

MIGUEL ABRAÃO ROSÁRIO NETO

**Detecção de doença arterial coronária pela tomografia
computadorizada com múltiplos detectores em pacientes com
insuficiência renal crônica pré-transplante**

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Dr. Carlos Eduardo Rochitte

São Paulo
2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rosário Neto, Miguel Abraão

Detecção de doença arterial coronária pela tomografia computadorizada com múltiplos detectores em pacientes com insuficiência renal crônica pré-transplante / Miguel Abraão Rosário Neto. -- São Paulo, 2008.

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

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Carlos Eduardo Rochitte.

Descritores: 1.Arteriosclerose coronária/diagnóstico 2.Tomografia computadorizada helicoidal 3.Insuficiência renal crônica 4.Prognóstico

USP/FM/SBD-180/08

... “O Objeto de conhecimento humano mais elevado é a natureza essencial do Bem, do qual deriva o valor de tudo que é bom e certo para nós”.

Platão

Dedicatória

Ao meu saudoso pai, José Rosário, e a minha querida mãe, Amélia, pelo amor, suporte, estímulo e exemplo dados ao longo de toda a minha vida.

Ao meu querido e saudoso Oberland, pelo amor e por toda influência que teve na minha formação pessoal e profissional.

Ao Nelson, muito obrigado pelo amor, suporte, estímulo, e exemplo que você tem também me oferecido de forma tão generosa.

Agradecimentos

Pessoas

Família

A toda minha família pelo suporte sempre recebido nos momentos mais difíceis, e pela alegria uniformemente compartilhada a cada vitória alcançada.

Aos meus sobrinhos, Ana Paula, Valéria, Laércio e Thiago, por me lembrarem sempre da importância de lutarmos por um futuro melhor.

Aos meus queridos amigos Manoel Bragheroli e João Vicente, pela generosa acolhida e pelo apoio constante.

Colegas e Amigos

Ao meu orientador Dr. Carlos Eduardo Rochitte, cujo talento e brilhantismo me foram fonte de estímulo.

Aos meus queridos amigos Dr. Luiz Francisco de Ávila e Dr. José Parga, sem os quais esta minha jornada não teria se iniciado.

Ao Dr. José Jaime, Dr. Pedro Lemos e Dr. Eduardo Tassi pelo apoio incondicional e disposição para viabilizar a aquisição e análise de dados laboratoriais desse trabalho.

A Creusa Dal Bo pela competência e paciência.

A Lenira Cipriano pelo carinho e amizade.

A toda a equipe de enfermagens, técnicos e biomédicos, sem os quais não seria possível a realização deste projeto.

Instituições

Instituto do Coração – InCor – HCFMUSP e Fundação Zerbini, pela oportunidade de uma formação técnico-científica sólida.

FAPESP – Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo por me conceder suporte financeiro, ao acreditar na proposta inicial de desenvolvimento de um projeto científico.

Sumário

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS	10
3. MÉTODOS.....	12
3.1. População do estudo.....	13
3.2. Protocolo de aquisição das imagens pela <i>TCMD</i>	19
3.2.1. Preparo do Paciente.....	20
3.2.2. Protocolo da <i>TCMD</i> – Aquisição das Imagens.....	21
3.2.2.1. Escore de Cálcio.....	21
3.2.2.2. Angiografia coronária por tomografia computadorizada.....	22
3.3. Aquisição da Angiografia Coronária Invasiva.....	25
3.4. Análise de Dados.....	25
3.4.1. Análise do Escore de Cálcio.....	25
3.4.2. Análise da Angiografia Coronária por Tomografia Computadorizada.....	25
3.4.3. Angiografia coronária quantitativa ou <i>QCA</i>	28
3.5. Análise estatística	28
4. RESULTADOS.....	31
4.1. Escore de cálcio.....	32

4.1.1.	Escore de cálcio versus estenose coronária.....	35
4.1.1.1.	Escore de cálcio – Capacidade preditiva da estenose coronária	41
4.1.1.2.	Escore de cálcio – Influência na acurácia da TCMD	44
4.1.2.	Escore de cálcio versus eventos cardiovasculares.....	45
4.2.	Angiografia coronária por TCMD.....	48
4.2.1.	Análise da acurácia diagnóstica.....	48
4.2.2.	Análise de Eventos.....	52
4.2.3.	Variabilidade inter-observador na TCMD.....	59
4.3.	Avaliação de eventos com a angiografia coronária invasiva.....	59
4.3.1.	Análise univariada.....	59
4.3.2.	Análise multivariada.....	63
5.	DSCUSSÃO.....	64
5.1.	Escore de Cálcio.....	65
5.2.	Acurácia da angiografia coronária por TCMD.....	68
5.3.	Valor prognóstico da TCMD em pacientes com IRC.....	69
5.4.	Limitações do Estudo.....	71
5.5.	Implicações clínicas.....	72
6.	CONCLUSÕES.....	74
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76

Lista de Figuras

	Pag
Figura 1. Exemplo de escore de cálcio.....	27
Figura 2. Histograma de distribuição do escore de cálcio.....	34
Figura 3. Correlação do escore de cálcio e ACI.....	35
Figura 4. Correlação do escore de cálcio e TCMD.....	36
Figura 5. Proporção de pacientes com DAC significativa na ACI nos diversos extratos de escore de cálcio.....	37
Figura 6. Proporção de pacientes com DAC significativa na TCMD nos diversos extratos de escore de cálcio.....	37
Figura 7. Curva ROC do escore de cálcio (Agatston) para estenose $\geq 50\%$ pela ACI (área sob a curva de 0,75).....	42
Figura 8. Curva ROC do escore de cálcio (Agatston) para estenose $\geq 70\%$ pela ACI (área sob a curva de 0,70).....	43
Figura 9. Curva de Kaplan-Meier do percentil $\geq 75\%$ do estudo Mesa do escore de cálcio para eventos cardiovasculares.....	46
Figura 10. Curva de Kaplan-Meier do percentil $\geq 90\%$ do estudo Mesa do escore de cálcio para eventos cardiovasculares.....	46
Figura 11. Curva de Kaplan-Meier para ECC ≥ 400 para eventos cardiovasculares.....	48
Figura 12. Exemplo de vários graus de estenose coronária pela TCMD vs. ACI.....	50
Figura 13. Curva de Kaplan-Meier de estenose $\geq 50\%$ pela TCMD e eventos cardiovasculares.....	54
Figura 14. Curva de Kaplan-Meier de estenose $\geq 70\%$ pela TCMD e eventos cardiovasculares.....	54

Figura 15.	Curva de Kaplan-Meier para grupos uniarterial, biarterial e triarterial para o limiar de estenose $\geq 50\%$ e eventos cardiovasculares.....	55
Figura 16.	Curva de Kaplan-Meier para grupos uniarterial e biarterial para o limiar de estenose $\geq 70\%$ e eventos cardiovasculares.....	56
Figura 17.	Curva de Kaplan-Meier para eventos considerando as diferentes etnias para estenoses $\geq 50\%$ pela ACI.....	60
Figura 18.	Curva de Kaplan-Meier para eventos considerando a presença ou ausência de estenoses $\geq 50\%$ pela ACI.....	61
Figura 19.	Curva de Kaplan-Meier para eventos considerando a presença ou ausência de estenoses $\geq 70\%$ pela ACI.....	61
Figura 20.	Curva de Kaplan-Meier para eventos considerando os grupos uniarterial, biarterial e triarterial para estenose $\geq 50\%$ pela ACI.....	62
Figura 21.	Curva de Kaplan-Meier para eventos considerando os grupos de uniarteriais e biarteriais para estenose $\geq 70\%$ pela ACI.....	62

Lista de Tabelas

	Pag
Tabela 1. Distribuição por sexo.....	16
Tabela 2. Distribuição por Etnias.....	16
Tabela 3. Causa provável de insuficiência renal crônica	17
Tabela 4. Características clínicas e fatores de risco para DAC.....	17
Tabela 5. Uso de medicações.....	18
Tabela 6. Variáveis contínuas de antropometria e exames básicos.....	19
Tabela 7. Frequência cardíaca e percentual do intervalo RR para o ECC.....	22
Tabela 8. Parâmetros de aquisição da angiografia coronária por TCMD.....	24
Tabela 9. Escore de cálcio global e regional.....	33
Tabela 10. Distribuição por percentis do escore de cálcio (escore de agatston) e intervalo de confiança.....	34
Tabela 11. Escore de cálcio regional e estenose $\geq 50\%$ pela ACI.....	39
Tabela 12. Escore de cálcio regional e estenose $\geq 70\%$ pela ACI.....	40
Tabela 13. Acurácia diagnóstica do percentil 75% do escore de cálcio pelo estudo MESA versus ACI	41
Tabela 14. Acurácia diagnóstica do percentil 90% do escore de cálcio pelo estudo MESA versus ACI.....	41
Tabela 15. Acurácia diagnóstica da TCMD para estenose $\geq 50\%$ pela ACI.....	45
Tabela 16. Acurácia diagnóstica da TCMD para estenose $\geq 70\%$ pela ACI.....	45
Tabela 17. Acurácia diagnóstica da TCMD versus ACI por pacientes.....	51
Tabela 18. Acurácia diagnóstica da TCMD 16 versus ACI por pacientes.....	51
Tabela 19. Acurácia diagnóstica da TCMD 64 versus ACI por pacientes.....	52

Tabela 20.	Acurácia diagnóstica da TCMD versus ACI por segmento.....	52
Tabela 21.	Frequência absoluta e relativa dos eventos.....	53
Tabela 22.	Resumo dos parâmetros na análise univariada.....	57
Tabela 23.	Parâmetros selecionados na análise multivariada para o limiar de estenose $\geq 50\%$	58
Tabela 24.	Parâmetros selecionados na análise multivariada para o limiar de estenose $\geq 70\%$	58
Tabela 25.	Concordância entre os observadores.....	59

Lista de Siglas e Abreviaturas

2D	Duas dimensões
3D	Três dimensões
ACI	Angiografia coronariana invasiva
bpm	Batimentos por minuto
CD	Artéria coronária direita
CPR	Reformatação planar curva (<i>curved planar reformation</i>)
CT	Tomografia computadorizada (<i>computed tomography</i>)
Cx	Artéria circunflexa
DA	Artéria descendente anterior
DAC	Doença arterial coronária
DP	Desvio padrão (= SD = <i>standard deviation</i>)
ECC	Escore de cálcio coronário
EBCT	Tomografia computadorizada por feixe de elétrons (<i>electron beam computed tomography</i>)
ECG	Eletrocardiograma
et al.	e outros
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IMC	Índice de massa corpórea
IRC	Insuficiência renal crônica
MACE	Eventos adversos maiores cardiovasculares (<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>)
MESA	The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
MIP	Projeção de intensidade máxima (<i>maximum intensity projection</i>)
MPR	Reformatação multiplanar (<i>multiplanar reformation</i>)
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
PET	Tomografia por emissão de pósitron (<i>Positron emission tomography</i>)
QCA	Angiografia coronariana quantitativa (<i>quantitative coronary angiography</i>)
RMC	Ressonância magnética cardíaca
ROC	<i>Receiver-operating characteristics</i>

ROI	Região de interesse (<i>region of interest</i>)
SUS	Sistema único de saúde
SPECT	Tomografia por emissão de fóton (<i>Single photon emission computed tomography</i>)
TCE	Tronco da coronária esquerda
TCMD 16	Tomografia computadorizada com múltiplas colunas de detectores (16 colunas)
TCMD 64	Tomografia computadorizada com múltiplas colunas de detectores (64 colunas)
VE	Ventrículo esquerdo
vs.	Versus

Lista de Símbolos

\geq	maior que ou igual a
\leq	menor que ou igual a
m ²	metro quadrado
mm ³	milímetro cúbico
cm	centímetro
G	força da gravidade
Kg	quilograma
Kv	quilovolt
mA	miliampère
ml	mililitro
ml/s	mililitro por segundo
mm	milímetro
ms	milisegundo
mSv	milisievert
s	segundo
UH	unidade Hounsfield

RESUMO

ROSÁRIO NETO MA. Detecção de doença coronária pela tomografia computadorizada com múltiplos detectores em pacientes com insuficiência renal crônica pré-transplante. São Paulo, 2008. 85p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

INTRODUÇÃO: A doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de óbito em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), sendo o risco de morte por DAC maior do que na população geral. Os resultados dos exames não invasivos tradicionais para detecção de DAC têm apresentado acurácias conflitantes e, em geral, insuficientes para utilização clínica. A tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD) apresenta boa acurácia na detecção da DAC. Entretanto, a TCMD ainda não havia sido avaliada neste grupo de pacientes até recentemente. **OBJETIVOS:** Avaliar a acurácia da TCMD para detectar DAC obstrutiva significativa em candidatos a transplante renal comparada à angiografia coronária invasiva quantitativa como referência. Investigar a capacidade prognóstica da TCMD neste grupo de pacientes. **MÉTODOS:** Foram selecionados 120 pacientes, sendo incluídos 114 pacientes com idade ≥ 35 anos, com IRC em programa de diálise, candidatos a transplante renal e com angiografia coronária invasiva (ACI) realizada ou planejada em um intervalo máximo com a TCMD de 1 ano. Dez pacientes foram excluídos por apresentarem exame de TCMD insuficientes para análise. Assim, 104 pacientes com exame de TCMD analisável constituíram a amostra deste estudo. Foi considerada DAC obstrutiva significativa a presença de pelo menos uma estenose $\geq 50\%$ pela ACI. Foram também analisadas secundariamente as estenoses $\geq 70\%$. Os exames foram analisados de modo cego em relação aos resultados da ACI e dos demais exames, em duas observações independentes. Dados numéricos foram expressos como média, desvio padrão e intervalo de confiança, sendo calculado grau de concordância, testes diagnósticos, curvas de Kaplan-Meier e análise multivariada. **RESULTADOS:** O escore de cálcio de Agatston apresentou boa acurácia para diagnóstico de estenose $\geq 50\%$ e com limiar de 400 identificou sub-grupo com maior taxa de eventos. A angiografia coronária por TCMD apresentou boa performance diagnóstica de detecção de estenose coronária $\geq 50\%$ pela ACI, com acurácia de 88,5%, sensibilidade de 84,5%,

especificidade de 93,5%, valor preditivo positivo de 94,2% e valor preditivo negativo de 82,7%. Os resultados foram igualmente adequados para o limiar de estenose $\geq 70\%$. Mais importante ainda, os pacientes com estenose $\geq 50\%$ pela angiografia por TCMD apresentaram pior prognóstico, identificado como maior taxa de eventos cardiovasculares. Finalmente, na análise multivariada a presença de estenose ($\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$) em 2 territórios (biarteriais) e o número de segmentos com placas de aterosclerose pela TCMD (usando a ACI na definição da estenose) foram preditores independentes de risco para eventos cardiovasculares. CONCLUSÃO: A TCMD apresentou boa performance diagnóstica para a detecção de DAC obstrutiva significativa, tanto pelo escore de cálcio como pela angiografia coronária. Do ponto de vista prognóstico, um escore de cálcio acima de 400 ou estenose $\geq 50\%$ foram preditores de eventos. A extensão da DAC pela TCMD, medida pelo número de territórios com estenose coronária ou pelo número de segmentos com placa aterosclerótica, foi fator prognóstico independente para eventos cardiovasculares.

Summary

ROSÁRIO NETO MA. Detection of coronary artery disease by multiple detector-row computed tomography in pre-transplant chronic renal insufficiency patients. São Paulo, 2008. 85p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

INTRODUCTION: Coronary artery disease (CAD) is the main cause of death in patients with end stage renal failure (ESRF) associated to a mortality rate higher than in general population. Results of traditional noninvasive exams for CAD detection have been conflicting and usually below the level to assure clinical usage. Multiple detector-row computed tomography (MDCT) has shown good accuracy for CAD detection, however MDCT has not been evaluated on this group of patients, until recently. **OBJECTIVES:** To evaluate the accuracy of MDCT to detect significant obstructive CAD in renal transplant candidates compared to quantitative invasive coronary angiography (ICA) as reference and also to get insight into the prognostic capability of MDCT in this group of patients. **METHODS:** From 120 patients screened, 114 patients with ESRF in dialysis program and older than 35 years old were included. All renal transplant candidates had ICA planned or performed within a maximum 1 year period from MDCT. Ten patients with insufficient MDCT image quality were excluded from analysis. Thus, 104 patients with analyzable MDCT exams were evaluated. Significant obstructive CAD was defined as the presence of at least one stenosis $\geq 50\%$ luminal diameter reduction by ICA. Secondarily, stenosis $\geq 70\%$ were also analyzed. The analysis consisted of two independent observations blinded to the ICA results and other exams. Data were expressed as average, standard deviation and 95% confidence interval, agreement, diagnostic tests, Kaplan-Meier curves and multivariate analysis. **RESULTS:** Agatston calcium score showed good accuracy for the diagnosis of coronary stenosis $\geq 50\%$, and with the threshold of 400, it has identified a sub-group with a higher event rate. The coronary angiography by MDCT showed good performance detection of coronary stenosis $\geq 50\%$ by the ICA, with the accuracy of 88.5%, sensitivity of 84.5%, specificity of 93.5%, positive predictive value of 94.2% and negative predictive value of 82.7%. Similar results were seen using the threshold of stenosis $\geq 70\%$. More importantly, patients with

stenosis $\geq 50\%$, by the MDCT showed a worse prognosis, identified as higher rate of cardiovascular events. Finally, in the multivariate analysis, the presence of stenosis ($\geq 50\%$ or $\geq 70\%$) in two territories and the number of segments with atherosclerotic plaques by MDCT (using ICA for stenosis definition) were independent predictors of risk for cardiovascular events. CONCLUSION: MDCT has shown good diagnostic performance for significant obstructive CAD detection, not only by the calcium score but also by coronary angiography by MDCT. On the prognostic point of view, calcium score over 400 or stenosis $\geq 50\%$ were predictors of events. The extension of CAD by MDCT, defined as the number of coronary territories with stenosis or the numbers of segments with atherosclerotic plaques were independent prognostic factors for cardiovascular events.

1. INTRODUÇÃO

A doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de óbito em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC)¹. O risco de morte por DAC neste grupo de pacientes é bem maior do que na população geral. Dependendo do estágio de IRC, usando a classificação pela filtração glomerular,² o risco cardiovascular pode aumentar significativamente. No caso dos pacientes em diálise, no estágio 5 da IRC, o risco cardiovascular é de 20 a 1000 vezes maior que em pessoas da população geral sem doença renal, dependendo da idade da população estudada.² Entre pacientes tratados com hemodiálise ou diálise peritoneal a prevalência de doença coronária é de cerca de 40%.¹ Nos Estados Unidos, cerca de 10% dos pacientes em diálise morrem de doença cardíaca a cada ano, sendo um consenso que pacientes com IRC devem ser considerados de alto risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, devendo submeter-se à avaliação cardiovascular freqüente³. Ainda neste grupo, o diabetes mellitus impõe risco de mortalidade semelhante ao da DAC, como já demonstrado⁴.

Testes não invasivos empregados na avaliação de DAC em pacientes com IRC têm sido conduzidos com os objetivos de identificar a presença de doença arterial coronária, avaliar o risco de eventos cardiovasculares como complicação do procedimento de transplante renal e avaliar o prognóstico a longo prazo de complicações cardiovasculares e óbito⁵.

