipe pesquisadora. Por incontáveis vezes solicitei auxílio para diversos profissionais de diferentes setores do InCor, e a pronta cooperação de todos permitiu que o estudo fosse conduzido até a sua conclusão.

Por fim, um sincero agradecimento aos **pacientes**. Apesar das idas frequentes aos serviços de saúde para realização de sessões de hemodiálise, consultas médicas e exames complementares, se dispuseram a comparecer ao InCor em mais uma ocasião, especialmente para participar do estudo. Ao compreenderem o intuito da pesquisa e o possível benefício que ela poderia trazer aos demais pacientes, escolheram participar e permitiram a realização do estudo. Muito obrigado.

## **Normalização**

---

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## **Sumário**

---

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO .....	1
1.1	Doença renal crônica terminal (DRCT) e risco cardiovascular .....	2
1.2	Investigação de doença arterial coronária (DAC) em pacientes com DRCT..	4
1.3	Angiotomografia de coronárias em pacientes com DRCT.....	6
1.4	Angiotomografia de coronárias associada à perfusão miocárdica .....	7
1.5	Coronariografia invasiva e avaliação da reserva de fluxo fracionada (FFR)..	8
1.6	Justificativas para realização do estudo .....	10
2	OBJETIVOS .....	12
3	MÉTODOS .....	14
3.1	Desenho do estudo e considerações éticas .....	15
3.2	População .....	15
3.2.1	Critérios de inclusão.....	16
3.2.2	Critérios de exclusão .....	17
3.3	Angiotomografia de coronárias.....	17
3.3.1	Protocolo de aquisição de imagens .....	17
3.3.2	Escore de cálcio.....	18
3.3.3	Fase de estresse .....	19
3.3.4	Fase de repouso .....	20
3.3.5	Análise da angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica .....	21
3.4	Coronariografia invasiva .....	22
3.4.1	Angiografia .....	22
3.4.2	Medida da FFR.....	22
3.5	Definição de DAC significativa pela angiotomografia de coronárias associada à perfusão miocárdica .....	24
3.6	Definição de DAC significativa pela coronariografia invasiva .....	24
3.7	Tratamento da DAC .....	25
3.8	Avaliação de eventos durante o seguimento .....	26
3.9	Análise Estatística .....	26

4	RESULTADOS.....	29
4.1	População do estudo.....	30
4.2	Variações de pressão arterial e frequência cardíaca durante a infusão do dipiridamol.....	34
4.3	Escore de cálcio (Agatston).....	35
4.4	Angiotomografia computadorizada de coronárias com perfusão.....	35
4.5	Coronariografia invasiva.....	39
4.6	Comparação da angiotomografia de coronárias associada à perfusão miocárdica com a coronariografia invasiva.....	40
4.7	Tratamento da DAC.....	44
4.8	Eventos adversos.....	44
4.9	Seguimento clínico.....	45
5	DISCUSSÃO.....	47
5.1	Características dos pacientes estudados.....	48
5.2	Angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica e coronariografia invasiva.....	49
5.3	Limitações.....	55
6	CONCLUSÕES.....	58
7	ANEXOS.....	60
8	REFERÊNCIAS.....	62

**Listas**

---

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	por cento
±	mais ou menos
<	menor
>	maior
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
A	acurácia
ATC	angioplastia transluminal coronária
bpm	batimentos por minuto
CAC	escore de cálcio coronário
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CD	coronária direita
curva ROC	curva de características operacionais ( <i>receiver operating characteristic curve</i> )
Cx	artéria circunflexa
DA	artéria descendente anterior
DAC	doença arterial coronária
DCV	doença cardiovascular
Dg	artéria diagonal
Dglis	artéria diagonalis
dl	decilitro
DP	artéria descendente posterior
DRCT	doença renal crônica terminal
E	especificidade
ECA	enzima conversora da angiotensina
F	French
FA	fibrilação atrial
FC	frequência cardíaca
FFR	reserva de fluxo fracionada
g	grama
IC	intervalo de confiança

InCor	Instituto do Coração
kg	quilograma
kV	quilovolt
LR	razão de verossimilhança
LR-	razão de verossimilhança negativa
LR+	razão de verossimilhança positiva
mA	miliampere
mEq	miliequivalente
mg	miligrama
min	minuto
ml	mililitro
mmHg	milímetro de mercúrio
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAS	pressão arterial sistólica
RM	cirurgia de revascularização miocárdica
s	segundo
S	sensibilidade
SL	sublingual
UH	unidades Hounsfield
UI	unidades internacionais
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo
vs	versus
µg	micrograma

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Protocolo de aquisição das imagens da angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica

Figura 2 - Seleção de pacientes para inclusão no estudo

Figura 3 - Caso ilustrativo da combinação da angiotomografia de coronárias com a perfusão miocárdica

Figura 4 - Caso ilustrativo de alterações na perfusão miocárdica em mais de um território arterial

Figura 5 - Resultados da angiotomografia de coronárias conforme a avaliação da anatomia e da perfusão miocárdica

Figura 6 - Resultados da coronariografia invasiva conforme anatomia e FFR

Figura 7 - Distribuição dos resultados de FFR e percentual de obstrução coronária

Figura 8 - Gráfico comparativo do desempenho diagnóstico da angiotomografia de coronárias em relação à coronariografia invasiva com medida de FFR

Figura 9 - Gráfico de sobrevida

Figura 10 - Gráficos de sobrevida estratificados pelos resultados da angiotomografia de coronárias com perfusão e da coronariografia invasiva

Figura 11 - Modelo teórico de aplicação da angiotomografia de coronárias com perfusão em 1.000 pacientes

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Características clínicas da população estudada

Tabela 2 - Classe funcional de angina e de insuficiência cardíaca

Tabela 3 - Medicamentos em uso pelos pacientes estudados

Tabela 4 - Exames laboratoriais da população estudada

Tabela 5 - Comparação da angiotomografia com perfusão com a coronariografia invasiva

Tabela 6 - Comparação da angiotomografia com lesões  $\geq 70\%$  com a coronariografia invasiva

Tabela 7 - Comparação da angiotomografia com lesões  $\geq 50\%$  com a coronariografia invasiva

Tabela 8 - Comparação da perfusão miocárdica pela tomografia com a coronariografia invasiva

Tabela 9 - Comparação do escore de cálcio com a coronariografia invasiva

Tabela 10 – Desempenho diagnóstico da angiotomografia de coronárias em relação à coronariografia invasiva com medida de FFR

**Resumo**

---

Adam EL. *Avaliação de doença arterial coronária pela tomografia computadorizada combinada à perfusão miocárdica em pacientes com insuficiência renal crônica dialítica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

**Introdução:** Pacientes com doença renal crônica terminal (DRCT) apresentam elevada prevalência de doença cardiovascular, sendo esta a principal causa de óbitos na população em diálise e após o transplante renal. Entretanto, a doença arterial coronária (DAC) é frequentemente assintomática em pacientes com DRCT e os exames não invasivos apresentam baixa acurácia diagnóstica nesses pacientes em relação à população geral. **Objetivos:** Determinar a performance diagnóstica da angiotomografia de artérias coronárias combinada à perfusão miocárdica pela tomografia (TC-AP) em pacientes com DRCT. **Métodos:** Estudo prospectivo, aberto, unicêntrico. Foram incluídos pacientes com DRCT em terapia de substituição renal, candidatos ao transplante renal com mais um fator de risco cardiovascular: idade  $\geq 50$  anos, diabetes ou história de doença cardiovascular. Todos os pacientes foram submetidos à coronariografia invasiva (CI) e à TC-AP. A aquisição das imagens tomográficas foi realizada durante estresse com dipiridamol e em repouso. Os resultados obtidos na TC-AP foram comparados aos da CI, considerada o padrão-ouro para diagnóstico de DAC. Foi realizada medida da reserva de fluxo fracionada (FFR) durante a CI em lesões obstrutivas classificadas visualmente como intermediárias. Baseado nos resultados da TC-AP e da CI ( $\pm$ FFR), os pacientes foram classificados como portadores ou não de DAC significativa e a análise foi feita por paciente. Os investigadores responsáveis pela análise da TC-AP não tiveram acesso aos resultados da CI ( $\pm$ FFR). **Resultados:** Entre julho de 2015 e janeiro de 2018, 64 pacientes (idade média  $56,9 \pm 9,2$  anos; 67,2% do sexo masculino; 85,9% diabéticos) realizaram CI e TC-AP. A prevalência de DAC significativa na CI foi de 34,4%. Na comparação com a CI, os valores de sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e a acurácia da TC-AP foram, respectivamente, 95,5%, 88,1%, 80,8%, 97,4% e 90,6%. As razões de verossimilhança positiva e negativa foram de 8,02 e 0,05, respectivamente. **Conclusão:** Um único exame baseado na tomografia computadorizada, associando angiografia coronária e perfusão miocárdica, apresentou elevada acurácia no diagnóstico de DAC obstrutiva significativa na população com DRCT candidata ao transplante renal. Essa estratégia poderá ser considerada na avaliação de DAC em pacientes com DRCT.

Descritores: doença das coronárias; transplante de rim; insuficiência renal crônica; imagem de perfusão do miocárdio; angiografia por tomografia computadorizada; angiografia coronária.

## **Abstract**

---

Adam EL. *Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography combined with myocardial perfusion in patients with end-stage renal disease on dialysis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

**Introduction:** Patients with end-stage renal disease (ESRD) have a high prevalence of cardiovascular disease, which is the main cause of death in patients on dialysis or after kidney transplantation. However, coronary artery disease (CAD) is often asymptomatic in patients with ESRD, and noninvasive tests have a lower diagnostic accuracy in this scenario when compared to that in the general population. **Objective:** To determine the diagnostic performance of computed tomography (CT) angiography combined with myocardial perfusion (CT-AP) in the diagnosis of CAD in patients with ESRD. **Methods:** This was a prospective, single-center study. Patients with ESRD on renal replacement therapy, candidates for kidney transplantation, with at least one additional risk factor for cardiovascular disease (age  $\geq 50$  years, diabetes or previous cardiovascular disease) were included. All patients underwent invasive coronary angiography (ICA) and CT-AP. CT image acquisition was performed during dipyridamole-induced stress and at rest. Results of CT-AP were compared to those obtained on ICA, considered the gold standard for diagnosis of CAD. Fractional flow reserve (FFR) was measured during ICA for obstructive lesions visually graded as intermediate. Based on the results of CT-AP and ICA ( $\pm$ FFR), patients were classified as having significant or nonsignificant obstructive CAD, and analyses were performed at the patient level. Investigators responsible for the analysis of CT-AP were blinded to the findings of ICA ( $\pm$ FFR). **Results:** Between July 2015 and January 2018, 64 patients (mean age  $56.9 \pm 9.2$  years; 67.2% male; 85.9% with diabetes) underwent ICA and CT-AP. Significant CAD was observed in 34.4% of patients on ICA. Compared to ICA, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy of CT-AP were 95.5%, 88.1%, 80.8%, 97.4%, and 90.6%, respectively. Positive and negative likelihood ratios were 8.02 and 0.05, respectively. **Conclusion:** A single test based on CT angiography and myocardial perfusion had a high accuracy for the diagnosis of significant obstructive CAD in patients with ESRD being evaluated for kidney transplantation. This strategy may be considered in the assessment of CAD in patients with ESRD.

Descriptors: coronary disease; kidney transplantation; renal insufficiency, chronic; myocardial perfusion imaging; computed tomography angiography; coronary angiography.

## **Introdução**

---

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Doença renal crônica terminal (DRCT) e risco cardiovascular

Define-se DRCT como a redução das taxas de depuração da creatinina para valores inferiores a  $15 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$  ou a necessidade de terapia de substituição renal através de hemodiálise ou diálise peritoneal. (1) De acordo com o relatório anual de 2018 do registro nacional norte-americano de pacientes com DRCT, o número de pacientes em terapia de substituição renal nos Estados Unidos no final de 2016 era de 726 mil, sendo 124 mil novos casos naquele ano. (2) A mesma publicação mostra que, a cada ano, a população em terapia de substituição renal vem aumentando em cerca de 20 mil pacientes. No Brasil, foram registrados 39 mil novos casos de DRCT em terapia de substituição renal em 2016, totalizando uma população de 122 mil pacientes. Entre 2011 e 2016, houve um aumento de 31,5 mil pacientes com DRCT em terapia de substituição renal no país. (3)

A prevalência da doença cardiovascular (DCV), definida como a presença de doença arterial coronária (DAC), cerebrovascular ou periférica, insuficiência cardíaca, doença cardíaca valvar, fibrilação atrial, arritmias ventriculares, morte súbita ou tromboembolismo venoso, é extremamente elevada em pacientes com DRCT. Ocorre em 70,6% dos pacientes em hemodiálise, em 57,8% daqueles em diálise peritoneal e em 41,4% dos pacientes submetidos a transplante renal. (2) Mesmo pacientes jovens, na faixa de 22 a 44 anos, apresentam prevalência de DCV de 51,4%. Dentre as condições citadas, a DAC é a mais frequente, estando presente em mais de 50% dos pacientes com idade acima de 65 anos.

