

Rodolfo Leite Arantes

Comparação entre a estratificação clínica e a cintilografia de perfusão miocárdica como preditores de eventos cardiovasculares em candidatos a transplante renal

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Jayme Galvão de Lima

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Arantes, Rodolfo Leite

Comparação entre a estratificação clínica e a cintilografia de perfusão miocárdica
como preditores de eventos cardiovasculares em candidatos a transplante renal /
Rodolfo Leite Arantes. -- São Paulo, 2009.

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

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: José Jayme Galvão de Lima.

Descritores: 1.Transplante de rim 2.Diálise renal 3.Fatores de risco 4.Valor
preditivo dos testes 5.Coração/cintilografia 6.Prognóstico 7.Doenças
cardiovasculares/complicações 8.Doenças cardiovasculares/mortalidade

USP/FM/SBD-121/09

“Se em tudo o mais forem idênticas as várias explicações de um fenômeno,

a mais simples é a melhor”

William de Ockham

Dedicatória

A minha amada **Nancy**.

Incentivadora para a realização deste projeto, sua serenidade e apoio foram fundamentais para completar esse sonho.

Aos meus filhos **Davi e Sofia**

Obrigado pela paciência em esperar o papai

A minha mãe **Lourdes**

Você sempre acreditou e aqui chegamos juntos.

Ao meu pai **Ravisio**.

Sei que você não está mais perto de nós, mas saiba que sua essência permanecerá eternizada nessa obra

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. José Jayme Galvão de Lima**, meu orientador, pela confiança depositada em mim e a oportunidade para a realização deste projeto. Muito obrigado pelo seu empenho verificado nesses anos, além de compartilhar não só do seu conhecimento científico, mas também de sua amizade.

Ao **Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak**, co-orientador desta tese. Minha admiração pelas suas idéias tão valiosas que foram parte essencial desta obra.

Ao **Prof. Dr. Eduardo Moacyr Krieger** pelo incentivo a pesquisa e ao ensino.

À equipe da Unidade de Hipertensão do InCor, **Prof^a. Dra. Fernanda M. C. Colombo, Prof. Dr. Heno F. Lopes, Prof. Dr. Luiz Bortolotto, Dr. Luciano Drager e Dr. Dante Giorgi**, pesquisadores que direta ou indiretamente estiveram presentes colaborando para o meu aprimoramento científico.

Ao **Prof. Antonio Carlos Pereira Barreto, Dr. Luiz Meneghetti, Dra. Daniela Calderaro** que fizeram parte da banca de qualificação cujas sugestões foram muito relevantes para enaltecer muitos aspectos deste trabalho

A **Silvia R. Garrubo**, sempre amiga e disposta a ajudar nos momentos mais importantes para a realização desta tese.

Aos meus colegas **pós-graduandos da Unidade de Hipertensão** pelas opiniões, críticas e discussões sobre os resultados apresentados.

A **Dra. Tereza Cristina Fabrega**, colega de profissão, cujo apoio em determinados momentos foi de fundamental importância para a conclusão desta obra.

Aos **colegas da UTI cardiológica do Hospital Ana Costa** que sempre estiveram presentes apoiando este projeto das mais variadas formas desde o início.

A **Celia Regina Navarro, Geraldo Palmiciano**, amigos que encontrei durante estes anos que pela compreensão e apoio foram importantes no decorrer deste trabalho.

A **Neusa Rodrigues Dini e Julina Lattari Sobrinho**, da secretaria de pós-graduação do Incor pela paciência, atenção e profissionalismo durante todo o período de estudo.

Aos **funcionários, auxiliares de enfermagem e enfermeiros do andar do ambulatório do Incor** que com competência e amizade foram instrumentos importantes para a captação dos dados.

E principalmente, **a todos os pacientes** que fizeram parte desta casuística, que apesar do grande sofrimento imposto pela moléstia ao longo dos anos e as dificuldades diversas para comparecerem às consultas e a realização dos exames, tiveram a nobreza de participar desta pesquisa a quem eu os agradeço profundamente e os reverencio.

Sumário

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1 Introdução

1.1 Doença renal crônica e risco cardiovascular.....02

1.2 Estratificação de risco.....04

1.2.1 Algoritmos de estratificação clínica específicos para pacientes
candidatos a transplante renal.....06

2. Objetivos.....11

3. Métodos.....13

3.1 Tipos de estudo.....13

3.2 Casuística.....13

3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão.....14

3.3 Avaliação protocolar.....14

3.4 Definição dos fatores de risco para doença cardiovascular.....15

3.5 Definição de doença cardiovascular manifesta.....16

3.6 Definições: algoritmos clínicos.....18

3.7 Exames complementares.....19

3.8 Coleta de dados.....20

4. Desfechos.....21

5. Análise estatística.....21

6. Resultados.....24

6.1 Características demográficas da população estudada.....24

6.2	Eventos.....	28
6.3	Características dos pacientes de acordo com a cintilografia de perfusão miocárdica.....	30
6.4	Características dos pacientes de acordo com a classificação de risco da <i>American Society of Transplantation</i>	32
6.5	Características demográficas dos pacientes de acordo com a classificação de risco da <i>European Renal Association</i>	33
6.6	Análise de sobrevida.....	38
6.6.1	Valor da estratificação de risco pelo SPECT-MIBI realizada indistintamente em todos os pacientes como preditor de eventos cardiovasculares.....	37
6.6.2	Valor da estratificação de risco pela classificação clínica da <i>American Society of Transplant</i> como preditor de eventos cardiovasculares.....	39
6.6.3	Uso combinado da estratificação de risco clínico (AST) com os resultados da cintilografia miocárdica.....	40
6.6.4	Valor da estratificação de risco pela classificação clínica da <i>European Renal Association</i> como preditor de eventos cardiovasculares.....	41
6.6.5	Estratificação de risco usando os resultados da cintilografia miocárdica nos pacientes de alto risco pela classificação da ERA.....	42
6.6.6	Estratificação de risco usando os resultados da cintilografia miocárdica nos pacientes de risco intermediário pela classificação da ERA.....	43
6.6.7	Estratificação de risco usando os resultados da cintilografia miocárdica nos pacientes de baixo risco (classificações da AST e ERA).....	44
6.7	Comparação da eficiência dos métodos de estratificação.....	45
6.8	Análise custo-efetividade.....	48

7.	Discussão.....	52
8.	Conclusão.....	60
9.	Referências Bibliográficas.....	62

Lista de tabelas

Tabela 1. Estratificação de risco cardiovascular pré-transplante renal

Tabela 2. Características demográficas dos pacientes na admissão ao estudo.

Tabela 3. Prevalência de fatores de risco e de doença cardiovascular na inclusão ao estudo.

Tabela 4. Resultado das variáveis laboratoriais na admissão ao estudo.

Tabela 5. Medicação utilizada na prevenção primária de eventos na inclusão ao estudo.

Tabela 6. Utilização de estatinas em pacientes com indicação de prevenção secundária de eventos.

Tabela 7. Características demográficas conforme resultados da cintilografia miocárdica (SPECT-MIBI)

Tabela 8. Fatores de risco, co-morbidades cardiovasculares e variáveis ecocardiográficas, conforme resultados do SPECT-MIBI.

Tabela 9. Características demográficas conforme a classificação de risco da *American Society of Transplantation*

Tabela 10. Características demográficas conforme a classificação da *European Renal Association*

Tabela 11. Análise multivariada de preditores independentes de eventos

Tabela 12. Sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo conforme os métodos de estratificação

Tabela 13. Preços dos procedimentos de acordo com o DATASUS

Lista figuras

Figura 1. Letalidade associada a eventos cardiovasculares

Figura 2. Distribuição dos eventos cardiovasculares: SPECT indistintamente, AST, ERA

Figura 3. Resultados do SPECT conforme estratificação clínica

Figura 4. Variáveis preditoras independentes para eventos cardiovasculares

Figura 5. Probabilidade de sobrevida livre de eventos: SPECT-MIBI

Figura 6. Probabilidade de sobrevida livre de eventos estratificados AST

Figura 7. Pacientes de alto risco (AST) estratificados pelo SPECT

Figura 8. Probabilidade de eventos cardiovasculares estratificados pela ERA

Figura 9. Pacientes de alto risco (ERA) estratificados pelo SPECT

Figura 10. Pacientes de risco intermediário (ERA) estratificados pelo SPECT

Figura 11. Pacientes de baixo risco (AST/ERA) estratificados pelo SPECT

Figura 12. Comparação do desempenho clínico das diferentes abordagens de estratificação de risco

Figura 13. Custos e eventos combinados e fatais em candidatos a transplante renal de acordo com o algoritmo de estratificação de risco.

Arantes RL. Comparação entre a estratificação clínica e a cintilografia de perfusão do miocárdio como preditores de eventos cardiovasculares em candidatos a transplante renal.[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2009

A doença cardiovascular (DCV) é uma condição clínica comum entre pacientes (pcts) portadores de doença renal crônica (DRC) e é causa de eventos fatais observados peri transplante renal (TX). A melhor estratégia de avaliação cardiovascular em candidatos a transplante (CTR) ainda é controversa. Ignora-se se todos os pacientes devem ser submetidos a testes não-invasivos/invasivos ou se estes devem ser reservados aqueles com determinadas características clínicas, como população geral. O objetivo deste estudo foi comparar a estratificação de risco baseada em método não-invasivo de detecção de doença coronária com dois métodos de estratificação clínica de risco cardiovascular preconizados pela *American Society of Transplantation* (AST) e *European Renal Association* (ERA). A AST subdivide os pct's em : alto risco (idade \geq 50 anos e/ou diabetes e/ou DCV clínica) e baixo risco (os demais). A ERA subdivide em: alto risco (DCV clínica), risco intermediário (diabéticos e/ou idade \geq 50 anos) e baixo risco (os demais). Nós estudamos 386 pct's com DRC em diálise enviados ao nosso serviço para avaliação cardiovascular antes da inclusão na lista de espera de TX. Foram estratificados quanto ao risco de eventos de acordo com os dois algoritmos acima e alterações na cintilografia de perfusão miocárdica (SPECT-MIBI) com dipiridamol e acompanhados até a morte, TX ou ocorrência de eventos. A estratificação clínica (RR:1,8 [IC95% 1,3 – 2,6- P<0,0001] e o SPECT-MIBI (RR:1,5 [IC95% 1,2-1,9-P=0,002] identificaram os pct's de maior risco de eventos cardiovasculares . Apenas os pct's AST-alto risco (RR1,4 [IC95%1,1-1,8-P=0,002] e ERA médio risco com SPECT-MIBI alterado (RR:1,7 [IC95% 1,2-2,3-P=0,003] tiveram maior incidência de eventos. Os pct's de baixo risco pelos dois algoritmos de estratificação clínica (P=0,50) e do sistema ERA alto risco (RR:1,1 [IC95% 0,8-1,5-P=0,41], não se beneficiaram dos resultados do estudo não-invasivo. Concluimos que os estudos não-invasivos não devem ser utilizados em todos os CTR mas devem ser reservados aos pct's previamente identificados pela estratificação clínica de risco. Esses resultados permitem uma abordagem mais racional da avaliação pré- TX com melhor uso dos recursos econômicos escassos.