Na rotina clínica, as medidas de perfusão miocárdica são realizadas com técnicas de medicina nuclear, como a cintilografia miocárdica com técnica de SPECT ou a tomografia por emissão de pósitrons (PET). A sensibilidade e

especificidade para a detecção de DAC significativa com SPECT variam de 83% a 95% e 65% a 95%, e com o PET de 85% a 96% e de 80 a 97%, respectivamente^{6,7}. Contudo, essas técnicas têm baixa resolução espacial e não são adequadas para a detecção de defeitos de perfusão subendocárdica, que podem causar isquemia miocárdica^{6,7}. Outro fato a ser considerado é que a acurácia dos métodos cintilográficos de imagem na avaliação da perfusão miocárdica é menor em pacientes com IRC⁴. Marwick et al⁶ sugeriram que o alto nível de adenosina em pacientes com IRC pode contribuir para a falta de resposta vascular à infusão de dipiridamol e para a baixa acurácia do teste de estresse farmacológico neste grupo de pacientes, porém esta hipótese não foi claramente confirmada. Outros fatores, especialmente relacionados ao traçador radioisotópico e ao metabolismo nas células miocárdicas nos pacientes com IRC pré-transplante podem ter papel relevante nos resultados obtidos^{6,7}.

No Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP, um serviço especializado no acompanhamento cardiovascular de pacientes com IRC vem exercendo papel fundamental na condução destes pacientes há muitos anos. Este ambulatório especializado está estruturado de forma a interagir com a nefrologia e serviço de diálise, grupo de hipertensão, grupo de apoio multiprofissional e grupo de diagnóstico de imagem. Esta interação proporciona uma visão integral do paciente com IRC sob alto risco de DAC.

Em pacientes com IRC e alto risco para DAC, a prevalência de DAC e a incidência de eventos adversos maiores cardiovasculares (MACE) são altos; portanto, para melhorar o prognóstico, é necessária a procura constante por DAC através dos melhores métodos diagnósticos disponíveis para este grupo de pacientes. O serviço especializado em IRC do InCor recentemente identificou que DAC

significante e complicações cardiovasculares não estão relacionados com a maioria dos fatores de risco clássicos neste grupo específico de pacientes com IRC. Os autores concluem que pacientes com diabetes, doença arterial periférica e infarto prévio estão sob alto risco de DAC, MACE ou ambos e, portanto, devem ser encaminhados para procedimento diagnóstico invasivo.⁸ Este grupo gerou informações importantes quanto a estratégias de avaliação da DAC nestes pacientes e sua relação com o prognóstico. De Lima e colaboradores publicaram dados conclusivos indicando que o estudo para avaliação da DAC com maior poder prognóstico foi a angiografia coronária invasiva (ACI), quando comparada a testes não invasivos, neste caso a medicina nuclear e a ecocardiografia de estresse.⁹ Este cenário abriu a possibilidade para a investigação dos novos métodos de diagnóstico não invasivos, que ainda não haviam sido avaliados neste grupo de pacientes com IRC e vinham demonstrando boa performance em pacientes com DAC da população geral. Estes novos métodos são a ressonância magnética cardiovascular e a tomografia computadorizada de múltiplas colunas de detectores (TCMD), esta última com utilização tanto na avaliação da calcificação coronária como na detecção de estenose coronária (angiografia coronária por tomografia).

Recentemente, nosso grupo, em trabalho conjunto com o serviço especializado em IRC do nosso Instituto, avaliou a técnica de ressonância magnética cardiovascular (RMC) na avaliação de DAC em pacientes com IRC, candidatos a transplante renal, e comparou com a medicina nuclear, tendo a angiografia coronária invasiva (ACI) como padrão-ouro. Nesta investigação a RMC mostrou maior sensibilidade que a medicina nuclear, com apenas pequena perda na especificidade. Apesar deste melhor resultado da RMC, a sensibilidade de 84% ainda é considerada como boa, mas não ideal para evitar a presença de falsos-negativos¹⁰.

Soma-se a esta limitação a recentemente descrita síndrome da fibrose sistêmica nefrogênica (FSN), de etiologia e fisiopatogenia desconhecida, mas que se mostrou associada ao uso de contrastes de ressonância magnética baseados em gadolínio^{11;12}. Esta síndrome inicia-se com manifestação cutânea semelhante à esclerodermia, podendo evoluir para envolvimento de órgãos internos, como músculos, articulações e órgãos viscerais, com potencial de evolução fatal^{11;12}.

A angiografia coronária invasiva (ACI) tem sido utilizada com método padrão desde 1959, para identificação e quantificação da presença de obstruções arteriais, devido a sua boa correlação anátomo-clínica^{13;14}. A ACI permanece como padrão-ouro para a detecção de estenoses coronárias devido a suas imbatíveis resoluções temporal e espacial (aproximadamente 5 ms e 0,2 mm), além da sua excelente correlação com prognóstico clínico¹⁵. Contudo, a despeito deste método ter um alto valor preditivo positivo, apresenta algumas limitações no diagnóstico da doença, pois é invasivo¹⁵ e está baseado na delimitação bidimensional da luz vascular, através do uso de contraste radiológico, no qual a parede vascular é analisada de maneira indireta. Assim sendo, a doença aterosclerótica, cuja sede primária encontra-se na parede arterial, somente pode ser identificada pela angiografia quando já ocorreram modificações na luz do vaso. A presença de artérias coronárias com aspecto angiográfico normal não afasta a suspeita clínica de doença aterosclerótica coronária, e estudos comparativos entre achados anátomo-patológicos e avaliação angiográfica demonstraram discrepância entre os dois métodos, sendo que a avaliação angiográfica não raro subestima a extensão e a gravidade do processo aterosclerótico¹³. Também na comparação com o ultra-som intracoronário a ACI tende a subestimar a gravidade da lesão, reforçando a limitação da avaliação da estenose por método bidimensional.

A ACI se caracteriza por sua seletividade, obtenção de elevado contraste entre o lúmen arterial e estruturas adjacentes e por sua invasividade. Esta última implica em riscos inerentes a este processo como quebra de barreiras de defesa e manipulação de estruturas como as artérias coronárias e os demais vasos de acesso¹⁵.

Algumas importantes vantagens da ACI incluem a possibilidade de se diagnosticar e tratar simultaneamente as estenoses coronárias por intervenção percutânea no mesmo procedimento, a avaliação imediata da qualidade de imagem e possibilidade de realizar reaquisição da imagem imediatamente. Além disso, encontra-se bem validada a análise quantitativa da estenose pela ACI, denominada angiografia coronária quantitativa (*QCA*, do inglês *quantitative coronary angiography*) sendo considerada atualmente o padrão-ouro¹⁴.

Um outro aspecto da ACI é o seu um custo relativamente elevado. O custo da prestação de serviços médico-hospitalares tem crescido de maneira bastante acelerada nas últimas décadas em todo o mundo. Dados preliminares do nosso grupo sugerem que o uso da tomografia computadorizada de múltiplas colunas de detectores (TCMD) como primeira abordagem em pacientes com suspeita de DAC pode reduzir custos do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil na ordem de 10%, permitindo aumento da disponibilidade dos serviços de ACI em outros 10% (comunicação pessoal da Dra. Evelinda Marramom Trindade). Devemos ainda considerar que as estatísticas nacionais e internacionais revelam que de 20% a 40% dos procedimentos diagnósticos de ACI são considerados normais ou com lesões mínimas¹⁶, não levando a nenhum procedimento terapêutico subsequente, seja angioplastia ou cirurgia. Assim, a função destes exames foi apenas o de excluir DAC com estenose significativa.

Recentemente, a angiografia coronária por tomografia computadorizada de múltiplas colunas de detectores (TCMD) foi desenvolvida e tem demonstrado algumas vantagens sobre a ACI: não-invasividade, o curto tempo de realização do exame (10 a 15 minutos), a informação do escore de cálcio coronário (ECC), imagens tridimensionais e reformatáveis permitindo a visualização dos eixos longitudinais e de secção transversal (eixo curto) das artérias coronárias e a visualização tanto do lúmen como da parede arterial coronária.

Soma-se ainda a possibilidade de avaliação do ventrículo esquerdo e sua função e visualização das estruturas cardíacas e paracardíacas.

Em relação ao custo deste novo procedimento, é ele hoje mais barato que a ACI e, como já relatamos, sua potencial inserção no SUS traria redução de custos com melhora da efetividade do sistema.

Atualmente, os sistemas de TCMD mais difundidos em todo o mundo são aqueles compostos por 16 ou 64 colunas de detectores e capazes de adquirir cortes submilimétricos (0,625 a 0,5mm)¹⁷⁻²¹. As melhores resoluções espacial (0,35 mm³) e temporal (200 ms (reconstrução parcial) a 62,5 ms (reconstrução multisegmentada)) disponíveis até o momento podem ser obtidas por estes equipamentos¹⁷.

Os principais estudos realizados por meio destes sistemas têm em especial demonstrado uma grande capacidade de exclusão de DAC significativa nos mais variados grupos de pacientes, com uniforme obtenção de elevada especificidade e alto valor preditivo negativo¹⁷⁻²¹.

Recentemente, os primeiros estudos multicêntricos com TCMD versus angiografia coronária invasiva apresentaram seus resultados. O primeiro, usando tecnologia de 16 colunas de detectores, o CATSCAN, mostrou alto valor preditivo negativo, porém muito baixo valor preditivo positivo²². Isto gerou algumas

preocupações com o número de falsos-positivos. Mais recentemente, os resultados do CorE64²³, usando tecnologia de 64 colunas de detectores, foram apresentados no AHA 2007 mostrando acurácia elevada (93%) e boas sensibilidade e especificidade. O último a divulgar resultados foi o ACCURACY²⁴ que confirmou os resultados do CorE64. Os dois últimos trials estão ainda em fase de seguimento para em breve relatar os resultados da avaliação do prognóstico para eventos.

Indivíduos portadores de DAC avançada, assim como os pacientes com IRC, pelo fato de usualmente possuírem vasos com paredes calcificadas e lúmens difusamente estreitados^{25;26}, ainda representam um grande desafio à acurácia diagnóstica da angiografia coronariana não-invasiva por meio dos mais sofisticados aparelhos de *MDCTA* disponíveis atualmente¹⁸.

Como as técnicas habituais para detecção de isquemia e viabilidade, como a ecocardiografia e medicina nuclear, apresentam baixa sensibilidade e especificidade em pacientes com IRC pré-transplante, e a RMC apresenta sensibilidade melhor mas ainda não ideal e tem hoje contra-indicação neste grupo de pacientes com IRC na detecção de isquemia, a ACI tem sido o método de escolha para diagnóstico de DAC em muitos centros que cuidam de pacientes com IRC, candidatos a transplante renal⁹.

Um dos mais importantes motivos para avaliar a presença de DAC é o uso desta informação como dado prognóstico, podendo assim ter uma estimativa dos riscos individuais de eventos cardiovasculares e ajustar as medidas terapêuticas e preventivas de forma adequada ao risco de determinado paciente. Neste quesito a ACI mostrou-se um exame poderoso, fornecendo precisas informações prognósticas⁹.

No entanto, as novas técnicas de TCMD não foram, até o momento, estudadas em pacientes com IRC pré-transplante. Sendo assim, nossa hipótese foi de

que o uso da recente tecnologia de TCMD possa ser útil no diagnóstico de DAC significativa e na estimacão prognóstica nos pacientes com insuficiência renal crônica, candidatos a transplante renal.

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo consistiram em:

- 1- Avaliar a acurácia da TCMD na análise **por paciente** na detecção de estenoses coronárias maiores ou iguais a 50% e 70% de redução do diâmetro luminal definidas no estudo de angiografia coronária invasiva em pacientes com insuficiência renal crônica, candidatos a transplante renal.
- 2- Avaliar a acurácia da TCMD na análise **por segmento** na detecção de estenoses coronárias maiores ou iguais a 50 % e 70% de redução do diâmetro luminal definidas no estudo de angiografia coronária invasiva em pacientes com insuficiência renal crônica, candidatos a transplante renal.
- 3- Avaliar a capacidade prognóstica, para eventos cardiovasculares, da TCMD pela análise da calcificação coronária e da estenose coronária.
- 4- Avaliar a acurácia, correlação e a capacidade preditiva da calcificação coronária em relação à presença de estenose coronária pela ACI e TCMD.

3 MÉTODOS

3.1. População do estudo

Foram incluídos 120 pacientes com IRC em programa de hemodiálise, indicados para serem submetidos a transplante renal, e com indicação clínica de ACI. A indicação clínica de ACI foi baseada no fato de os pacientes pertencerem ao grupo de alto risco para DAC ou por sintomas e/ou exames não invasivos que levassem a suspeita de DAC. Os pacientes considerados como de alto risco foram aqueles que apresentavam ao menos um dos seguintes critérios: 1. idade igual ou maior que 50 anos; 2. Diabetes melitus; 3. história ou evidência clínica de doença cardiovascular, sendo portanto pacientes considerados de alto risco clínico quanto à doença arterial coronariana.²⁷O recrutamento foi realizado pelo ambulatório especializado em IRC do serviço de Hipertensão do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A TCMD com contraste iodado não iônico foi realizada no InCor - HCFMUSP, após a verificação de que não havia contra-indicação clínica à realização do estudo e após o consentimento livre e esclarecido ter sido assinado pelo paciente e médico responsável. Este projeto foi aprovado pela comissão de ética e pesquisa do InCor e do HCFMUSP (CapePesq sob número 0195/04) e obteve suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo numero 2004-08363-6).

Critérios de Inclusão

- a. Pacientes homens ou mulheres, com 35 anos de idade ou mais, com insuficiência renal crônica, em programa de diálise e candidatos a transplante renal, e com indicação clínica de ACI. Mulheres com potencial de gravidez necessitam um teste de gravidez negativo no prazo de 24 horas do estudo da TCMD;
- b. Pacientes com investigação invasiva da DAC por ACI com intervalo máximo com a TCMD de 1 ano (realizada no máximo até 1 ano antes da inclusão ou com ACI planejada por indicação clínica para os próximos meses);
- c. Capacidade para entender e disposição de assinar o Formulário de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de Exclusão

- a. Alergia conhecida a meio de contraste iodado;
- b. História de mieloma múltiplo ou transplante de órgão anterior;
- c. Fibrilação atrial ou taquiarritmia descontrolada ou bloqueio atrioventricular avançado (segundo ou terceiro grau de bloqueio cardíaco);
- d. Evidência de insuficiência cardíaca sintomática severa (NYHA Classe III ou IV); estenose aórtica moderada ou severa conhecida ou suspeitada;
- e. Cirurgia de revascularização miocárdica, implante de stent coronário ou outra cirurgia cardíaca anterior;
- f. Intervenção na artéria coronária nos últimos 6 meses;

- g. Intolerância ou contra-indicação a beta-bloqueadores conhecida ou suspeitada inclusive;
- h. Alergia conhecida a beta-bloqueadores
 - História de doença pulmonar broncoespástica moderada a severa (inclusive asma moderada a severa);
- i. Doença pulmonar severa (doença pulmonar obstrutiva crônica)
- j. Presença de qualquer outra história ou condição que o investigador considerasse problemática;

Neste estudo foi considerada DAC significativa a presença de pelo menos uma estenose maior ou igual a 50% por paciente, em ramo coronário principal e diâmetro luminal maior que 1,5mm identificada pela ACI. Foram também analisadas secundariamente as estenoses maiores ou iguais a 70%, assim como a análise segmentar nestes 2 limiares.

Ao longo de 24 meses, 120 pacientes consecutivos foram selecionados para o protocolo. Destes, 6 pacientes não foram incluídos no protocolo pelos motivos listados a seguir: 3 pacientes se recusaram a participar do estudo porque não desejavam ser expostos a doses adicionais de radiação ionizante e/ou contraste radiológico; 2 pacientes já haviam realizado mais de uma cinecoronariografia convencional no ano precedente e 1 paciente apresentou-se para o estudo em fibrilação atrial com alta resposta ventricular. Dos 120 pacientes selecionados, 114 foram incluídos, sendo que, destes, 10 (8,8%) pacientes apresentaram exame de TCMD de qualidade insuficiente para análise, sendo portanto excluídos da análise estatística final. Assim, 104 pacientes completaram o protocolo de estudo com o exame de TCMD analisável, sendo esta a amostra que consiste nos resultados deste projeto e que será usada no restante deste manuscrito.

Dos 104 pacientes disponíveis para o estudo, 68 (65,4%) eram do sexo masculino e 36 (34,6%) do sexo feminino, com idade média \pm desvio padrão de $56,7 \pm 7,4$ (Tabela 1). A idade mínima foi de 35 anos e a máxima de 76 anos.

Tabela 1. Distribuição por sexo.

Sexo	masculino	feminino
n	68	36
%	65,38	34,62

O índice de massa corpórea (IMC) foi de $26,1 \pm 5,6$, e as etnias que compuseram a amostra estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição por Etnias.

Raça	Brancos	Negros	Orientais	Mestiços-outros
n	54	31	7	12
%	52	29,8	6,7	11,5

As etiologias prováveis da nefropatia que levou à insuficiência renal crônica estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Causa Provável de Insuficiência Renal Crônica.

Nefropatia	n	%
Diabetes	36	34,6
Não definida	33	31,7
Outras etiologias	20	19,2
Glomerulonefrite	12	11,5
Nefropatia Intersticial	3	3,0

A prevalência dos fatores de risco tradicionais para DAC nesta população estudada conforme os diagnósticos extraídos do prontuário médico de cada um dos participantes foi a seguinte: hipertensão arterial sistêmica – 87 (83,7%), diabetes mellitus – 37 (35,6%), dislipidemia – 33 (31,7%), arteriopatia 33 (31,7%), angina – 28 (26,9%), tabagismo atual – 20 (19,2%), antecedentes familiares de DAC – 18 (17,3%), AVC – 12 (11,5%), ICC – 8 (7,7%), IAM – 7 (6,7%).

Tabela 4. Características Clínicas e Fatores de Risco para DAC.

Característica Clínica	n	%
HAS	87	83,7
Diabetes	37	35,6
Dislipidemia	33	31,7
Arteriopatia	33	31,7
Angina	28	26,9
Tabagismo	20	19,2
Antecedentes Familiares de DAC	18	17,3
AVC	12	11,5
ICC	8	7,7
IAM	7	6,7

DAC – doença arterial coronária, HAS – hipertensão arterial sistêmica, AVC – acidente vascular cerebral, IAM – infarto agudo do miocárdio, ICC – insuficiência cardíaca congestiva.

Com relação ao uso de medicações, predominou o uso de drogas anti-hipertensivas, como esperado. Digno de nota é o baixo uso de estatina neste grupo de alto risco para doença coronária. Estes dados podem ser observados na Tabela 5.

Tabela 5. Uso de Medicações

Uso de Medicações	n	%
Bloqueador de Cálcio	42	40,4
IECA	31	29,8
Aspirina	28	26,9
Beta - bloqueador	23	22,1
Diurético	22	21,2
Simpatolíticos	11	10,6
Estatina	6	5,8
Vasodilatadores outros	5	4,8

Os dados antropométricos da nossa amostra estão detalhados na Tabela 6. A frequência cardíaca durante a aquisição do exame de tomografia foi adequada como demonstrado na tabela 6.

Tabela 6. Variáveis contínuas de antropometria e exames básicos.

Variável	Média	Desvio Padrão	Min	Max
Idade (anos)	56,7	7,4	35	76
Peso (Kg)	68,7	14,5	40	107
Altura (m)	1,62	0,08	1,37	1,85
IMC	26,1	5,6	17,1	44,2
PAS (mmHg)	175,8	32,4	100	280
PAD(mmHg)	102,6	17,2	70	150
Tempo de diálise (meses)	40,2	42,1	2	240
Creatinina (mg/dl)	8,9	2,8	4,3	18
Colesterol (mg/dl)	181,2	45,7	85	304
Triglicérides (mg/dl)	157,2	114,6	32	602
Hematócrito (%)	35,8	5,8	21	48
Glicemia (mg/dl)	117,3	64,7	59	364
FC (bpm)	61,1	6,9	40	77

IMC – índice de massa corpórea, PAS – pressão arterial sistólica, PAD – pressão arterial diastólica, FC – frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm).

A média do tempo de diálise deste grupo de pacientes foi de $40,2 \pm 42,1$ meses, com mediana de 26,5 meses, mínimo de 2 meses e máximo de 240 meses.