Da mesma maneira, a principal causa de mortalidade na DRCT é a DCV, sendo esta responsável por mais da metade dos óbitos com etiologia definida nessa população. Como esperado, pacientes com DRCT associada à DCV apresentam maior mortalidade que aqueles com DRCT sem DCV. A sobrevivência após um infarto agudo do miocárdio em pacientes em terapia dialítica é de apenas 10% em 5 anos. (4)

Diversos mecanismos contribuem para a elevada prevalência de DCV observada na população com DRCT. Em primeiro lugar, fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento da doença aterosclerótica, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes, são comuns na população com DRCT e, frequentemente, são os principais responsáveis pelo desenvolvimento e progressão da insuficiência renal. Em pacientes iniciando terapia de substituição renal, Longenecker et al observaram prevalências de 96% de hipertensão arterial sistêmica, 54% de diabetes mellitus, 80% de sedentarismo, 33% de HDL baixo e 36% de hipertrigliceridemia. (5) Dados nacionais também demonstram elevada prevalência de fatores de risco tradicionais em candidatos ao transplante renal. (6)

Além disso, fatores de risco específicos da DRCT atuam de maneira sinérgica aos tradicionais para o desenvolvimento da DCV. A uremia e a diálise crônica constituem um estado pró-inflamatório persistente, no qual a produção de citocinas inflamatórias e o aumento do estresse oxidativo predisõem ao desenvolvimento da aterosclerose. (7) Pacientes com DRCT apresentam também elevação dos níveis plasmáticos de dimetilarginina assimétrica, molécula envolvida na inibição da enzima óxido nítrico sintase e associada a disfunção endotelial, vasoconstrição, hipertensão arterial e mortalidade cardiovascular nessa população. (8)

Alterações do metabolismo mineral presentes em pacientes com DRCT também são fatores envolvidos na etiopatogenia da DCV. A elevação do produto cálcio-fósforo está associada a depósito de cálcio nas camadas íntima e média das artérias. (9) Embora

ambas estejam relacionadas a pior prognóstico, a calcificação da íntima está envolvida no processo aterosclerótico, ao passo que a calcificação da média leva a redução da complacência vascular e desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica. (10)

Portanto, tratamos aqui de uma população com elevada prevalência tanto de fatores de risco quanto de DCV clinicamente manifesta, cuja sobrevida a longo prazo encontra-se reduzida de maneira significativa pela presença da DCV.

## **1.2 Investigação de DAC em pacientes com DRCT**

Considerando-se a elevada prevalência de DAC em pacientes com DRCT, o pior prognóstico daqueles que apresentam a associação entre DRCT e DAC e a ausência de sintomas típicos de angina pectoris na maior parte dessa população, a investigação de coronariopatia obstrutiva constitui parte fundamental da avaliação clínica antes do transplante renal. (11) Gowdak et al desenvolveram e validaram um escore clínico para predição de DAC significativa na coronariografia invasiva (obstruções  $\geq 70\%$ ), baseados na análise dos dados clínicos e angiográficos de 524 pacientes. (12) As variáveis clínicas incluídas no modelo foram especificamente a presença de diabetes, idade acima de 50 anos e a presença de doença cardiovascular estabelecida, obtendo uma acurácia de 75% para o diagnóstico de DAC significativa.

Entretanto, os exames habitualmente utilizados na investigação não invasiva de isquemia miocárdica na população geral como o ecocardiograma de estresse com dobutamina e a cintilografia de perfusão miocárdica apresentam resultados inconsistentes entre os estudos na população com DRCT. Meta-análise incluindo 13 estudos e 745 pacientes com DRCT avaliou a acurácia do ecocardiograma de estresse com dobutamina para o diagnóstico de DAC obstrutiva. (13) Utilizando a coronariografia como referência,

a sensibilidade do método foi de 79% e a especificidade de 89%. De forma semelhante, na mesma publicação foram analisados 9 estudos com um total de 582 pacientes, determinando-se a acurácia da cintilografia de perfusão miocárdica. Os valores encontrados de sensibilidade e especificidade foram respectivamente de 74% e 70%. Em uma população com elevada prevalência de DAC, valores de sensibilidade e especificidade como os encontrados na meta-análise pouco acrescentam em relação à probabilidade pré-teste no diagnóstico de coronariopatia obstrutiva. (14)

Embora alterações nos exames não invasivos estejam associadas a pior prognóstico na população com DRCT, sua capacidade em prever eventos parece ser inferior à da coronariografia invasiva. (15, 16) Em estudo publicado por de Lima et al, 126 pacientes com DRCT foram avaliados através de dados clínicos, cintilografia de perfusão miocárdica, ecocardiograma de estresse com dobutamina e coronariografia invasiva. (17) Na análise multivariada, o único preditor de eventos cardiovasculares foi a presença de lesões obstrutivas maiores ou iguais a 70% na coronariografia invasiva.

Dessa forma, os métodos não invasivos utilizados para investigação de isquemia miocárdica são pouco capazes de identificar pacientes com DRCT que apresentam coronariopatia obstrutiva, além de não possuírem acurácia adequada para determinar o prognóstico dessa população. (18, 19)

Entretanto, o uso indiscriminado da coronariografia invasiva antes da realização do transplante renal não se justifica, considerando-se o caráter invasivo do método e o risco de complicações. Assim, outras formas não invasivas para investigação de DAC ou de isquemia miocárdica são necessárias para a avaliação adequada de pacientes com DRCT candidatos ao transplante renal.

### 1.3 Angiotomografia de coronárias em pacientes com DRCT

Embora amplamente validada para investigação de DAC na população geral, poucos estudos avaliaram sua acurácia em pacientes com DRCT. Rosário Neto et al, em tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 2008, procuraram determinar a acurácia da angiotomografia de coronárias em 104 pacientes com DRCT, utilizando tomógrafos com 16 e 64 colunas de detectores. (20) Foi observada sensibilidade de 84,5% e especificidade de 93,5% da angiotomografia de coronárias para a detecção de lesões obstrutivas maiores ou iguais a 50% na coronariografia invasiva. Outros estudos com número pequeno de pacientes chegaram a conclusões semelhantes, com valores de sensibilidade entre 86 e 100% e de especificidade entre 77,8 e 81%. (21, 22)

Em 2015, Winther et al utilizaram um método híbrido de imagem cardiovascular em 138 pacientes com DRCT, 59 desses em terapia de substituição renal. (23) Foram realizados escore de cálcio, angiotomografia de coronárias em tomógrafo de 128 colunas de detectores e cintilografia de perfusão miocárdica. A angiotomografia de coronárias isolada apresentou sensibilidade de 93% e especificidade de 63% para o diagnóstico de lesões maiores ou iguais a 50% do diâmetro do vaso na coronariografia invasiva.

Observamos nos trabalhos aqui citados que a angiotomografia de coronárias apresenta elevada sensibilidade na população com DRCT, com valores entre 84,5 e 100%. Entretanto, sua especificidade apresenta valores inferiores, variando entre 63 e 93,5%. Uma possível explicação para esse dado decorre das características da doença aterosclerótica na população com DRCT. A calcificação coronariana, frequentemente encontrada nesses pacientes, interfere de maneira significativa na capacidade de a angiotomografia graduar lesões obstrutivas, podendo estar relacionada à superestimação de lesões discretas e moderadas, aumentando a taxa de exames falso-positivos. (24) Além

disso, cerca de 10% dos segmentos coronarianos são considerados não analisáveis pela angiotomografia em pacientes com DRCT devido à calcificação vascular proeminente. (25, 26)

#### **1.4 Angiotomografia de coronárias associada à perfusão miocárdica**

A análise da perfusão miocárdica pela tomografia coronária representa um avanço tecnológico significativo do método. Diversas coortes de pacientes com DAC crônica mostram que tanto a carga isquêmica (demonstrada principalmente através da cintilografia de perfusão miocárdica e do ecocardiograma sob estresse), quanto o padrão anatômico das obstruções coronárias representam importantes fatores prognósticos. (27, 28) Assim, a capacidade de avaliação da anatomia coronária e da perfusão miocárdica através um único método não invasivo torna a angiotomografia de coronárias combinada à perfusão miocárdica um exame com importantes implicações diagnósticas e prognósticas.

George et al validaram a análise da perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada após estresse farmacológico com adenosina em um modelo canino com estenoses na artéria descendente anterior. (29) Nesse estudo foi observada uma redução significativa na intensidade do sinal após a primeira passagem do contraste, bem como uma relação linear da intensidade do sinal com a perfusão miocárdica.

Em estudo publicado por Cury et al, 36 pacientes com alterações perfusionais na cintilografia de perfusão miocárdica foram avaliados através da perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada utilizando estresse com dipiridamol. (30) Foi observada uma concordância de 75% entre os métodos perfusionais, com um índice kappa de 0,53. Além disso, nos 26 pacientes submetidos à coronariografia invasiva, a análise de perfusão

miocárdica pela tomografia apresentou sensibilidade de 94% e especificidade de 75% para o diagnóstico de lesões obstrutivas maiores ou iguais a 70%.

O CORE320, publicado em 2014 por Rochitte et al, foi o maior estudo do método tomográfico híbrido realizado na população geral. (31) As imagens da angiotomografia de coronárias e da perfusão miocárdica de 381 pacientes foram comparadas à coronariografia invasiva e à cintilografia de perfusão miocárdica com adenosina. Considerando-se lesões acima de 50% na coronariografia invasiva associadas a defeito perfusional na cintilografia como referência, a análise combinada de anatomia coronária e da perfusão miocárdica pela tomografia apresentou maior acurácia diagnóstica quando comparada ao uso isolado da angiotomografia de coronárias sem a perfusão (área sob a curva ROC de 0,87 x 0,84;  $p = 0,02$ ).

Assim, os trabalhos realizados até o momento sugerem que a combinação da angiotomografia de coronárias com a perfusão miocárdica aumenta a acurácia global do método. Entretanto, não há estudos avaliando a perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada em pacientes com DRCT. Especificamente nessa população, em que a calcificação da parede vascular habitualmente compromete a análise adequada da anatomia coronária, os dados perfusionais podem ser úteis na determinação da gravidade da repercussão das lesões obstrutivas encontradas.

### **1.5 Coronariografia invasiva e avaliação da reserva de fluxo fracionada (FFR)**

O método considerado padrão-ouro para comparação de outros métodos na investigação da DAC é a coronariografia invasiva. Através da análise visual da circulação coronária, avalia-se o componente luminal do vaso com o uso do contraste iodado. A graduação de obstruções coronárias é baseada na comparação do diâmetro luminal em

regiões estenóticas com regiões aparentemente isentas de lesões obstrutivas. Entretanto, sabe-se que a análise visual é subjetiva, e sujeita a variações inter- e intra-observador, sobretudo nas obstruções coronárias de grau moderado, envolvendo 40 a 80% do diâmetro do vaso. (32)

A técnica da angiografia coronária quantitativa utiliza *softwares* para análise de lesões coronárias, graduando as estenoses com maior precisão, além de determinar a sua extensão e o diâmetro luminal mínimo do vaso. (33) A utilização da angiografia coronária quantitativa também elimina a variação inter- e intra-observador na quantificação de estenoses. Porém, trata-se do refinamento da aferição de um parâmetro anatômico da DAC: o percentual de redução luminal. Um estudo completo da circulação coronária, considerado adequado para a comparação com outros métodos, deve idealmente incluir uma avaliação funcional das lesões obstrutivas encontradas, determinando sua repercussão no fluxo coronário e na sua capacidade de gerar isquemia miocárdica. (34)

A técnica da FFR vem sendo utilizada para análise funcional da circulação coronária, principalmente na avaliação de lesões obstrutivas consideradas intermediárias sob o aspecto anatômico. (35) Após administração intracoronária ou intravenosa de agentes vasodilatadores, a pressão arterial média em regiões da artéria coronária distais à lesão a ser avaliada é comparada à pressão arterial média na raiz da aorta em termos relativos ( $FFR = \text{pressão arterial média distal} / \text{pressão arterial média na aorta}$ ). Estudos pioneiros da técnica mostraram correlação de valores de FFR menores ou iguais a 0,75 com a presença de isquemia miocárdica em exames não invasivos como o teste ergométrico, o ecocardiograma de estresse e a cintilografia de perfusão miocárdica. (36)

Em estudo randomizado, foi demonstrado que a angioplastia coronária guiada pela medida da FFR apresenta melhores resultados clínicos em relação à angioplastia baseada apenas na avaliação anatômica. Ao utilizar um valor de FFR menor ou igual a 0,80 para selecionar as lesões obstrutivas a serem submetidas à angioplastia, os pacientes

desse grupo apresentaram menor incidência do desfecho combinado de morte, infarto não fatal e necessidade de nova revascularização ao longo de 1 ano. (37)

Da mesma maneira, De Bruyne et al randomizaram pacientes para tratamento clínico isolado versus angioplastia guiada pela FFR em pacientes com DAC crônica e lesões com FFR igual ou inferior a 0,80. Esse estudo foi interrompido precocemente pela importante redução no desfecho combinado de morte, infarto agudo do miocárdio e necessidade de revascularização de urgência no grupo submetido a angioplastia quando comparado ao tratamento clínico isolado. (38)

Assim, por estar relacionada à presença de isquemia miocárdica, estabelecer prognóstico e influenciar na decisão terapêutica, consideramos a avaliação da anatomia coronária através da coronariografia invasiva em associação com a medida da FFR nas lesões intermediárias o método padrão-ouro para comparação de outras técnicas na investigação de DAC e isquemia miocárdica.

## **1.6 Justificativas para realização do estudo**

O presente estudo se insere no seguinte contexto:

- a) Número crescente de pacientes com DRCT no Brasil e no mundo;
- b) Elevada prevalência da DCV nessa população;
- c) Impacto negativo da DCV no prognóstico de pacientes com DRCT;
- d) Baixa acurácia de métodos não invasivos para diagnóstico de DAC nesses pacientes;
- e) Caráter invasivo e não isento de riscos da coronariografia;
- f) Evolução tecnológica da angiotomografia de coronárias, permitindo melhor qualidade de imagens e avaliação associada da perfusão miocárdica.

Foi avaliado um método não invasivo, ainda não testado na população com DRCT, buscando identificar pacientes que possam ser liberados para o transplante renal sem a realização da coronariografia invasiva e aqueles que devam prosseguir a investigação com o método invasivo.

## **Objetivos**

---

## 2 OBJETIVOS

Avaliar sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, acurácia, razões de verossimilhança (LR, do inglês, *likelihood ratios*) positiva e negativa da angiotomografia de coronárias associada à perfusão miocárdica no diagnóstico de DAC obstrutiva significativa em pacientes com DRCT candidatos ao transplante renal.

## **Métodos**

---

### **3 MÉTODOS**

#### **3.1 Desenho do estudo e considerações éticas**

Estudo prospectivo, aberto, unicêntrico, desenhado com o objetivo de avaliar a capacidade de a angiotomografia computadorizada de coronárias associada à perfusão miocárdica diagnosticar DAC obstrutiva significativa em pacientes com DRCT.