Arantes RL. Comparison between clinical stratification and myocardial perfusion scintigraphy as a predictor of cardiovascular events in kidney transplant candidates [thesis] Faculty of Medicine, University of São Paulo, SP (Brazil); 2009

Cardiovascular (CV) disease is a common condition in chronic kidney disease (CKD) patients and is the leading cause of fatal events during and after renal transplantation. The best strategy for CV evaluation and coronary risk stratification in renal transplant candidates remains controversial. Moreover, there is no consensus regarding the best strategy for detection of coronary artery disease (CAD). We still do not know if all patients should be evaluated by noninvasive testing or if this approach should be restricted to individuals with clinical evidence of CAD, as in the general population. The objective of this study was to compare CV risk stratification based on noninvasive testing for CAD with two clinical stratification methods as advanced by *The American Society of Transplantation* (AST) and by *The European Renal Association* (ERA), respectively. The AST divides patients in high risk (age \geq 50 years and/or diabetes and/or CV disease) and low risk (all others). The ERA divides : high risk (CV disease), intermediate risk (age \geq 50 years and/or diabetes), and low risk (as above). We studied 386 CKD patients treated by hemodialysis, to CV evaluation before being admitted to the renal transplant waiting list. All patients were stratified for the risk of future major cardiovascular events (MACE) using the clinical algorithms and also by myocardial scintigraphy (SPECT-MIBI) with dipyridamol and followed-up until death, transplant or MACE. Clinical algorithms (RR:1,8 [IC95% 1,3 – 2,6-P<0,0001] and SPECT-MIBI(RR:1,5 [IC95% 1,2-1,9-P=0,002] identified patients at increased risk of events. The combined use of clinical stratification followed by SPECT showed that the only patients that would benefit from SPECT risk stratification were those belonging the AST-high risk (RR1,4 [IC95%1,1-1,8-P=0,002] and ERA-intermediate risk groups (RR:1,7 [IC95% 1,2-2,3-P=0,003]. In all other groups :ERA-high-risk (RR:1,1[IC95% 0,8-1,5-P=0,41] and ERA and AST-low-risk (P=0,50) SPECT did not add to the probability of events defined by clinical stratification alone. We conclude that SPECT should not be applied to all renal transplant candidates but should be restricted to those considered at a category of risk as defined by clinical algorithms. These results delineate a more rational approach to risk stratification in renal transplant candidates with a better utilization of economical resources.

Introdução

1. Introdução

1.1. Doença renal crônica e risco cardiovascular

Não existe nenhuma condição, nem mesmo o diabetes, que se associe com um risco cardiovascular tão elevado quanto aquele conferido pela doença renal crônica (DRC)¹. A DRC aumenta o risco tanto de doença como de eventos cardiovasculares². Indivíduos de qualquer idade em terapia de substituição renal têm a mesma mortalidade cardiovascular anual que os indivíduos septuagenários da população geral, com risco de eventos cardiovasculares 20 a 100 vezes mais elevado³. Cerca de 50% de todas as mortes em renais crônicos estão relacionados a doença cardiovascular (DCV)⁴. A doença arterial coronariana (DAC) é responsável por um número significativo de eventos fatais, com uma frequência média anual de 9%⁵.

Uma das razões para a forte associação entre DRC e DAC se deve aos fatores de risco clássicos ou tradicionais para DCV com potencial aterogênico tais como idade, diabetes, hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia e tabagismo⁶. Estes fatores, bastante freqüentes na população de renais crônicos, contribuem tanto para a progressão da doença renal como para a instalação e aceleração da aterosclerose em qualquer território, inclusive nas artérias coronárias⁷. Além disso, existem condições peculiares ou predominantes na uremia crônica que favorecem a aterogênese e aumentam o risco cardiovascular. Dentre estes, vale destacar o hiperparatireoidismo secundário⁸, anemia⁹, desnutrição¹⁰, aumento da homocisteína¹¹ e do estresse oxidativo,

disfunção endotelial, inflamação crônica¹² e *status* protrombótico¹³. No seu conjunto, todos estes fatores explicam a maior parte do risco cardiovascular associado à uremia.

Outro motivo para a elevada incidência de eventos coronários nos pacientes com DRC está relacionado à baixa utilização das drogas de efeito cardioprotetor comprovado na população geral como aspirina, estatinas, inibidores do sistema renina angiotensina e beta-bloqueadores e que são recomendados para a prevenção de eventos em indivíduos de alto risco. Em estudo recente do nosso Serviço, observamos em um grupo de 271 candidatos a transplante renal, que as porcentagens de pacientes utilizando nenhum, um, dois e três medicamentos referidos acima foram, respectivamente, 33%, 42%, 21%, e 3,7 %. Apenas 4% dos pacientes com doença macrovascular associado à diabetes mellitus utilizavam estatinas¹⁴.

O transplante renal se acompanha da redução da taxa de mortalidade global e cardiovascular, mas esta continua cerca de cinco vezes maior que a observada na população geral¹⁵. Embora os pacientes transplantados apresentem uma redução da mortalidade a longo prazo, em comparação com aqueles indivíduos que permaneceram na lista de espera, a mortalidade durante os primeiros dias de pós-transplante é cerca de 3 vezes mais elevada nos transplantados, sendo que pelo menos metade dos eventos fatais ocorrendo nos primeiros 30 dias são devidos à doença coronária. Este período inicial concentra quase 50% dos eventos cardiovasculares

importantes observados ao longo de toda evolução pós- transplante¹⁶. É provável que as elevadas taxas de complicações cardiovasculares nas fases iniciais do transplante ocorram porque muitos pacientes submetidos a transplante apresentam DAC oculta ou que não recebeu tratamento adequado antes da cirurgia

1.2 Estratificação de risco

Pelas razões acima descritas, está bem estabelecido que os pacientes com DRC candidatos a transplante renal devem ser submetidos rotineiramente a estratificação para detecção do risco de DCV e de eventos adversos, especialmente aqueles relacionados à doença coronária. A determinação da presença e gravidade da doença miocárdica isquêmica antes do transplante permite ao médico estimar com maior precisão o risco cirúrgico e o risco a médio e longo prazo, escolher o melhor tratamento para cada caso, decidir ou não por intervenção e avaliar a necessidade de cercar o paciente de cuidados especiais em UTI no pós-operatório imediato. Em alguns casos desempenha um papel fundamental na contra indicação do transplante. Um algoritmo de estratificação ideal deve responder a todas estas questões e ainda indicar quais os pacientes devem se submeter a estudo invasivo.

Como ocorre na população geral, as estratégias propostas na literatura para a estratificação de risco cardiovascular pré-operatório em

pacientes renais baseiam-se na avaliação clínica e na investigação não-invasiva e invasiva de DAC¹⁷⁻¹⁹. As primeiras tentativas neste sentido, consistiu na utilização de algoritmos desenvolvidos na população geral destinados a avaliar o risco cardiovascular em cirurgia não-cardíaca, tais como o *Cardiac Risk Index* de Goldman et al²⁰ e o *Modified Cardiac Risk Index* de Detsky et al²¹. Estes índices estimam a probabilidade de complicações cardiovasculares durante e após a cirurgia valendo-se, sobretudo dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como diabetes, dislipidemia, hipertensão e tabagismo. Embora de inegável valor na estratificação de risco na população geral estes índices têm se revelado insatisfatórios em renais crônicos por não levarem em conta o fato da uremia por si só já conferir um risco mais elevado que aquele associado à presença dos fatores de risco tradicionais. A partir deste ponto duas abordagens foram desenvolvidas. A primeira consistiu no desenvolvimento de algoritmos de estratificação clínica utilizando critérios mais específicos para a DRC e reservando o uso de testes não invasivos ou invasivos para detecção de DAC para os casos considerados de maior risco. A segunda abordagem propõe o uso de testes não invasivos para todos os candidatos a transplante indistintamente, partindo do princípio que a uremia crônica isoladamente já coloca todos estes pacientes na categoria de alto risco coronariano. De acordo com o levantamento que realizamos não existem, na literatura, estudos comparando estes dois tipos de abordagens nem o desempenho dos algoritmos já em uso corrente. Estas são questões

importantes por implicar na utilização maior ou menor de recursos escassos em uma população que vem aumentando continuamente no mundo todo. No Brasil aproximadamente 64.000 pacientes aguardam algum tipo de transplante sendo que a metade encontra-se na lista de espera de transplante de rim. O custo estimado deste procedimento é de cerca de R\$ 1,6 bilhão para o período de 2004 a 2007²². Sabe-se que os testes diagnósticos coronários, tanto não-invasivos quanto invasivos, envolvem grande consumo de recursos (particularmente os da rede pública) na avaliação de pacientes candidatos a transplante renal. Os benefícios da utilização racional deve se estender ao período pós-transplante na medida em que, ao se minimizar a chance de eventos cardiovasculares, o custo associado à internação prolongada, procedimentos diagnósticos e medicamentos também será reduzido¹⁵.

1.2.1 Algoritmos de estratificação clínica específicos para pacientes candidatos a transplante renal

A American Society of Transplantation (AST) e a European Renal Association (ERA), desenvolveram algoritmos para selecionar os candidatos a transplante renal que necessitam de avaliação cardiovascular aprofundada. Baseiam-se na presença ou não de características clínicas mais fortemente associadas com o prognóstico de pacientes com uremia crônica de acordo com vários estudos observacionais: idade, diabetes e DCV associada²³⁻²⁵. Notem que boa

parte dos fatores de risco tradicionais, utilizados na estratificação de risco cirúrgico na população geral, não está explicitamente mencionada nestes algoritmos.

Os dois algoritmos são semelhantes, diferindo apenas no fato da classificação da ERA incluir um grupo de risco intermediário. Ambas consideram como de baixo risco os pacientes com menos de 50 anos de idade, sem diabetes e sem doença cardiovascular atual ou pregressa como avaliada pela história e exame físico. De acordo com a AST indivíduos que não preenchem todos os critérios de baixo risco são considerados de alto risco. A ERA avalia que os indivíduos diabéticos e/ou com 50 anos ou mais, porém sem DCV associada são de risco intermediário, reservando a classificação de alto risco para os pacientes com doença cardiovascular. É preciso reconhecer que os termos baixo, intermediário e alto devem ser entendidos no contexto da uremia crônica. De fato, pacientes com DRC de baixo risco apresentam uma probabilidade de eventos futuros próxima a de indivíduos da população geral classificados como de médio ou até mesmo de alto risco pela classificação de Framingham²⁶. A tabela 1 mostra os algoritmos da AST e ERA.

Tabela 1. Estratificação de risco cardiovascular pré-transplante renal

Diretriz	Estratificação clínica	Investigação não Invasiva	Investigação invasiva
American Society of Transplantation (AST)	Baixo risco	nenhuma	nenhuma
	Alto risco	sim	sim *
European Renal Association (ERA)	Alto risco	sim	sim*
	Médio risco	sim	sim*
	Baixo risco	nenhuma	nenhuma

*nos casos em que a investigação não invasiva for positiva

Pacientes de baixo risco e aqueles nos quais os testes não-invasivos forem negativos para isquemia seriam liberados para transplante sem outras investigações. A cineangiocoronariografia seria reservada apenas para os pacientes com teste não invasivo positivo ou quando o quadro clínico fosse claramente indicativo de miocardiopatia isquêmica.

Naturalmente, o sucesso dos dois algoritmos repousa no bom desempenho dos testes não invasivos para identificar aqueles pacientes com maior probabilidade de apresentar lesões coronárias importantes. Ocorre que existem dados na literatura²⁷⁻³¹, alguns originários de observações feitas pelo nosso grupo^{32, 33} que sugerem que os testes não invasivos, tais como a cintilografia miocárdica e o ecocardiograma com estresse farmacológico, apresentam um desempenho inferior em renais crônicos quando comparados à população geral, sobretudo no que se refere a sensibilidade dos testes. Esta mesma objeção pode ser levantada quando consideramos a proposta da realização de testes não invasivos indistintamente em todos os pacientes. Em que pese estas

ressalvas, a cintilografia miocárdica se mantém como referência por ser ainda o teste mais utilizado para rastreamento de DAC devido a sua fácil disponibilidade e custo relativamente baixo e pelo fato de outros testes, tais como o eletrocardiograma de esforço³⁴, o ecocardiograma de estresse²⁷ e a ressonância magnética³⁵, terem aplicação limitada na uremia. De todas as maneiras, uma vez definido o risco coronário, é preciso considerar os custos advindos da cinecoronariografia naqueles pacientes com testes não invasivos positivos e naqueles com clínica sugestiva de DAC. Isto implica em verificar qual das abordagens é mais eficiente, tanto do ponto de vista clínico quanto econômico, na identificação de pacientes que precisam ser investigados invasivamente.

Diante do exposto, fica evidente a necessidade de comparação prospectiva do desempenho das diretrizes disponíveis quanto a capacidade de identificar os candidatos a transplante renal com maior risco de eventos cardiovasculares. Ao final do estudo, almeja-se uma definição da melhor estratégia de investigação cardiovascular pré-transplante e, conseqüentemente, utilização mais racional de recursos.

Objetivos

2. Objetivos

2.1 Verificar se a cintilografia de perfusão do miocárdio, aplicada indistintamente numa população de pacientes renais crônicos, na lista de espera para transplante, apresenta vantagens em comparação à estratificação clínica quanto a detecção de indivíduos mais susceptíveis a eventos cardiovasculares futuros e que necessitam de investigação coronária invasiva.