3.2. Protocolo de aquisição das imagens pela TCMD

Os exames de TCMD foram realizados em aparelhos de 16 e 64 colunas de detectores (*Aquilion16TM* e *Aquilion64TM* - *ToshibaTM Medical Systems Corporation*, Otawara, Japão) no Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP). Nosso projeto foi

planejado inicialmente para a sua execução em TCMD de 16 colunas de detectores. Porém por motivos alheios a este projeto o InCor realizou um *upgrade* do equipamento de TCMD de 16 colunas para o de 64 colunas de detectores. As características técnicas de resolução temporal e espacial foram mantidas, ganhando-se apenas em cobertura.

Devido a este upgrade do equipamento de tomografia 19 pacientes (18%) tiveram seu estudo de angiotomografia coronária realizada em equipamento de 64 colunas de detectores. A grande maioria dos pacientes (85 pacientes – 82%) foi submetida à coronariografia não invasiva em equipamento de 16 colunas de detectores como proposto inicialmente.

3.2.1. Preparo do Paciente

Os pacientes foram orientados a comparecer na área de tomografia com pelo menos 4 horas de jejum e sem uso de alimentos e medicamentos contendo cafeína nas últimas 24 horas.

Os pacientes foram orientados quando aos detalhes do exame e posicionados na mesa da TCMD em posição de decúbito dorsal, na posição cabeça à frente, discretamente deslocados para direita, mantendo o coração no centro do foco de raios-X. Todos os pacientes receberam monitorização eletrocardiográfica para sincronização com a aquisição da imagem e seguimento da frequência cardíaca durante o exame. Foi puncionado um acesso venoso periférico calibroso (*Abocath*TM de número 18-22) localizado preferencialmente na fossa cubital do membro superior

direito. Os braços do paciente foram posicionados acima da cabeça e com os cabos do ECG passando por fora do campo de escaneamento.

A frequência cardíaca dos pacientes durante a realização do exame foi de $61,1 \pm 6,9$ bpm. Os pacientes com frequência cardíaca acima de 70bpm durante pausa respiratória, na chegada a tomografia receberam beta-bloqueador endovenoso – metoprolol – na dose necessária para atingir a FC alvo de 60bpm ou até a dose máxima de 15mg. Vinte e três pacientes já faziam uso de beta-bloqueador oral cronicamente. Nenhum paciente recebeu nitratos ou antagonista de cálcio para a realização do exame de TCMD.

3.2.2. Protocolo da TCMD – Aquisição das Imagens

Inicialmente, obtínhamos a chamada imagem localizatória. Uma janela de varredura era, então, visualmente estabelecida com base nesta primeira imagem, com cobertura desde a bifurcação da traquéia (carina) até a completa inclusão da silhueta cardíaca, incluindo porção logo abaixo do diafragma para certificação da cobertura completa do coração. Este planejamento foi usado para a aquisição do escore de cálcio.

3.2.2.1. Escore de Cálcio

O escore de cálcio era então adquirido ainda antes da injeção do contraste radiológico, através de aquisição prospectiva e sincronizada ao traçado de ECG. As

imagens foram adquiridas com espessura de corte de 3,0 mm e campo de visão de 200 a 220mm para obtenção de imagens axiais do tórax cobrindo toda a área cardíaca e permitindo a visualização das artérias coronárias e de eventual calcificação em topografia das artérias coronárias. As imagens foram adquiridas em momento diastólico definido de acordo com a frequência cardíaca do paciente, segundo a Tabela 7. A aquisição do escore de cálcio necessitou pausa inspiratória média de cerca de 15s, de acordo com o protocolo já validado²⁸. Os parâmetros de aquisição do escore de cálcio foram velocidade de rotação do tubo de 0.75 s, colimação dos detectores 4 por 3.0 mm, voltagem do tubo de 120 kV, e corrente do tubo de 300 mA. Os parâmetros foram semelhantes entre a TCMD de 16 e 64.

Tabela 7. Frequência Cardíaca e % do intervalo RR para o ECC.

FC (bpm)	% do intervalo RR
50	79
60	75
70	71
80	67
90	63

FC – Frequência Cardíaca

3.2.2.2. Angiografia coronária por tomografia computadorizada

Após a aquisição do escore de cálcio, utilizamos estas imagens axiais do tórax para determinar o ponto de início (superior) e de fim (inferior) da angiografia coronária. O ponto de início era determinado a 9 mm superior à última imagem axial do escore de cálcio que mostrasse artérias coronárias (normalmente a artéria

descendente anterior), em geral, no nível da artéria pulmonar direita. O ponto final da aquisição era determinado a 9 mm inferior à última imagem axial contendo artéria coronária (normalmente a artéria descendente posterior).

Neste momento um treinamento da pausa respiratória era realizado e adquirida a FC durante a pausa, que serviu para o cálculo dos parâmetros de aquisição da angiografia.

Uma vez planejada a aquisição da angiografia e ajustados os parâmetros de aquisição (Tabela 8), prescreveu-se uma imagem axial no nível da carina para monitorização do bolus de contraste (*bolus tracking*).

Na seqüência, um bolus de 100 a 120 ml de iopamidol a uma concentração de 370 mg/ml (*Iopamiron 370TM* - Bracco, Itália, distribuído no Brasil por Schering) foi administrado por meio de uma bomba injetora do tipo *dual head* (*StellantTM* - Medrad, Indianola, PA, EUA) através do acesso venoso periférico a uma velocidade inicial de 5 ml/s, seguido por infusão de 40 ml de solução fisiológica infundidos a 4 ml/s.

Para rastreamento do bolus de contraste, processo também conhecido como *bolus tracking*, imagens axiais sucessivas da aorta ascendente e descendente no nível da carina foram adquiridas imediatamente após o início da infusão venosa contínua do contraste. Uma região de interesse (*Sure StartTM*, *Toshiba Medical Systems Corporation*, Otawara, Japão) foi então posicionada na aorta descendente e ajustada para disparar automaticamente a aquisição da angiografia quando a densidade na região interesse atingisse 140-180 unidades Hounsfield.

No momento em que a densidade de sinal na aorta descendente atingia o limiar pré-determinado de 140-180 UH, detectado por meio do *bolus tracking* acima detalhado, o paciente era instruído a realizar uma manobra de pausa inspiratória

(para a qual já havia sido previamente treinado), com duração média de 15 segundos, durante a qual a imagem helicoidal da angiografia foi adquirida, simultaneamente ao traçado de ECG, utilizando sincronização retrospectiva. As imagens consecutivas de 0,5 mm geradas pelo método retrospectivo permitiram a obtenção da informação volumétrica (constituída de fato por uma pilha de cortes axiais) e em qualquer fase do ciclo cardíaco. Assim, poder-se-ia gerar 10 a 20 fases do ciclo cardíaco ou volumes sistólicos e diastólicos, sendo selecionados para análise aqueles com menor movimentação e também permitindo o cálculo da função ventricular.

Com relação ao protocolo da aquisição propriamente dito ele está descrito em detalhes na tabela 8, com todos os parâmetros utilizados na TCMD de 16 e 64 colunas de detectores.

Tabela 8. Parâmetros de aquisição da angiografia coronária por TCMD.

	TCMD 16	TCMD 64
Velocidade de rotação (ms)	400	400
Colimação	16x0,5	64x0,5
Pitch	0,2	0,2 a 0,225
kV	120	120
mA	300	300-450
Campo de Visão (mm)	320	320
Matriz	512x512	512x512
Espessura de corte adquirida (mm)	0,5	0,5
Espessura de corte reconstruída (mm)	0,3	0,3
Resolução espacial (mm)	0,35x0,35x0,35	0,35x0,35x0,35
Resolução temporal (ms)	200/137	200/62,5

kV – Kilovoltagem, mA – miliamperagem do tubo de raio-X.

3.3. Aquisição da Angiografia Coronária Invasiva

As angiografias coronárias foram realizadas de acordo com as técnicas já consagradas e padronizadas na rotina do serviço de hemodinâmica do Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP²⁹.

3.4. Análise de Dados

3.4.1. Análise do Escore de Cálcio

Escore de cálcio totais e regionais (para o território de cada artéria principal individualmente), segundo o método descrito por Agatston et al³⁰, foram obtidos para cada paciente (Figura 1) em workstation *Vitreax*^{TM2}, versão 3,5 - *Vital Images Inc*, Plymouth, MN, EUA. Na análise das imagens de escore de cálcio, utilizamos duas medidas a do escore de Agatston²⁸ e do volume de cálcio. O escore de Agatston tem sido o mais utilizado na literatura e mantém relação com doença coronária e mesmo com DAC obstrutiva quando em níveis muito elevados (percentil acima de 75% ou 90%).

3.4.2. Análise da Angiografia Coronária por Tomografia Computadorizada

Foi escolhida uma imagem axial que contivesse na mesma imagem cortes seccionais das artérias coronárias DA, CD e Cx. Nesta localização foram

reconstruídas 20 fases do ciclo cardíaco para permitir a escolha da fase em que cada coronária apresentasse a menor movimentação. Entre 1 e 3 fases foram escolhidas como necessárias para a visualização de todas as artérias coronárias. Em geral, com FC baixa apenas 1 fase diastólica (em geral entre 70 e 80%) era necessária para análise de todas as coronárias. Em alguns casos uma fase sistólica adicional (em geral 40%) era necessária em geral para a visualização da CD. Raramente uma terceira fase foi necessária para obtenção de análise adequada.

Dois observadores analisaram, de maneira cega (sem conhecimento dos dados clínicos e do resultado da ACI) e independente, todas as imagens adquiridas por meio da TCMD.

Para a análise das artérias coronárias dos 104 pacientes incluídos neste estudo, utilizamos, em cada caso individualmente, tanto a tradicional abordagem bidimensional manual, que se baseia quase que exclusivamente na investigação das imagens reformatadas conforme a orientação manual do observador nos diversos planos em 2D por meio de recursos como a reformatação multiplanar (MPR), a projeção de intensidade máxima (MIP) e a reformatação planar curva (CPR)¹⁰, quanto a abordagem tridimensional automática modificada, baseada na avaliação, mediante a aplicação de reformatação planar curva automática (*vessel probe*) que foi previamente descrita pelo nosso grupo³⁰. Utilizamos para a execução de ambas as abordagens a estação de trabalho *Vitre*TM2, versão 3,5 (*Vital Images Inc*, Plymouth, MN, EUA).

As 4 principais artérias coronárias – TCE, DA, Cx e CD, incluindo seus ramos de primeira ordem (com exceção de todos os ramos septais e marginais direitos) com diâmetro $\geq 1,5$ mm, conforme determinado pela *QCA*, foram

investigados quanto à presença de quatro diferentes graus de estenose segundo a redução de diâmetro luminal e codificados, como a seguir:

- 0- ausência de redução luminal;
- 1- redução luminal discreta, < 50% de redução;
- 2- redução luminal moderada, igual ou maior que 50% até 69%;
- 3- redução luminal importante, $\geq 70\%$ até 99%
- 4- oclusão, 100%

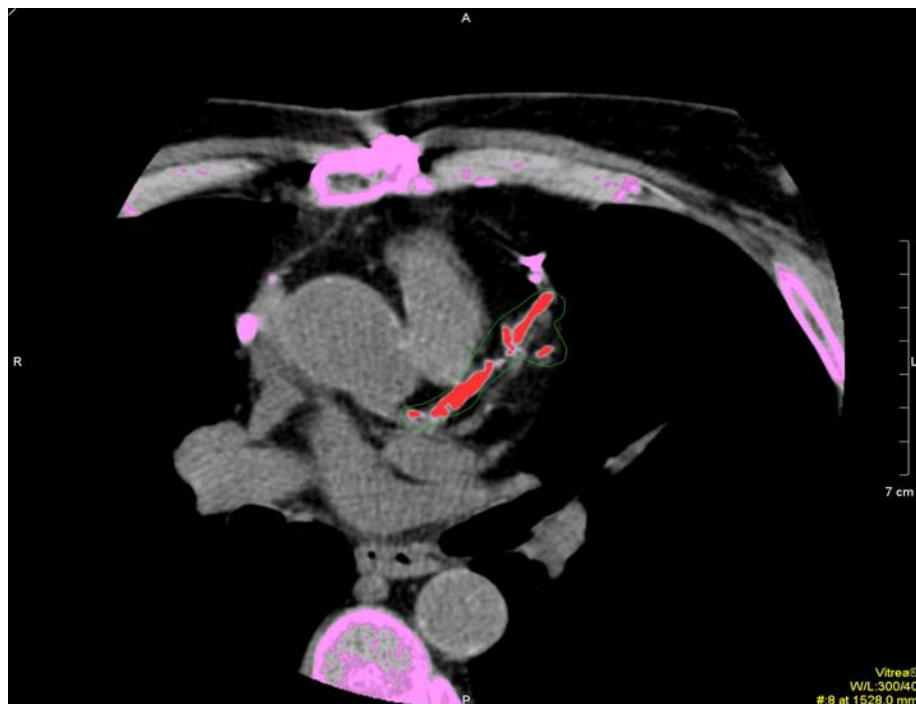


Figura 1. Exemplo do escore de cálcio coronário, demonstrando calcificação importante no território da artéria descendente anterior (em vermelho).

Ainda realizamos a análise do número de estenoses $\geq 50\%$ ou 70% por territórios, definindo os pacientes como uniarteriais, biarteriais ou triarteriais, segundo a presença de estenose em territórios da artéria descendente anterior, artéria circunflexa e artéria coronária direita.

3.4.3 Angiografia coronária quantitativa ou *QCA*

Um observador experiente na técnica de *QCA* e que não participou da análise da TCMD, também de forma cega e independente, analisou todas as ACI aplicando a técnica da *QCA* (Coronary Analysis Angiographic System - CASS II, *Pie Medical Imaging BV*™, Maastricht, The Netherlands)^{14;31-33}. Assim sendo, o diâmetro de cada estenose visualmente tida como pelo menos intermediária ($\geq 50\%$) foi objetivamente designado em valores percentuais relativos ao chamado “diâmetro de referência” (diâmetro do segmento do mesmo vaso que se encontrava livre de doença e se localizava em posição imediatamente proximal à lesão), sendo determinado em duas direções ortogonais, com a média entre eles estabelecendo a gravidade final da estenose.

Todas as lesões com diâmetro de referência $\geq 1,5$ mm foram incluídas na análise comparativa deste estudo. Caso o mesmo segmento da artéria principal ou ramo de primeira ordem possuísse mais de uma estenose significativa, apenas a estenose mais grave era comparada à sua correspondente pela TCMD^{29;34;35}.

3.5 Análise estatística

O parâmetro do resultado primário é a acurácia diagnóstica da TCMD em determinar a presença de estenose significativa de artéria coronariana (definida pela estenose em um vaso epicárdico importante $\geq 50\%$ pela angiografia coronariana) em um paciente individual com estimativa de acurácia de $\geq 90\%$, com poder de amostra de 80% e alfa de 0,05. O tamanho da amostra foi determinado somente para o

parâmetro do resultado primário, para avaliar a acurácia diagnóstica (conforme determinada pela sensibilidade e especificidade). Com estes critérios o tamanho da amostra foi de 86 pacientes, com o quais poderemos estimar a acurácia, para o paciente, utilizando 95% de intervalo de confiança com razoável precisão estatística. Os dados deverão ser expressos como um intervalo de confiança de 95% com $\pm 5\%$ de precisão.

A determinação do tamanho da amostra foi feita com base no objetivo primário, com o paciente constituindo a unidade de análise (análise por paciente). Análises secundárias no exame da acurácia diagnóstica baseada em uma unidade de análise do segmento (análise por segmento) foram realizadas utilizando-se métodos estatísticos para ajustar o efeito do conjunto em dados em escala binária.

As variáveis descritivas foram expressas como médias e um desvio-padrão e medianas, se apropriado. Por ter apresentado uma curva de distribuição assimétrica, os níveis de calcificação arterial coronariana foram expressos por suas medianas, percentis e valores extremos.

A fim de estabelecermos as medidas de acurácia diagnóstica da TCMD, lançamos mão de uma clássica tabela 2x2 .

O teste exato de Fisher foi utilizado para calcular as medidas de acurácia diagnóstica da TCMD, comparada à *QCA*, no que diz respeito à identificação de estenoses coronarianas com diâmetros $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$. Para comparação dos diferentes escores de cálcio coronário obtidos pela TCMD nos respectivos territórios, utilizamos o teste de Mann-Whitney.

Foi analisada a variabilidade inter-observador para avaliação visual semi-quantitativa da estenose na TCMD entre 2 observadores experientes. Utilizou-se o teste Kappa para esta avaliação de concordância e consideraram-se os seguintes

níveis de concordância, segundo Altman³⁶: Valor de Kappa < 0,20 – concordância pobre; 0,21 – 0,40 – aceitável; 0,41-0,60 – moderada; 0,61-0,80 – boa; 0,81-1,00 – excelente.

Ainda foram utilizadas curvas de Kaplan-Meier para a análise de taxa de eventos no tempo em diversos sub-grupos e análise multivariada, usando regressão logística de Cox, com processo *forward stepwise*, para determinação das variáveis preditoras independentes.

Para a realização de tais cálculos, lançamos mão do programa estatístico StataTM/SE 8 (StataCorp LP, College Station, TX).

4 RESULTADOS

4.1. Escore de cálcio

A nossa amostra de pacientes com IRC apresentou escore de Agatston médio de $580,6 \pm 1102,2$. Os valores mínimos e máximos foram 0 e 7994. Dos 97 pacientes com escore de cálcio analisados, apenas 14 pacientes não tinham nenhuma calcificação coronária detectável, isto é, escore zero de cálcio. São apresentados também na tabela 9 os valores de volume total para toda a árvore coronária e os valores de escore e volume para cada território coronário específico, com suas médias, desvios padrões e valores mínimos e máximos em cada categoria. Os valores médios dos percentis encontram-se na tabela 9. Os valores médios dos percentis para idade, sexo e etnia, baseado no estudo MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) são referidos como MESA, na tabela 9.

Tabela 9. Escore de cálcio global e regional.

Escore de Agatston	Média	Desvio Padrão.	Min	Max
Total	580,6	1102,2	0	7994
Cx	153,8	390,7	0	2091
DA	229,7	331,4	0	1559
TCE	24,2	52,3	0	245
CD	181,1	519,5	0	4358
Volume de Cálcio				
Total	531,5	900,5	0	6169
Cx	138,00	315,9	0	1623
DA	201,5	268,9	0	1249
TCE	21,4	42,5	0	195
CD	171,9	421,9	0	3350
Percentil (%)	67,0	37,4	0	100
MESA (%)	70,0	37,9	0	99

MESA – Multiethnic Study of Atherosclerosis.

Analisando-se a distribuição do escore de cálcio, nota-se que esta é significativamente assimétrica, com predomínio dos valores mais baixos de escore de cálcio. Como a distribuição é não paramétrica, relatamos a mediana do escore total de Agatston que é de 176 e a distribuição por percentis do escore de cálcio nesta nossa amostra (Tabela 10). Para comparação colocamos na tabela 10 uma coluna com os valores do escore de cálcio para cada percentil de indivíduos sem doença renal crônica, participantes do estudo MESA, com etnia e idade semelhantes a da nossa amostra, ou seja, etnia branca e idade média de 57 anos.

Tabela 10. Distribuição por percentil do escore de cálcio (escore de Agatston) e intervalo de confiança.

Percentil	Valor na amostra	[95% Conf. Interval]	Valor no estudo MESA*
5	0	0 – 0	0
10	0	0 – 1	0
25	10,5	1 – 55,1	0
50	176	78,9 – 360,7	13
75	626	446,6 – 856,8	97
90	1757,4	859,3 – 2712,8	303
95	2699	1743,9 – 6114,9	555

* Valor do percentil estimado para homem branco, assintomático, sem doença vascular ou coronária prévia, com idade de 57 anos, participante do estudo MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)

A distribuição global por histograma é mostrada na Figura 2.