O estudo foi conduzido conforme a Declaração de Helsinki. Todos os pacientes foram esclarecidos sobre os procedimentos realizados no estudo, leram, compreenderam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Para a realização das angiotomografias de coronárias foram utilizados recursos provenientes da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (processo número 2014/07983-2).

#### **3.2 População**

Pacientes com diagnóstico de DRCT encaminhados para realização de coronariografia invasiva eletiva no Instituto do Coração, conforme indicação da equipe médica responsável pela avaliação clínica pré-transplante renal.

Através da análise do prontuário eletrônico da Unidade de Transplante Renal da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, os pacientes agendados para a realização do cateterismo foram avaliados

quanto à presença ou ausência dos critérios de inclusão e exclusão do estudo. Os possíveis candidatos à participação foram entrevistados no dia da realização da coronariografia invasiva para confirmação dos critérios de inclusão e exclusão, apresentação dos procedimentos relacionados ao estudo e aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os pacientes incluídos foram convocados em outra data para a realização da angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes incluídos e analisados realizaram tanto a coronariografia invasiva, quanto a angiotomografia de coronárias com perfusão.

### **3.2.1 Critérios de inclusão**

Para inclusão no estudo, a presença dos seguintes critérios era necessária:

- a) DRCT em terapia de substituição renal (hemodiálise ou diálise peritoneal), candidatos a transplante renal e;
- b) Pelo menos uma das seguintes características:
  - i. Idade maior ou igual a 50 anos
  - ii. Diabetes
  - iii. DCV estabelecida, definida aqui como angina, história de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial obstrutiva periférica ou disfunção ventricular esquerda avaliada pelo ecocardiograma, com fração de ejeção inferior a 50%.

### **3.2.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos pacientes com:

- a) Idade inferior a 18 anos;
- b) Síndromes coronárias agudas nos 3 meses precedendo a avaliação;
- c) Angioplastia coronária prévia com uso de stents;
- d) Revascularização cirúrgica do miocárdio;
- e) Ritmo de fibrilação atrial;
- f) Asma grave;
- g) História de reação alérgica ao contraste iodado.

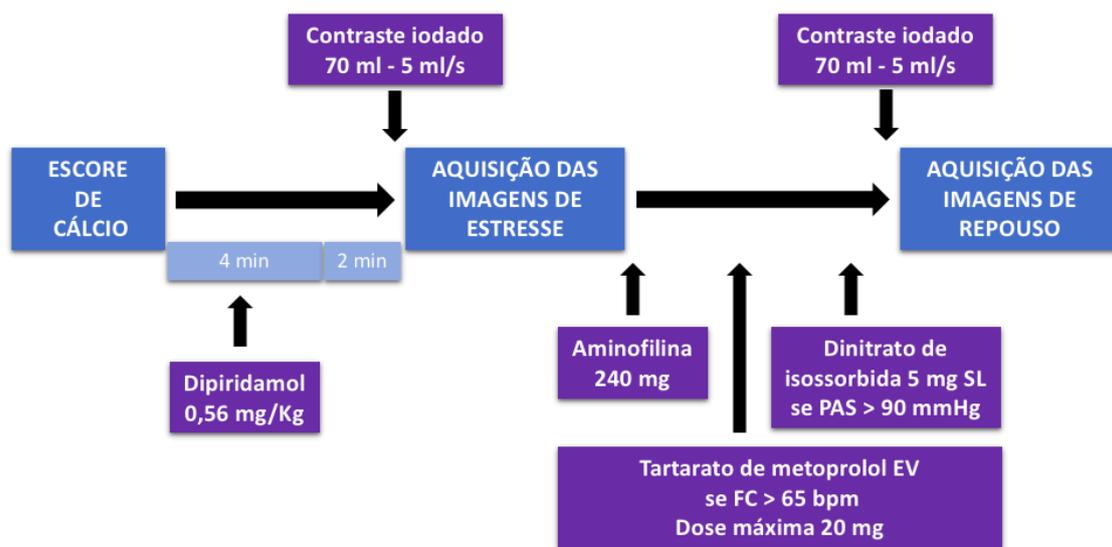
### **3.3 Angiotomografia de coronárias**

#### **3.3.1 Protocolo de aquisição de imagens**

Para a realização da angiotomografia de coronárias combinada à perfusão miocárdica foi utilizado um tomógrafo de 320 detectores (Toshiba Aquilion ONE 320, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japão). Recomendou-se que os pacientes estivessem em jejum há pelo menos 4 horas, além de uma dieta livre de xantinas nas 24 horas precedendo o exame. Medicções de uso contínuo deveriam ser usadas da maneira habitual, incluindo medicamentos com ação anti-hipertensiva e anti-isquêmica, como betabloqueadores, antagonistas de canais de cálcio e nitratos. Pacientes diabéticos em uso de insulina eram orientados a não utilizá-la na manhã do exame, a fim de evitar episódios de hipoglicemia desencadeados pelo jejum.

O protocolo para realização da angiotomografia iniciava-se com a monitorização eletrocardiográfica contínua, instalação do manguito para aferição não invasiva da pressão arterial e punção venosa periférica para administração de medicamentos endovenosos.

A aquisição de imagens era realizada em três etapas: escore de cálcio, fase de estresse e fase de repouso (Figura 1).



**Figura 1.** Protocolo de aquisição das imagens da angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica. bpm = batimentos por minuto; EV = endovenoso; kg = quilograma; min = minutos; mg = miligrama; ml = mililitro PAS = pressão arterial sistólica; SL = sublingual

### 3.3.2 Escore de cálcio

Realizada sem a infusão de agentes vasodilatadores ou contraste iodado. Para aquisição de imagens, utilizaram-se os seguintes parâmetros:

- Protocolo de sincronização ao eletrocardiograma: prospectivo;

- Aquisição de imagens: 75% do intervalo R-R do eletrocardiograma, em apenas um ciclo cardíaco;
- Corrente do tubo: 300 mA;
- Tensão do tubo de raios-X: 120 kV.

### 3.3.3 Fase de estresse

As imagens adquiridas durante essa fase destinaram-se à análise da perfusão miocárdica durante o estresse, não sendo utilizadas para a avaliação da anatomia coronária. Foi realizado estresse farmacológico através da infusão de dipiridamol em veia periférica na dose de 0,56 mg/kg por 4 minutos. A injeção do contraste iodado iniciava-se 2 minutos após o término da infusão do dipiridamol.

A aquisição de imagens de estresse foi realizada usando os seguintes parâmetros:

- Protocolo de sincronização ao eletrocardiograma: prospectivo;
- Aquisição de imagens: entre 30 e 80% do intervalo R-R do eletrocardiograma, em apenas um ciclo cardíaco;
- Início da aquisição: automático, com densidade na aorta torácica de 160 UH;
- Contraste iodado: iopromida 769 mg/ml, equivalente a 370 mg/ml de iodo (Ultravist® 370, Bayer Pharma AG, Berlim, Alemanha);
- Volume de contraste: 70 ml;
- Velocidade de infusão do contraste: 5 ml/s.

Ao término da aquisição das imagens de estresse, realizava-se a infusão endovenosa de 240 mg de aminofilina para reversão do efeito vasodilatador do dipiridamol.

Durante a fase de estresse, os pacientes eram monitorizados através do registro eletrocardiográfico contínuo e da medida não invasiva da pressão arterial ao término da infusão de cada agente.

### **3.3.4 Fase de repouso**

Após a infusão da aminofilina, iniciava-se o protocolo de repouso. Realizava-se a administração endovenosa de tartarato de metoprolol na dose de 5 mg, infundido na velocidade de 1 mg/minuto. Esse procedimento poderia ser repetido por mais três vezes, totalizando-se 20 mg de tartarato de metoprolol para uma redução na frequência cardíaca para valores inferiores a 65 batimentos por minuto. Pacientes que iniciavam essa fase com frequência cardíaca já abaixo de 65 batimentos por minuto não receberam o tartarato de metoprolol.

Antes da injeção do contraste, administrava-se um comprimido de 5 mg de dinitrato de isossorbida sublingual para pacientes com pressão arterial sistólica acima de 90 mmHg, visando melhor avaliação da anatomia coronária. O intervalo mínimo entre o término da infusão de aminofilina e o nitrato sublingual era de 10 minutos.

A aquisição das imagens na fase de repouso seguiu os seguintes parâmetros:

- Protocolo de sincronização ao eletrocardiograma: prospectivo;
- Aquisição de imagens: entre 70 e 80% do intervalo R-R do eletrocardiograma, em um ou dois ciclos cardíacos;
- Início da aquisição: automático, com densidade na aorta torácica de 220 UH;
- Contraste iodado: iopromida 769 mg/ml, equivalente a 370 mg/ml de iodo (Ultravist® 370, Bayer Pharma AG, Berlim, Alemanha);

- Volume de contraste: 70 ml;
- Velocidade de infusão do contraste: 5 ml/s.

As imagens obtidas nessa fase destinaram-se à avaliação da perfusão miocárdica em repouso e da anatomia coronária.

### **3.3.5 Análise da angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica**

As imagens foram analisadas de forma visual em uma única estação de trabalho (Vitrea FX 2.0, Vital Images, Minnetonka, MN, Estados Unidos) por dois examinadores alheios aos resultados dos demais exames, incluindo a coronariografia invasiva. Os casos em que a análise entre os observadores foi discordante foram resolvidos por consenso.

A avaliação anatômica da circulação coronária foi realizada utilizando-se as imagens obtidas na fase de repouso. Essa análise foi realizada de forma semiquantitativa, classificando-se a redução luminal em cada artéria coronária como: ausente (0% de obstrução), mínima (1 a 24% de obstrução), discreta (25 a 49% de obstrução), moderada (50-69% de obstrução) ou importante ( $\geq 70\%$  de obstrução).

A análise da perfusão miocárdica foi realizada em eixo curto e também nos cortes de duas, três e quatro câmaras. Os defeitos de perfusão foram definidos como presentes quando observada hipotenuação subendocárdica ultrapassando 25% da espessura da parede miocárdica. As alterações perfusionais foram classificados como transitórias quando ocorriam apenas durante a fase de estresse e persistentes quando eram observadas nas fases de estresse e repouso.

### **3.4 Coronariografia invasiva**

#### **3.4.1 Angiografia**

A realização da coronariografia invasiva foi realizada através de punção da artéria femoral direita ou esquerda pela técnica de Seldinger modificada, utilizando-se anestesia local com lidocaína 2%. Foram utilizados introdutores arteriais 5F ou 6F, conforme indicado pelo médico responsável pelo procedimento. Após cateterização seletiva das artérias coronárias esquerda e direita e injeção de contraste iodado, foram obtidas imagens bidimensionais com o uso de radiação ionizante.

As imagens obtidas através da coronariografia invasiva foram submetidas a análise visual por dois médicos cardiologistas. As lesões obstrutivas coronárias foram graduadas conforme o percentual de redução no diâmetro luminal do vaso em relação à região de referência isenta de obstruções, após avaliação em pelo menos duas incidências. Os casos de discordância entre os observadores na graduação de obstruções coronárias foram resolvidos por consenso, com a participação de um terceiro observador, cardiologista intervencionista responsável pela realização do procedimento em questão.

#### **3.4.2 Medida da FFR**

Lesões coronárias cujo grau de obstrução foi considerado intermediário pela análise angiográfica visual, aqui definidas como obstruções entre 50 a 80% do diâmetro luminal do vaso, foram avaliadas funcionalmente através da medida da FFR. Após anticoagulação sistêmica com uso endovenoso de heparina não-fracionada na dose de 100 UI/kg e vasodilatação das artérias coronárias epicárdicas com o uso intracoronário da nitroglicerina na dose de 200 µg em bolus, o fio-guia PressureWire™ Certus (St. Jude

Medical, St. Paul, Minnesota) era avançado através do cateter-guia até a raiz da aorta. As pressões aferidas pelo cateter-guia e pelo fio-guia eram monitorizadas simultaneamente e equalizadas. Em seguida, avançava-se o fio-guia na artéria coronária a ser avaliada até uma região distal às lesões de interesse. Nesse momento realizava-se a primeira medida da FFR, através da seguinte equação:

$$\text{FFR} = \frac{\text{Pressão arterial média distal (medida na coronária distal) em mmHg}}{\text{Pressão arterial média proximal (medida na raiz da aorta) em mmHg}}$$

A seguir, cateterizava-se novamente a artéria coronária a ser estudada e realizava-se injeção de adenosina intracoronária em doses de 100 µg na artéria coronária direita e de 200 µg na artéria coronária esquerda, em bolus, para indução de vasodilatação máxima. O cateter-guia era rapidamente recuado até a raiz da aorta, e a medida de FFR era realizada novamente durante o efeito vasodilatador da adenosina, utilizando-se a mesma equação. Valores de FFR durante a infusão intracoronária de adenosina inferiores ou iguais a 0,80 foram considerados significativamente alterados.

Após a avaliação angiográfica, o sistema de cateteres e fios era removido, seguido de reversão da anticoagulação sistêmica com protamina na dose de 1 mg para cada 100 UI de heparina não-fracionada utilizada, até um máximo de 50 mg de protamina. O introdutor arterial era então removido, seguido de compressão manual por 20 minutos e realização de curativo compressivo na região inguinal.

### **3.5 Definição de DAC significativa pela angiotomografia de coronárias associada à perfusão miocárdica**

Para a comparação diagnóstica com a coronariografia invasiva, a presença de DAC obstrutiva significativa pela angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica foi definida da seguinte maneira:

- Obstrução  $\geq 70\%$  do diâmetro luminal do vaso em pelo menos uma artéria coronária epicárdica ou;
- Obstrução entre 50 e 69% do diâmetro luminal do vaso em pelo menos uma artéria coronária epicárdica, associada a alteração na perfusão miocárdica no território correspondente.

Nas situações em que a análise de um segmento coronariano não pôde ser realizada adequadamente pela presença de artefatos ou calcificação do vaso, o resultado da perfusão foi utilizado para que se estabelecesse a presença ou ausência de DAC significativa. Assim, lesões não avaliáveis com perfusão alterada foram consideradas obstruções significativas, e lesões não avaliáveis com perfusão normal foram consideradas obstruções não significativas.