2.2 Investigar o desempenho da cintilografia de perfusão miocárdica em pacientes pré-selecionados pelos algoritmos de estratificação clínica.

2.3 Estabelecer o melhor algoritmo de avaliação cardiovascular em candidatos a transplante renal, tanto sob o ponto de vista de eficácia clínica como econômica.

Métodos

3. Métodos

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo prospectivo, observacional e aberto, para comparação de duas estratégias (clínica versus exame não invasiva) de investigação de probabilidade de eventos cardiovasculares em candidatos a transplante renal.

3.2 Casuística

Foram incluídos 415 pacientes encaminhados de maneira consecutiva ao Ambulatório de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para avaliação pré-transplante renal pela Unidade de Transplante Renal da Divisão de Urologia do HC FMUSP. Em função da originalidade do estudo, não há dados disponíveis que nos auxiliassem no cálculo do tamanho amostral para este projeto. Assim, sabendo-se que atualmente cerca de 2000 pacientes encontram-se em lista de espera para transplante renal no HCFMUSP, optamos pela inclusão em torno de 10 a 20% desta população. Além disso, diante da própria estrutura do projeto, que envolve a realização de testes não invasivos e acompanhamento ambulatorial, definimos uma rotina de inclusão e acompanhamento que fosse exeqüível durante o tempo de realização do estudo afim de não sobrecarregar as unidades executoras envolvidas.

Os pacientes foram admitidos semanalmente no Ambulatório de Hipertensão à taxa antecipada de 40 pacientes/mês, com retornos

ambulatoriais semestrais (ou no impedimento, via contato telefônico) e seguimento mínimo de 1 mês.

3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Inclusão: pacientes com doença renal crônica estágio 5 em tratamento por hemodiálise em lista de espera para o transplante renal, idade acima de 18 anos, ambos sexos e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Exclusão: gestantes, limitações psico-socioeconômicas que compromettesse o seguimento ambulatorial e contra- indicação absoluta para a realização de cintilografia sob estresse farmacológico (angina instável, asma grave em uso de xantinas)

3.3 Avaliação protocolar

Avaliamos os seguintes parâmetros demográficos:

Etnia (raça): os dados referentes à raça dos participantes do estudo foram coletados conforme referidos pelos próprios pacientes. Os indivíduos foram classificados como brancos, afro-brasileiros e orientais.

Características clínicas

Peso corpóreo medido em kilogramas sem sapatos.

Estatura medida com estadiômetro (precisão de 0,5 cm) em centímetros e cálculo do índice de massa corpórea (IMC), definido como a relação do peso corpóreo dividida pela estatura ao quadrado³⁶.

Pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) foram medidas no membro superior do lado contralateral da fístula arteriovenosa com um esfigmomanômetro de mercúrio, após 15 minutos de descanso, na posição sentada, pernas descruzadas e consideradas fases I e V de sons de *Korotkoff* como a PAS e PAD em mmHg respectivamente.

3.4 Definição dos fatores de risco para doença cardiovascular:

-Diabetes mellitus

O diagnóstico de diabetes (tipo 1 e 2) foi feito de acordo com informação obtida do paciente levando-se em conta o uso prévio ou atual de hipoglicemiante oral e/ou insulina ou duas dosagens de glicemia de jejum \geq 126mg/dl³⁷.

-Hipertensão arterial

Histórico clínico prévio e/ou valores de pressão arterial sistólica acima de 140 mmHg e/ou diastólica de 90 mmHg, conforme as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (versão V).

-Tabagismo

Foram considerados fumantes aqueles que fizeram uso regular de tabaco no último mês (fumaram pelo menos 1 cigarro). Considerados como ex-tabagistas aqueles que já fumaram e pararam há mais de um ano.

-Dislipidemia

Níveis séricos de triglicérides maior que 200 mg/dl, e/ou colesterol total maior que 240 mg/dl e/ou LDL-colesterol acima de 130 mg/dl³⁸.

-Obesidade

Pacientes com índice de massa corpórea maior ou igual a 30 kg/m²³⁶.

-Antecedentes familiares de doença aterosclerótica

Considerou-se como positiva a presença de histórico familiar precoce de DAC (parentes em primeiro grau para homens < 55 anos e para mulheres < 65 anos). Foram consideradas DAC familiar precoce em irmãos e pais. Considerados ainda DAC precoce em outros familiares (avós e tios).

3.5 Definição de doença cardiovascular manifesta

-Angina estável

Caracterizada por dor ou desconforto retroesternal desencadeado pelo exercício, stress emocional ou nas sessões de diálise com alívio em repouso, nitrato sublingual ou interrupção da diálise³⁹.

-Angina instável

Início de novos sintomas ou angina previamente diagnosticada que se apresenta mais freqüente, com episódios de duração maior, ou menor limiar de tolerância.

-Infarto do miocárdio

História de infarto do miocárdio como referido pelo paciente. Sintomas isquêmicos (dor típica/desconforto respiratório), presença de ondas Q patológicas no eletrocardiograma, alterações eletrocardiográficas indicativas de isquemia (elevação ou depressão do segmento ST).⁴⁰

-Morte súbita

Morte súbita foi definida como óbito ocorrendo dentro de 60 minutos após o início dos sintomas, sem a possibilidade de determinação da cause direta do evento. Em casos nos quais houve comprovação da causa (evidência clínica de acidente vascular encefálico, elevação de enzimas e/ou alterações eletrocardiográficas características de IAM, por exemplo) a morte foi rotulada como devida ao evento, mesmo quando ocorrendo dentro de 60 minutos após o início dos sintomas.

-Doença vascular periférica

Foi caracterizada quando da presença de claudicação intermitente, antecedentes de síndrome vascular aguda, intervenção vascular, amputação ou ausência de pulsos periféricos ao exame clínico.

-Acidente vascular encefálico ou hemorrágico

Histórico prévio de alterações motoras/sensitivas súbitas de duração maior que 20 minutos com remissão espontânea ou com confirmação radiológica⁴¹.

-Insuficiência cardíaca

Definida como a presença de sinais ou sintomas de congestão mais ou menos evidente clinicamente, mas de magnitude relevante o suficiente para limitar de forma incapacitante a realização de atividade física⁴².

-Revascularização miocárdica prévia

Histórico de revascularização miocárdica eletiva ou não com implante de enxertos coronários venosos ou arteriais.

-Intervenção coronária percutânea

Histórico de revascularização percutânea eletiva ou não com ou sem implante de stents coronarianos.

Após coleta desses dados, os pacientes foram classificados segundo os critérios descritos pela AST e ERA

3.6 Definições: algoritmos clínicos

American Society of Transplantation (AST)

Baixo risco: idade abaixo de 50 anos; não diabéticos; ausência de história ou sintomas de doença cardiovascular manifesta (angina, infarto do miocárdio prévio, acidente vascular encefálico, vasculopatia periférica).

Alto risco: idade igual ou acima de 50 anos; diabetes mellitus; doença cardiovascular manifesta.

European Renal Association (ERA)

Baixo risco: idade abaixo de 50 anos; não diabéticos; ausência de história ou sintomas de doença cardiovascular manifesta.

Médio risco: diabéticos e/ou idade igual/superior a 50 anos sem DCV.

Alto risco: doença cardiovascular manifesta.

3.7 Exames complementares

-Eletrocardiograma convencional: 12 derivações

-Radiografia de tórax: incidência pósterio-anterior

-Ecocardiograma transtorácico bidimensional com Doppler em cores: os pacientes foram submetidos à avaliação ecocardiográfica bidimensional, com aferição de medidas ventriculares (diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, parede posterior e septo do VE, índice de massa VE, fração de ejeção e fração de encurtamento), realizada segundo as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

-Cintilografia de perfusão miocárdica: foram realizados com 2-metoxil-isobutil-isonitrila-99 m TC(sestamibi-99mTv, Cardiolite™, Bristol-Myers Squibb Medical Imaging) utilizando-se protocolo de um dia (repouso-estresse)

A dose administrada ao repouso foi de 370 MBq e a dose do estresse de 1110 MBq; e as imagens foram adquiridas 30 a 90 minutos após

a administração intravenosa do radiofármaco. Foram adquiridas 64 imagens das projeções do tórax ao longo de um arco de 180°, desde a projeção oblíqua anterior direita de 45° até a projeção oblíqua posterior esquerda de 45°. Na etapa de repouso o tempo de aquisição foi de 25 segundos por projeção e na etapa do estresse 30 segundos por projeção, sendo que na etapa de estresse a aquisição foi feita de modo sincronizado com o ECG (Gated-SPECT) com oito intervalos por ciclo cardíaco e janela de aceitação para variação de até 20% do intervalo R-R do ECG. A modalidade de estresse utilizada seguiu a indicação de estresse com dipiridamol infundido na dosagem de 0,56 mg/kg em 4 minutos e no estresse com adenosina a 140 µg/kg/min em 6 minutos. Os resultados obtidos foram anotados quanto à perfusão miocárdica se normal, ou alterada se apresentasse hipocaptação transitória (reversível) e/ou persistente (fixa). Na análise dos dados consideramos os pacientes com alterações transitórias ou isquêmicas como um único grupo. Tivemos dois motivos para proceder desta maneira: o primeiro é que as duas alterações interferem com o prognóstico de maneira semelhante⁴³; o segundo deve-se a possibilidade de perda de poder estatístico da amostra.

3.8 Coleta de dados

Todos os dados obtidos foram incluídos, em tempo real, em um banco de dados desenvolvido especialmente para este projeto. Além de todas as informações já mencionadas, o banco de dados incluiu características demográficas, medicamentos em uso com respectivas dosagens e evoluções clínicas. Foram observadas todas as salvaguardas

estipuladas pela Declaração de Helsinque referentes a estudos envolvendo seres humanos. Este projeto de pesquisa foi aprovado pelas Comissões Científica e de Ética do Incor-HCFMUSP.

4. Desfechos

Eventos cardiovasculares significativos foram definidos como a ocorrência, durante o seguimento, de angina instável, infarto agudo do miocárdio com ou sem elevação do segmento ST, edema agudo de pulmão, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, arritmias cardíacas potencialmente letais (taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular), acidente vascular encefálico (isquêmico ou hemorrágico), amputação de membros ou intervenção vascular não programada, morte súbita, necessidade de revascularização do miocárdio (cirúrgica ou percutânea) imediata e não programada.

Os pacientes foram acompanhados até a ocorrência dos desfechos não-fatais ou fatais, até o transplante ou último contato.

5. Análise estatística

Os resultados obtidos são expressos como média \pm desvio-padrão (variáveis contínuas) ou como percentuais (variáveis categóricas).

As diferenças entre os grupos foram determinados pelo teste t de Student não pareado/ Wilcoxon ou ANOVA (variáveis contínuas) ou teste de Fisher para variáveis categóricas, como indicado.

Foram construídas curvas de sobrevida livre de eventos pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo Log-rank. Os modelos de Cox uni e multivariados foram usados para determinar as variáveis significativamente associadas aos desfechos. As variáveis de interesse foram: idade, sexo, raça, índice de massa corpórea, tempo em diálise, diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia, angina, infarto do miocárdio, vasculopatia periférica, acidente vascular encefálico, SPECT-MIBI alterado e baixo risco.

Em todas as análises, foi considerada a significância estatística para valores de $p < 0,05$. Todos os testes foram bicaudais. Os dados foram analisados pelo programa de estatística disponível comercialmente (JMP for Windows, version 6.0.0, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

Resultados

6. Resultados

6.1 Características demográficas e clínicas da população estudada

Durante o período de janeiro de 2004 a maio de 2008, 415 pacientes foram selecionados para o estudo e 29 (7%) excluídos devido a dados incompletos. Desta forma, 386 pacientes completaram todas as etapas do estudo e constituem a casuística deste trabalho. O tempo médio de seguimento foi 17 meses, mediana 14 meses e intervalo de 1 a 49 meses. A tabela 2 mostra as principais características dos pacientes por ocasião da admissão ao estudo.

Tabela 2. Características demográficas dos pacientes na admissão ao estudo.