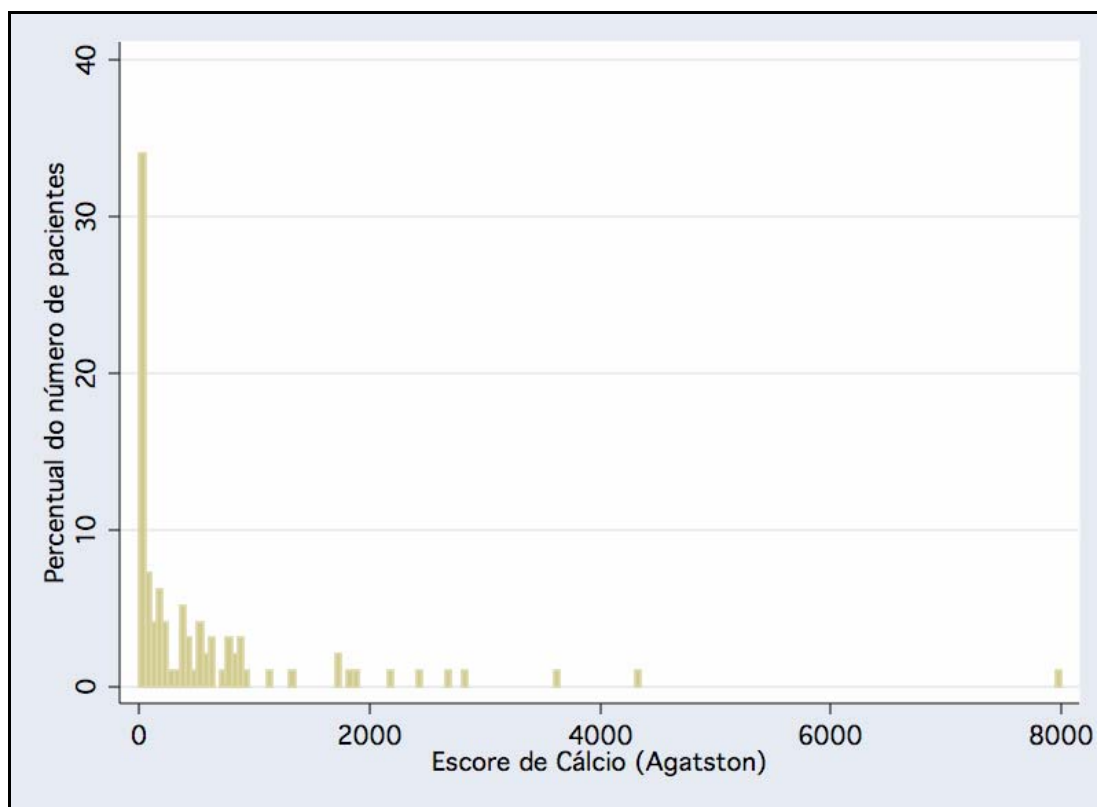


Figura 2. Histograma de distribuição do escore de Agatston. Cada bina corresponde a 50 no valor do escore de cálcio.

Com relação à etnia dos pacientes, não houve diferença significativa dos escores de cálcio médio entre os grupos étnicos avaliados: brancos ($698,5 \pm 1309$, mediana 205), negros ($389,0 \pm 761,80$, mediana 158), orientais ($728,1 \pm 1045$, mediana 272,5), pardos ou mestiços ($217,3 \pm 350,0$, mediana 37), com $p = 0,36$ pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

4.1.1. Escore de cálcio versus estenose coronária

Comparamos o grau de calcificação entre os pacientes com ou sem coronariopatia obstrutiva significativa (estenose $\geq 70\%$); pelo cateterismo demonstrou-se que o escore de Agatston é significativamente maior no grupo com DAC significativa no cateterismo, pelo teste de Wilcoxon (Figura 3). Da mesma forma quando definimos a DAC pela TCMD, obtivemos resultados semelhantes (Figura 4).

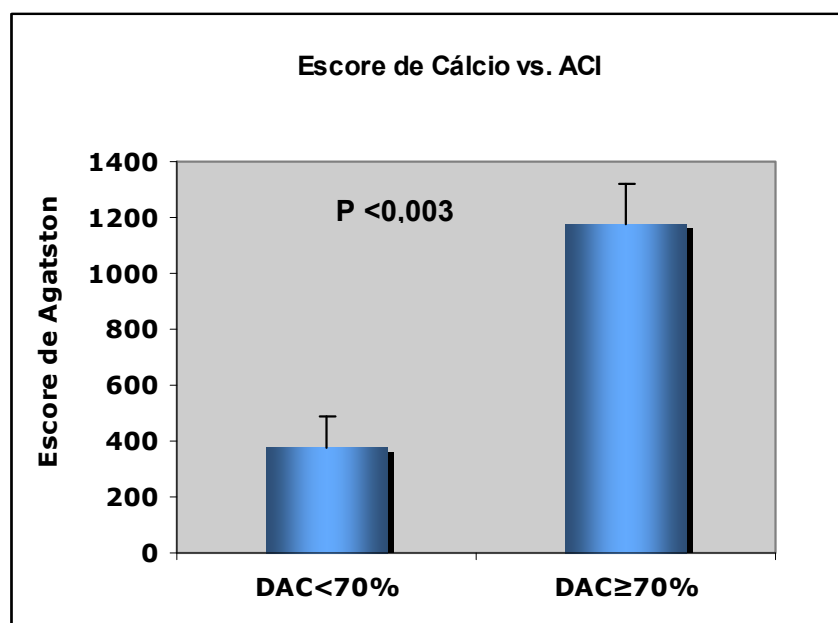


Figura 3. Correlação do escore de cálcio e ACI.

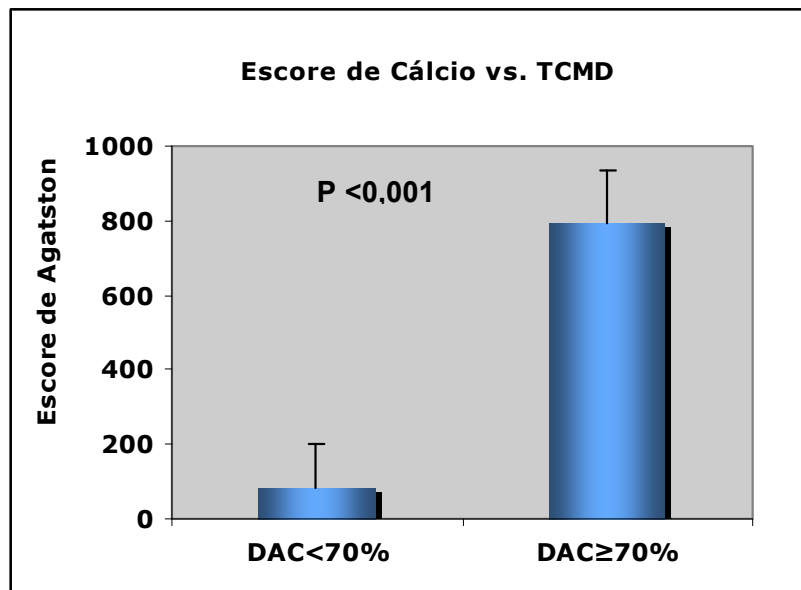


Figura 4. Correlação do escore de cálcio e TCMD.

Avaliamos o percentual de pacientes com estenose coronária $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$ pela ACI e pela TCMD nos diversos extratos de escore de cálcio. Observamos um crescimento progressivo, alínea e significativo entre o percentual de pacientes com DAC e o grau de calcificação coronária.

Na análise da calcificação coronária versus a ACI, observamos que, para estenoses $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$, o limiar de 400 de escore de Agatston se associou estatisticamente a maior proporção de pacientes com estenoses significantes ($p < 0,001$, pelo Chi quadrado, Figura 5).

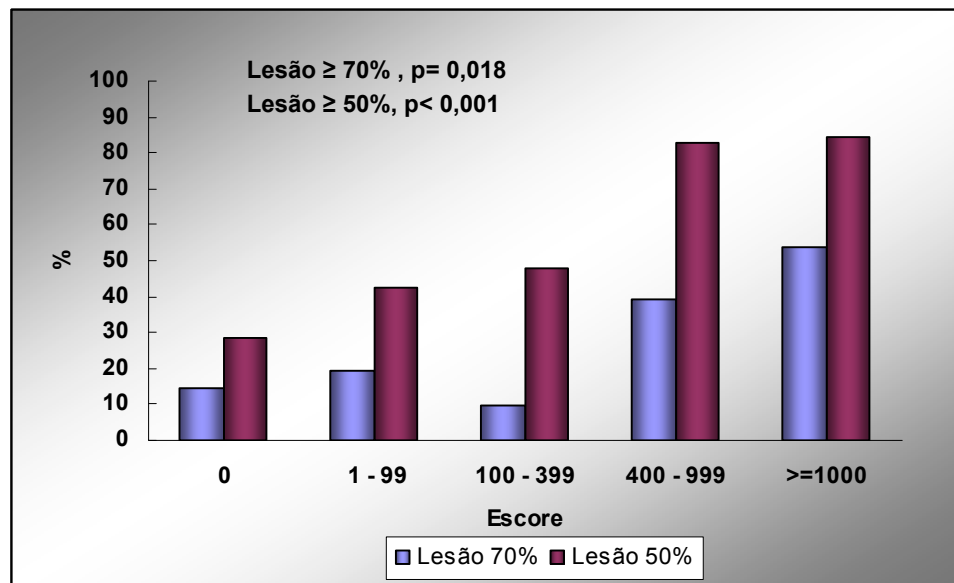


Figura 5. Proporção de pacientes com DAC significativa na ACI nos diversos extratos de escore de cálcio.

Na análise da calcificação coronária versus a TCMD, observamos que para estenoses $\geq 50\%$, o limiar de 400 e para estenoses $\geq 70\%$, o limiar de 1000 de escore de Agatston se associaram estatisticamente a maior proporção de pacientes com estenoses significantes ($p < 0,001$, pelo Chi quadrado, Figura 6).

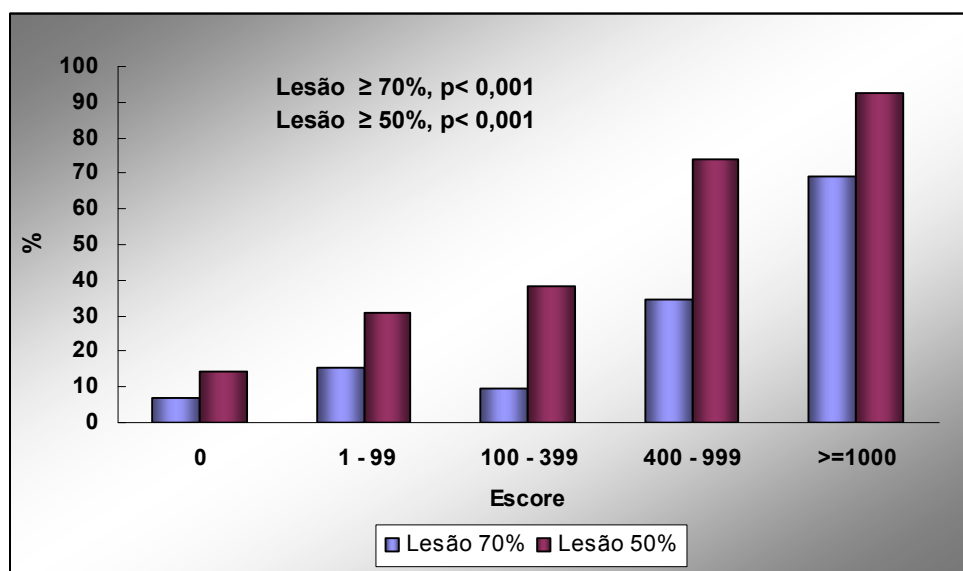


Figura 6. Proporção de pacientes com DAC significativa na TCMD nos diversos extratos de escore de cálcio.

A análise regional do escore de cálcio também revelou as mesmas diferenças observadas para o escore global, exceto no TCE. Assim, os escores regionais foram significativamente maiores em segmentos com estenoses $\geq 50\%$ (Tabela 11) e $\geq 70\%$ (Tabela 12) quando comparados com aqueles segmentos sem estenoses.

Tabela 11. Escore de Cálculo Regional vs. Estenose $\geq 50\%$ pela ACI.

Escore	Estenose	n [#]	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
CD	< 50%	42	38,6	80,7	0,50	0,0	287,0	< 0,001
	$\geq 50\%$	55	290,0	668,6	101,0	0,0	4358,0	
TCE	< 50%	42	24,4	61,5	0,0	0,0	245,0	0,303
	$\geq 50\%$	55	24,0	44,7	0,0	0,0	178,0	
Agatston	< 50%	41	114,3	208,7	28,0	0,0	1086,0	0,002
	$\geq 50\%$	55	315,8	378,5	170,0	0,0	1559,0	
Cx	< 50%	41	47,9	214,3	0,0	0,0	1356,0	< 0,001
	$\geq 50\%$	55	232,8	468,7	43,0	0,0	2091,0	
Total	< 50%	42	221,4	463,5	36,5	0,0	2687,0	< 0,001
	$\geq 50\%$	55	854,9	1349,0	439,0	0,0	7994,0	
CD	< 50%	42	42,1	84,4	2,0	0,0	318,0	< 0,001
	$\geq 50\%$	55	271,0	536,5	111,0	0,0	3350,0	
TCE	< 50%	42	20,0	48,2	0,0	0,0	195,0	0,288
	$\geq 50\%$	55	22,4	38,0	0,0	0,0	139,0	
Volume	< 50%	41	99,0	170,2	29,0	0,0	846,0	0,001
	$\geq 50\%$	55	277,8	303,0	179,0	0,0	1249,0	
Cx	< 50%	41	45,5	183,3	0,0	0,0	1157,0	< 0,001
	$\geq 50\%$	55	207,0	373,2	64,0	0,0	1623,0	
Total	< 50%	42	207,2	396,6	38,5	0,0	2198,0	< 0,001
	$\geq 50\%$	55	779,2	1085,0	491,0	0,0	6169,0	
Percentil								
MESA	< 50%	43	55,7	41,5	71,00	0,0	99,0	< 0,001
	$\geq 50\%$	55	82,4	28,8	94,00	0,0	99,0	

(*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

([#]) n indica o número de pacientes com ou sem DAC obstrutiva maior ou igual a 50% em qualquer território coronário. As variações dos números entre territórios vasculares devem-se a segmentos não avaliáveis.

CD – artéria coronária direita, TCE – tronco da artéria coronária esquerda, DA – artéria descendente anterior, Cx – artéria circunflexa, Percentil MESA – percentil para idade, sexo e etnia segundo estudo MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis).

Tabela 12. Escore de Cálcio Regional vs. Estenose $\geq 70\%$ pela ACI.

Escore	Estenose	n [#]	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p*	
CD	< 70%	72	82,9	194,4	3,50	0,0	1313,0	0,004	
	$\geq 70\%$	25	464,0	925,0	142,0	0,0	4358,0		
TCE	< 70%	72	20,7	51,0	0,0	0,0	245,0	0,093	
	$\geq 70\%$	25	34,3	55,9	1,00	0,0	178,0		
Agatston	DA	< 70%	71	176,0	268,3	64,00	0,0	1559,0	0,028
		$\geq 70\%$	25	384,0	437,2	168,0	0,0	1389,0	
Cx	< 70%	71	97,3	312,6	0,00	0,0	1998,0	< 0,001	
	$\geq 70\%$	25	314,4	531,9	85,0	0,0	2091,0		
Total	< 70%	72	372,9	646,7	127,0	0,0	3620,0	0,003	
	$\geq 70\%$	25	1179,0	1766,0	625,0	0,0	7994,0		
CD	< 70%	72	89,1	177,2	8,0	0,0	1019,0	0,006	
	$\geq 70\%$	25	410,2	734,3	146,0	0,0	3350,0		
TCE	< 70%	72	18,0	41,1	0,0	0,0	195,0	0,084	
	$\geq 70\%$	25	31,0	45,6	3,0	0,0	139,00		
Volume	DA	< 70%	71	155,6	220,9	69,0	0,0	1249,0	0,019
		$\geq 70\%$	25	331,8	346,3	179,0	0,0	1079,0	
Cx	< 70%	71	88,6	253,6	0,0	0,0	1552,0	< 0,001	
	$\geq 70\%$	25	278,4	423,8	118,0	0,0	1623,0		
Total	< 70%	72	350,6	553,0	140,5	0,00	2866,0	0,002	
	$\geq 70\%$	25	1053,0	1399,0	669,0	0,0	6169,0		
Percentil									
MESA	< 70%	73	66,9	37,8	82,0	0,0	99,0	0,005	
	$\geq 70\%$	25	81,6	33,6	96,0	0,0	99,0		

(*) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

([#]) n indica o número de pacientes com ou sem DAC obstrutiva maior ou igual a 70% em qualquer território coronário. As variações dos números entre territórios vasculares devem-se a segmentos não avaliáveis.

CD – artéria coronária direita, TCE – tronco da artéria coronária esquerda, DA – artéria descendente anterior, Cx – artéria circunflexa, Percentil MESA – percentil para idade, sexo e etnia segundo estudo MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis).

A acurácia do escore de cálcio para diagnosticar estenose coronária também foi avaliada pelo uso do percentil do estudo MESA com dois limiares distintos, percentis 75 e 90, e é demonstrada nas tabelas 13 e 14, a seguir.

Tabela 13. Acurácia diagnóstica do percentil 75 do escore de cálcio pelo estudo MESA vs. ACI (n=97 pacientes)

Estenose	S	E	VPP	VPN	A	Kappa	p
≥ 50%	81,8%	55,8%	70,3%	70,6%	70,4%	0,39	<0,001
≥ 70%	84,0%	41,1%	32,8%	88,2%	52,0%	0,17	0,011

S – sensibilidade, E – especificidade, VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo, A – acurácia, Kappa – teste Kappa, p – significância estatística de Kappa.

Tabela 14. Acurácia diagnóstica do percentil 90% do escore de cálcio pelo estudo MESA vs. ACI (n=97 pacientes)

Estenose	S	E	VPP	VPN	A	Kappa	p
≥ 50%	65,5%	65,1%	70,6%	59,6%	65,3%	0,30	0,001
≥ 70%	76,0%	56,2%	37,3%	87,2%	61,2%	0,24	0,003

S – sensibilidade, E – especificidade, VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo, A – acurácia, Kappa – teste Kappa, p – significância estatística de Kappa.

4.1.1.1 Escore de cálcio - Capacidade Preditiva da Estenose Coronária

Investigamos, usando regressão logística, e construindo curvas ROC (receiver-operating characteristics), se o escore de cálcio consegue prever a presença de estenose $\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$ na TCMD e na ACI.

Avaliamos a acurácia do escore de cálcio pela análise da curva ROC tanto para o limiar de estenose de 50% (área sob a curva de 0,75) como de 70% (área sob a curva de 0,70), definidos pela ACI (Figuras 7 e 8).