### **3.6 Definição de DAC significativa pela coronariografia invasiva**

Como referência para comparação, definiu-se DAC obstrutiva significativa pela coronariografia invasiva a presença de:

- Lesão obstrutiva  $\geq 50\%$  do diâmetro luminal do vaso com medida de FFR  $\leq 0,80$  ou;

- Lesão obstrutiva  $\geq 70\%$  do diâmetro luminal do vaso quando não foi realizada a medida de FFR.

Em casos de lesões  $\geq 50\%$  com FFR  $> 0,80$ , DAC obstrutiva significativa foi considerada ausente. Da mesma forma, lesões entre 50 e 69% que não foram avaliadas com a FFR foram consideradas não significativas.

### 3.7 Tratamento da DAC

Após a realização da coronariografia invasiva e da angiotomografia de coronárias, os pacientes foram avaliados quanto à forma de tratamento de eventuais lesões obstrutivas encontradas. Para definição da conduta, avaliaram-se dados clínicos, ecocardiográficos, eventuais métodos não invasivos realizados (cintilografia de perfusão miocárdica e ecocardiograma de estresse com dobutamina) e a coronariografia invasiva (associada à medida de FFR, quando realizada). Os dados da angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica não foram analisados em conjunto com as demais informações e, por tratar-se do método em investigação, seus resultados não foram considerados para a decisão terapêutica.

Todos os pacientes com diagnóstico de DAC receberam tratamento clínico baseado nas diretrizes atuais de prevenção secundária para coronariopatia crônica. (39) A indicação de revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea foi baseada nas diretrizes vigentes para tratamento da DAC crônica e de cuidados perioperatórios da Sociedade Brasileira de Cardiologia no início do estudo. (39, 40)

Após a realização dos exames e da definição da forma de tratamento da DAC, os pacientes foram liberados para o transplante renal e encaminhados para a Unidade de

Transplante Renal da Divisão de Urologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Aqueles com coronariopatia obstrutiva, submetidos ou não a revascularização, passaram a ser acompanhados também na Unidade Clínica de Coronariopatia Crônica do Instituto do Coração.

### **3.8 Avaliação de eventos durante o seguimento**

Para a análise de eventos clínicos dos pacientes incluídos no estudo, foram utilizados dados do prontuário eletrônico do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Unidade de Transplante Renal da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Pacientes sem consultas registradas por um período superior a 6 meses receberam ligações telefônicas para coleta de informações relevantes sobre doenças incidentes, internações hospitalares e mortalidade. Nos casos em que houve a ocorrência de algum evento, dados de prontuário, exames complementares, resumos de alta hospitalar e atestados de óbito foram analisados para confirmar as informações obtidas através do contato telefônico.

### **3.9 Análise Estatística**

O cálculo do tamanho amostral foi baseado em dados de literatura da angiotomografia de coronárias sem o uso da perfusão miocárdica em pacientes com DRCT, demonstrando acurácia em torno de 85 a 90%. Estimou-se uma acurácia de 95%

da angiotomografia de coronárias associada à perfusão miocárdica nessa população.

Utilizando-se a fórmula  $N = Z^2 [P (1-P)] / D^2$ , onde N representa o tamanho amostral, Z o intervalo de confiança de 95%, P a acurácia estimada do método e D o grau de precisão, obteve-se N igual a 73.

$$N = \frac{Z^2 (P (1 - P))}{D^2} = \frac{1,96^2 (0,95 (0,05))}{0,05^2} = 73 \text{ pacientes}$$

Considerando-se perdas de seguimento de até 10% da população, foi determinado um tamanho amostral de 80 pacientes para realização do estudo.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software SPSS versão 25.0 (IBM, SPSS Statistics, Estados Unidos). Variáveis categóricas foram expressas como valores absolutos e proporções. Variáveis contínuas foram testadas para normalidade e expressas como média e desvio padrão se distribuição normal ou mediana e intervalo interquartil se distribuição não normal.

Foram determinadas as prevalências de DAC obstrutiva significativa através da angiotomografia de coronárias e da coronariografia invasiva e criadas tabelas de contingência para a análise de acurácia dos métodos tomográficos em relação ao padrão-ouro.

Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, acurácia, LR positivo e negativo foram calculados para a angiotomografia de coronárias combinada à perfusão miocárdica, angiotomografia de coronárias isoladamente, perfusão miocárdica isoladamente e escore de cálcio, utilizando-se a coronariografia invasiva como referência para comparação. As análises foram feitas por paciente, considerando-os com ou sem DAC obstrutiva significativa conforme critério estabelecido no estudo.

Foram construídas curvas de sobrevida da população estudada utilizando-se o método de Kaplan-Meier. Comparações entre curvas de sobrevida foram realizadas através do método de log-rank.

## **Resultados**

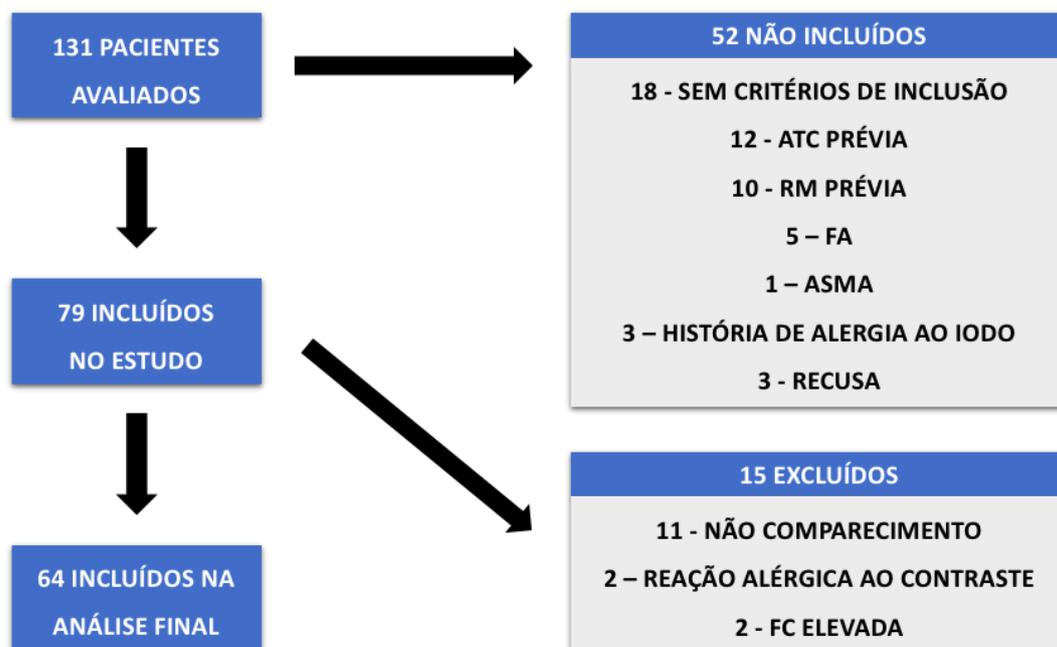
---

## 4 RESULTADOS

### 4.1 População do estudo

Entre julho de 2015 e janeiro de 2018, 131 pacientes foram avaliados para possível participação no estudo (Figura 2). Destes, 79 apresentavam critérios de inclusão e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Onze pacientes faltaram na data da realização da angiotomografia de coronárias e foram excluídos do estudo. Durante a realização da angiotomografia, ocorreram 2 eventos adversos que impediram a conclusão do exame, e esses pacientes também foram retirados da análise final de acurácia. Outros dois pacientes foram excluídos por apresentarem frequência cardíaca elevada após a fase de estresse durante a realização da angiotomografia, mantendo valores acima de 65 batimentos por minuto mesmo após o uso do metoprolol, o que impediu a realização da fase de repouso.

Os dados dos 64 pacientes que concluíram a angiotomografia e a coronariografia invasiva foram utilizados para as análises estatísticas. A mediana do intervalo de tempo entre a realização da coronariografia invasiva e a angiotomografia de coronárias foi de 19 dias (intervalo interquartil 7 – 64 dias).



**Figura 2.** Seleção de pacientes para inclusão no estudo. ATC = angioplastia coronária; FA = fibrilação atrial; FC = frequência cardíaca; RM = cirurgia de revascularização miocárdica

Os pacientes apresentavam idade média de  $56,9 \pm 9,2$  anos e 67,2% era do sexo masculino. As prevalências de hipertensão arterial sistêmica e de diabetes eram de 95,3% e 85,9%, respectivamente. O tempo médio em terapia de substituição renal era de  $2,3 \pm 1,8$  anos. As características clínicas e a classe funcional da população estudada encontram-se descritas nas Tabelas 1 e 2.

Em relação aos medicamentos de uso contínuo, a maior parte dos pacientes estava utilizando aspirina, estatinas, algum anti-hipertensivo e insulina (Tabela 3).

**Tabela 1 - Características clínicas da população estudada**

<b>Características clínicas (n=64)</b>	
Idade (anos)	56,9 ± 9,2
Sexo masculino	43 (67,2)
Raça	
Branca	39 (60,9)
Negra	10 (15,6)
Parda	11 (17,2)
Asiática	4 (6,3)
Terapia de substituição renal	
Hemodiálise	61 (95,3)
Diálise peritoneal	3 (4,7)
Tempo em diálise (anos)	2,3 ± 1,8
Hipertensão arterial sistêmica	61 (95,3)
Diabetes mellitus	55 (85,9)
Retinopatia diabética	23 (35,9)
Amputação	8 (12,5)
Tabagismo	
Atual	5 (7,8)
Prévio	23 (35,9)
Hipotireoidismo	11 (17,2)
Infarto Agudo do Miocárdio	2 (3,1)
Doença arterial obstrutiva periférica	13 (20,3)
Acidente vascular cerebral	3 (4,7)
Neoplasia	4 (6,3)
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	61 ± 8,8

Dados expressos em média ± desvio padrão para variáveis contínuas ou em frequência absoluta (percentual) para variáveis categóricas

**Tabela 2** - Classe funcional de angina e de insuficiência cardíaca

<b>Classe funcional de angina (CCS) (n=64)</b>	<b>Número de pacientes</b>
0	58 (90,6)
1	0 (0,0)
2	5 (7,8)
3	1 (1,6)
4	0 (0,0)

<b>Classe funcional da NYHA (n=64)</b>	<b>Número de pacientes</b>
1	52 (81,3)
2	11 (17,2)
3	1 (1,6)
4	0 (0,0)

Dados expressos em frequência absoluta (percentual). CCS = *Canadian Cardiovascular Society*; NYHA = *New York Heart Association*

**Tabela 3** - Medicamentos em uso pelos pacientes estudados

<b>Medicamentos (n=64)</b>	<b>Número de pacientes</b>
Ácido acetilsalicílico	44 (68,8)
Estatinas	42 (65,6)
Inibidores da ECA	13 (20,3)
Bloqueadores do receptor de angiotensina II	20 (31,3)
Furosemida	31 (48,4)
Bloqueadores de canais de cálcio	27 (42,2)
Nitratos	7 (10,9)
Hidralazina	11 (17,2)
Betabloqueadores	42 (65,6)
Insulina	39 (60,9)

Dados expressos em frequência absoluta (percentual). ECA = enzima conversora da angiotensina

Os exames laboratoriais obtidos no momento da inclusão dos pacientes no estudo encontram-se na Tabela 4.

**Tabela 4** - Exames laboratoriais da população estudada

<b>Exames laboratoriais (n=34)</b>	<b>Valores</b>
Hemoglobina (g/dl)	12,1±1,8
Sódio (mEq/l)	139±2,7
Potássio (mEq/l)	5,3±0,8
Ureia (mg/dl)	108±32
Creatinina (mg/dl)	8,4±3,0
Colesterol total (mg/dl)	160±43
LDL colesterol (mg/dl)	85±35
HDL colesterol (mg/dl)	43±16
Triglicérides (mg/dl)	168±138
Glicemia de jejum (mg/dl)	154±81

Dados expressos em média ± desvio padrão

#### **4.2 Variações de pressão arterial e frequência cardíaca durante a infusão do dipiridamol**

Foram realizadas medidas não invasivas de pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca em posição supina, antes do início do protocolo de aquisição de imagens da angiotomografia e após a infusão do dipiridamol.

Em relação às condições basais, durante o estresse com dipiridamol houve reduções na pressão arterial sistólica ( $166,4 \pm 32,9$  mmHg vs.  $157,9 \pm 28,9$  mmHg; diferença 8,54 mmHg, IC 95% 2,05 – 15,04;  $p = 0,011$ ) e na pressão arterial diastólica

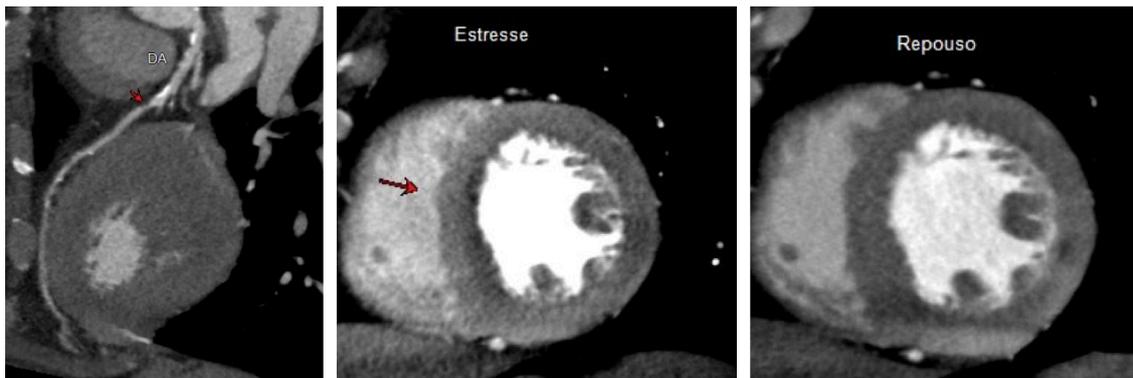
( $85 \pm 14,4$  vs.  $78,8 \pm 15,4$  mmHg; diferença 6,16 mmHg, IC 95% 3,16 – 9,17;  $p < 0,001$ ), ao passo que a frequência cardíaca aumentou ( $72,3 \pm 12,2$  vs.  $79 \pm 16,3$  batimentos por minuto; diferença 6,72 batimentos por minuto, IC 95% 3,15 – 10,29;  $p < 0,001$ ).

