

Escore de Cálcio Coronariano Prediz Estenose e Eventos na Insuficiência Renal Crônica Pré-Transplante

Coronary Calcium Score as Predictor of Stenosis and Events in Pretransplant Renal Chronic Failure

Miguel Abraão Rosário*, José Jayme de Lima, José R. Parga, Luiz F. Ávila, Luis H. Gowdak, Pedro A. Lemos, Carlos E. Rochitte*

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

* Ambos os autores contribuíram igualmente para este manuscrito

Resumo

Fundamento: A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de óbito em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC). Os exames não invasivos tradicionais para detecção de DAC e predição de eventos têm apresentado resultados insuficientes nesse grupo. A avaliação do escore de cálcio coronariano (ECC) por tomografia computadorizada tem comprovado valor prognóstico na população sem doença renal.

Objetivo: Avaliar a acurácia do ECC para detectar DAC obstrutiva e prever eventos cardiovasculares em candidatos a transplante renal comparada à angiografia coronariana invasiva (ACI) quantitativa.

Métodos: Foram avaliados 97 pacientes com IRC e idade ≥ 35 anos. Foi considerada DAC obstrutiva a presença de estenose $\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$ pela ACI. Dados descritivos, concordância, testes diagnósticos, Kaplan-Meier e análise multivariada foram utilizados.

Resultados: O escore de Agatston médio foi de $580,6 \pm 1.102,2$; os valores mínimos e máximos foram 0 e 7.994, e mediana de 176. Apenas 14 pacientes tinham escore de cálcio de zero. Não houve diferenças entre as etnias e a maior presença de cálcio regional associou-se a maior probabilidade de estenose coronária no mesmo segmento. O escore de cálcio de Agatston apresentou boa acurácia para o diagnóstico de estenose, $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$ com área sob a curva ROC de 0,75 e 0,70, respectivamente. No limiar de 400, o escore de cálcio identificou o subgrupo com maior taxa de eventos cardiovasculares em tempo médio de seguimento de $29,1 \pm 11,0$ meses.

Conclusão: O ECC na avaliação de DAC apresentou boa performance diagnóstica e prognóstica para eventos cardiovasculares em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC). (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 252-260)

Palavras-chave: Tomografia computadorizada de emissão, escore de cálcio, doença da artéria coronariana, insuficiência renal crônica, determinação, prognóstico.

Abstract

Background: Coronary artery disease (CAD) is the major cause of death among chronic renal failure (CRF) patients. Traditional, non-invasive exams to detect CAD and to predict events have shown insufficient results in this group. CT Scan evaluation of Coronary Calcium Score (CCS) has proven to be of prognostic value for the population reporting no renal condition.

Objective: To investigate CCS accuracy in detecting obstructive CAD and in predicting cardiovascular events in candidates to renal transplant as compared to quantitative invasive coronary angiography (ICA).

Methods: Ninety-seven (97) CRF patients aged ≥ 35 were evaluated. Obstructive CAD was considered as $\geq 50\%$ or $\geq 70\%$ stenosis on ICA. Descriptive data, concordance, diagnostic tests, Kaplan-Meier, and multivariate analysis were used.

Results: Agatston mean score was $580.6 \pm 1,102.2$. Minimum and maximum values were 0 and 7,994, with median at 176. Only 14 patients had zero calcium score. No differences were reported in regard to ethnicity. Highest regional calcium was associated to the highest probability of coronary stenosis in the same segment. Agatston calcium score showed high accuracy for the diagnosis of $\geq 50\%$ and $\geq 70\%$ stenosis, with area under ROC curve (AUC) of 0.75 and 0.70, respectively. At the threshold of 400, calcium score identified a subgroup with a higher rate of cardiovascular events at an average follow-up time of 29 ± 11.0 months.

Conclusion: CCS proved to have good diagnostic and prognostic performance for cardiovascular events evaluation in CRF patients. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 236-243)

Key words: Tomography, emission-computed; calcio score; coronary artery disease; renal insufficiency, chronic; determination; prognostic.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Carlos E. Rochitte •

Instituto do Coração - InCor - Setor de Ressonância Magnética Cardiovascular
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Andar AB - Cerqueira César - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: rochitte@incor.usp.br

Artigo recebido em 10/06/08; revisado recebido em 19/02/09; aceito em 27/03/09.