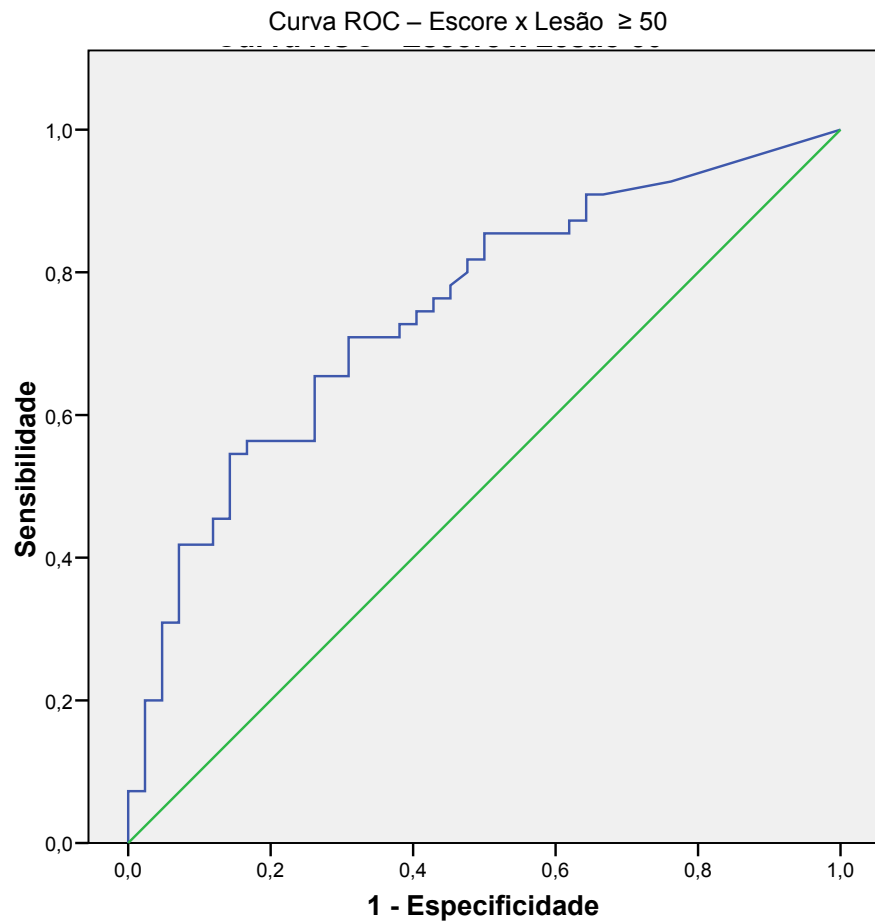


Figura 7. Curva ROC do escore de cálcio (Agatston) para estenose $\geq 50\%$ pela ACI (Área sob a curva de 0,75).

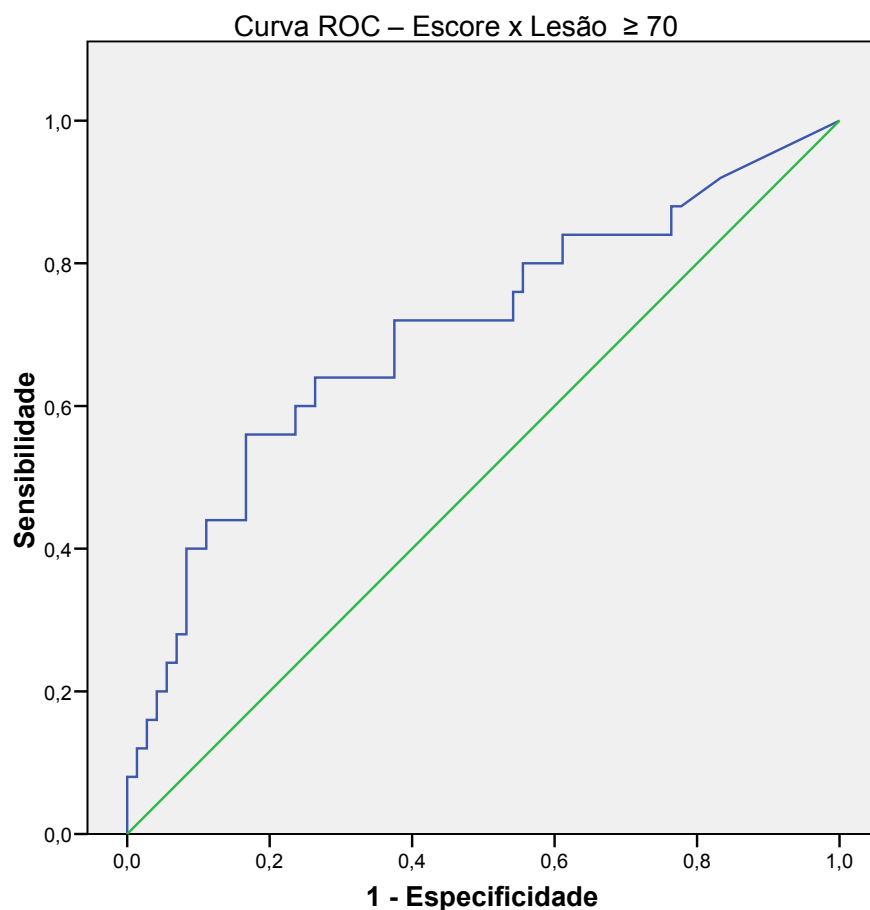


Figura 8. Curva ROC do escore de cálcio (Agatston) para estenose $\geq 70\%$ pela ACI (Área sob a curva de 0,70).

Baseado na regressão logística e nas curvas ROC acima, podemos afirmar que o escore de cálcio consegue prever a presença de uma estenose coronária $\geq 50\%$ pela ACI, no melhor limiar de 186,53, com acurácia de 66%, sensibilidade 65%, especificidade 66%, valor preditivo positivo 72%, e valor preditivo negativo 60% ($p=0,01$).

Da mesma forma, o escore de cálcio consegue prever a presença de uma estenose coronária $\geq 70\%$ pela ACI, no melhor limiar de 1330,72, com acurácia de 65%, sensibilidade 64%, especificidade 65%, valor preditivo positivo 39%, e valor preditivo negativo 84% ($p=0,01$).

Realizamos ainda a mesma análise com regressão logística para investigar a capacidade de o escore de cálcio prever a presença de estenose coronária detectada pela TCMD. Assim, para estenose $\geq 50\%$ de estenose pela TCMD, obtivemos limiar de 305,57, com acurácia de 69%, sensibilidade 79%, especificidade 60%, valor preditivo positivo 65%, e valor preditivo negativo 75% ($p=0,002$). Para estenose de 70% pela TCMD, obtivemos limiar de 1032,37, com acurácia de 68%, sensibilidade 75%, especificidade 66%, valor preditivo positivo 42%, e valor preditivo negativo 89% ($p=0,001$).

Os limiares acima também foram aqueles que apresentaram os melhores valores preditivos negativos possíveis, podendo assim responder a questão de qual nível de escore de cálcio pode prever ausência de estenose significativa.

4.1.1.2 Escore de cálcio – Influência na Acurácia da TCMD

Para investigarmos se o grau de calcificação, definido como escore de cálcio, influencia na acurácia da TCMD para detectar estenose coronária, avaliamos a acurácia de TCMD em pacientes com e sem escore de cálcio ≥ 400 . Os resultados, tanto para detecção de estenose $\geq 50\%$ como $\geq 70\%$, indicam alteração não significativa da acurácia e sensibilidade induzida pelo maior grau de calcificação. Porém, observou-se queda significativa da especificidade (Tabela 15 e 16).

Tabela 15. Acurácia diagnóstica da TCMD para estenose $\geq 50\%$ pela ACI (n=97 pacientes)

Escore de Cálcio	S	E	VPP	VPN	A
< 400	72,0%	100,0%	100,0%	83,7%	88,5%
≥ 400	90,0%	66,7%	93,1%	57,1%	86,1%
p	0,084	<0,001	-	-	0,727

S – sensibilidade, E – especificidade, VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo, A – acurácia,

Tabela 16. Acurácia diagnóstica da TCMD para estenose $\geq 70\%$ pela ACI (n=97 pacientes)

Escore de Cálcio	S	E	VPP	VPN	A
< 400	66,7%	98,1%	85,7%	94,4%	93,4%
≥ 400	87,5%	85,0%	82,4%	89,5%	86,1%
p	0,211	0,030	-	-	0,299

S – sensibilidade, E – especificidade, VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo, A – acurácia,

4.1.2. Escore de cálcio versus eventos cardiovasculares

O tempo médio de seguimento para avaliação de eventos na nossa população foi de $29,1 \pm 11,0$ meses, com mediana de 31 meses e seguimento mínimo de 3 meses e máximo de 43 meses.

Com relação à predição de eventos que o escore de cálcio pudesse ter nesta população observamos que o percentil do estudo MESA desta população não foi significativamente preditivo de eventos, tanto no limiar de 75% como no limiar de 90% (Figuras 5 e 6).

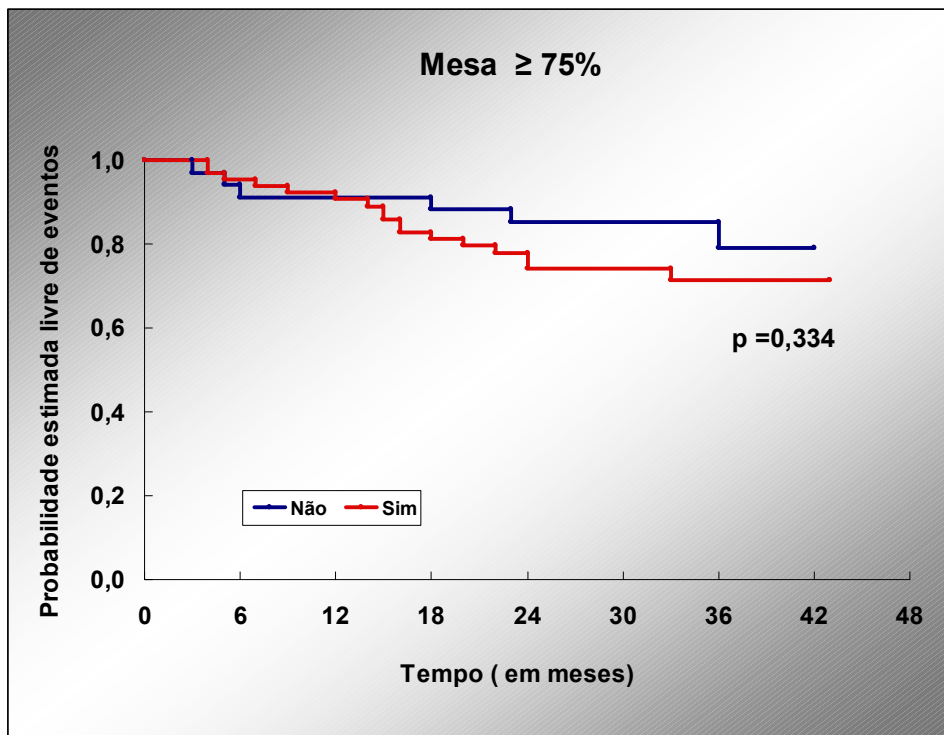


Figura 9. Curva de Kaplan-Meier do percentil $\geq 75\%$ do estudo MESA do escore e cálcio para eventos cardiovasculares.

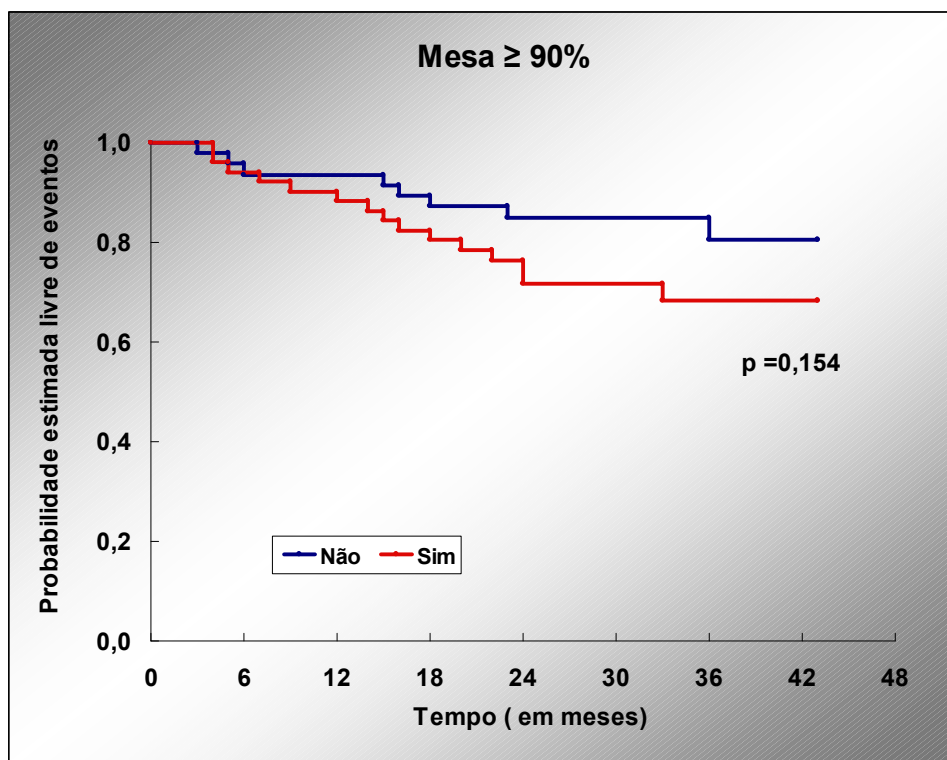


Figura 10. Curva de Kaplan-Meier do percentil $\geq 90\%$ do estudo MESA do escore e cálcio para eventos cardiovasculares.

Ainda na análise de eventos testamos o escore de cálcio como preditor de eventos em vários limiares de corte: 0 (presença ou ausência), 10, 100 e 400. Apenas o limiar de escore de cálcio de 400 mostrou curvas livres de eventos com taxa de eventos significativamente diferentes, mostrada na figura a seguir (Figura 11).

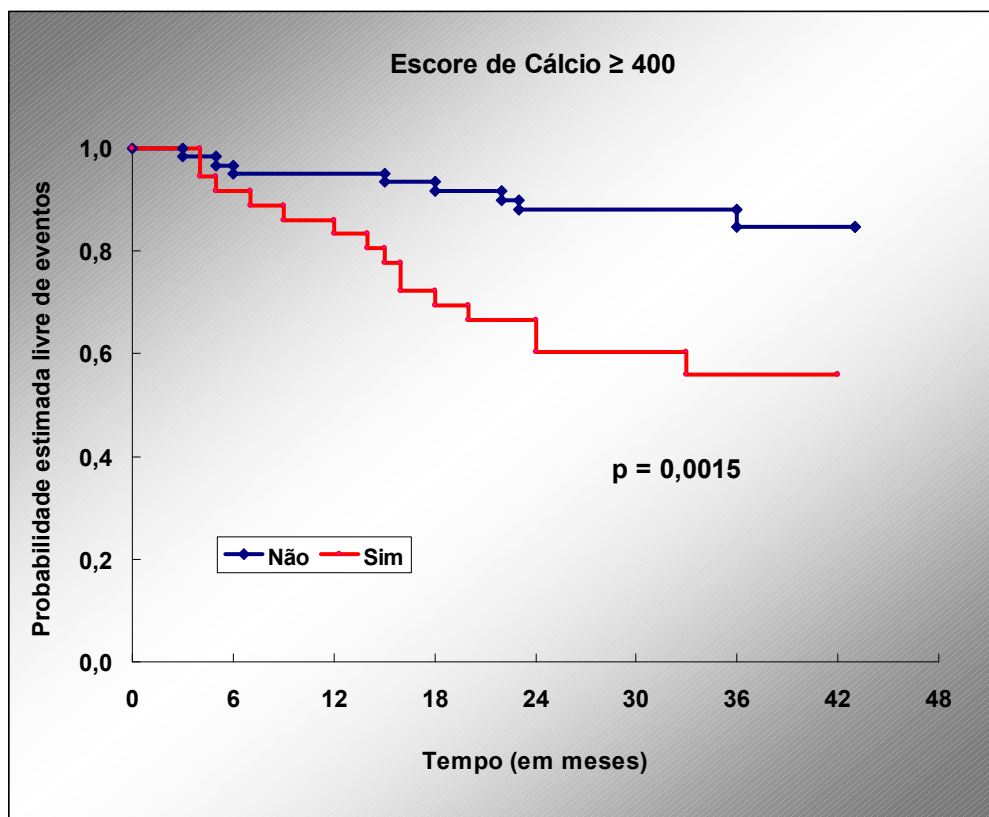


Figura 11. Curva de Kaplan-Meier para o ECC ≥ 400 e eventos cardiovasculares.

4.2 Angiografia coronária por TCMD

4.2.1. Análise da acurácia diagnóstica

Dos 104 pacientes, 46 (44,2%) apresentaram DAC significativa com estenose $\geq 50\%$ e 28 (26,9%) estenoses $\geq 70\%$ pela avaliação do QCA (Figura 8).

O tempo decorrido entre a realização da TCMD e da ACI foi em média de 99,03 dias com desvio padrão de 87,65 dias e mediana de 79 dias. O intervalo

mínimo foi de 2 dias e o máximo de 380 dias, sendo apenas 2 casos acima de 1 ano e 16 casos com intervalo superior a 6 meses.

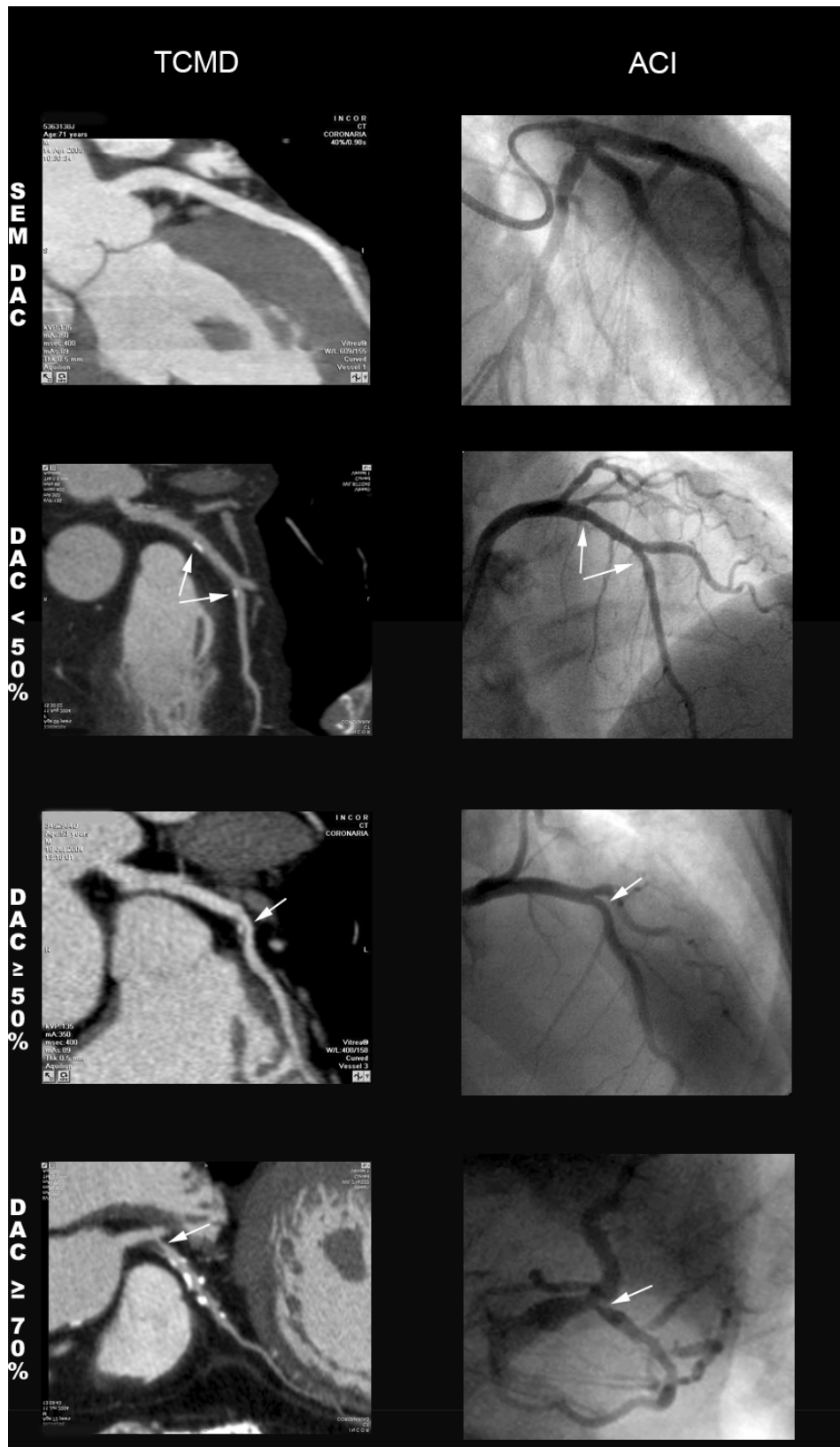


Figura 12. Exemplo de vários graus de estenose coronária pela TCMD vs. ACI.