#### **4.3 Escore de cálcio (Agatston)**

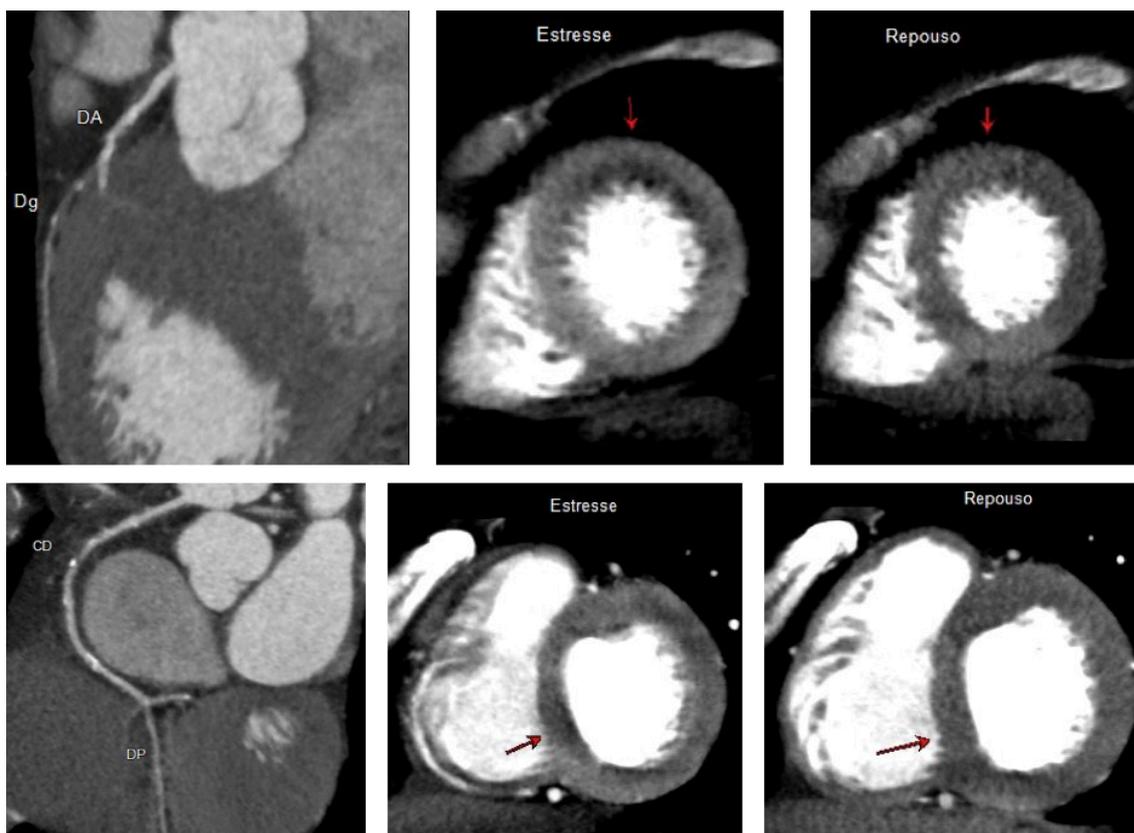
A mediana dos valores do escore de Agatston foi de 141,5 (intervalo interquartil 1 – 790). Os valores mínimo e máximo foram zero e 3603. Escores de cálcio iguais a zero, entre 1 e 99, entre 100 e 399 e maiores ou iguais a 400 foram encontrados em 14 (24,1%), 13 (22,4%), 13 (22,4%) e 18 pacientes (31%), respectivamente.

#### **4.4 Angiotomografia computadorizada de coronárias com perfusão**

Utilizando-se o critério estabelecido na metodologia do estudo para a definição de DAC obstrutiva pela tomografia (lesões  $\geq 70\%$  independentemente do resultado da perfusão miocárdica, ou lesões entre 50 e 69% com alteração na perfusão), 26 pacientes (40,6%) apresentaram exames considerados positivos para DAC (exemplos ilustrativos nas Figuras 3 e 4).



**Figura 3.** Caso ilustrativo da combinação da angiotomografia de coronárias com a perfusão miocárdica. Paciente do sexo masculino de 54 anos, hipertenso e diabético, em hemodiálise há 4 anos. Assintomático, fração de ejeção pelo ecocardiograma de 66%, sem alterações na contratilidade segmentar. Angiotomografia de coronárias com lesão obstrutiva  $\geq 70\%$  em artéria descendente anterior (imagem à esquerda), associada a defeito de perfusão durante o estresse em região septal média e basal (imagem central), com melhora no repouso (imagem à direita). Na coronariografia invasiva, identificada lesão de 70% em artéria descendente anterior, com resultado do FFR de 0,75. DA = artéria descendente anterior; FFR = reserva de fluxo fracionada



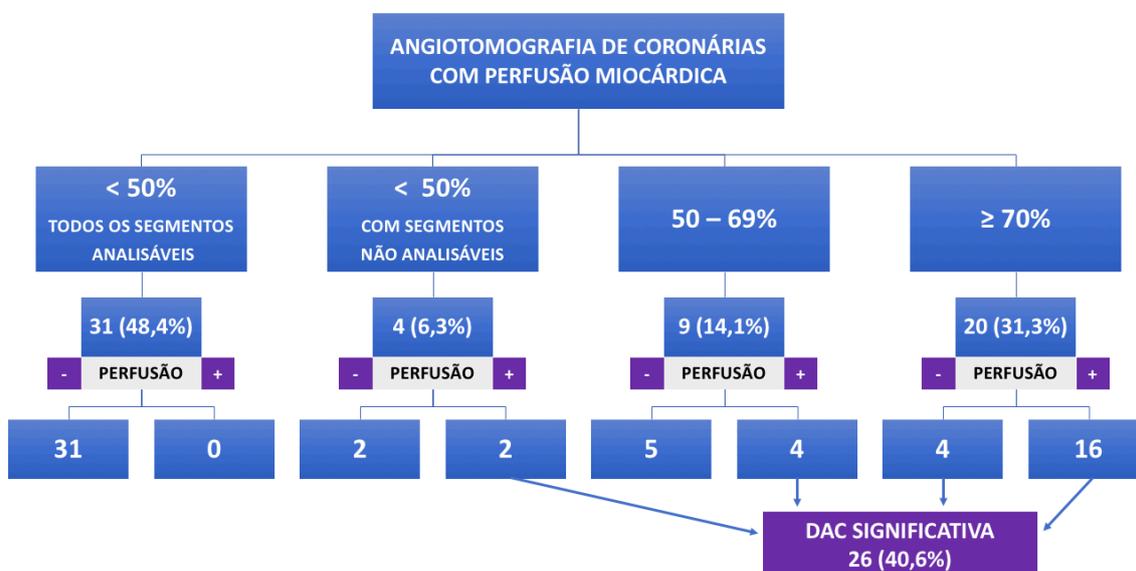
**Figura 4.** Caso ilustrativo de alterações na perfusão miocárdica em mais de um território arterial. Homem de 47 anos, em hemodiálise há 1 ano, hipertenso e diabético, com doença arterial obstrutiva periférica e amaurose bilateral por retinopatia. Assintomático, fração de ejeção de 65%, sem alteração na contratilidade segmentar. Angiotomografia de coronárias revelou obstruções significativas no primeiro ramo diagonal e na artéria coronária direita, com alterações perfusionais transitórias nas paredes anterior média e apical e inferosseptal basal. A coronariografia invasiva confirmou os achados tomográficos. CD = coronária direita; DA = artéria descendente anterior; Dg = artéria diagonal; DP = artéria descendente posterior

Analisando-se apenas a anatomia, 20 pacientes (31,3%) apresentavam ao menos uma lesão  $\geq 70\%$  e 29 pacientes (45,3%) tinham ao menos uma lesão  $\geq 50\%$ .

Alterações transitórias ou persistentes da perfusão miocárdica foram encontradas em 22 pacientes (34,4%), sendo que em 19 pacientes observaram-se apenas defeitos transitórios, em 1 paciente apenas defeitos persistentes e em 2 pacientes foram observadas tanto áreas de hipoperfusão transitórias quanto persistentes. Dos 22 pacientes com algum defeito perfusional, 16 apresentavam lesões obstrutivas  $\geq 70\%$  na angiotomografia, 4

possuíam apenas lesões entre 50 e 69% e 2 não apresentavam obstruções  $\geq 50\%$ , mas tinham segmentos de artérias coronárias considerados não avaliáveis por calcificação na parede do vaso. Perfusões miocárdicas normais foram observadas em 42 pacientes (65,6%), sendo 33 apenas com lesões  $< 50\%$ , 5 com lesões entre 50 e 69% e 4 com lesões  $\geq 70\%$  pela angiotomografia (Figura 5).

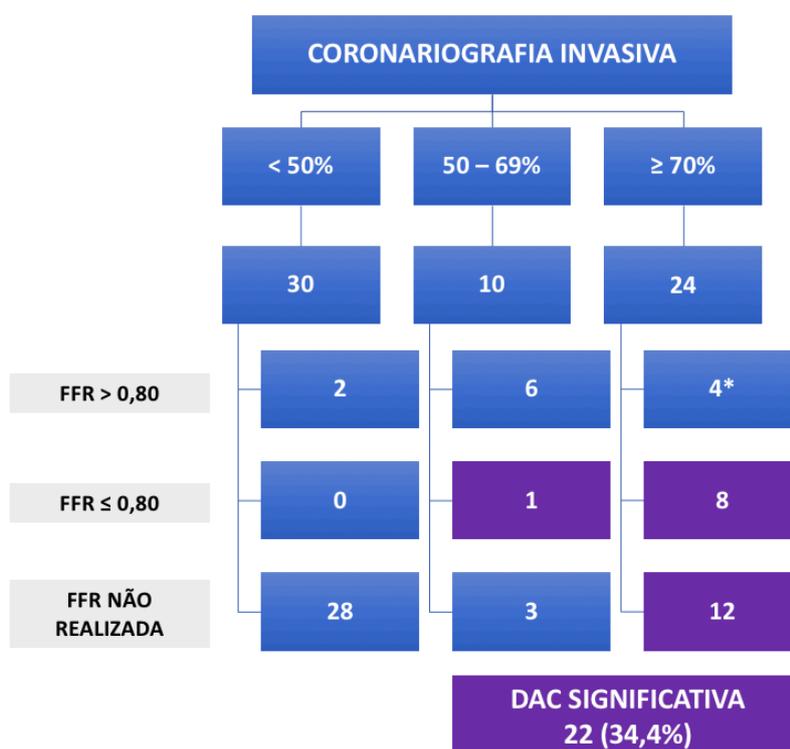
Segmentos de artérias coronárias com limitação para análise pela angiotomografia foram identificados em 9 pacientes (14,1%). Destes, 5 apresentavam lesões obstrutivas acima de 70% em outros segmentos coronarianos (todos com defeitos perfusionais associados) e foram classificados como casos com DAC significativa. Os outros 4 pacientes não apresentavam obstruções acima de 70% ou mesmo acima de 50% nos outros territórios analisáveis e, portanto, foram classificados conforme o resultado da perfusão. Dois deles apresentavam perfusão alterada e os outros 2 tinham a perfusão miocárdica normal, sendo classificados, respectivamente, como DAC significativa presente e ausente.



**Figura 5.** Resultados da angiotomografia de coronárias conforme a avaliação da anatomia e da perfusão miocárdica. DAC = doença arterial coronária

#### 4.5 Coronariografia invasiva

DAC obstrutiva na coronariografia invasiva, definida como a presença de lesões  $\geq 50\%$  com  $\text{FFR} \leq 0,80$ , ou lesões  $\geq 70\%$  sem a realização da FFR, foi encontrada em 22 pacientes (34,4%). Considerando-se apenas o aspecto anatômico, lesões  $\geq 50\%$  foram encontradas em 34 pacientes (53,1%) e lesões  $\geq 70\%$  em 24 pacientes (37,5%) (Figura 6).

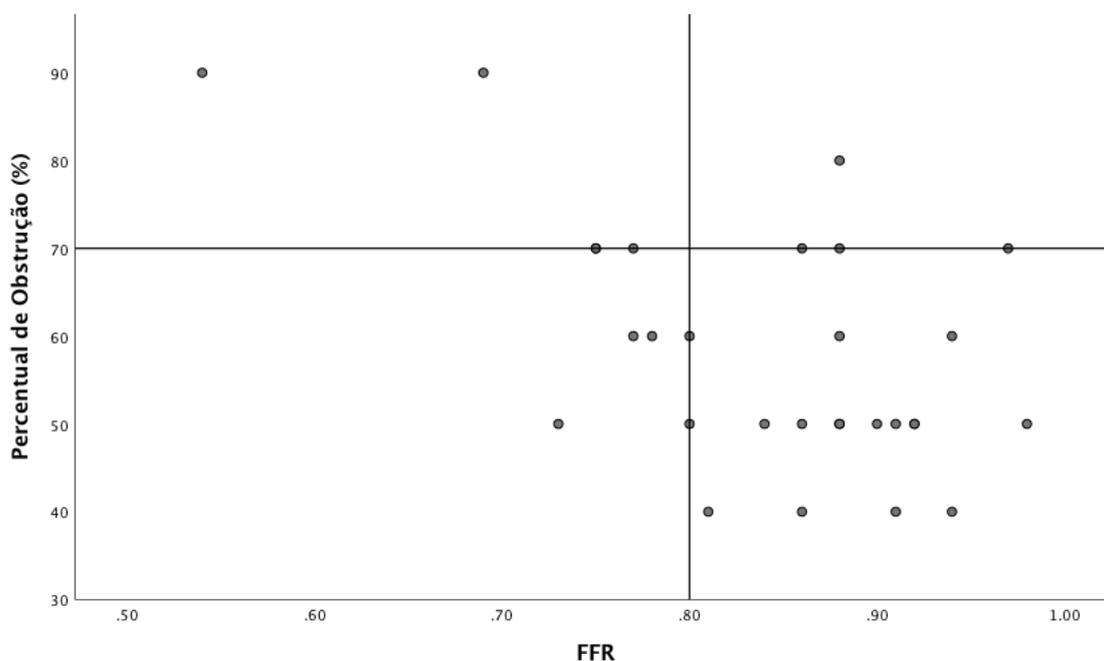


**Figura 6.** Resultados da coronariografia invasiva conforme anatomia e FFR. \*Um paciente foi classificado como portador de DAC significativa apesar do resultado da  $\text{FFR} > 0,80$  por apresentar outra lesão  $\geq 70\%$  não avaliada pela FFR. DAC = doença arterial coronária. FFR = reserva de fluxo fracionada

Utilizando o critério anatômico de lesões acima de 50% para classificação do padrão obstrutivo arterial conforme os territórios vasculares das artérias descendente anterior, circunflexa e coronária direita, 13 pacientes (20,3%) eram uniarteriais, 10

(15,6%) eram biarteriais e 11 (17,2%) eram triarteriais (2 deles também com lesão em tronco de coronária esquerda  $\geq 50\%$ ).