VARIÁVEIS	
Total de pacientes	386
Idade, anos	52,7±11
sexo masculino, n (%)	213 (55)
Branco, n (%)	263 (68)
Afro-brasileiros, n (%)	110 (29)
Orientais, n (%)	13 (3)
Tempo em diálise, meses, mediana (intervalo)	19 (2 a 440)
CAUSA PRESUMÍVEL DA DOENÇA RENAL	
Doença renal hipertensiva, n (%)	193 (50)
Diabetes mellitus (tipos 1 ou 2), n (%)	120 (32)
Rins policísticos, n (%)	25 (6)
Nefropatia intersticial, n (%)	22 (5)
Glomerulopatias primárias, n (%)	21 (5)
Não determinadas e outras, n (%)	5 (1)

Os pacientes eram de meia idade, com predomínio do sexo masculino e da raça branca. As doenças causadoras da insuficiência renal crônica mais comumente diagnosticadas foram a doença renal hipertensiva e nefropatia diabética. As glomerulopatias e nefropatias intersticiais foram pouco prevalentes (5%).

A Tabela 3 mostra a prevalência dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais e das doenças cardiovasculares associadas (atuais ou prévias) na inclusão ao estudo.

Tabela 3. Prevalência de fatores de risco e de doença cardiovascular na inclusão ao estudo.

FATORES DE RISCO E DOENÇA CARDIOVACULAR MANIFESTA	
Total de pacientes	386
Diabetes mellitus (tipos 1 ou 2), n (%)	120 (32)
Hipertensão arterial, n (%)	357 (92)
Tabagismo, n (%)	63 (16)
Dislipidemia, n (%)	102 (26)
Obesidade, n (%)	46 (12)
História familiar de doença coronária precoce, n (%)	84 (21)
Angina, n (%)	33 (8)
Infarto do miocárdio, n (%)	21 (5)
Revascularização do miocárdio, n (%)	4 (1)
Arteriopatia periférica, n (%)	37 (9)
Acidente vascular encefálico, n (%)	36 (9)
Insuficiência cardíaca, n (%)	21 (5)
Doença cardiovascular (qualquer causa), n (%)	115 (30)

Observamos que o fator de risco predominante foi hipertensão, observada em 92% dos casos. Seguiram-se diabetes, dislipidemia e história familiar de DAC precoce, todos com prevalência menor que 35%.

A Tabela 4 resume o perfil laboratorial da população em estudo.

Tabela 4. Resultado das variáveis laboratoriais na admissão ao estudo.

VARIÁVEIS LABORATORIAIS NA ADMISSÃO DO ESTUDO	
Colesterol total (mg /100 ml)	181 ± 3,1
Triglicerídeos (mg/100 ml)	178 ± 121
LDL colesterol (mg /100 ml)	96 ± 35
HDL colesterol (mg/100 ml)	42 ± 15
Glicemia de jejum (mg/100 ml)	117 ± 79
Proteína C reativa (mg/l)	4,9 ± 2,5
Creatinina (mg/100 ml)	8,6 ± 3,1
Hematócrito (%)	37 ± 5

Os níveis médios dos lípides séricos apresentaram resultados semelhantes aos observados na população geral, embora 26% dos pacientes tivessem algum tipo de dislipidemia. A proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade estava elevada em relação aos níveis considerados normais para esta faixa etária quanto ao risco cardiovascular porém sem diferir dos valores descritos em pacientes urêmicos. Os valores de creatinina e hematócrito foram os esperados para indivíduos em hemodiálise.

A Tabela 5 contém os assim chamados medicamentos cardioprotetores, recomendados para serem administrados na prevenção primária de eventos, que estavam sendo usados, pelos pacientes, quando da inclusão no estudo.

Tabela 5. Medicação utilizada na prevenção primária de eventos na inclusão ao estudo.

MEDICAMENTO	
Inibidores do sistema renina/ angiotensina, n (%)	124 (33)
Beta bloqueadores, n (%)	146 (38)
Ácido acetilsalicílico, n (%)	139 (37)
Estatinas, n (%)	59 (16)
Nenhuma medicação cardioprotetora, n (%)	101 (25)

Verifica-se que apesar desta população ser considerada de alto risco cardiovascular, uma proporção significativa de indivíduos não estava recebendo prevenção farmacológica adequada para prevenção de eventos e 25% não utilizavam nenhum medicamento cardioprotetor.

A Tabela 6 descreve os indivíduos com histórico prévio de eventos cardiovasculares e diabetes que utilizavam estatinas como prevenção secundária.

Tabela 6. Utilização de estatinas em pacientes com indicação de prevenção secundária de eventos.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA- ESTATINAS	
Infarto do miocárdio, n (%)	10 (45)
Angina, n (%)	10 (31)
Acidente vascular encefálico, n (%)	2 (5)
Arteriopatia periférica, n (%)	16 (43)
Diabéticos, n (%)	21 (18)

Verifica-se que mesmo nos indivíduos de maior risco clínico, como naqueles com histórico de infarto do miocárdio, a utilização de estatinas foi menor que 50%. Entre os pacientes diabéticos, apenas 18% recebiam estatinas. Seguindo-se à inclusão, a medicação foi ajustada de

acordo com as características dos pacientes obedecendo as diretivas vigentes.

6.2 Eventos

Oitenta pacientes (20,7%) tiveram eventos cardiovasculares e destes 25 (31%) foram fatais. A figura 1 mostra a letalidade associada a eventos cardiovasculares.

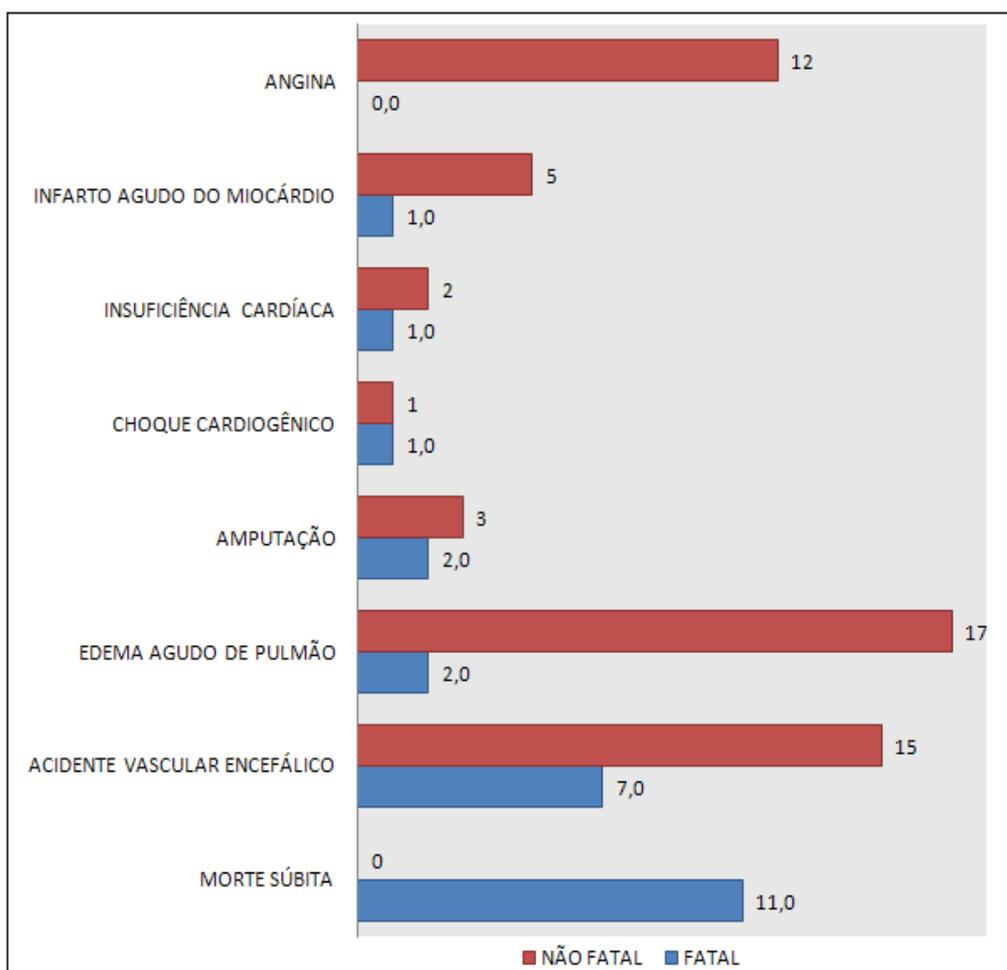


Figura 1. Letalidade associada a eventos cardiovasculares

Morte súbita ocorreu em 11 pacientes (14% de todos os eventos e 44% dos eventos fatais). O acidente vascular encefálico teve elevada prevalência (22 pacientes) com mortalidade de 32% (7 pacientes). O edema agudo de pulmão foi o evento com maior incidência mas a letalidade foi baixa. Um de 5 pacientes com IAM faleceu. Causas cardíacas (morte súbita, edema agudo de pulmão, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio) foram responsáveis por 64% dos óbitos (16/25). Dos 16 óbitos de causa cardíaca, 12 (11 mortes súbitas e 1 IAM), podem ser atribuídos à doença coronária.

A distribuição dos eventos cardiovasculares conforme tipo de estratificação foi demonstrada na figura 2.

SPECT-MIBI		AST		ERA		
Normal (303)	Alterada (83)	Alto risco (284)	Baixo risco (102)	Alto risco (114)	Médio risco (170)	Baixo risco (102)
eventos	eventos	eventos	eventos	eventos	eventos	eventos
52 (15,8%)	28 (33,7%)	74 (24,5%)	6 (5,8%)	41 (37,7%)	31 (18,3%)	8 (5,8%)
P<0,0006		P<0,0001		P=0,001		P=0,005
				P<0,0001		

Figura 2. Distribuição dos eventos cardiovasculares: SPECT indistintamente, AST e ERA

Dos 83 pacientes com alterações perfusionais no SPECT-MIBI (transitórios e/ou persistentes), 28 (33,7%) tiveram eventos cardiovasculares contra 52 (15,8%) dos 303 com SPECT-MIBI normal. Dos 284 pacientes estratificados pela AST como de alto risco, 74 (24,5%), tiveram eventos contra 6 (5,8%) dos 102 de baixo risco. Na

classificação da ERA tiveram eventos no alto, intermediário e baixo risco, 41 (37,7%), 31 (18,3%), 8 (5,8%), respectivamente. Todas as diferenças foram significativas indicando que as abordagens foram eficazes na identificação dos pacientes em risco. Apesar disto, é importante notar que os pacientes com SPECT-MIBI normal apresentaram uma incidência de eventos três vezes mais elevada que os indivíduos de baixo risco. Este resultado aponta para uma menor sensibilidade da cintilografia em comparação com a classificação clínica na identificação de pacientes em risco de eventos.

6.3 Características dos pacientes de acordo com a cintilografia de perfusão miocárdica

As alterações da perfusão miocárdica foram observadas em 83 (22%) pacientes. Em 47 (57%) a hipocaptação foi transitória, em 36 (43%) persistente. Em dezoito pacientes (15%) as alterações foram combinadas (transitória e persistente).

A Tabela 7 mostra as características demográficas dos pacientes segundo os resultados da cintilografia miocárdica.

Tabela 7. Características demográficas conforme resultados da cintilografia miocárdica (SPECT-MIBI)

VARIÁVEIS	SPECT MIBI		
	Normal	Alterado	P
Total dos pacientes, n (%)	303 (78)	83 (22)	
Idade, anos	51,5± 11,1	57,3±9,3	<0,001
Sexo masculino, n (%)	156 (53)	54 (65)	0,06
Branco, n (%)	198 (67)	57 (70)	0,8
Afro-brasileiros, n (%)	86 (28)	24 (29)	0,6
Orientais, n (%)	12 (3,0)	1 (1,2)	0,4
Índice de massa corpórea, kg/m ²	24,7 ± 4,4	25,8 ± 4,9	0,13
Pressão arterial sistólica, mmHg	154 ± 28	150 ± 29	0,6
Pressão arterial diastólica, mmHg	88 ± 13	85 ± 12	0,01
Tempo diálise, meses, mediana	21	18	0,3

Observamos diferença significativa entre os grupos referente à idade, maior nos indivíduos com alterações perfusionais. Além disso, os pacientes com menores valores de pressão arterial diastólica tiveram mais alterações perfusionais no SPECT. Houve uma tendência de o sexo masculino predominar nos indivíduos com cintilografia alterada, sem atingir significância estatística.