Na análise por paciente, a acurácia de TCMD para todos os pacientes, tendo a ACI como método de referência, foi de 88,5% para estenoses $\geq 50\%$ e 89,4% para estenoses $\geq 70\%$. A sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos, além da concordância entre os métodos medida pelo teste Kappa estão demonstrados na Tabela 17.

Tabela 17. Acurácia diagnóstica da TCMD vs. ACI por paciente (n=104 pacientes).

Estenose	S	E	VPP	VPN	A	Kappa	p
$\geq 50\%$	84,5%	93,5%	94,2%	82,7%	88,5%	0,77	< 0,001
$\geq 70\%$	82,1%	92,1%	79,3%	93,3%	89,4%	0,73	< 0,001

S – sensibilidade, E – especificidade, VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo, A – acurácia, Kappa – teste Kappa, p – significância estatística de Kappa.

A performance diagnóstica da TCMD 16 e TCMD 64 estão demonstradas nas Tabelas 18 e 19. Cabe ressaltar a limitação de que com o uso da TCMD 64 tivemos apenas 19 pacientes.

Tabela 18. Acurácia diagnóstica da TCMD 16 vs. ACI por paciente (n=85 pacientes).

Estenose	S	E	VPP	VPN	A	Kappa	p
$\geq 50\%$	82,4%	94,1%	95,5%	78,1%	87,1%	0,74	< 0,001
$\geq 70\%$	80,8%	91,5%	80,8%	91,5%	88,3%	0,72	< 0,001

S – sensibilidade, E – especificidade, VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo, A – acurácia, Kappa – teste Kappa, p – significância estatística de Kappa.

Tabela 19. Acurácia diagnóstica da TCMD 64 vs. ACI por paciente (n=19 pacientes).

Estenose	S	E	VPP	VPN	A	Kappa	p
≥ 50%	100,0%	91,7%	87,5%	100,0%	94,7%	0,89	< 0,001
≥ 70%	100,0%	94,1%	66,7%	100,0%	94,7%	0,77	< 0,001

S – sensibilidade, E – especificidade, VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo, A – acurácia, Kappa – teste Kappa, p – significância estatística de Kappa.

Na análise por segmento a performance diagnóstica da TCMD está demonstrada na Tabela 20. Dos 1827 segmentos analisados, 38 (2,1%) tiveram estenose ≥ 70% e 130 (7,1%) segmentos com estenose ≥ 50%.

Tabela 20. Acurácia diagnóstica da TCMD vs. ACI por segmento (n=1827 segmentos).

Estenose	S	E	VPP	VPN	A	Kappa	p
≥ 50%	55,4 %	96,8%	56,7 %	96,6%	93,8%	0,53	<0,001
≥ 70%	71,1 %	98,5%	50,0 %	99,4%	97,9%	0,58	< 0,001

S – sensibilidade, E – especificidade, VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo, A – acurácia, Kappa – teste Kappa, p – significância estatística de Kappa.

4.2.2. Análise de Eventos

Os eventos observados e suas frequências absolutas e relativas estão listados na Tabela 21. Dos 104 pacientes, 23 casos apresentaram eventos, perfazendo 22,1% da nossa amostra. Não apresentaram eventos 78 pacientes e houve perda de seguimento em 3 casos.

Tabela 21. Frequência absoluta e relativa dos eventos.

EVENTOS	n	(%)
IAM	8	34,8
AVC	5	21,7
DVP	4	17,4
Angina Instável	2	8,7
Morte Súbita	2	8,7
ICC	1	4,3
EAP	1	4,3
Total	23	100

AVC – acidente vascular cerebral, IAM- infarto agudo do miocárdio, ICC – insuficiência cardíaca congestiva, EAP – edema agudo de pulmão, DVP – doença vascular periférica grave (gangrena).

Análise de curva de sobrevida com método de Kaplan-Meier foram realizadas para avaliação de diversos sub-grupos como veremos a seguir.

Com relação à presença de qualquer estenose igual ou acima de 50%, observamos que esta correlacionou-se significativamente com maior número de eventos no segmento. Assim, pacientes com presença de ao menos uma estenose \geq 50% pela TCMD tiveram significativamente maior número de eventos que aqueles pacientes sem estenoses \geq 50% no seguimento (Figura 13). Para o limiar de estenoses \geq 70%, os pacientes com lesão \geq 70% não apresentaram maior taxa de eventos que aqueles sem estenoses \geq 70% (Figura 14).

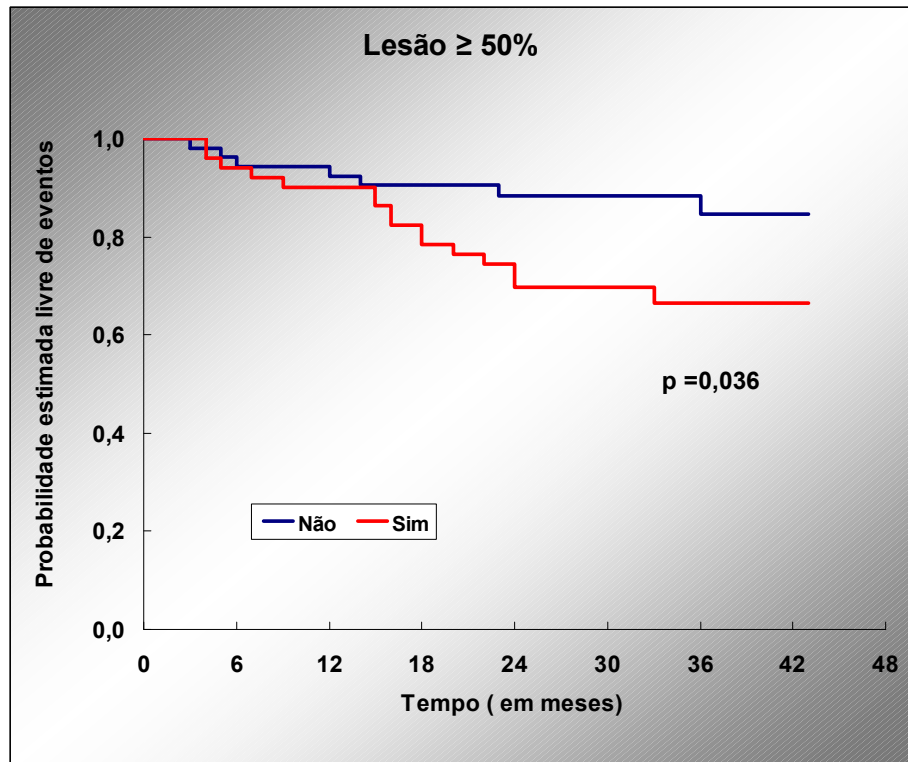


Figura 13. Curva de Kaplan-Meier da estenose $\geq 50\%$ pela TCMD e eventos cardiovasculares.

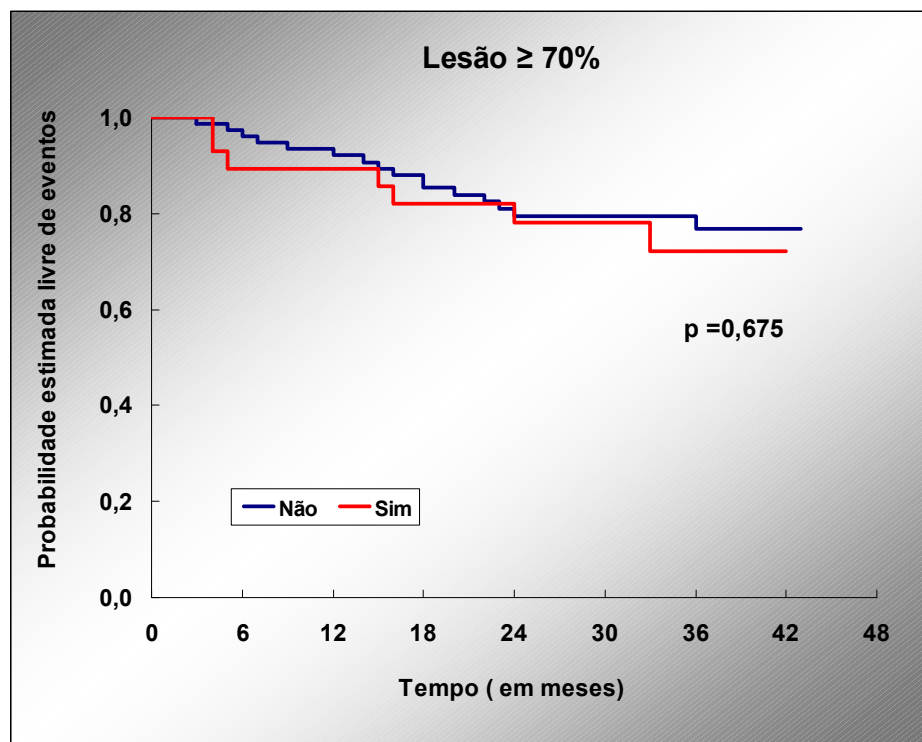


Figura 14. Curva de Kaplan-Meier da estenose $\geq 70\%$ pela TCMD e eventos cardiovasculares.

Ainda realizamos a análise do número de estenoses acima de 50 ou 70% por territórios, definindo os pacientes como uniarteriais, biarteriais ou triarteriais, segundo a presença de estenose em territórios da artéria descendente anterior, artéria circunflexa e artéria coronária direita. As duas estenoses $\geq 50\%$ de tronco de coronária esquerda foram excluídas desta análise. Usando o limiar de 50%, observou-se que existe uma taxa de eventos diferencial entre os grupos uni, bi e triarteriais e aqueles sem qualquer estenose (Figura 15). A significância estatística foi limítrofe para esta análise ($p=0,0536$). Destaca-se o menor número de eventos no seguimento dos grupos sem estenose e uniarteriais. O número do grupo de pacientes triarteriais foi pequeno ($n=3$), o que pode explicar o comportamento não esperado desta curva. (Figura 15).

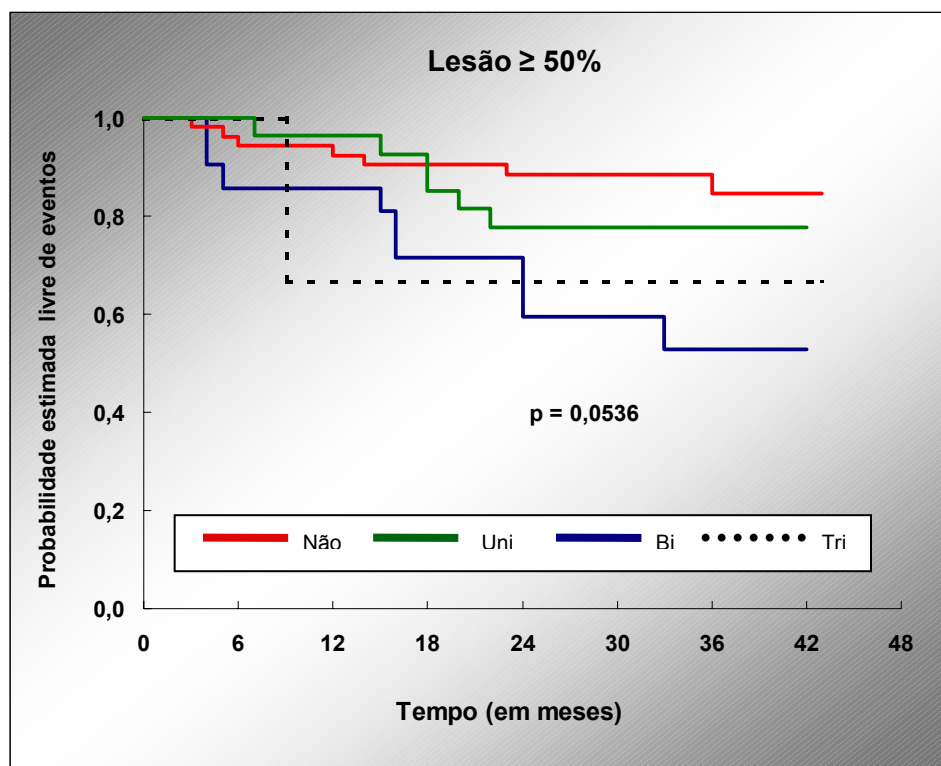


Figura 15. Curva de Kaplan-Meier para os grupos uniarterial, biarterial e triarterial para o limiar de estenose $\geq 50\%$ e eventos cardiovasculares.

Com relação ao limiar de 70%, não tivemos nenhum paciente triarterial e observou-se maior taxa de eventos nos biarteriais e diferença estatística significativa em relação aos grupos uniarteriais e sem estenoses (Figura 16).

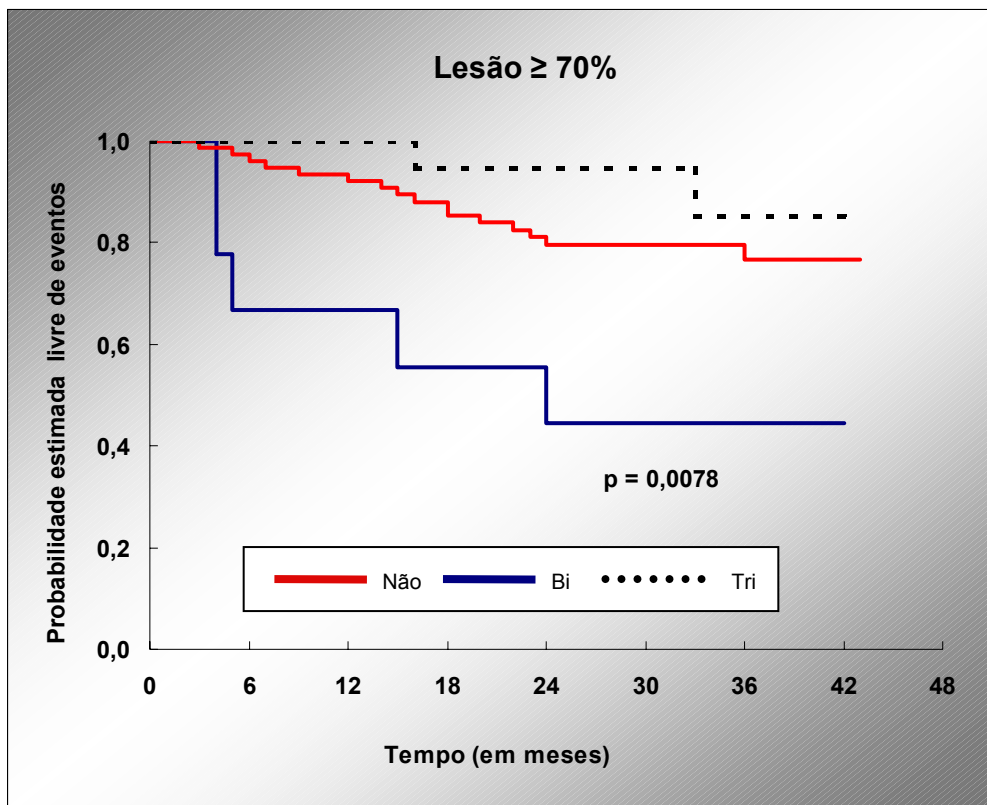


Figura 16. Curva de Kaplan-Meier para os grupos uniarterial e biarterial, para o limiar de estenose $\geq 70\%$ e eventos cardiovasculares

Um sumário da análise univariada com todas as variáveis é apresentada na Tabela 22.

Tabela 22. Resumo dos parâmetros na análise univariada.

Variável	p	Variável	p	Variável	p
Sexo	0.8971	Laboratório		Escore de Cálcio	
idade	0.4967	Glicemia	0.0078	Agatston CD	0.5430
Etnia	0.0238	Creatinina	0.2002	Agatston TCE	0.4256
IMC	0.1661	Colesterol	0.3879	Agatston DA	0.0899
PAS	0.1557	TG	0.3217	Agatston Cx	0.3366
PAD	0.2857	Hemato	0.7221	Agatston Total	0.2535
FC	0.5685	-	-	Vol CD	0.3694
Antec. Fam.	0.6952	-	-	Vol TCE	0.2615
DLP	0.3282	-	-	Vol DA	0.0512
Tabagismo	0.3282	Medicações		Vol Cx	0.2929
DM	0.0174	Diurético	0.3641	Vol Total	0.1784
Hipertensão	0.7164	ECA	0.0611	MESA	0.5327
AVC	0.5354	Beta bloq	0.9390	TCMD	
Arteriopatia	0.0007	Bloq Ca+	0.7884	Estenose ≥ 50	0.0360
IAM	0.1691	Simpatol	0.5778	Estenose ≥ 70	0.6750
ICC	0.4912	Vasodilatador	0.1761	TCE ≥ 50	< 0,001*
Angina	0.8139	Estatina	0.1054	TCE ≥ 70	-
Tempo de diálise	0.2638	AAS	0.1268	Número de placas	0.0407

*apenas 2 casos com TCE ≥ 50%.

Números em negrito indicam $p < 0,10$; números negrito e sublinhado indicam $p < 0,05$.

Na análise multivariada utilizando regressão logística de Cox, em modelo em que entraram as variáveis com $p < 0,10$, sexo, idade, e usando as variáveis de estenose como presentes ou ausentes para ambos os limiares de 50% e 70%, em processo *stepwise*, apenas a glicemia de jejum foi selecionada como variável independente preditora de eventos. O risco relativo para esta variável contínua foi de 1,006, isto é, para cada ponto acima de glicemia, o risco de eventos aumenta 1,006, com $p = 0,0094$.

Realizamos uma segunda análise multivariada, semelhante à anterior, porém considerando a estenose coronária pela TCMD em extratos de uni, bi e triarteriais. Nestas análises utilizando ambos os limiares (50 e 70%) foram selecionadas as seguintes variáveis como preditoras independentes de eventos, mostradas nas tabelas a seguir (Tabela 23 e 24).

Tabela 23. Parâmetros selecionados na análise multivariada para o limiar de estenose $\geq 50\%$.

Variável	Risco Relativo	IC 95%	p
Idade	0,983	0,94-1,03	0,49
Sexo	0,455	0,17-1,21	0,11
Uniarterial	1,365	0,44-4,23	0,59
Biarterial	3,670	1,26-10,70	0,0173
Triarterial	4,035	0,47-34,36	0,20
Arteriopatia	4,877	1,84-12,96	0,0015

Números em negrito indicam $p < 0,10$; números negrito e sublinhado indicam $p < 0,05$.

Tabela 24. Parâmetros selecionados na análise multivariada para o limiar de estenose $\geq 70\%$.

Variável	Risco Relativo	IC 95%	p
Idade	0,990	0,94-1,04	0,71
Sexo	0,648	0,26-1,61	0,35
Uniarterial	0,469	0,11-2,10	0,32
Biarterial	3,965	1,39-11,32	0,01
Arteriopatia	4,972	1,98-12,46	0,0006
Não uso de IECA	3,036	1,00-9,22	<u>0,0501</u>

Números em negrito indicam $p < 0,10$; números negrito e sublinhado indicam $p < 0,05$.

4.2.3. Variabilidade inter-observador na TCMD

Foi analisada a variabilidade da definição visual da estenose na TCMD entre 2 observadores experientes. Os resultados são mostrados na Tabela 25. A concordância entre os dois observadores foi moderada a boa para estenoses $\geq 50\%$ e aceitável para estenoses $\geq 70\%$.

Tabela 25. Concordância entre os observadores.