A medida da FFR foi realizada em 21 pacientes (32,8%) e 29 vasos, com resultados  $\leq 0,80$  obtidos em 9 pacientes (Anexo). Na figura 7, encontra-se a distribuição dos valores de FFR obtidos conforme o percentual de obstrução coronária identificado na coronariografia invasiva.



**Figura 7.** Distribuição dos resultados de FFR e percentual de obstrução coronária. FFR = reserva de fluxo fracionada

#### 4.6 Comparação da angiotomografia de coronárias associada à perfusão miocárdica com a coronariografia invasiva

As tabelas de contingência construídas para as análises de desempenho diagnóstico estão identificadas como Tabelas 5, 6, 7, 8 e 9.

**Tabela 5** – Comparação da angiotomografia com perfusão com a coronariografia

		<b>Angiotomografia com perfusão</b>	
		Negativa	Positiva
<b>Coronariografia invasiva</b>	Negativa	37 (57,8%)	5 (7,8%)
	Positiva	1 (1,6%)	21 (32,8%)

Dados expressos em número absoluto e percentual em relação à população total

**Tabela 6** – Comparação da angiotomografia com lesões  $\geq 70\%$  com a coronariografia

		<b>Lesão <math>\geq 70\%</math> na tomografia</b>	
		Negativa	Positiva
<b>Coronariografia invasiva</b>	Negativa	39 (60,9%)	3 (4,7%)
	Positiva	5 (7,8%)	17 (26,6%)

Dados expressos em número absoluto e percentual em relação à população total

**Tabela 7** – Comparação da angiotomografia com lesões  $\geq 50\%$  com a coronariografia

		<b>Lesão <math>\geq 50\%</math> na tomografia</b>	
		Negativa	Positiva
<b>Coronariografia invasiva</b>	Negativa	33 (51,6%)	9 (14,1%)
	Positiva	2 (3,1%)	20 (31,3%)

Dados expressos em número absoluto e percentual em relação à população total

**Tabela 8** – Comparação da perfusão miocárdica pela tomografia com a coronariografia

		<b>Perfusão miocárdica</b>	
		Negativa	Positiva
<b>Coronariografia invasiva</b>	Negativa	38 (59,4%)	4 (6,3%)
	Positiva	4 (6,3%)	18 (28,1%)

Dados expressos em número absoluto e percentual em relação à população total

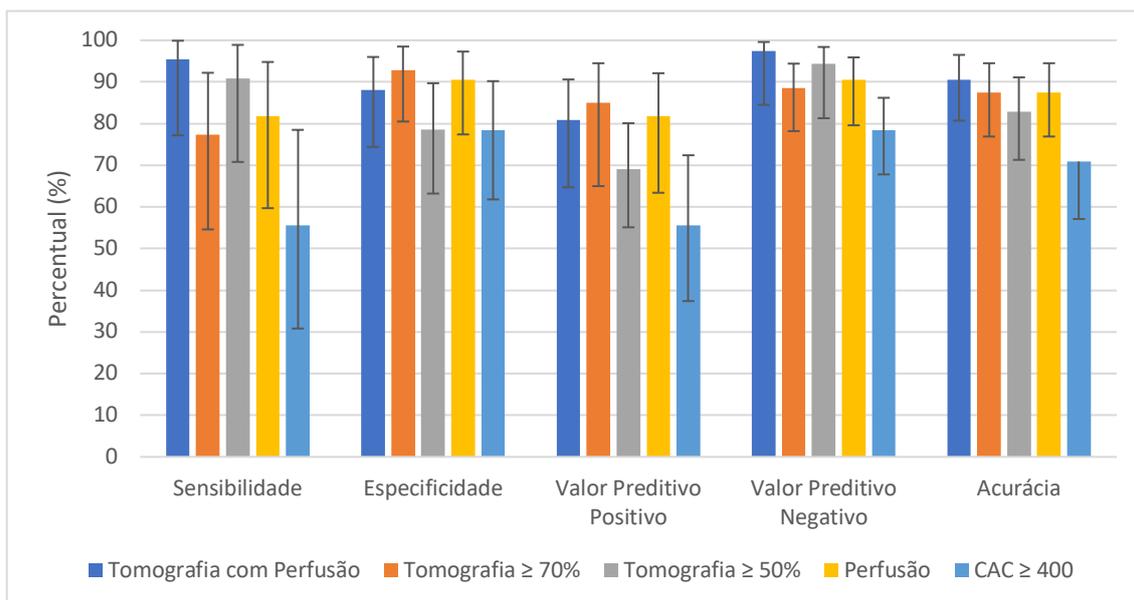
**Tabela 9** – Comparação do escore de cálcio com a coronariografia invasiva

		<b>Escore de cálcio <math>\geq</math> 400 Agatston</b>	
		Negativo	Positivo
<b>Coronariografia invasiva</b>	Negativa	29 (51,8%)	8 (14,3%)
	Positiva	9 (16,1%)	10 (17,9%)

Dados expressos em número absoluto e percentual em relação à população total

Os valores de sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e a acurácia encontrados para a angiotomografia de coronárias com perfusão foram de 95,5% (IC 95%: 77,2% – 99,9%), 88,1% (IC 95%: 74,4% - 96%), 80,8% (IC 95%: 64,7% - 90,6%), 97,4% (IC 95%: 84,5% - 99,6%) e 90,6% (IC 95%: 80,7% - 96,5%), respectivamente. O LR positivo foi de 8,02 (IC 95%: 3,5 – 18,4) e o LR negativo de 0,05 (IC 95%: 0,01 – 0,35).

Na Figura 8 e na Tabela 10, encontram-se descritos os dados do desempenho diagnóstico da angiotomografia de coronárias com e sem a perfusão miocárdica, da perfusão miocárdica isolada e do escore de cálcio.



**Figura 8.** Gráfico comparativo do desempenho diagnóstico da angiotomografia de coronárias em relação à coronariografia invasiva com medida de FFR. As barras verticais representam os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, com os respectivos intervalos de confiança de 95%. CAC = escore de cálcio coronário

**Tabela 10 -** Desempenho diagnóstico da angiotomografia de coronárias em relação à coronariografia invasiva com medida de FFR

	S	E	VPP	VPN	A	LR+	LR-
<b>Angiotomografia com perfusão</b>	95,5%	88,1%	80,8%	97,4%	90,6%	8,02	0,05
<b>Lesão ≥ 70% na angiotomografia</b>	77,3%	92,9%	85%	88,6%	87,5%	10,8	0,24
<b>Lesão ≥ 50% na angiotomografia</b>	90,9%	78,6%	69%	94,3%	82,8%	4,24	0,12
<b>Perfusão miocárdica pela tomografia</b>	81,8%	90,5%	81,8%	90,5%	87,5%	8,59	0,20
<b>Escore de cálcio ≥ 400 Agatston</b>	55,6%	78,4%	55,6%	78,4%	70,9%	2,57	0,57

Dados expressos em percentual. S = sensibilidade; E = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; A = acurácia; LR+ = razão de verossimilhança positiva; LR- = razão de verossimilhança negativa

#### 4.7 Tratamento da DAC

Tratamento clínico isolado, sem procedimentos de revascularização miocárdica, foi a estratégia terapêutica inicial para 54 pacientes (84,4%). Angioplastia coronária com implante de stents foi indicada para 7 pacientes (10,9%) e cirurgia de revascularização miocárdica para 3 pacientes (4,7%).

#### 4.8 Eventos adversos

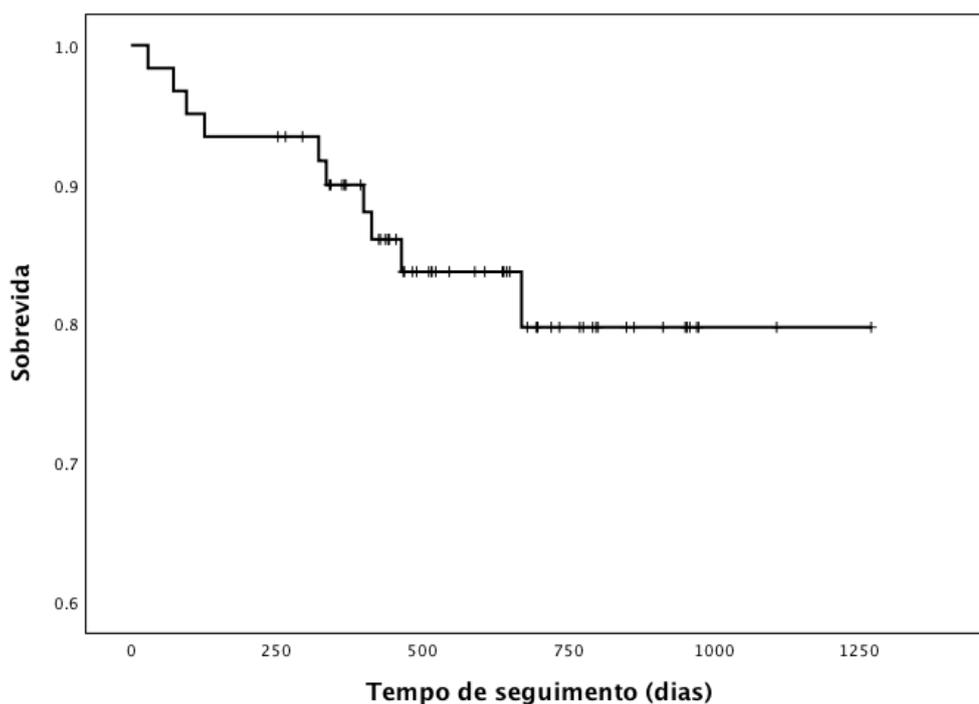
Dois pacientes foram excluídos das análises por apresentarem eventos adversos durante a angiotomografia. Em ambos os casos, houve o aparecimento de lesões cutâneas eritematosas após a fase de estresse, caracterizando reação alérgica ao contraste e impedindo a realização da fase de repouso. Os dois pacientes foram medicados com anti-histamínicos e corticoide e não tiveram sinais de anafilaxia. Outros dois pacientes apresentaram hipotensão ortostática sintomática após o término do exame. Houve também um caso de hipoglicemia e 3 pacientes apresentaram náuseas e vômitos após a conclusão da tomografia. Nenhum paciente apresentou necessidade de internação hospitalar ou teve algum dano permanente relacionado à realização da tomografia.

Em relação à coronariografia invasiva, ocorreu apenas uma complicação. Uma paciente apresentou pseudoaneurisma roto de artéria femoral 3 dias após a realização do exame, necessitando internação hospitalar em ambiente de terapia intensiva, transfusão de concentrados de hemácias e cirurgia vascular. Após duas semanas a paciente recebeu alta hospitalar.

#### 4.9 Seguimento clínico

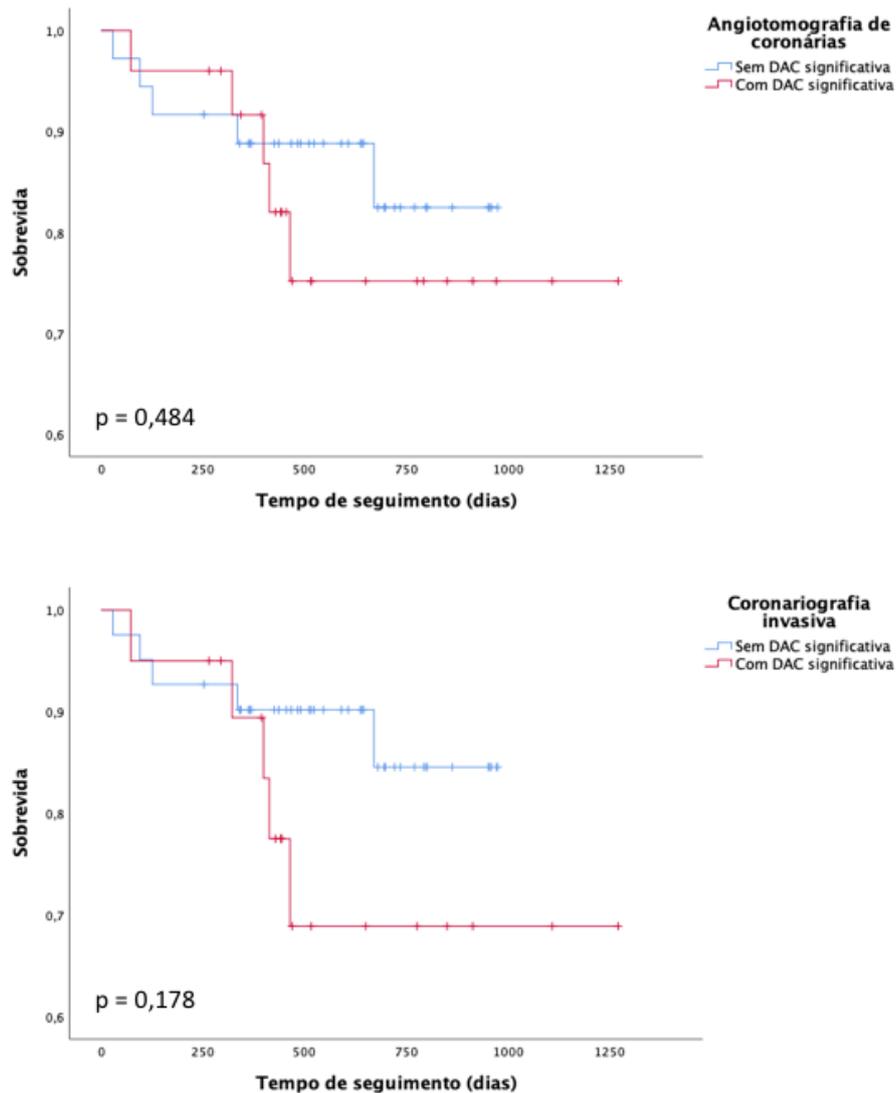
Ao término do estudo em janeiro de 2019, a taxa de sobrevida foi avaliada em 61 pacientes (95,3%), havendo perda de seguimento em 3 casos. Durante o acompanhamento, 5 pacientes foram submetidos a transplante renal sem complicações cardiovasculares.