Os fatores de risco, co-morbidades cardiovasculares e variáveis ecocardiográficas associados aos resultados da cintilografia miocárdica estão descritas na Tabela 8.

Tabela 8. Fatores de risco, co-morbidades cardiovasculares e variáveis ecocardiográficas, conforme resultados do SPECT-MIBI.

VARIÁVEIS	SPECT MIBI		
	Normal	Alterado	P
Total de pacientes, n (%)	303 (78)	83 (22)	
Diabete mellitus, n (%)	79 (26)	39 (47)	0,007
Hipertensão arterial, n (%)	217 (74)	58 (71)	0,8
Tabagismo, n (%)	48 (16)	14 (17)	0,8
Dislipidemia, n (%)	72 (25)	27 (33)	0,1
Obesidade, n (%)	31 (67)	15 (33)	0,05
História familiar de coronariopatia precoce, n (%)	68 (22)	16 (19)	0,65
Angina, n (%)	18 (6)	14 (17)	0,003
Infarto do miocárdio, n (%)	7 (2,3)	14 (17)	<0,001
Revascularização miocárdica, n (%)	6 (1,9)	2 (2,4)	0,76
Arteriopatia periférica, n (%)	26 (8)	10 (12)	0,4
Acidente vascular encefálico, n (%)	23 (7)	12 (14)	0,08
Insuficiência cardíaca, n (%)	12 (4)	8 (9)	0,05
VARIÁVEIS ECOCARDIOGRÁFICAS			
Fração de ejeção (%)	62,8± 10,3	57± 14,1	0,007
Diâmetro diastólico do VE (mm)	48,6± 9,2	52,6±9	0,002

Os pacientes com alterações perfusionais eram predominantemente diabéticos (P=0,007), com histórico de infarto do miocárdio (P<0,001) e angina (P=0,003), fração de ejeção mais baixa (P=0,002) e diâmetro diastólico do VE maior (P<0,0001). As prevalências do acidente vascular encefálico e da insuficiência cardíaca estiveram próximos de atingir significância estatística. Por outro lado, os fatores de risco clássicos (hipertensão, dislipidemia, tabagismo, história familiar) tiveram prevalência semelhante em pacientes com e sem alterações no SPECT-MIBI.

6.4 Características dos pacientes de acordo com a classificação de risco da *American Society of Transplantation*

A Tabela 9 mostra a distribuição de risco clínico de acordo com a classificação da AST.

Tabela 9. Características demográficas conforme a classificação de risco da *American Society of Transplantation*

Classificação de risco	AST		
	Alto risco	Baixo risco	P
VARIÁVEIS			
Total de pacientes, n (%)	284 (73)	102 (26)	
Idade, anos	56,8 ± 9,3	41,2 ± 6,2	
Sexo masculino, n (%)	161 (58)	49 (49)	0,08
Branco, n (%)	194 (70)	64 (64)	0,5
Afro-brasileiros, n (%)	75 (26)	35 (34)	0,1
Orientais, n (%)	13,4	-	
Índice de massa corpórea, kg/m²	25,3 ± 4,5	23,6 ± 4,8	0,0005
Pressão arterial sistólica, mmHg	152 ± 28	153 ± 28	0,6
Pressão arterial diastólica, mmHg	89 ± 12	90 ± 16	0,04
Tempo diálise, meses, mediana	19	18	0,2

Nos pacientes classificados como alto risco predominaram aqueles com maior índice de massa corpórea (P=0,0005). A pressão arterial diastólica foi ligeiramente menor nos indivíduos de alto risco (P=0,04). Devido ao fato das classificações clínicas se basearem na idade e na presença de comorbidade, estas características não foram comparadas entre os diferentes grupos de risco clínico.

6.5 Características demográficas dos pacientes de acordo com a classificação de risco da *European Renal Association*

A tabela 10 mostra a distribuição de risco clínico de acordo com o algoritmo da ERA.

Tabela 10. Características demográficas conforme a classificação da *European Renal Association*

Classificação de risco	ERA			P
	Alto risco	Médio risco	Baixo risco	
VARIÁVEIS				
Total de pacientes, n (%)	114 (30)	170 (43)	102 (27)	
Idade, anos	56,6 ± 9,1	56,8 ± 9,4	41,2 ± 6,2	
Sexo masculino, n (%)	67 (59)	94 (57)	49 (49)	0,2
Branco, n (%)	75 (63)	119 (72)	64 (64)	0,4
Afro-brasileiros, n (%)	35 (30)	40 (23)	35 (34)	0,13
Orientais, n (%)	5 (4)	8 (4)	-	0,3
Índice de massa corpórea, kg/m²	25,1 ± 4,4‡	25,4 ± 4,6¥	23,6 ± 4,8	0,02
Pressão arterial sistólica, mmHg	152 ± 28	152 ± 28	153 ± 28	0,6
Pressão arterial diastólica, mmHg	89 ± 13	86 ± 11‡	90 ± 16	0,01
Tempo diálise, meses, mediana	25	22	18	0,2

¥ Médio risco x baixo risco: P=0,01

‡ Médio risco x baixo risco: P=0,04

Os pacientes com baixo risco tiveram a média da pressão arterial diastólica maior (P=0,01) e índice de massa corpórea mais baixa (P=0,02) comparado aos pacientes de risco intermediário.

A Figura 2 mostra os resultados do SPECT-MIBI nos pacientes previamente estratificados de acordo com o risco clínico de eventos. Neste caso, combinamos os resultados da aplicação dos algoritmos clínicos com as informações originárias da cintilografia miocárdica.

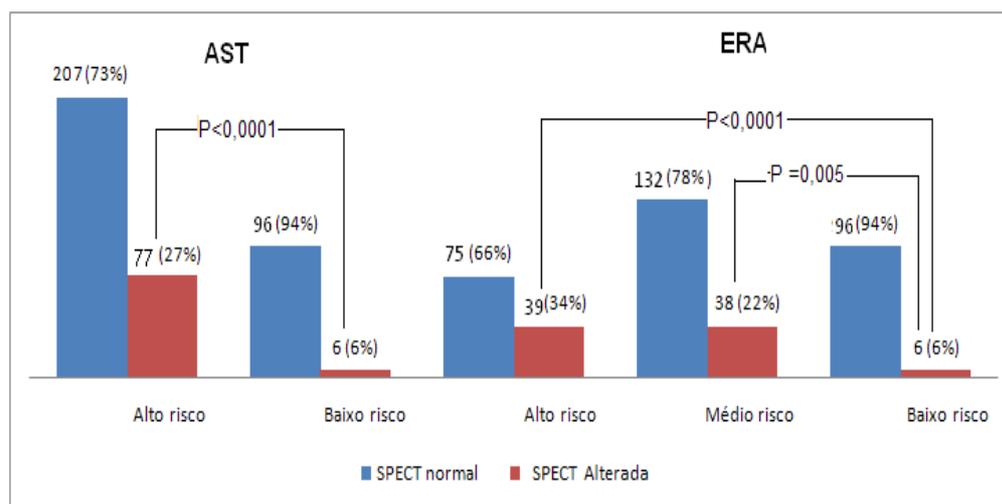


Figura 3. Resultados do SPECT-MIBI conforme estratificação clínica

Observamos uma boa correlação entre a estratificação clínica e os resultados da cintilografia. Pacientes de risco clínico mais elevado, tanto pela AST como pela ERA, apresentaram maior prevalência de SPECT-MIBI com alterações perfusionais em comparação com os pacientes de risco baixo.

A Tabela 11 mostra as associações entre eventos cardiovasculares e variáveis demográficas e clínicas

Tabela 11. Análise multivariada de preditores independentes de eventos

VARIÁVEIS	RR	IC 95%	P
Idade	1,02	0,99-1,06	0,268
Sexo feminino	1,29	0,93-1,80	0,123
Raça branca	1,25	0,91-1,80	0,173
Índice de massa corpórea	0,93	0,87-0,99	0,028
Tempo em diálise	1,0	0,99-1,01	0,469
Diabetes mellitus	1,42	1,02-1,98	0,038
Hipertensão arterial	1,19	0,81-1,84	0,394
Tabagismo	1,4	0,97-1,99	0,07
Dislipidemia	1,17	0,85-1,61	0,33
Angina	1,87	1,23-2,79	0,004
Infarto do miocárdio	0,74	0,40-1,22	0,248
Vasculopatia periférica	1,49	1,07-2,02	0,01
Acidente vascular encefálico	1,67	1,14-2,35	0,01
SPECT-MIBI Alterado	1,52	1,10-2,08	0,012

A análise multivariada pelo modelo de Cox indica que os preditores independentes para eventos cardiovasculares foram diabetes mellitus ($P=0,03$), acidente vascular encefálico ($P=0,010$), angina ($p=0,004$), vasculopatia periférica ($P=0,01$) e cintilografia com alterações perfusionais ($P=0,01$). O índice de massa corpóreo mais elevado conferiu um perfil protetor ($RR=0,93$). É importante ressaltar que a cintilografia, apesar de sua sensibilidade reduzida, foi um dos preditores independentes de eventos, fato possivelmente relacionado com a sua boa especificidade. Em outras palavras, uma cintilografia negativa não significa baixa probabilidade de eventos, mas um resultado alterado confere um risco elevado de evento cardiovascular. Por outro lado, os fatores de risco clássicos (exceto diabetes) não foram preditores de complicações nesta população de renais crônicos. Risco clínico não foi

incluído no modelo porque os fatores utilizados na definição de risco clínico, como diabetes e comorbidade, já estavam incluídos no modelo.

A Figura 4 mostra, de uma outra maneira, as relações entre as variáveis independentes e o risco de eventos.

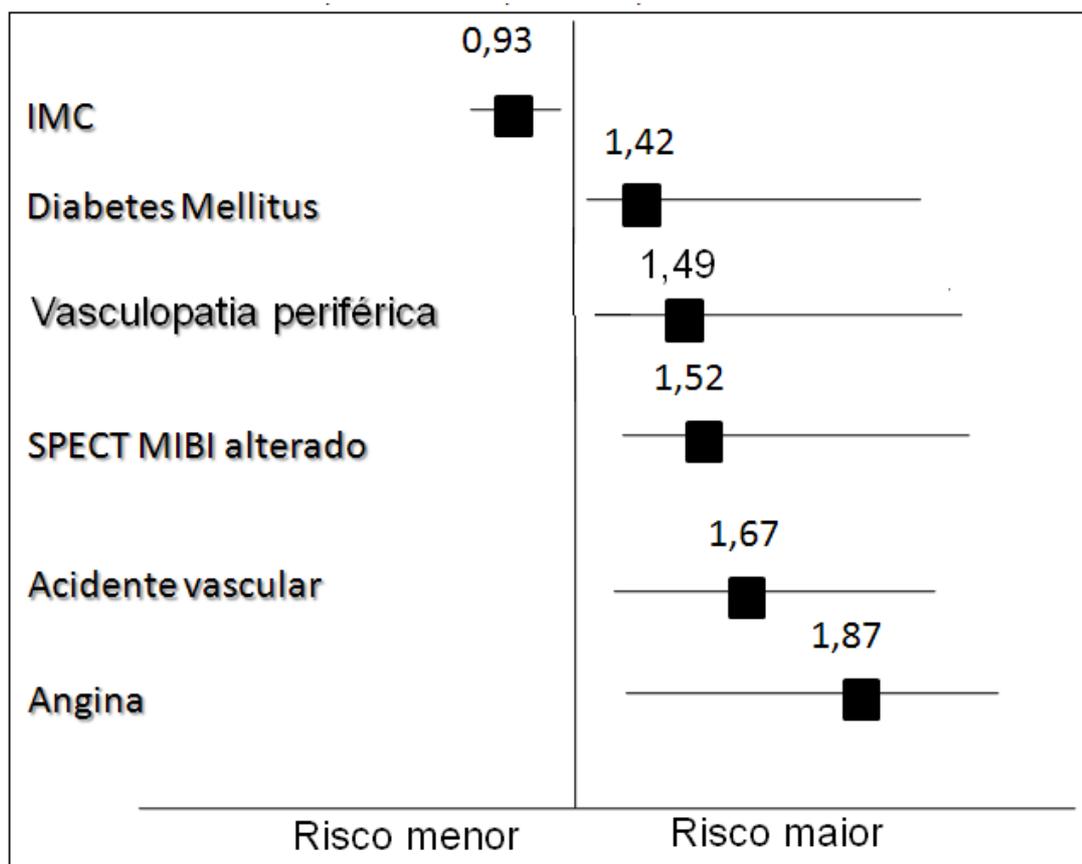


Figura 4. Variáveis preditoras independentes para eventos cardiovasculares

6.6 Análise de sobrevida

6.6.1 Valor da estratificação de risco pela cintilografia realizada indistintamente em todos os pacientes como preditor de eventos cardiovasculares.