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de óbito em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC)¹. O risco de morte por DAC nesse grupo de pacientes é maior que na população geral. Dependendo do estágio da IRC², o risco cardiovascular pode aumentar significativamente. Nos pacientes em diálise, no estágio 5 da IRC, o risco cardiovascular é de 20 a 1.000 vezes maior que em pessoas da população geral sem doença renal, dependendo da idade da população estudada². Entre pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal, a prevalência de doença coronariana 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 frequente³. Ainda nesse grupo, o diabetes melito impõe risco de mortalidade semelhante ao da DAC⁴.

Testes não invasivos, empregados na avaliação de DAC em pacientes com IRC, têm como objetivos identificar a presença de DAC e avaliar o risco de eventos cardiovasculares e óbito⁵.

Em pacientes com IRC e alto risco para DAC, a prevalência de DAC e a incidência de eventos adversos cardiovasculares maiores (EACM) são altos. Portanto, para melhorar o prognóstico é necessária a procura constante por DAC, através dos melhores métodos diagnósticos disponíveis. 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, EACM ou ambos, e, portanto, devem ser encaminhados para procedimento diagnóstico invasivo⁶. Com relação a estratégias de avaliação da DAC nesses pacientes e sua relação com o prognóstico, De Lima e cols.⁷ publicaram dados conclusivos indicando que o estudo para avaliação da DAC com maior poder prognóstico foi a angiografia coronariana invasiva (ACI), quando comparada a testes não invasivos (medicina nuclear e ecocardiografia de estresse)⁷. Isso abriu a possibilidade para a investigação dos novos métodos de diagnóstico não invasivos, que ainda não haviam sido avaliados nesse grupo de pacientes com IRC e vinham demonstrando boa performance em pacientes com DAC na população geral. Entre esses novos métodos estão: ressonância magnética cardiovascular e a tomografia computadorizada de múltiplas colunas de detectores (TCMD), com avaliação da calcificação coronariana (escore de cálcio coronariano - ECC) e detecção da estenose coronariana (angiografia coronária por tomografia).

Um dos mais importantes motivos para avaliar a presença de DAC é o uso dessa 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. Enquanto a ACI demonstrou ser um exame prognóstico poderoso⁷, as novas técnicas de TCMD não foram ainda testadas extensamente em pacientes com IRC pré-transplante.

Assim, nossa hipótese foi de que o uso da TCMD possa ser útil no diagnóstico de DAC significativa e na estimativa prognóstica nos pacientes com IRC candidatos a transplante renal. Nosso objetivo foi investigar se a calcificação coronária detectada pela TCMD é capaz de prever a presença de estenose coronária e eventos cardiovasculares em pacientes com IRC.

Métodos

Foram incluídos 97 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 meio de sintomas e/ou exames não invasivos prévios que levassem a suspeita de DAC. Os pacientes considerados como de alto risco foram aqueles com ao menos um dos seguintes critérios:

- 1) idade ≥ 50 anos;
- 2) diabetes melito;
- 3) história ou evidência clínica de doença cardiovascular⁸.

O 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. Nesse serviço, o manejo dos pacientes de alto risco ou com suspeita de DAC inclui a ACI devido à sua melhor performance prognóstica⁷. A TCMD com contraste iodado não iônico foi realizada após exclusão de contraindicação ao estudo e consentimento livre e esclarecido assinado. Este projeto foi aprovado pela comissão de ética e pesquisa do InCor e HCFMUSP (CAPEPESq, número 0195/04) e obteve suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo número 2004-08363-6). Os critérios de inclusão foram: homens ou mulheres; com 35 anos de idade ou mais; com IRC; em programa de diálise e candidatos a transplante renal; com indicação clínica de ACI e com intervalo máximo com a TCMD de um ano (realizada no máximo até um ano antes da inclusão ou com ACI planejada para os próximos meses). Os critérios de exclusão foram: alergia conhecida a meio de contraste iodado; fibrilação atrial, taquiarritmia ou bloqueio atrioventricular avançado; evidência de insuficiência cardíaca sintomática grave (NYHA classe III/IV); estenose aórtica conhecida; cirurgia cardíaca prévia; stent coronário; intolerância ou contraindicação a beta-bloqueadores conhecida, como doença pulmonar broncoespástica.