	Estenose $\geq 50\%$		Estenose $\geq 70\%$	
	Kappa	P	Kappa	p
TCMD (n=104)	0,55	< 0,001	0,39	< 0,001
TCMD 16 (n=85)	0,59	< 0,001	0,37	< 0,001
TCMD 64 (n=19)	0,33	0,071	0,46	0,008

4.3. Avaliação de eventos com a angiografia coronária invasiva

4.3.1. Análise univariada

Os eventos foram avaliados segundo diversos sub-grupos, como vemos a seguir. A ACI foi preditora de eventos para diversos limiares e sub-grupos.

Com relação à etnia dos pacientes, observou-se número de eventos significativamente maior nos negros que nos brancos e orientais, sendo os mestiços ou pardos os com menor incidência de eventos (Figura 17).

Na avaliação do grau de estenose e eventos a ACI foi preditora de eventos considerando-se a presença ou não de estenoses com limiares de 50% e 70% (Figura 18 e 19).

Com relação ao prognóstico dos uniarteriais, biarteriais e triarteriais a ACI só conseguiu demonstrar diferença estatística na taxa de eventos para o limiar de 50% (Figura 20), sendo estas diferenças não significativas no limiar de 70% de estenose (Figura 21).

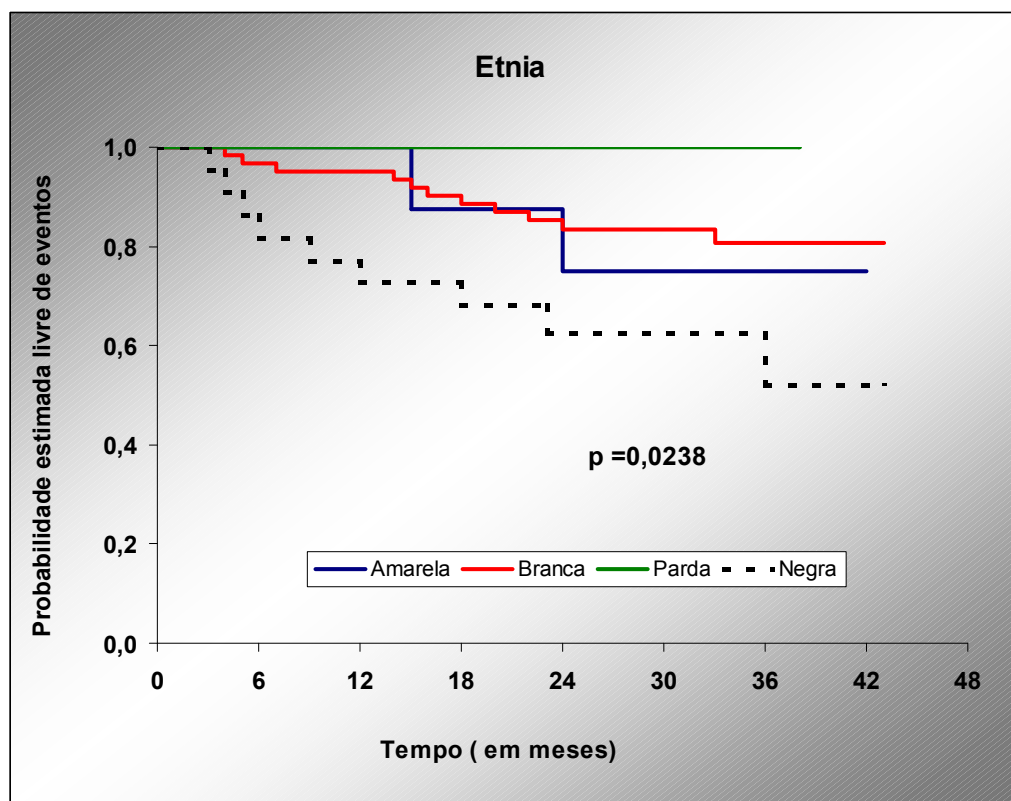


Figura 17. Curva de Kaplan-Meier para eventos considerando as diferentes etnias para estenose $\geq 50\%$ pela ACI

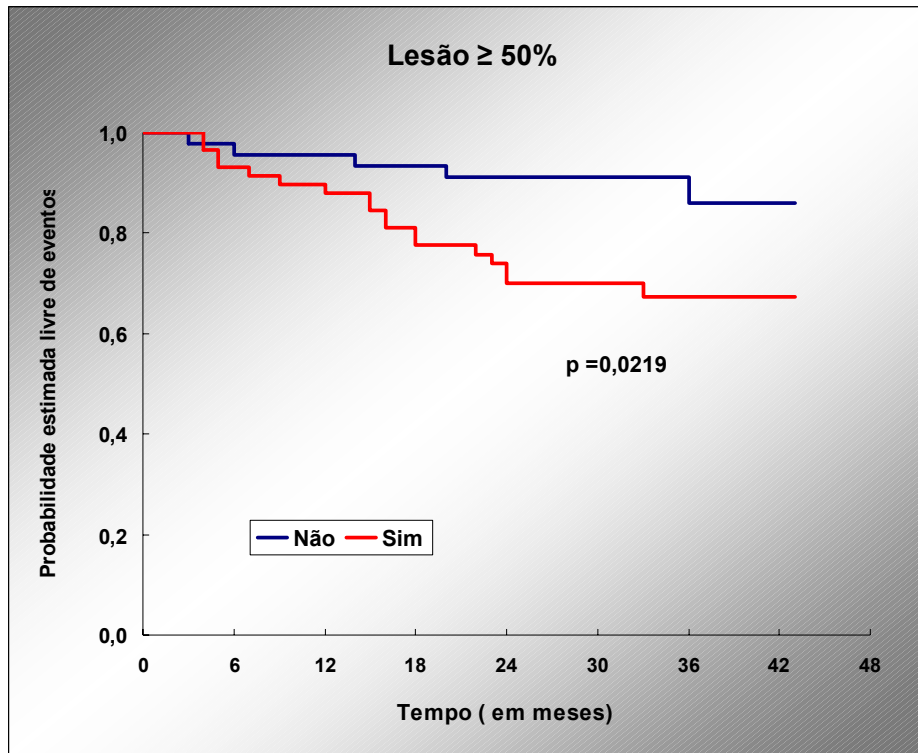


Figura 18. Curva de Kaplan-Meier para eventos considerando a presença ou ausência de estenose $\geq 50\%$ pela ACI

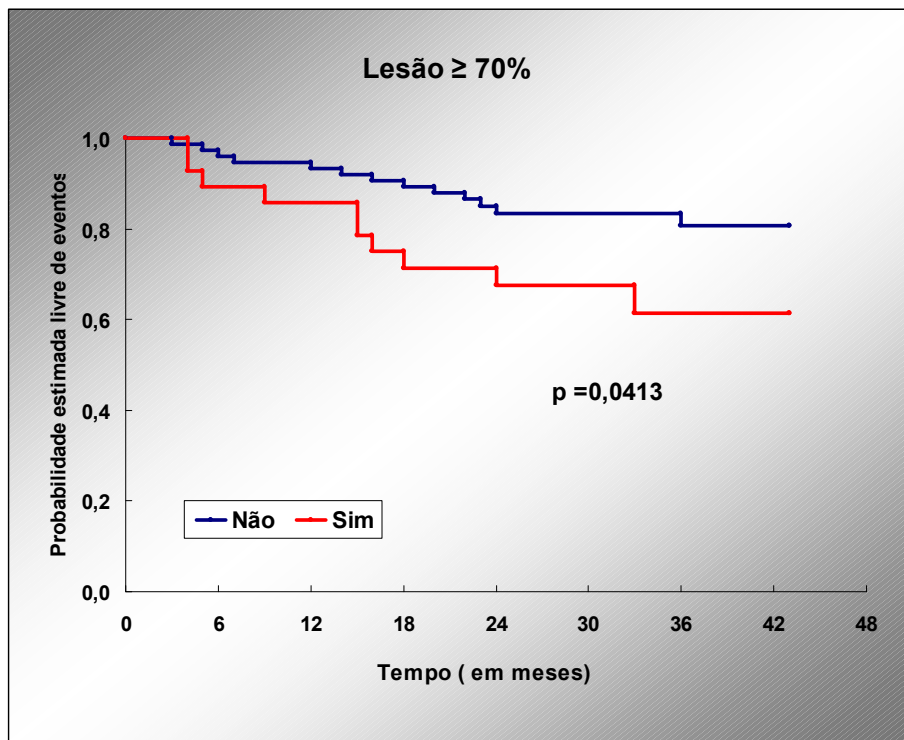


Figura 19. Curva de Kaplan-Meier para eventos considerando a presença ou ausência de estenose $\geq 70\%$ pela ACI.

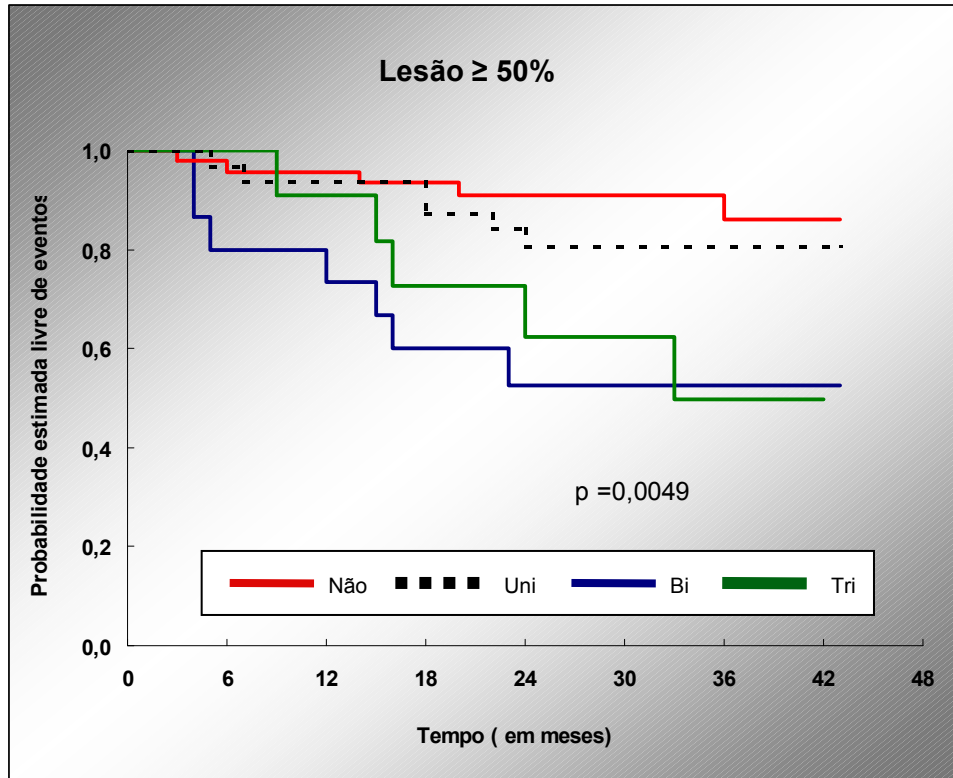


Figura 20. Curva de Kaplan-Meier para eventos considerando os grupos de uniarteriais, biarteriais e triarteriais para estenose $\geq 50\%$ pela ACI.

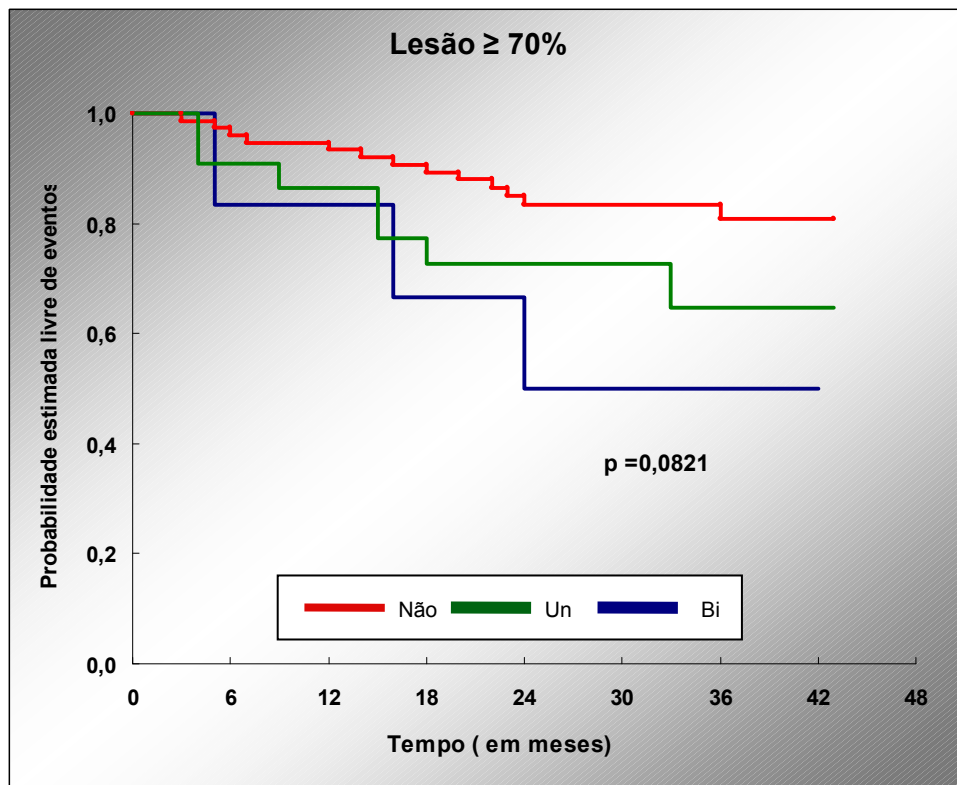


Figura 21. Curva de Kaplan-Meier para eventos considerando os grupos de uniarteriais e biarteriais para estenose $\geq 70\%$ pela ACI.

4.3.2. Análise multivariada

Na análise multivariada utilizamos um modelo completo incluindo os parâmetros da análise univariada com $p < 0,10$, corrigido para idade e sexo em um processo “stepwise”. Para etnia, consideramos o indivíduo como negro ou não-negro em função da evidência na curva de Kaplan-Meier de que este sub-grupo tinha pior prognóstico. Para o grau de estenose, consideramos como presença ou ausência e ajustamos dois modelos um com limiar de 50% e outro com limiar de 70%.

No modelo com limiar de 50% foram selecionadas como variáveis explanatórias significativas para os eventos: a etnia, o número de segmentos coronários com placas sejam elas calcificadas, mistas ou não calcificadas avaliadas pela TCMD, estenose $\geq 50\%$ e o não uso de inibidores da enzima conversora. Assim, nas razões de risco, a etnia negra aumenta em 4,3 vezes a chance de eventos, a presença de estenoses coronárias $\geq 50\%$ aumenta em 5,2 vezes, e a não utilização de inibidores de enzima conversora aumenta em 4,0 vezes o risco de eventos. O número de placas calcificadas, mistas e não calcificadas pela TCMD foi avaliado por segmento e é uma variável contínua e para cada segmento com placa de qualquer tipo o risco de eventos aumenta em 1,2 vezes.

No modelo com limiar de 70% os resultados foram semelhantes com as mesmas variáveis explanatórias selecionadas. As razões de risco foram: 4,8 para a etnia negra, 3,2 para estenose $\geq 70\%$, 4,2 para a não utilização de inibidor de enzima conversora da angiotensina. Para cada segmento positivo para a presença de placas, a razão de risco para eventos aumenta 1,2 vezes.

5 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro trabalho a demonstrar que a tomografia computadorizada de coronárias fornece informações prognósticas nos pacientes com insuficiência renal crônica, candidatos a transplante renal.

O escore de cálcio apresentou correlação com a presença de estenose e boa performance diagnóstica com relação à ACI para detecção de estenose, e mostrou poder prognóstico para o nível de 400 de corte de escore de Agatston na nossa população.

A angiografia coronária por TCMD demonstrou boa acurácia em relação à ACI e foi capaz de definir que pacientes com estenose $\geq 50\%$ tem maior taxa de eventos cardiovasculares, mostrando assim seu poder prognóstico. Além disso, quando usamos a ACI para classificar a estenose foi demonstrado que o número de segmentos coronários com placas aterosclerótica é um preditor independente de eventos cardiovasculares, adicionando-se mais um valor prognóstico da TCMD.

5.1. Escore de Cálcio

Observaram-se escores médios bastante elevados. Escores acima de 300 ou 400 são relatados na literatura em pacientes sem IRC como sendo associados a alta probabilidade de DAC obstrutiva e alto risco de eventos cardiovasculares^{37;38}. Nos pacientes com IRC dialítica é relatada uma magnitude de 2,5 vezes maior de calcificação coronária³⁹⁻⁴², muito embora esta calcificação aumentada tenha sido

relacionada mais aos fatores de risco tradicionais para DAC aumentados nesta população, do que a fatores relacionados à função renal ou à diálise⁴³. É descrita uma calcificação vascular relacionada à diálise, chamada arteriopatia urêmica, caracterizada por calcificação difusa da camada média de artérias de pequeno a médio diâmetro e arteríolas, com proliferação intimal e trombose que pode causar úlceras e necrose de pele. O quanto este mecanismo pode influenciar na calcificação das artérias coronárias neste grupo de pacientes não está completamente esclarecido⁴⁴.

Embora tenha sido observado em pacientes da população geral uma correlação apenas parcial entre a calcificação e a obstrução coronária³⁸, houve uma correlação e acurácia diagnósticas boas entre o escore de cálcio e a estenose coronária pela TCMD e pela ACI no grupo de pacientes com IRC. O percentil de 75% do estudo MESA mostrou sensibilidade de 82% e 84% para detecção de DAC com lesão obstrutiva maior ou igual a 50% e 70%, respectivamente. Este resultado nos parece extremamente encorajador do uso desta técnica simples, com baixa radiação e sem uso de contraste. Estes níveis de sensibilidade não são habitualmente atingidos nem mesmo por exames com estresse farmacológico, como a cintilografia e o ecocardiograma. Em estudo do nosso grupo, utilizando a ressonância magnética cardiovascular com estresse com dipiridamol e a cintilografia, obtivemos sensibilidade de 84% e 66%, respectivamente, neste grupo de pacientes¹⁰. Não obstante, tanto a ressonância como os outros métodos de estresse são exames mais complexos, demorados, dispendiosos, e com maior risco para o paciente que o escore de cálcio.

A utilização do escore de cálcio absoluto rendeu valores de sensibilidade menores do que aquele atingido pelo percentil 75%. Assim, concluímos que o uso do

percentil 75% do estudo MESA foi mais acurado para a detecção de DAC que o escore de cálcio em número absoluto. A melhor acurácia do escore de cálcio absoluto para detecção de estenose $\geq 50\%$ na ACI foi de 186. Estes valores limiares apresentaram o melhor valor preditivo negativo possível nesta amostra e, desta forma, nossos dados indicam um escore de cálcio <186 ou abaixo do percentil 75% pode afastar a suspeita de estenose coronária significativa com probabilidade próxima a 90% neste grupo de pacientes.

Assim, nossos dados sugerem que a utilidade do escore de cálcio é ainda mais significativa no grupo de pacientes com IRC. Esta correlação se mostrou verdadeira tanto para o escore de Agatston global como regional.

É sabido que a calcificação coronária gera artefatos na imagem de tomografia que podem prejudicar a análise da estenose na TCMD. A presença de calcificação coronária tem sido implicada em pior acurácia da TCMD para detecção de estenose coronária⁴⁵. Nossos resultados mostraram que a calcificação importante, acima de 400 de escore de Agatston, levou a uma queda na especificidade, porém com manutenção da sensibilidade e do valor preditivo negativo, sendo concordante com investigação da literatura recente em pacientes da população geral⁴⁶. Nosso grupo também já publicou trabalho prévio mostrando desempenho adequado da TCMD em pacientes com alto grau de calcificação coronária³⁰.