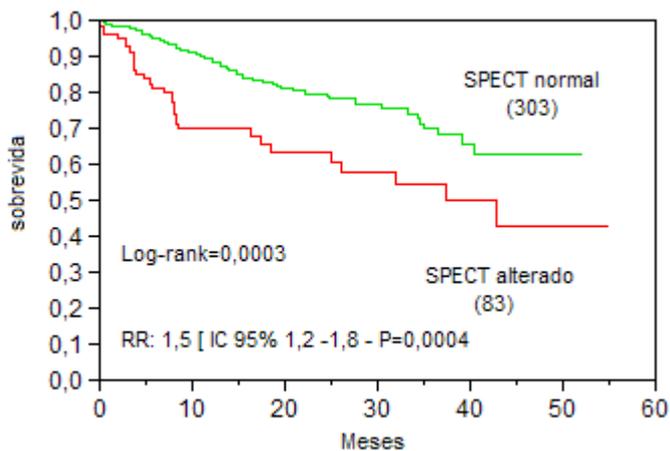


Figura 5. Probabilidade de sobrevida livre de eventos SPECT-MIBI

Na análise das curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier as alterações perfusionais (fixas ou transitórias) se associaram com maior incidência de eventos cardiovasculares (Log-rank=0,0003) com razão de risco = 1,5.

6.6.2 Valor da estratificação de risco pela classificação clínica da *American Society of Transplantation* como preditor de eventos cardiovasculares

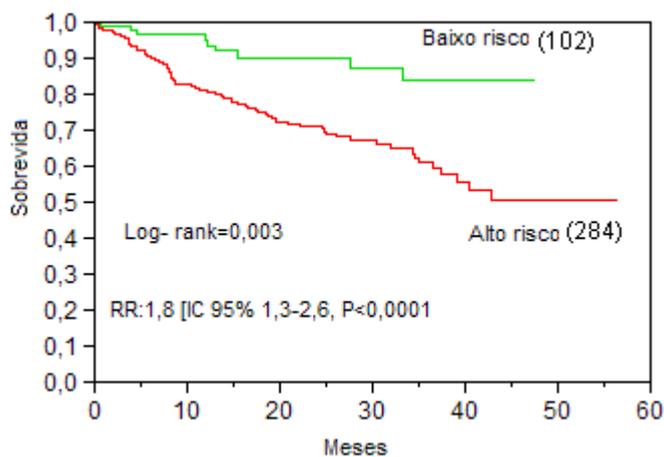


Figura 6. Probabilidade de eventos cardiovasculares estratificados AST

Os pacientes de alto risco estratificados pela AST tiveram maior incidência de eventos cardiovasculares quando comparados aos de baixo risco (Log-rank=0,003) com razão de risco = 1,8.

6.6.3 Uso combinado da estratificação de risco clínico (AST) com os resultados da cintilografia miocárdica.

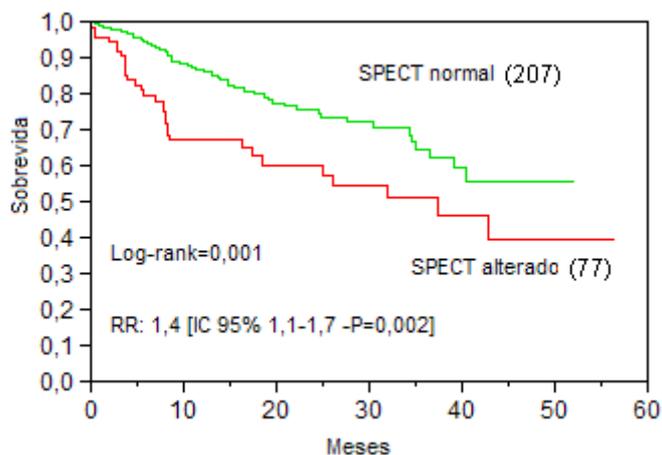


Figura 7. Pacientes de alto risco (AST) estratificados pelo SPECT.

Quando os resultados do SPECT foram incluídos na análise, os pacientes de alto risco pela AST com SPECT alterado tiveram incidência de eventos 40% mais elevada (Log-rank=0,001, RR = 1,4).

6.6.4 Valor da estratificação de risco pela classificação clínica da European Renal Association como preditor de eventos cardiovasculares.

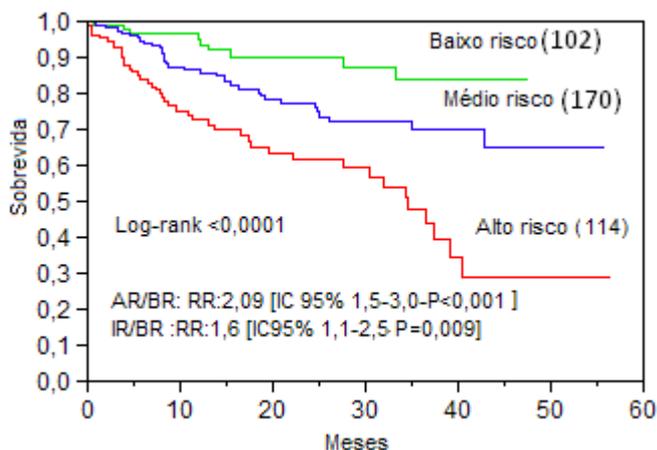


Figura 8. Probabilidade de eventos cardiovasculares estratificados pela ERA

De acordo com a classificação da ERA, os pacientes de alto risco apresentaram maior incidência de eventos comparada com os de baixo, com razão de risco de eventos duas vezes mais elevada (Log-rank <0,001, RR = 2,09). Pacientes de risco intermediário também tiveram uma incidência de eventos maior que os indivíduos de baixo risco (P = 0,009), RR = 1,6.

6.6.5 Estratificação de risco usando os resultados da cintilografia miocárdica nos pacientes de alto risco pela classificação da ERA.

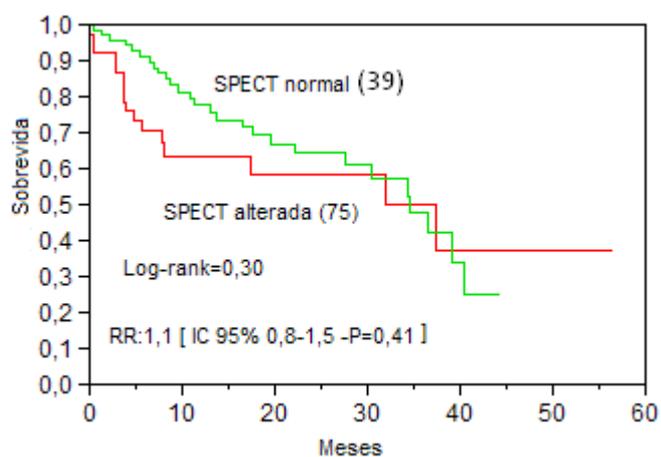


Figura 9. Pacientes de alto risco (ERA) estratificados pelo SPECT

Pacientes de alto risco pela ERA com ESPECT-MIBI alterado apresentaram incidência de eventos semelhante aos pacientes com cintilografia normal (Log-rank=0,30) diferindo, portanto do grupo correspondente da AST.

6.6.6 Estratificação de risco usando os resultados da cintilografia miocárdica nos pacientes de risco intermediário pela classificação da ERA.

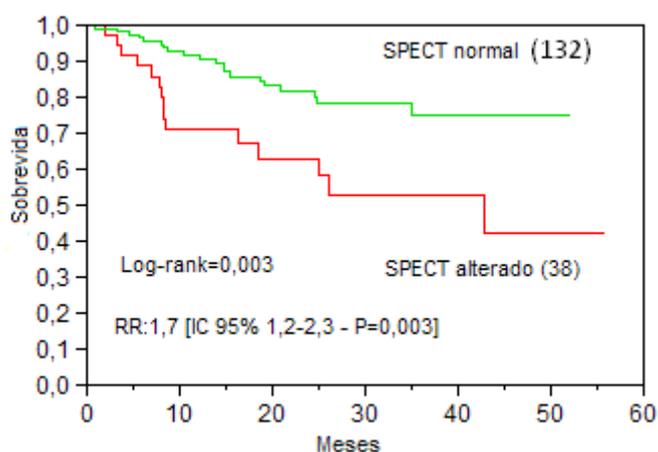


Figura 10. Pacientes de risco intermediário (ERA) estratificados pelo SPECT.

A incidência de eventos nos pacientes de risco intermediário (ERA) com cintilografia alterada foi significativamente maior que nos pacientes com cintilografia normal (Log-rank=0,003, RR= 1,7)

6.6.7 Estratificação de risco usando os resultados da cintilografia miocárdica nos pacientes de baixo risco (classificações da AST e ERA).

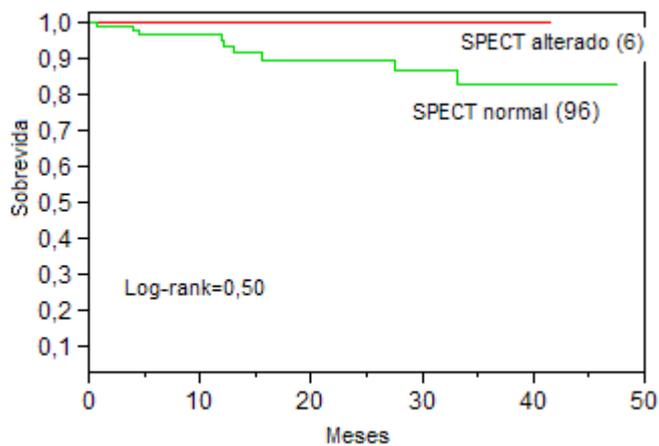


Figura 11. Pacientes baixo risco (AST/ERA) estratificados pelo SPECT

A sobrevivência livre de eventos dos pacientes de baixo risco (tanto pela AST como pela ERA) não foi influenciada pelos resultados da cintilografia miocárdica.

6.7 Comparação da eficiência dos métodos de estratificação

Tabela 12. Sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e negativo conforme os métodos de estratificação

Método de avaliação	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo
SPECT alterado	37 %	82 %	36 %	82 %
ERA alto risco	50 %	76 %	27 %	84 %
AST alto risco	89 %	31 %	37 %	91 %

Prevalência de eventos: 21%

A estratificação pelo SPECT-MIBI, utilizada em todos os pacientes, caracterizou-se por baixa sensibilidade (37%) e por especificidade adequada (82%). Contrastando com este achado, a estratificação clínica pela AST apresentou um padrão inverso: alta sensibilidade (89%) e especificidade reduzida (31%). A estratificação pela ERA originou um padrão intermediário devido a fusão dos pacientes de médio e baixo risco em um mesmo grupo. Fica evidente que a utilização seqüencial da estratificação clínica seguida da cintilografia em casos selecionados é preferível, combinando as características mais favoráveis das duas abordagens. O uso inicial da estratificação clínica permite a identificação de virtualmente todos os pacientes em maior risco de eventos, porém muitos indivíduos de baixa probabilidade de complicações (falso-positivos) também serão incluídos, em virtude da melhor sensibilidade do teste. A boa especificidade da cintilografia

permite eliminar os pacientes falso-positivos dentre os paciente de maior risco selecionados pela clínica. Desta forma, concluímos que a utilização seqüencial da avaliação clínica seguida da aplicação dos resultados da cintilografia, é a melhor abordagem para definição de risco e para indicação de testes invasivos, comparado ao o uso indiscriminado da cintilografia para todos os pacientes. Estas conclusões respondem aos dois primeiros objetivos do trabalho. A Figura 12 resume o desempenho clínico das propostas de estratificação.