Após um seguimento médio de  $1,4 \pm 0,7$  ano, a taxa de sobrevida foi de 83,6% (Figura 9). Houve 10 óbitos durante o estudo, sendo 6 de etiologia cardiovascular (1 acidente vascular cerebral, 1 embolia pulmonar, 2 mortes súbitas e 2 síndromes coronárias agudas) e 4 de etiologia não cardiovascular (2 sepses, 1 complicação hemorrágica após biópsia renal e 1 hemorragia digestiva alta por úlcera duodenal).



**Figura 9.** Gráfico de sobrevida. O gráfico de Kaplan-Meier mostra a sobrevida dos pacientes a partir do momento da inclusão no estudo. As barras verticais representam casos censurados. Ocorreram 10 óbitos durante o seguimento

Comparando a sobrevida dos pacientes portadores de DAC significativa com a sobrevida daqueles sem doença obstrutiva significativa, seja utilizando os resultados da angiotomografia com perfusão ou da coronariografia invasiva, não houve diferença estatisticamente significativa na população estudada (Figura 10).



**Figura 10.** Gráficos de sobrevida estratificados pelos resultados da angiotomografia de coronárias com perfusão e da coronariografia invasiva. Os gráficos representam a sobrevida dos pacientes conforme o resultado da angiotomografia de coronárias com perfusão (imagem superior) e da coronariografia invasiva (imagem inferior). As curvas em azul representam a sobrevida dos pacientes sem DAC significativa e as curvas em vermelho a sobrevida daqueles com DAC significativa. As barras verticais representam casos censurados. As comparações foram feitas através do método log-rank. DAC = doença arterial coronária

## **Discussão**

---

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Características dos pacientes estudados

No presente estudo foi avaliada a acurácia diagnóstica de um novo método, a angiotomografia de coronárias combinada à perfusão miocárdica, em uma população de pacientes com DRCT candidatos a transplante renal. Ao incluir pacientes com diabetes mellitus, idade acima de 50 anos ou diagnóstico prévio de DCV, foi selecionada uma subpopulação de maior risco cardiovascular, na qual a avaliação da circulação coronária antes da liberação para o transplante renal torna-se mais relevante. (41)

Os pacientes incluídos no estudo apresentavam alta prevalência de fatores de risco cardiovascular, em sua grande maioria hipertensos e diabéticos. Além disso, mais de um terço da população já apresentava complicações microvasculares como a retinopatia. Entretanto, a prevalência de infarto agudo do miocárdio prévio era de apenas 3,1%, a função ventricular média era normal e mais de 90% dos pacientes não apresentava angina na avaliação clínica inicial, corroborando os dados de literatura de que a DAC em pacientes com DRCT habitualmente é assintomática ou manifesta-se com sintomas atípicos. (42)

Em relação aos medicamentos utilizados, observou-se o uso de estatina em aproximadamente dois terços dos pacientes, a sua maioria em prevenção primária de doença cardiovascular. As diretrizes atuais para uso de estatinas em pacientes com DRCT recomendam que, em pacientes que vinham em uso antes do início da terapia de substituição renal, a sua manutenção é razoável, embora o início de estatinas como prevenção primária para pacientes já em diálise não seja recomendado baseado no resultado de estudos clínicos randomizados nessa população. (43, 44)

## **5.2 Angiotomografia de coronárias com perfusão miocárdica e coronariografia invasiva**

Dentro do contexto esperado da DRCT, foi observada intensa calcificação coronária, com uma mediana do escore de Agatston de 141 unidades e valores acima de 400 unidades Agatston em 31% da população. A calcificação na parede vascular é um dos principais limitantes na correta graduação de obstruções coronárias na angiotomografia. (45) De fato, pelo menos um segmento coronário teve sua análise prejudicada pela calcificação vascular em 14,1% dos casos. Porém, ao realizar a análise por paciente, 55% da população com segmentos não avaliáveis pôde ser classificada como portadora de DAC significativa através da análise dos demais segmentos coronários.

A angiotomografia de coronárias tem o papel de auxiliar na decisão clínica de realizar ou não a coronariografia invasiva, mas ainda não é indicada para a tomada de decisão sobre a melhor forma de tratamento de eventuais lesões obstrutivas, sendo este o papel da coronariografia invasiva. Portanto, o fato de que alguns segmentos coronários não possam ser adequadamente visualizados pela angiotomografia de coronárias torna-se de menor importância quando o paciente pode ser encaminhado à coronariografia invasiva baseado nos achados dos demais segmentos acometidos pela doença aterosclerótica.

Entretanto, em 45% dos casos com segmentos não avaliáveis não foi encontrada coronariopatia significativa nos demais territórios. Nesses pacientes, o diagnóstico de coronariopatia significativa não poderia ser afastado com segurança, já que esses territórios, habitualmente com maior calcificação, poderiam ser locais de estenoses significativas. Nesse cenário, os dados perfusionais permitem uma classificação do paciente como portador ou não de DAC obstrutiva significativa. No presente estudo, os 4 pacientes que apresentavam esse padrão na angiotomografia de coronárias foram

adequadamente classificados através do resultado da perfusão miocárdica, dois deles com doença significativa e dois sem obstruções significativas.

De forma semelhante aos segmentos não analisáveis, lesões moderadas na angiotomografia, com obstruções entre 50 e 69% do diâmetro da luz do vaso, podem ser melhor classificadas através dos dados de perfusão. Em 9 pacientes, a lesão obstrutiva mais grave encontrava-se na faixa de 50 a 69%. A perfusão miocárdica foi normal em 5 casos e alterada em 4, classificando corretamente os pacientes em 66,7% dos casos.

Avaliando-se a capacidade diagnóstica da angiotomografia de coronárias combinada à perfusão miocárdica, destaca-se a sensibilidade do método de 95,5% para a detecção de coronariopatia obstrutiva significativa. Por tratar-se de exame diagnóstico a ser aplicado para a tomada de decisão sobre a realização ou não da coronariografia invasiva, faz-se necessário que a sensibilidade do método em questão seja elevada para que a ocorrência de exames falso-negativos seja a menor possível. Isso porque pacientes portadores de doença coronária obstrutiva significativa triados de forma inadequada através da angiotomografia e classificados como sem doença significativa seriam liberados para o transplante renal sem o prosseguimento da investigação com a coronariografia invasiva. No estudo aqui apresentado, a elevada sensibilidade do método combinado levou a um valor preditivo negativo de 97,4% e uma LR negativa de 0,05, valores adequados para a sua indicação como exame de triagem.

Em relação à especificidade, valores elevados também são desejáveis para qualquer método diagnóstico. Entretanto, por se tratar de exame de triagem para a realização da coronariografia invasiva, caso houvesse baixa especificidade do método e, conseqüentemente, menor valor preditivo positivo, o resultado seria a realização de um maior número de coronariografias normais. Esse fato seria relevante pelos riscos e custos da coronariografia invasiva, porém menos grave que a situação anteriormente descrita dos casos falso-negativos. Ainda assim, o exame combinado de angiotomografia com

perfusão apresentou especificidade de 88,1% e valor preditivo positivo de 80,8%, valores adequados para a classificação do paciente como provável portador de doença coronária significativa e conseqüente indicação da coronariografia invasiva.

Analisando-se a angiotomografia de coronárias isoladamente e com o ponto de corte mais sensível de 50% de obstrução luminal para diagnóstico de doença coronária significativa, a sensibilidade do método foi de 90,9% e o valor preditivo negativo de 94,3%, valores numericamente inferiores aos do método combinado com a perfusão. Isso se deve aos casos com segmentos coronários não avaliáveis, que podem ser identificados através do método combinado e não são detectados pelo método anatômico isolado. Além disso, por avaliar apenas a anatomia de forma mais liberal, sem considerar a perfusão nas lesões moderadas, os valores de especificidade e valor preditivo positivo foram respectivamente de 78,6% e 69%, numericamente inferiores aos da angiotomografia com perfusão.

Utilizando-se o ponto de corte mais alto da angiotomografia de 70% para definição de doença significativa, ou ainda, avaliando-se isoladamente a perfusão miocárdica, observamos especificidades e valores preditivos positivos elevados, porém com baixas taxas de sensibilidade, em torno de 80%, e valores preditivos negativos próximos a 90%, numericamente inferiores aos obtidos com o método combinado. Assim, utilizar avaliações menos sensíveis, ainda que mais específicas, não representa uma estratégia ideal para a triagem de pacientes a serem encaminhados para um exame de maior acurácia e considerado o padrão-ouro como a coronariografia invasiva, já que levaria a um maior número de falso-negativos.

Assim, podemos observar na Figura 8 e na Tabela 10 que o método combinado da angiotomografia com perfusão miocárdica apresentou melhor acurácia diagnóstica em relação aos demais exames, embora o intervalo de confiança seja amplo devido ao tamanho amostral relativamente pequeno.

A estratégia de combinar anatomia e fisiologia para avaliação de DAC em pacientes candidatos ao transplante renal foi utilizada no estudo publicado por Winther et al. (23) Ao avaliar 138 pacientes através da angiotomografia de coronárias e da cintilografia de perfusão miocárdica, utilizando a coronariografia invasiva como padrão-ouro, o método combinado mostrou sensibilidade de 67% e especificidade de 86%. Existem diferenças significativas entre esse estudo e o aqui apresentado: no estudo de Winther et al. a definição de DAC pelo método combinado exigia a presença de obstruções triarteriais  $\geq 50\%$  (mesmo com a cintilografia normal) ou a presença de alteração perfusional em casos de obstruções uni ou biarteriais; na coronariografia, a definição de doença obstrutiva não utilizou a medida de FFR, somente a presença de obstruções acima de 50%; apenas um terço dos pacientes apresentava diabetes e a prevalência de DAC foi de 21,7%, valor inferior aos 34,4% observados na população aqui estudada.

Entretanto, a principal diferença entre os dois estudos é na forma de avaliação da perfusão miocárdica. Enquanto na publicação de Winther et al. foi usada a cintilografia, no presente estudo a análise da perfusão foi realizada através da tomografia, o mesmo método utilizado para a caracterização anatômica da circulação coronária. Combinar as duas avaliações, anatômica e funcional, em um único exame tomográfico traz algumas vantagens. Em primeiro lugar, elimina-se a necessidade da realização de um segundo exame em uma população com sessões rotineiras de terapia de substituição renal e visitas frequentes a serviços médicos. Também permite que o mesmo observador avalie em conjunto as imagens da circulação coronária e da perfusão miocárdica, possivelmente aumentando ainda mais a acurácia do método. Além disso, a baixa sensibilidade da cintilografia de perfusão miocárdica combinada à angiotomografia observada no estudo de Winther et al. não permite excluir DAC significativa em uma população de alto risco cardiovascular.

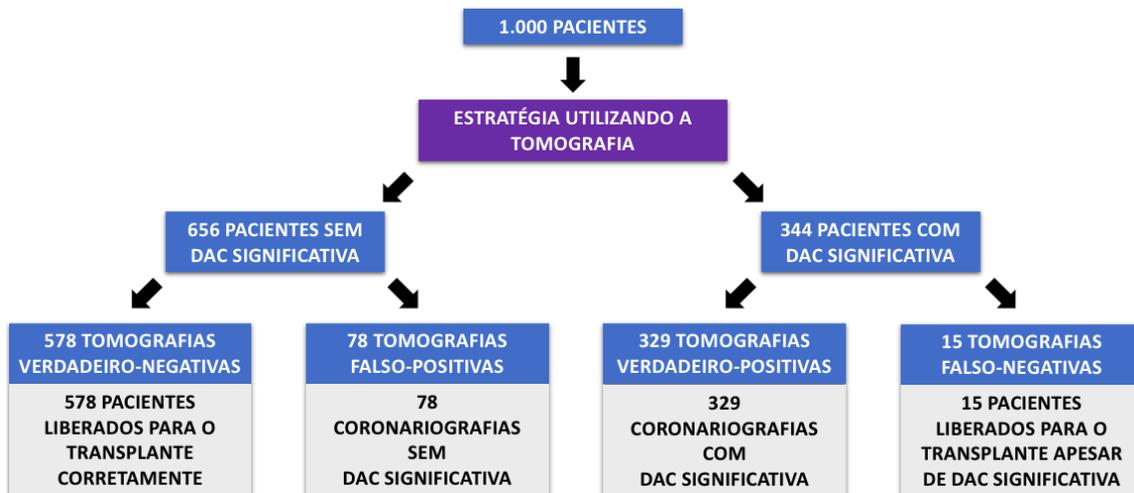
A acurácia da angiotomografia de coronárias combinada à perfusão miocárdica no diagnóstico de coronariopatia obstrutiva significativa foi superior àquela observada com os demais métodos na investigação de pacientes com DRCT. (13) Embora algumas diretrizes ainda recomendem a avaliação de candidatos ao transplante renal com o uso da cintilografia ou do ecocardiograma de estresse, esses métodos apresentam desempenho diagnóstico inadequado nesse contexto. (46, 47) A 3ª Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a realização da coronariografia invasiva antes do transplante renal em pacientes com dois ou três fatores de risco presentes no escore de Gowdak: diabetes, idade acima de 50 anos e DCV estabelecida. (12, 48)

Uma possível utilização da angiotomografia com perfusão na avaliação de pacientes com DRCT foi elaborada baseando-se nos dados obtidos no presente estudo. (Figura 11) Partindo-se de uma população teórica de 1.000 pacientes, DAC significativa estaria presente em 344, enquanto que em 656 pacientes doença significativa estaria ausente. Aplicando os valores de sensibilidade e especificidade da angiotomografia com perfusão na população com doença significativa, 329 pacientes seriam encaminhados corretamente para a realização da coronariografia invasiva e 15 pacientes apresentariam resultados falso-negativos, sendo liberados para o transplante sem o diagnóstico de DAC.