Os dados da literatura têm indicado o escore de cálcio muito mais como preditor de eventos cardiovasculares do que da estenose coronária em pacientes da população geral³⁷. O estudo MESA recentemente confirmou este dado nas várias etnias⁴⁷, reforçando o papel prognóstico do escore de cálcio. Em nosso estudo, a correlação do cálcio com eventos nos pacientes com IRC mostrou-se significativa para o nível de 400 de escore de Agatston, sugerindo que este possa assim ser usado

como um limiar de predição prognóstica. Assim, nossos dados sugerem que no grupo de pacientes com IRC o escore de cálcio tem valor preditivo não só para eventos como também para a detecção de estenose coronária, diferentemente da população geral.

5.2. Acurácia da angiografia coronária por TCMD

Nossos resultados da angiografia por TCMD mostraram boa acurácia comparada a ACI tanto para estenose $\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$. Este é o primeiro trabalho neste grupo de pacientes com IRC que investigou a acurácia desta nova tecnologia para uso clínico no nosso meio. O valor preditivo negativo na nossa população foi semelhante a da população em geral (VPN = 93%)^{18;22-24;30;48;49}.

Os nossos resultados na análise por paciente e segmento também confirmaram que os resultados no nosso grupo foram semelhantes ao da literatura na população geral, validando assim o uso desta técnica para o diagnóstico de DAC na rotina clínica.

Com relação aos resultados dos trabalhos unicêntricos com TCMD16 da literatura, nossos resultados foram no mínimo semelhantes e, em alguns aspectos, superiores^{17;18;20;21;50}. Ainda nossos resultados foram muito superiores aos resultados do único trabalho multicêntrico com TCMD16, o CATSCAN²², com sensibilidade, especificidade e principalmente valor preditivo positivo muito superiores a este trabalho.

Com relação aos trabalhos de TCMD 64 na literatura^{23;24;49}, nossos resultados foram superiores, porém não podem ser comparados diretamente devido

ao pequeno número de pacientes incluídos neste sub-grupo. De uma forma geral, os resultados confirmam a alta sensibilidade e valor preditivo negativo, embora este último dependa da prevalência de DAC na população estudada.

Na análise por segmento, onde a prevalência de doença é muito menor, houve uma esperada queda no valor preditivo positivo e aumento no valor preditivo negativo. Também a sensibilidade apresentou diminuição em relação aos valores na análise por pacientes. No entanto, a sensibilidade para estenose $\geq 70\%$ se manteve na faixa dos 70%. Este fenômeno tem sido descrito e relatado na literatura em recente meta-análise que envolveu os principais trabalhos de angiografia coronária por TCMD⁴⁹.

5.3. Valor prognóstico da TCMD em pacientes com IRC

A taxa de indivíduos com eventos foi relativamente alta – 25% da nossa população, o que está dentro da faixa esperada para um grupo de alto risco como o da IRC, que pode chegar a 4 vezes mais que a da população geral⁹.

Um dos mais importantes motivos para a indicação de um método de avaliação da DAC em pacientes com IRC candidatos a transplante renal é a sua capacidade de predição prognóstica para eventos cardiovasculares. Lima JJ e colaboradores⁹, da nossa instituição, demonstraram elegantemente que os métodos funcionais de avaliação da DAC foram inferiores na predição prognóstica neste grupo de pacientes em relação à ACI, que foi a grande preditora de eventos. Muito embora a RMC tenha mostrado alta sensibilidade, superior à da medicina nuclear¹⁰, os dados prognósticos ainda não estão disponíveis.

A angiografia coronária por TCMD, um método anatômico de avaliação da DAC, semelhante à ACI, mostrou em nosso estudo boa predição prognóstica para eventos cardiovasculares, quando da presença ou ausência de estenoses $\geq 50\%$, ou quando classificamos os pacientes como uni, bi ou triarteriais para ambos os limiares, $\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$, na análise univariada.

Na análise multivariada para ambos os limiares de estenose, $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$, as variáveis explanatórias do modelo incluíram, além de sexo e idade, o número de territórios (classificados como uniarterial, biarterial e triarterial), a presença de arteriopatia e o não uso de inibidores da enzima conversora. Devido ao pequeno número de pacientes triarteriais, as diferenças significativas foram sempre entre os biarteriais e os demais.

Como esperado e já relatado nos dados prognósticos disponíveis na literatura para a população geral²⁹, o uso da ACI como preditora prognóstica foi significativa, tanto para os 2 limiares de estenose, quanto para a classificação do número de territórios (uni, bi e triarteriais).

Interessantemente, quando utilizamos a ACI para a definição da estenose no modelo multivariado, o número de segmentos com placa de qualquer tipo pela TCMD também foi preditor de eventos independente. Isto foi recentemente relatado na literatura para indivíduos sem disfunção renal⁵¹ e tem valor crucial, uma vez que a informação do número de segmentos com placas ateroscleróticas não está disponível na ACI convencional, sendo necessário ultrassom intravascular para se ter informação semelhante. Este achado reforça mais uma característica de valor prognóstico da TCMD, o que reforça ainda mais sua potencial indicação na rotina clínica, não somente para o diagnóstico ou exclusão de DAC obstrutiva significativa, mas também para a predição de eventos que, pelos nossos dados, pode se basear em

dois pilares, o grau e o número de estenoses coronárias e o número de segmentos com placas ateroscleróticas. Estas informações são independentes e vislumbram a DAC sob dois aspectos distintos, podendo ser assim aditivos na predição prognóstica.

5.4. Limitações do Estudo

Uma das limitações deste estudo foi a utilização de dois equipamentos de TCMD, com 16 e 64 colunas de detectores. Este fato se deveu à atualização do equipamento usado no projeto contrariamente ao desejado. No entanto, o número de TCMD 64 foi pequeno e não influenciou o resultado global de forma significativa, como pode ser observado pela acurácia global vs. a da TCMD 16 isolada (Tabelas 14 e 15). Assim, é claro na prática clínica que um exame de TCMD de 16 de boa qualidade se aproxima da acurácia de um exame de TCMD 64. No entanto, é verdade que a TCMD 64 apresenta maior robustez (maior número de exames de boa qualidade) e menor número de artefatos que a TCMD de 16, que tem tempo de apnéia maior (até 20 segundos na TCMD 16 vs. de 8 a 12 segundos na TCMD 64). No nosso protocolo, foram excluídos 10 pacientes com qualidade de exame inadequado para análise, todos da TCMD 16.

A avaliação do grau de estenose na angiografia coronária pela TCMD foi visual e semi-quantitativa. O componente qualitativo e subjetivo nesta análise é evidente. Neste aspecto, tentamos minimizar os erros lançando mão de observadores experientes, de duas observações cegas e independentes, sendo que uma das

observações obteve o consenso de 2 observadores. Ainda testamos a concordância entre os dois observadores, que se mostrou bastante adequada.

Os altos escores de cálcio foram freqüentes e prejudicaram a análise luminal. Porém, os bons resultados obtidos neste trabalho nos habilitam a concluir que, a despeito das dificuldades, quando analisada por observadores experientes, com análise criteriosa e detalhada, utilizando todos os recursos de pós-processamento (reconstruções e janelas especiais), a angiografia coronária por TCMD neste grupo de pacientes pode fornecer informações diagnósticas e prognósticas.

5.5. Implicações Clínicas

Algumas importantes implicações de uso clínico podem ser derivadas dos nossos resultados em associação com os dados da literatura e do nosso grupo.

Tendo em vista o alto índice de ACI na qual o resultado é ausência de DAC ou DAC não obstrutiva (aproximadamente 40%)¹⁶, associado às características de excelente perfil de segurança da TCMD, baixo custo (redução de até 10% nos custos totais do paciente com suspeita de DAC) e alta acurácia demonstrada pelos nossos resultados nos pacientes com IRC, sugere-se fortemente que a TCMD possa ser um instrumento com excelente relação custo-efetividade. A avaliação da relação custo-efetividade não foi objetivo deste projeto, e embora nossos resultados sugiram fortemente uma boa relação para a utilização da TCMD, este dado precisa ser investigado por trabalhos futuros, diretamente voltados para esta análise.

Uma outra informação importante do ponto de vista clínico, também reforçada pelos nossos resultados, a despeito do pequeno número de pacientes no

grupo da TCMD 64, é que a tecnologia da TCMD 64 é superior à TCMD 16. A superioridade da TCMD de 64 apresenta-se não somente como melhor acurácia diagnóstica como também em maior proporção de exames de boa qualidade de imagem, devido a menor pausa respiratória e, portanto, menor variabilidade da frequência cardíaca e maior tolerabilidade do paciente.

Uma importante limitação da TCMD é a dose de radiação utilizada neste exame, em especial na TCMD 64. Recentemente, tem havido grande discussão sobre a dose efetiva de radiação da TCMD 64. Dados de literatura estimam que a dose de radiação da TCMD 64 em torno de 13 a 17 mSv, o que situa a TCMD acima da ACI diagnóstica (2,3 a 5,6 mSv) e da cintilografia com tecnécio (7,0 mSv), porém abaixo da cintilografia com tálio (18 mSv)⁵². Estudo recente, avaliando o risco de câncer e tentando prever o pior cenário para os efeitos da radiação na população, realçou a presença de potencial dano, em especial, na população feminina e jovem. Também foi relatado que as aquisições que incluem a aorta aumentam o risco significativamente. No entanto, o nosso estudo foi realizado fundamentalmente com TCMD 16, que apresenta nível de dose de radiação significativamente menor (9,3 a 11,3 mSv)⁵³.

6 CONCLUSÕES

As conclusões do nosso estudo foram:

- 1- Na análise por paciente a TCMD apresentou alta acurácia (89%) para a detecção de estenoses coronárias $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$, definidas pela QCA em pacientes com insuficiência renal crônica pré-transplante. Alta sensibilidade, especificidade e valores preditivos foram observados.
- 2- Na análise por segmento a TCMD apresentou alta acurácia (91%) para a detecção de estenoses coronárias $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$, definidas pela QCA em pacientes com insuficiência renal crônica pré-transplante. Alta especificidade e valor preditivo negativo foram observados. Moderada sensibilidade e valor preditivo positivo deveram-se a baixa prevalência.
- 3- A TCMD apresentou boa capacidade prognóstica para predição de eventos cardiovasculares, tanto pelos dados de calcificação coronária, como principalmente pela estenose coronária (biarterial), que foi fator preditor independente de eventos.
- 4- A calcificação coronária apresentou moderada acurácia (aproximadamente 70%) para detecção de estenose $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$, com limiares definidos para a predição da presença de estenoses pela ACI e TCMD. Um maior grau de calcificação não reduziu a acurácia significativamente da TCMD para a detecção de estenose coronária no nosso grupo de pacientes com IRC.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PW, Wright JT, Jr. 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;32:853-906.
2. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116:85-97.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:S112-S119.
4. Gowdak LH, de Paula FJ, Cesar LA, Filho EE, Ianhez LE, Krieger EM, Ramires JA, De Lima JJ. Diabetes and coronary artery disease impose similar cardiovascular morbidity and mortality on renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1456-1461.
5. Vaitkus PT. Current status of prevention, diagnosis, and management of coronary artery disease in patients with kidney failure. *Am Heart J.* 2000;139:1000-1008.
6. Marwick TH, Steinmuller DR, Underwood DA, Hobbs RE, Go RT, Swift C, Braun WE. Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation.* 1990;49:100-103.

7. Marwick TH, MacIntyre WJ, Salcedo EE, Go RT, Saha G, Beachler A. Identification of ischemic and hibernating myocardium: feasibility of post-exercise F-18 deoxyglucose positron emission tomography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1991;22:100-106.
8. Gowdak LH, de Paula FJ, Cesar LA, Martinez Filho EE, Ianhez LE, Krieger EM, Ramires JA, De Lima JJ. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis.* 2007;18:553-558.
9. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, de Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM, Ramires JA. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension.* 2003;42:263-268.
10. Andrade, JM. Estudo de perfusão e viabilidade miocárdicas por ressonância magnética em pacientes com doença renal crônica candidatos a transplante renal. 2006. Tese apresentada para obtenção do título de doutor em ciências no Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
11. Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, Traynor JP, Jardine AG, Morris ST, Simpson K, Roditi GH. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology.* 2007;245:168-175.
12. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology.* 2007;243:148-157.

13. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med.* 1979;91:350-356.
14. Keane D, Haase J, Slager CJ, Montauban vS, Lehmann KG, Ozaki Y, di Mario C, Kirkeeide R, Serruys PW. Comparative validation of quantitative coronary angiography systems. Results and implications from a multicenter study using a standardized approach. *Circulation.* 1995;91:2174-2183.
15. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A, Jr., Russell RO, Jr., Ryan TJ, Smith SC, Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation.* 1999;99:2345-2357.
16. Johnson LW, Krone R. Cardiac catheterization 1991: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1993;28:219-220.
17. Dewey M, Laule M, Krug L, Schnapauff D, Rogalla P, Rutsch W, Hamm B, Lembecke A. Multisegment and halfscan reconstruction of 16-slice computed tomography for detection of coronary artery stenoses. *Invest Radiol.* 2004;39:223-229.
18. Hoffmann U, Moselewski F, Cury RC, Ferencik M, Jang IK, Diaz LJ, Abbara S, Brady TJ, Achenbach S. Predictive value of 16-slice multidetector spiral computed tomography to detect significant obstructive coronary artery disease in patients at high risk for coronary artery disease: patient-versus segment-based analysis. *Circulation.* 2004;110:2638-2643.

19. Kuettner A, Beck T, Drosch T, Kettering K, Heuschmid M, Burgstahler C, Claussen CD, Kopp AF, Schroeder S. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary imaging using 16-detector slice spiral computed tomography with 188 ms temporal resolution. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:123-127.
20. Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, Raaijmakers R, Pattynama PM, de Feyter PJ. Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography. *Circulation.* 2002;106:2051-2054.
21. Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, Schlundt C, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation.* 2003;107:664-666.
22. Garcia MJ, Lessick J, Hoffmann MH. Accuracy of 16-row multidetector computed tomography for the assessment of coronary artery stenosis. *JAMA.* 2006;296:403-411.
23. Miller, JM, Rochitte, C. E., Dewey, M., Arab-Zadeh, A, Niinuma, H, Gottlieb, I, Narinder, P, Clouse, M, Shapiro, E, Hoe, J, Lardo, A, Bush, D, de Roos, A., Cox, C, Brinker, J, and Lima, J. A. Coronary artery evaluation using 64-row multidetector computed tomography angiography (CORE-64): Results of a multicenter, international trial to assess diagnostic accuracy compared with conventional coronary angiography. *Circulation.* 2007;116:2630-2630(Abstract)
24. Min, J, Jollis, JG, Dowe, D, Budoff, MJ. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography with 64-row multidetector computed tomography: A prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;51:A3777-A3777 - Suppl A (Abstract).

25. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002;106:100-105.
26. Roberts WC. The coronary arteries and left ventricle in clinically isolated angina pectoris: a necropsy analysis. *Circulation*. 1976;54:388-390.
27. Le A, Wilson R, Douek K, Pulliam L, Tolzman D, Norman D, Barry J, Bennett W. Prospective risk stratification in renal transplant candidates for cardiac death. *Am J Kidney Dis*. 1994;24:65-71.
28. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-832.
29. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, Clark DA, Cusma JT, Dehmer GJ, Kern MJ, Laskey WK, O'Laughlin MP, Oesterle S, Popma JJ, O'Rourke RA, Abrams J, Bates ER, Brodie BR, Douglas PS, Gregoratos G, Hlatky MA, Hochman JS, Kaul S, Tracy CM, Waters DD, Winters WL, Jr. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2170-2214.
30. Cordeiro MA, Lardo AC, Brito MS, Rosario Neto MA, Siqueira MH, Parga JR, Avila LF, Ramires JA, Lima JA, Rochitte CE. CT angiography in highly calcified arteries: 2D manual vs. modified automated 3D approach to identify coronary stenoses. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006;22:507-516.
31. Dietz U, Rupprecht HJ, Brennecke R, Fritsch HP, Woltmann J, Blankenberg S, Meyer J. Comparison of QCA systems. *Int J Card Imaging*. 1997;13:271-280.

32. Foley DP, Escaned J, Strauss BH, di Mario C, Haase J, Keane D, Hermans WR, Rensing BJ, de Feyter PJ, Serruys PW. Quantitative coronary angiography (QCA) in interventional cardiology: clinical application of QCA measurements. *Prog Cardiovasc Dis*. 1994;36:363-384.
33. Takazawa K, Fujita M, Tanaka N, Takeda K, Ishimaru M, Kowaguchi H, Matsuoka O, Kurosu F, Tamura S, Ibukiyama C. Comparison of lumen area after PTCA by IVUS and QCA. *Heart Vessels*. 1997;Suppl 12:217-220.
34. Cormack AM. Nobel Award address. Early two-dimensional reconstruction and recent topics stemming from it. *Med Phys*. 1980;7:277-282.
35. Hounsfield GN. Nobel lecture, 8 December 1979. Computed medical imaging. *J Radiol*. 1980;61:459-468.
36. Altman DG. Some common problems in medical research. In: *Practical Statistics for Medical Research*. Altman DG, ed. 1991. Chapman & Hall; London.
37. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210-215.
38. Thompson GR, Partridge J. Coronary calcification score: the coronary-risk impact factor. *Lancet*. 2004;363:557-559.
39. Haydar AA, Hujairi NM, Covic AA, Pereira D, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2307-2312.
40. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-

- stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701.
41. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342:1478-1483.
 42. 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;27:394-401.
 43. DelleGrottaglie S, Saran R, Gillespie B, Zhang X, Chung S, Finkelstein F, Kiser M, Sanz J, Eisele G, Hinderliter AL, Kuhlmann M, Levin NW, Rajagopalan S. Prevalence and predictors of cardiovascular calcium in chronic kidney disease (from the Prospective Longitudinal RRI-CKD Study). *Am J Cardiol.* 2006;98:571-576.
 44. Budisavljevic MN, Cheek D, Plath DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:978-982.
 45. Ong TK, Chin SP, Liew CK, Chan WL, Seyfarth MT, Liew HB, Rapae A, Fong YY, Ang CK, Sim KH. Accuracy of 64-row multidetector computed tomography in detecting coronary artery disease in 134 symptomatic patients: influence of calcification. *Am Heart J.* 2006;151:1323-1326.
 46. Alkadhi H, Scheffel H, Desbiolles L, Gaemperli O, Stolzmann P, Plass A, Goerres GW, Luescher TF, Genoni M, Marincek B, Kaufmann PA, Leschka S. Dual-source computed tomography coronary angiography: influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy. *Eur Heart J.* 2008;29:766-776.
 47. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND,

- Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358:1336-1345.
48. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, Guerci AD, Lima JA, Rader DJ, Rubin GD, Shaw LJ, Wiegers SE. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114:1761-1791.
 49. Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, Agostoni P, Morello R, Valgimigli M, Hamon M. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1896-1910.
 50. Kuettner A, Kopp AF, Schroeder S, Rieger T, Brunn J, Meisner C, Heuschmid M, Trabold T, Burgstahler C, Martensen J, Schoebel W, Selbmann HK, Claussen CD. Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with angiographically proven coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:831-839.
 51. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, de Roos A, van der Wall EE, Bax JJ. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:62-70.
 52. Rochitte CE, Pinto IM, Fernandes JL, Filho CF, Jatene A, Carvalho AC, Ribeiro JP, Ramires JA, Oliveira SA, Cattani CA, Jasinowodolinsk D, Lucchesi F, Rocha FB, Pedroti FC, Szarf G, Monte GU, Kuroki IR, Andrade J, Filho JR, Correia LC, Avila LF, Hadlich M, Zapparoli M, Barbosa M, Mugnaini ML, Siqueira MH, Uellendhal MM, Neto MA, Schwarzman PR, Filho RD, Loureiro R, Filho RK, Vieira RM. [I cardiovascular magnetic

resonance and computed tomography guidelines of the Brazilian Society of Cardiology - Executive summary]. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87:e48-e59.

53. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA.* 2007;298:317-323.