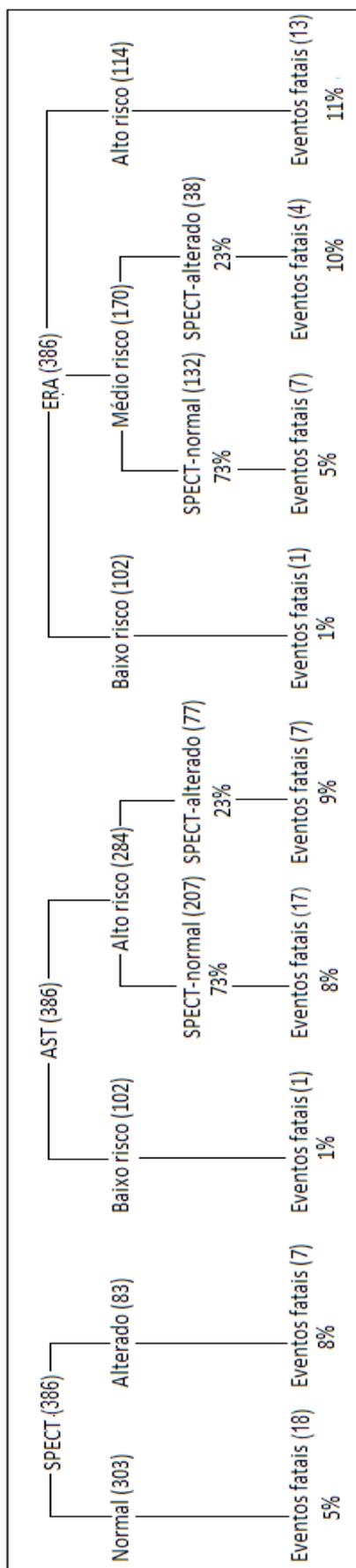


Figura 12. Comparação do desempenho clínico das diferentes abordagens de estratificação de risco

6.8 Análise custo-efetividade

De acordo com os resultados obtidos pelas estratificações, através dos algoritmos clínicos e o SPECT-MIBI, procuramos identificar qual das diferentes estratégias nos levaria a uma melhor custo-efetividade na identificação dos pacientes de maior risco para eventos cardiovasculares fatais.

Para isto, foi necessário realizar um levantamento dos custos dos diferentes procedimentos utilizados. Os preços cobrados para cada procedimento diagnóstico, utilizados na nossa casuística, foram verificados através do DATASUS (datasus.gov.br) e estão na tabela 13.

Tabela 13. Preços dos procedimentos de acordo com o DATASUS

Procedimentos	Preços	cod SUS
Consulta médica	R\$ 10,00	03.01.01.007-2
Colesterol total	R\$ 1,85	02.02.01.029-5
HDL colesterol	R\$ 3,51	02.02.01.027-9
LDL colesterol	R\$ 3,51	02.02.01.028-7
Triglicérides	R\$ 3,51	02.02.01.067-8
Glicemia de jejum	R\$ 6,55	02.02.01.075-9
Eritrograma	R\$ 2,73	02.02.02.036-3
Eletrocardiograma repouso	R\$ 5,15	02.04.03.006-6
Raio X tórax PA	R\$ 9,05	02.04.03.006-4
Ecocardiograma com doppler	R\$ 39,94	02.05.01.003-9
SPECT-MIBI	R\$ 362,89	05.08.01.002-5

No cálculo do custo de cada uma das abordagens somamos os gastos da consulta médica com os exames laboratoriais (incluindo ecocardiogramas e eletrocardiogramas) com os da cintilografia. Os

gastos com a consulta e exames de laboratório foram os mesmos para as duas abordagens: cintilografia para todos os pacientes ou abordagem sequencial. No caso da cintilografia, a proporção de pacientes submetidos ao exame foram 100% (SPECT-MIBI para todos) e 73% (AST e ERA).

A Figura 13 compara os gastos com as duas abordagens e permite avaliar a relação entre custo e efetividade.

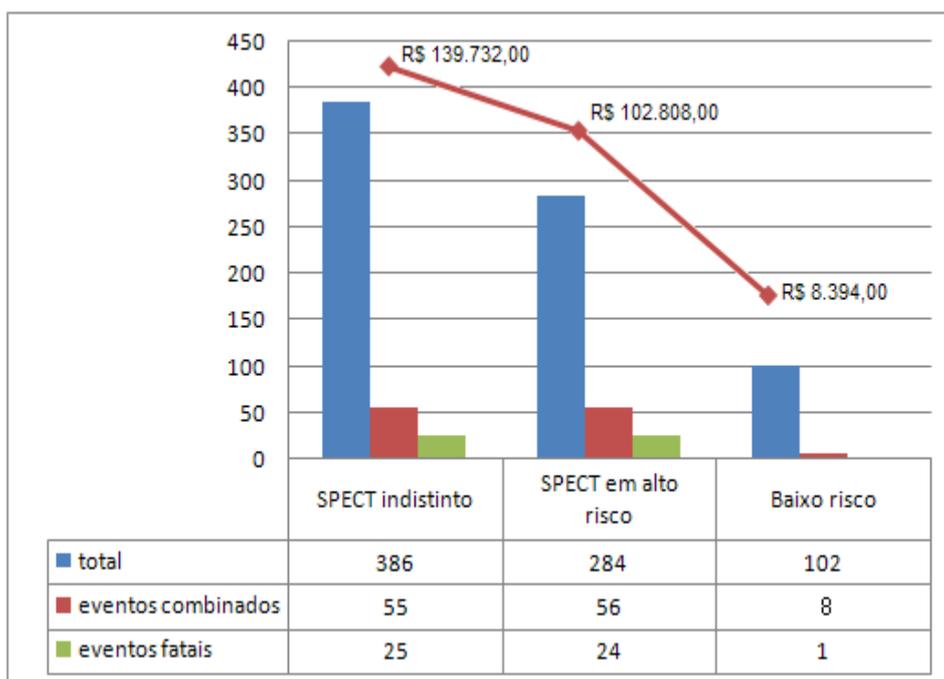


Figura 13. Custos e eventos combinados e fatais em candidatos a transplante renal de acordo com o algoritmo de estratificação de risco.

Observamos que a utilização universal da cintilografia se associa com um custo mais elevado comparado à estratificação sequencial. Isto ocorre sem prejuízo da eficácia clínica, uma vez que os pacientes excluídos da avaliação pela cintilografia apresentaram uma taxa

de eventos fatais e não fatais menores que os observados nos indivíduos com cintilografia negativa. Portanto, concluímos que a abordagem sequencial é também vantajosa sob o ponto de vista econômico.

Discussão

7. Discussão

Pacientes com doença renal crônica, particularmente aqueles que se encontram em tratamento por diálise, apresentam taxas muito elevadas de eventos cardiovasculares^{5, 44}. Por este motivo, a avaliação de risco cardiovascular, sobretudo a determinação de risco coronário, é parte integrante da avaliação destes pacientes. No caso de indivíduos aguardando transplante renal, esta conduta é considerada obrigatória. O que se discute é como esta avaliação deve ser realizada. Enquanto alguns algoritmos advogam estratificação de risco clínico inicial, outros são favoráveis a realização de testes não invasivos indistintamente em todos os pacientes, considerando a alta prevalência de coronariopatia nestes indivíduos, da ordem de 30 a 60%³. Dada às implicações econômicas e logísticas envolvidas na escolha entre as duas abordagens, o assunto merece cuidadosa verificação por parte dos profissionais encarregados de definir o risco em renais crônicos. No caso da Unidade de Hipertensão do InCor-HCFMUSP, este assunto reveste-se de especial importância devido ao fato da nossa instituição receber, rotineiramente, os pacientes inscritos na lista de espera do Hospital das Clínicas para estratificação de risco. Foi baseado nestas considerações que decidimos realizar esta investigação.

Uma das nossas preocupações ao planejar este trabalho foi de estudar uma amostra representativa dos pacientes na lista de espera para transplante. De outra forma, as conclusões seriam válidas apenas para um

grupo especial de indivíduos, tendo a sua aplicabilidade reduzida. Com este propósito, incluímos pacientes consecutivos, usando critérios de exclusão os mais restritos possíveis. Como podemos constatar, a população estudada apresenta características semelhantes aquelas descritas em pacientes em tratamento por hemodiálise tanto no Brasil⁴⁵ como nos países do hemisfério norte⁴, constituída sobretudo por indivíduos de meia idade, de raça branca e com elevada proporção de diabete, doença cardiovascular associada e fatores de risco tradicionais. A taxa de eventos, de aproximadamente 20% ao ano, foi também comparável a descrita em estudos observacionais na Europa, Japão e Estados Unidos em pacientes em diálise⁴⁶. Desta maneira, os resultados desta investigação podem ser generalizados para grupos de pacientes de outras procedências. Vale notar que pelo menos 35% dos eventos cardiovasculares nos nossos pacientes podem ser atribuídos à doença coronária (11 mortes súbitas, 5 infartos do miocárdio e 12 episódios de angina instável). Este resultado, se por um lado enfatiza a importância do uso de estudos de detecção de DAC também demonstra a necessidade de se levar em consideração outras características clínicas dos pacientes na estratificação de risco, uma vez que a maioria dos eventos pode ter tido causa não coronária.

O principal objetivo deste trabalho foi verificar se a indicação universal da cintilografia miocárdica resultaria numa melhor estratificação de risco comparado a uma indicação restrita a pacientes que, além da própria doença renal, também apresentassem outros fatores de risco cardiovascular. Nós inicialmente comparamos o desempenho do SPECT-MIBI com a

estratificação clínica pela AST e pela ERA. Os resultados indicam que embora o uso indistinto do SPECT-MIBI identifique pacientes de maior risco para eventos, esta conduta não oferece vantagens em comparação com a estratificação clínica por qualquer dos dois algoritmos. Dos 102 pacientes classificados como de baixo risco pela AST/ERA apenas 6 (5,8%) tiveram eventos enquanto que, dos 303 indivíduos com cintilografia normal, 52 (15,8%), apresentaram eventos. Portanto, os pacientes com cintilografia normal sofreram quase três vezes mais eventos que os indivíduos de baixo risco. A incidência reduzida de eventos nos pacientes classificados como de baixo risco atesta o bom desempenho da estratificação clínica e indica que tais pacientes podem ser transplantados sem a necessidade de avaliação cardíaca aprofundada, confirmando observações prévias na literatura⁴⁷⁻⁴⁹. Podemos concluir, portanto, que a avaliação clínica é adequada e preferível para estratificação inicial de risco neste grupo de pacientes.

Vale a pena notar que os resultados menos favoráveis da cintilografia decorrem provavelmente da sua baixa sensibilidade, refletida na alta taxa de exames falso-negativos, um aspecto já assinalado na literatura^{30, 50}. Os dados da tabela 12 ilustram bem as diferenças entre as duas modalidades de estratificação de risco. A estratificação clínica, por qualquer dos dois algoritmos, caracterizou-se por alta sensibilidade (> 80%) e especificidade reduzida (< 45%). Contrastando com este achado a estratificação pelo SPECT-MIBI, quando utilizada em todos os pacientes, apresentou um padrão inverso: baixa sensibilidade (< 45%) e especificidade

adequada (> 80%). Este resultado aponta para uma complementaridade das duas abordagens, que será discutida a seguir.