Avaliando-se os 656 pacientes sem doença obstrutiva significativa, 578 seriam liberados para o transplante renal corretamente, sem a realização da coronariografia invasiva, enquanto 78 pacientes realizariam o procedimento invasivo de forma desnecessária, sem a identificação de obstruções significativas.

Assim, a estratégia convencional de encaminhar os 1.000 pacientes diretamente à coronariografia invasiva resultaria em 656 procedimentos desnecessários (65,6%), sem obstruções significativas. Já a estratégia utilizando a angiotomografia com perfusão miocárdica como exame de triagem resultaria em 407 coronariografias invasivas, sendo

apenas 78 delas (19,2%) negativas para doença significativa. O número de pacientes liberados para o transplante renal sem a realização da coronariografia invasiva aumentaria de zero para 593, com taxa de acerto de 97,5%.



**Figura 11.** Modelo teórico de aplicação da angiotomografia de coronárias com perfusão em 1.000 pacientes. Foram aplicados os valores de prevalência de DAC significativa obtidos no estudo para classificação entre indivíduos afetados ou não. Para a determinação do número de pacientes em cada um dos 4 grupos finais, foram utilizados os dados de sensibilidade e especificidade da angiotomografia de coronárias com perfusão. DAC = doença arterial coronária

Estudos com maior número de pacientes são necessários para que os resultados aqui apresentados sejam confirmados e o método tomográfico combinado seja adotado rotineiramente na avaliação de candidatos ao transplante renal. Porém, os elevados valores de sensibilidade e especificidade obtidos são encorajadores e possivelmente influenciarão a forma de investigação da doença coronária nessa população de alto risco cardiovascular.

### 5.3 Limitações

O estudo aqui apresentado possui algumas limitações. A população avaliada representa uma fração de maior risco cardiovascular entre os pacientes em fila de transplante renal. (49) Pacientes com idade inferior a 50 anos, sem diabetes ou DCV prévia não foram incluídos e, portanto, não são o foco dessa análise. Por isso, os dados aqui apresentados não devem ser extrapolados para pacientes com menor risco cardiovascular. Da mesma forma, pacientes com fibrilação atrial, procedimentos de revascularização miocárdica prévios ou síndromes coronárias agudas também não foram avaliados.

O tempo médio em terapia de substituição renal dos pacientes estudados foi de 2,3 anos. Pacientes há mais tempo em diálise apresentam maiores níveis de calcificação coronária e a acurácia do método tomográfico combinado pode ser diferente da aqui obtida. (9) Portanto, deve-se ter cautela na utilização da angiotomografia de coronárias combinada à perfusão miocárdica em pacientes em terapia de substituição renal há muitos anos.

Dos 79 pacientes incluídos no estudo, 4 (5,1%) não puderam concluir o exame por reação alérgica ou frequência cardíaca elevada, sendo excluídos da análise final. Baseado nesse percentual, estima-se que, ao adotar a angiotomografia com perfusão miocárdica para avaliação de pacientes com DRCT candidatos ao transplante renal, 1 em cada 20 pacientes não conclua o exame e tenha que ser avaliado através de outro método diagnóstico.

Os critérios aqui adotados para o diagnóstico de DAC obstrutiva significativa na angiotomografia com perfusão e na coronariografia invasiva não são perfeitamente correlacionados. Pacientes com obstruções de 70% em ambos os métodos, com perfusão normal na tomografia e valores de FFR superiores a 0,80 na coronariografia invasiva

seriam classificados de forma diferente, embora os exames tenham se correlacionado adequadamente. Entretanto, a opção em adotar critérios diferentes em cada um dos métodos foi baseada no raciocínio clínico e no papel de cada exame na avaliação dos pacientes. A angiotomografia, por ser o exame de triagem, exige maior sensibilidade. Por isso, mesmo em casos de perfusão normal, lesões acima de 70% foram consideradas como significativas, e apenas as lesões moderadas exigiam a alteração na perfusão. Consideramos que, em se diagnosticando uma obstrução  $\geq 70\%$  na angiotomografia, a conduta adequada é a realização da coronariografia invasiva, mesmo com a perfusão negativa, sabendo-se da baixa acurácia da perfusão isolada no contexto da DRCT.

Por outro lado, na coronariografia invasiva, lesões com valores de FFR superiores a 0,80 são consideradas de bom prognóstico e não candidatas a revascularização percutânea ou cirúrgica em pacientes com DAC crônica. (50) Assim, obstruções que foram avaliadas com a técnica de FFR foram consideradas não significativas quando os valores foram superiores a 0,80, ainda que as estenoses fossem angiograficamente superiores a 70%. Nas lesões em que a realização da FFR foi considerada desnecessária pelo cardiologista intervencionista, o critério anatômico de 70% foi considerado como significativo por classicamente se correlacionar com redução no fluxo coronário no esforço.

Em relação ao acompanhamento clínico, embora não fosse parte do objetivo principal do estudo, a perda de seguimento de apenas 3 pacientes (4,7%) foi considerada pequena. Porém, a avaliação de outros eventos diferentes de mortalidade não foi realizada pela possível perda de informações com a análise de prontuários e ligações telefônicas.

O estudo não foi desenhado com o objetivo de avaliar o prognóstico dos pacientes com DRCT e, embora haja uma separação visual nas curvas de sobrevida entre os pacientes com e sem DAC significativa na angiotomografia com perfusão e na coronariografia invasiva, não houve diferença estatisticamente significativa entre elas.

Estudos com maior amostra ou maior tempo de seguimento podem esclarecer melhor a capacidade do método não invasivo na avaliação prognóstica dessa população.

## **Conclusões**

---

## 6 CONCLUSÕES

A angiotomografia de coronárias combinada à perfusão miocárdica apresenta elevada acurácia no diagnóstico de DAC significativa na população com DRCT em avaliação para transplante renal. Em particular, a alta sensibilidade do método e seu elevado valor preditivo negativo permitem afastar corretamente a presença de DAC significativa na maioria dos casos, evitando-se a realização de coronariografias invasivas desnecessárias.

**Anexos**

---

## 7 ANEXOS

**Anexo – Lesões encontradas na coronariografia invasiva e resultados da FFR**

Pacientes	Artérias avaliadas	Obstrução luminal (%)	Valor de FFR
1	DA	50	0,92
2	CD	50	0,91
3	DA	50	0,73
4	Cx	70	0,97
5	DA	50	0,80
6	Cx	50	0,84
7	Cx	40	0,94
8	DA	70	0,75
9	DA	40	0,81
	Dg	40	0,86
	Cx	40	0,91
10	Cx	70	0,86
	CD	50	0,86
11	DA	60	0,77
	Cx	70	0,88
12	DA	50	0,88
	Dg	50	0,90
13	DA	70	0,75
14	DA	90	0,69
	Cx	90	0,54
15	Cx	50	0,98
16	DA	70	0,77
	Cx	50	0,88
17	DA	80	0,88
18	CD	60	0,94
19	Dglis	60	0,88
	CD	50	0,92
20	DA	60	0,78
21	DA	60	0,80

Obstrução expressa em redução percentual do diâmetro luminal do vaso. FFR = reserva de fluxo fracionada; CD = artéria coronária direita; Cx = artéria circunflexa; DA = artéria descendente anterior; Dg = artéria diagonal; Dglis = artéria diagonalis

## **Referências**

---

---

## 8 REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1–150.
2. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2016.
3. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. *J Bras Nefrol.* 2017;39(3):261-6.
4. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med.* 1998;339(12):799-805.
5. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1918-27.
6. Gowdak LH, Paula FJ, Giorgi DM, Vieira ML, Krieger EM, Lima JJ. Cardiovascular disease and risk factors in candidates for renal transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(2):156-60.
7. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(7):1927-39.
8. Schwedhelm E, Boger RH. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(5):275-85.

9. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):695-701.
10. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(9):1731-40.
11. Hakeem A, Bhatti S, Chang SM. Screening and risk stratification of coronary artery disease in end-stage renal disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(7):715-28.
12. Gowdak LH, de Paula FJ, Cesar LA, Bortolotto LA, de Lima JJ. A new risk score model to predict the presence of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Transplant Res*. 2013;2(1):18.
13. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Baines L, Lord S, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):Cd008691.
14. Herzog CA, Shroff GR. Atherosclerotic versus nonatherosclerotic evaluation: the Yin and Yang of cardiovascular imaging in advanced chronic kidney disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(7):729-32.
15. Rabbat CG, Treleven DJ, Russell JD, Ludwin D, Cook DJ. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(2):431-9.
16. Welsh RC, Cockfield SM, Campbell P, Hervas-Malo M, Gyenes G, Dzavik V. Cardiovascular assessment of diabetic end-stage renal disease patients before renal transplantation. *Transplantation*. 2011;91(2):213-8.

17. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, de Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension*. 2003;42(3):263-8.
18. Wang LW, Masson P, Turner RM, Lord SW, Baines LA, Craig JC, et al. Prognostic value of cardiac tests in potential kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation*. 2015;99(4):731-45.
19. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, Rasmussen LD, Holm NR, Gormsen LC, et al. Prognostic Value of Risk Factors, Calcium Score, Coronary CTA, Myocardial Perfusion Imaging, and Invasive Coronary Angiography in Kidney Transplantation Candidates. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(6):842-54.
20. Rosario Neto MA. Detecção de doença arterial coronária pela tomografia computadorizada com múltiplos detectores em pacientes com insuficiência renal crônica pré-transplante [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; (2008).
21. Iio K, Nagasawa Y, Kimura T, Yamasaki K, Takeda Y, Hamano T, et al. Assessment of coronary stenosis by a 16-slice MDCT scanner in asymptomatic diabetic patients starting dialysis therapy. *Nephron Clin Pract*. 2008;109(2):c72-9.
22. Jug B, Papazian J, Gupta M, Bhatia H, Derakhshani A, Koplik S, et al. Diagnostic performance of computed tomographic coronary angiography in patients with end-stage renal disease. *Coron Artery Dis*. 2013;24(2):135-41.
23. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, Bouchelouche K, Gormsen LC, Pedersen BB, et al. Diagnostic Performance of Coronary CT Angiography and Myocardial Perfusion Imaging in Kidney Transplantation Candidates. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):553-62.

24. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(3):394-401.
25. de Bie MK, Buiten MS, Gaasbeek A, Boogers MJ, Roos CJ, Schuijf JD, et al. CT coronary angiography is feasible for the assessment of coronary artery disease in chronic dialysis patients, despite high average calcium scores. *PLoS One.* 2013;8(7):e67936.
26. Mao J, Karthikeyan V, Poopat C, Song T, Pantelic M, Chattahi J, et al. Coronary computed tomography angiography in dialysis patients undergoing pre-renal transplantation cardiac risk stratification. *Cardiol J.* 2010;17(4):349-61.
27. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(6):535-43.
28. Mancini GBJ, Hartigan PM, Shaw LJ, Berman DS, Hayes SW, Bates ER, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): coronary anatomy versus ischemia. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(2):195-201.
29. George RT, Silva C, Cordeiro MA, DiPaula A, Thompson DR, McCarthy WF, et al. Multidetector computed tomography myocardial perfusion imaging during adenosine stress. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):153-60.
30. Cury RC, Magalhaes TA, Borges AC, Shiozaki AA, Lemos PA, Junior JS, et al. Dipyridamole stress and rest myocardial perfusion by 64-detector row computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2010;106(3):310-5.

31. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1120-30.
32. Vas R, Eigler N, Miyazono C, Pfaff JM, Resser KJ, Weiss M, et al. Digital quantification eliminates intraobserver and interobserver variability in the evaluation of coronary artery stenosis. *Am J Cardiol.* 1985;56(12):718-23.
33. Goldberg RK, Kleiman NS, Minor ST, Abukhalil J, Raizner AE. Comparison of quantitative coronary angiography to visual estimates of lesion severity pre and post PTCA. *Am Heart J.* 1990;119(1):178-84.
34. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med.* 1984;310(13):819-24.
35. Toth GG, Johnson NP, Jeremias A, Pellicano M, Vranckx P, Fearon WF, et al. Standardization of Fractional Flow Reserve Measurements. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(7):742-53.
36. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1703-8.
37. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360(3):213-24.
38. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367(11):991-1001.

39. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2 Suppl 2):1-56.
40. Gualandro DM, Yu PC, Calderaro D, Marques AC, Pinho C, Caramelli B, et al. II Guidelines for perioperative evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(3 Suppl 1):1-68.
41. Koch M, Gradaus F, Schoebel FC, Leschke M, Grabensee B. Relevance of conventional cardiovascular risk factors for the prediction of coronary artery disease in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(6):1187-91.
42. Braun WE, Phillips DF, Vidt DG, Novick AC, Nakamoto S, Popowniak KL, et al. Coronary artery disease in 100 diabetics with end-stage renal failure. *Transplant Proc.* 1984;16(3):603-7.
43. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCN A Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation.* 2018:Cir0000000000000625.
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 259–305.
45. Brodoefel H, Reimann A, Burgstahler C, Schumacher F, Herberts T, Tsiflikas I, et al. Noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography in an unselected patient collective: effect of heart rate, heart rate variability and coronary calcifications on image quality and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol.* 2008;66(1):134-41.

- 
46. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation*. 2012;126(5):617-63.
  47. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.
  48. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Fornari LS, et al. 3rd Guideline for Perioperative Cardiovascular Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3 Supl 1):1-104.
  49. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):496-506.
  50. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018;379(3):250-9.