A segunda questão é se a cintilografia pode ajudar na definição de risco nos pacientes de risco clínico alto e/ou intermediário. Mais de 70% dos nossos pacientes foram classificados como de alto risco ou de risco intermediário indicando que a estratificação cardiovascular pré-operatória detalhada é ainda necessária para a maioria dos candidatos a transplante renal. Desta forma, aplicamos uma estratégia em duas etapas, consistindo na estratificação de risco clínico seguida pela aplicação dos resultados da cintilografia. Observamos que os pacientes de alto risco (AST) e de risco intermediário (ERA) com cintilografias alteradas apresentaram uma incidência de eventos significativamente maior que os indivíduos com SPECT-MIBI normal, com razão de risco próximo a 1,5. O bom desempenho da cintilografia como preditor de complicações cardiovasculares neste contexto é consequência da sua boa especificidade, superior a 80%. Esta característica permitiu identificar, entre os pacientes classificados como de alto risco pela clínica, boa parte dos resultados falso-positivos. Por outro lado, pacientes classificados como de baixo risco e aqueles de alto risco clínico pela ERA não se beneficiaram de uma tentativa de estratificação adicional pelo SPECT-MIBI, embora por razões diversas. Os indivíduos de baixo risco apresentaram reduzida incidência de eventos independentemente dos resultados da cintilografia, enquanto que os pacientes de alto risco pela ERA tiveram elevada taxa de eventos que não foi influenciada por alterações no SPECT-MIBI. Neste subgrupo, selecionado

por comorbidade, a presença de DCV em todos os pacientes foi mais importante que a isquemia ou fibrose miocárdica como determinante do prognóstico. Uma outra maneira de apreciar as interações entre fatores clínicos e os resultados da cintilografia consiste na determinação dos preditores independentes de eventos na nossa população. SPECT-MIBI alterado foi um preditor de eventos juntamente com diabetes e doença macrovascular (angina, vasculopatia periférica e acidente vascular encefálico). Este fato demonstra a necessidade de se recorrer tanto a avaliação clínica como à cintilografia para definição de risco, embora não de forma indiscriminada. Por outro lado, a maioria dos fatores de risco clássicos tais como tabagismo, idade, sexo, etnia, dislipidemia e hipertensão não foram preditores independentes de eventos. Assim, concluímos que a cintilografia miocárdica é útil na estratificação de risco em um certo grupo de pacientes pré-estratificados clinicamente e que a abordagem em duas etapas combinando algoritmos clínicos com a cintilografia em seqüência é a forma mais adequada de definição de risco em candidatos a transplante. É importante ressaltar que o número de cintilografias a serem realizadas poderia diferir de acordo com o tipo de algoritmo clínico. Se utilizarmos o algoritmo da AST veremos que a cintilografia deverá ser aplicada à cerca de 70% dos pacientes. Se, por outro lado, optarmos pelo algoritmo da ERA esta porcentagem poderia em tese cair para 40%, uma vez que apenas os pacientes de risco intermediário são estratificáveis pelo SPECT-MIBI. A primeira vista, este fato torna o algoritmo da ERA mais atraente sob o ponto de vista econômico e este aspecto será discutido amplamente mais abaixo.

Esta vantagem econômica pode ser mais aparente que real porque o número de pacientes necessitando de teste invasivo pode ser maior quando se utiliza o algoritmo da ERA. Na nossa amostra, 77 pacientes do algoritmo da AST tiveram indicação de cinecoronariografia baseada nos resultados do SPECT-MIBI. Na análise da ERA, o cateterismo cardíaco teria de ser realizado em 152 pacientes: 38 indivíduos com SPECT-MIBI alterado, pertencentes ao grupo de risco intermediário, somados aos 114 pacientes de alto risco pela ERA não estratificáveis pela cintilografia.

Finalmente, um outro objetivo deste trabalho foi avaliar o desempenho econômico das três abordagens utilizadas para definição de risco: cintilografia, estratificação clínica e cintilografia em casos pré-selecionados pela estratificação de risco clínico. Tencionamos verificar se o melhor algoritmo sob o ponto de vista clínico é também o mais eficaz em termos econômicos. Uma vez que já descartamos a indicação universal do SPECT-MIBI como a mais adequada clinicamente, esta poderia ser excluída da análise custo-benefício. Entretanto, optamos por mantê-la como referência em relação às estratégias que combinam estratificação clínica com SPECT-MIBI, que foram as mais eficientes clinicamente. Na análise custo-efetividade observamos que a estratégia que contempla a cintilografia universal foi a menos eficiente economicamente, levando a um custo de cerca de R\$ 140.000,00 para 386 pacientes. Este custo cai para aproximadamente R\$ 103.000, para o mesmo número de indivíduos quando optamos pela estratégia seqüencial. Isto ocorre devido a exclusão dos pacientes considerados de baixo risco pela estratificação clínica, que não

são submetidos a SPECT-MIBI. O fato importante é que esta última abordagem também se acompanha da redução significativa da taxa de eventos fatais, uma vez que os pacientes de baixo risco clínico sofreram apenas uma morte cardiovascular. A análise também indica não haver superioridade econômica do algoritmo da AST sobre o da ERA. Assim, concluímos que a estratificação de risco sequencial é não apenas a mais adequada sob o ponto de vista clínico como também econômico e que os algoritmos da AST ou da ERA podem ser usados com resultados comparáveis.

Resta uma observação sobre o desempenho do SPECT-MIBI na identificação dos pacientes em risco. Como já assinalamos, este teste se mantém como mais usado para definição de risco em renais crônicos devido à sua comprovada eficácia na população geral e na sua quase universal disponibilidade relativo baixo custo, em que pese dados de vários estudos¹⁸⁻²⁴ indicarem menor sensibilidade em pacientes urêmicos. Os resultados do presente trabalho confirmam não ser o SPECT-MIBI um exame ideal para estratificação de risco cardiovascular nesta população, uma vez que o exame apresentou elevada taxa de resultados falso-negativos. A solução deste problema é difícil porque outros testes ou não são indicados em urêmicos ou sua aplicação tem originado resultados inconclusivos.

Conclusão

8. Conclusão

As diretrizes da *American Society of Transplant e European Renal Association* identificaram corretamente aqueles pacientes considerados de maior risco clínico para eventos cardiovasculares candidatos a transplante renal. A utilização da cintilografia de perfusão do miocárdio indistintamente não ofereceu vantagens comparando-se a estratificação clínica isoladamente.

A abordagem que teve a melhor eficácia clínica/econômica foi a estratificação clínica inicial (AST ou ERA), reservando a abordagem não invasiva e/ou invasiva para os indivíduos de maior risco clínico. Os pacientes portadores de doença aterosclerótica manifesta (ERA alto risco) e os indivíduos de baixo risco (AST/ERA) não se beneficiaram da estratificação não invasiva.

A incidência ainda elevada de eventos cardiovasculares nos pacientes com cintilografia negativa, sugere que ainda precisamos de meios diagnósticos mais eficientes para esta população de alto risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. Referências Bibliográficas

1. Cheung AK SM, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey AS; HEMO Study Group. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004;65(6):2380-9.
2. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney international* 2004;66(1):441-7.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
4. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008;51(4 Suppl 2):S13-20.
5. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Seminars in dialysis* 2008;21(4):300-7.
6. Di Benedetto A MD, D'Andrea A, Cice G, D'Isa S, Cappabianca F, Pacchiano G, D'Amato R, Oggero AR, Bonanno D, Pergamo O, Calabrò R. Risk factors and underlying cardiovascular diseases in incident ESRD patients. *J Nephrol* 2005;18(5):592-8.
7. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. *Seminars in dialysis* 2003;16(2):111-7.

8. Costa-Hong V JV, Gowdak LH, Moyses RM, Krieger EM, De Lima JJ. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery* 2007;142(5):699-703.
9. Pereira AA SM. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2003;87(S32-9).
10. Caravaca F AM, Pizarro JL, Cancho B, Cubero JJ, Espárrago JF, García MC, Sánchez-Casado E. Predictors of early death during dialysis. *Nefrologia* 2001;21(3):274-82.
11. Bostom AG SD, Verhoef P, Nadeau MR, Jacques PF, Selhub J, Dworkin L, Rosenberg IH. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(11):2554-8.
12. Kendrick J CM. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(12):672-81.
13. Opatrný K Jr ZP, Mares J, Vít L, Opatrná S, Sefrna F, Hejda V, Tomsů M, Eiselt J, Massry SG. Fibrinolysis defect in long-term hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus and its relation to metabolic disorders. *Am J Nephrol* 2002;22(5-6):429-36.
14. Gowdak LH, Arantes RL, de Paula FJ, Krieger EM, De Lima JJ. Underuse of American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines in hemodialysis patients. *Renal failure* 2007;29(5):559-65.
15. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5):853-906.

16. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *The New England journal of medicine* 1999;341(23):1725-30.
17. Rakhit DJ, Armstrong KA, Beller E, Isbel NM, Marwick TH. Risk stratification of patients with chronic kidney disease: results of screening strategies incorporating clinical risk scoring and dobutamine stress echocardiography. *American heart journal* 2006;152(2):363-70.
18. Sharma R, Pellerin D, Brecker SJ. The detection of myocardial ischemia in end-stage renal disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8(3):232-6.
19. Patel AD, Abo-Auda WS, Davis JM, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging in predicting outcome after renal transplantation. *The American journal of cardiology* 2003;92(2):146-51.
20. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *The New England journal of medicine* 1977;297(16):845-50.
21. Detsky AS, Abrams HB, McLaughlin JR, et al. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery. *Journal of general internal medicine* 1986;1(4):211-9.
22. Garcia VD CH, Pestna J. Política de transplantes no Brasil. *Transplante de Órgãos e tecidos* São Paulo. Segmento Farma Editora 2006:43-9.
23. Belialov FI. Risk factors of cardiovascular diseases and chronic renal failure. *Kardiologiia* 2005;45(7):92-6.
24. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;1 Suppl 2:3-95.

25. E.R.A.M.E. G. Clinical Algorithms on cardiovascular risk factors in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(suppl 5):125-54.
26. D'Agostino RB S, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
27. Marwick TH, Lauer MS, Lobo A, Nally J, Braun W. Use of dobutamine echocardiography for cardiac risk stratification of patients with chronic renal failure. *Journal of internal medicine* 1998;244(2):155-61.
28. De Lorenzo A, Lima RS. Influence of chronic renal failure on the heart rate response to dipyridamole in patients undergoing myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2008;15(2):193-200.
29. Brown JH, Vites NP, Testa HJ, et al. Value of thallium myocardial imaging in the prediction of future cardiovascular events in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(5):433-7.
30. Holley JL, Fenton RA, Arthur RS. Thallium stress testing does not predict cardiovascular risk in diabetic patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation. *The American journal of medicine* 1991;90(5):563-70.
31. Dahan M, Viron BM, Faraggi M, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of combined dipyridamole-exercise thallium imaging in hemodialysis patients. *Kidney international* 1998;54(1):255-62.
32. Gowdak LH, Arantes R.L., de Paula, F.J, Krieger, E.M, De Lima JJ. A prospective study comparing two different algorithms for predicting cardiovascular events in renal transplant candidates: in whom should cardiac scintigraphy be performed? abstract *J Am Coll Cardiol* 2007;49:110 A.
33. De Lima JJ VM, de Paula, FJ, Inhanes LE, Krieger EM, Ramires JA. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant

- candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* 2003;42(3):263-8.
34. Painter P ZS. Exercise in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1986;7(5):386-94.
 35. Hasebroock KM SN. Toxicity of MRI and CT contrast agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5(4):403-16.
 36. World Health Organization. The use and interpretation of antropometry. . WHO Geneva 1995.
 37. American Diabetes Association-Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(supplement 1).
 38. IV Diretriz Brasileira Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2007;88(Suplemento I).
 39. Consenso Brasileiro de Angina Estável. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2004;83(suplemento 2).
 40. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36(3):959-69.
 41. Chelsea S. Kidwell M, MD, PhD. Acute ischemic cerebrovascular syndrome diagnostic criteria. *Stroke*;34:2995-8.
 42. I Diretriz Latino -Americana para avaliação e conduta na insuficiencia cardíaca descompensada. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2005;85(suplemento I).

43. Wong CF LM, Vinjamuri S, Hammad A, Harper JM. Technetium myocardial perfusion scanning in prerenal transplant evaluation in the United kingdom. *Transplant Proc* 2008;40(5):1324-8.
44. Gowdak LH, Paula FJ, Giorgi DM, Vieira ML, Krieger EM, Lima JJ. Cardiovascular disease and risk factors in candidates for renal transplantation. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2005;84(2):156-60.
45. Moura Ld, Schmidt, Maria Inês, Duncan, Bruce Bartholow et al. Monitoring end stage renal disease through the High Complexity Procedures Authorization subsystem - Apac - in Brazil, 2000-2006. *Epidemiol Serv Saúde* 2009;18(2):121-31.
46. Locatelli F PP, Vecchio LD. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:S25-9.
47. Shannon E, Doyle E AJM, Kristen Gilligham, and Mark E. Rosemberg. Predicting clinical outcome in elderly renal transplant recipient. *Kidney international* 2000;57:2144-50.
48. Vasantha K Revanur AGJ, David B Kingsmore, Brian C Jaques, David H Hamilton & Rahul M Jindal. Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clinical Transplantation* 2000;15(2):89-94.
49. S M Arend MM, R. J. W. Westendorp, F. J. van derWoude and L. A. van Es. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1672-9.
50. Marwick TH, Steinmuller DR, Underwood DA, et al. Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation* 1990;49(1):100-3.