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

Dos 97 pacientes disponíveis para o estudo, 63 (65,0%) eram do sexo masculino e 34 (35,0%) 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.

A prevalência dos fatores de risco tradicionais para DAC foi a seguinte: hipertensão arterial sistêmica – 87 (89,6%);

Tabela 1 - 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).

diabete melito – 37 (38,1%); dislipidemia – 33 (34,0%); arteriopatia 33 (34,0%); angina – 28 (28,9%); tabagismo atual – 20 (20,6%); antecedentes familiares de DAC – 18 (18,6%); acidente vascular cerebral (AVC) – 12 (12,4%); insuficiência cardíaca congestiva (ICC) – 8 (8,2%); infarto agudo do miocárdio (IAM) – 7 (7,2%). Cabe ressaltar que os pacientes que tiveram alguns sintomas ou angina eram todos estáveis e os sintomas foram posteriores a indicação de coronariografia invasiva. Não foram incluídos pacientes com indicação de coronariografia para investigação de dor torácica de início recente (e potencialmente instáveis). Assim, todos os pacientes incluídos no protocolo eram assintomáticos no momento da inclusão.

Os dados antropométricos da nossa amostra e a frequência cardíaca durante a aquisição do exame de tomografia estão detalhados na tabela 1. A média do tempo de diálise foi de $40,2 \pm 42,1$ meses, com mediana de 26,5 meses, mínimo de 2 meses e máximo de 240 meses.

Protocolo de aquisição das imagens pela TCMD

Os exames de TCMD foram realizados em aparelhos de 16 e 64 colunas de detectores (Aqilion16™ e Aqilion64™ - Toshiba™ Medical Systems Corporation, Otawara, Japão) no Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP).

Os pacientes foram orientados quanto aos detalhes do exame e posicionados na mesa da TCMD em posição de decúbito dorsal, 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. 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 (FC) dos pacientes durante a realização do exame foi de $61,1 \pm 6,9$ bpm. Os pacientes com frequência cardíaca acima de 70bpm na chegada à tomografia

receberam beta-bloqueador endovenoso, metoprolol, na dose necessária para atingir a FC alvo de 60 bpm ou até a dose máxima de 15 mg, pois estes participaram de um protocolo com aquisição de angiotomografia de coronárias associado. As frequências cardíacas foram sempre medidas durante pausa respiratória.

Protocolo da TCMD – aquisição das imagens

Inicialmente, obtínhamos a chamada imagem localizatória. Uma janela de varredura era, então, visualmente estabelecida com base nessa primeira imagem, com cobertura desde a bifurcação da traqueia (carina) até a completa inclusão da silhueta cardíaca. Esse planejamento foi usado para a aquisição do escore de cálcio.

O escore de cálcio foi então obtido 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 220 mm, para obtenção de imagens axiais do tórax cobrindo toda a área cardíaca, permitindo a visualização das artérias coronárias e da eventual calcificação em topografia das mesmas. As imagens foram adquiridas em momento diastólico definido de acordo com a frequência cardíaca do paciente. A aquisição do escore de cálcio necessitou de pausa inspiratória média de cerca de 15 s, de acordo com o protocolo já validado⁹. 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.

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-FMUSP¹⁰ e com indicação clínica independente do protocolo de pesquisa.

Seguimento dos eventos cardiovasculares

Os dados de seguimento foram obtidos de pelo menos uma das três fontes:

- 1) consulta de rotina no ambulatório especializado,
- 2) telefonema para o paciente ou parente questionando sobre o estado de saúde do paciente ou
- 3) revisão do prontuário do paciente.

No nosso protocolo, foram considerados como eventos cardiovasculares: morte cardíaca (definida por dois cardiologistas em consenso após revisão dos dados disponíveis); infarto agudo do miocárdio (elevação enzimática 3x o valor normal, associada a quadro agudo de dor torácica e/ou alteração do ECG compatível com isquemia miocárdica); acidente vascular cerebral (diagnóstico clínico ou por método de imagem); doença vascular periférica grave ou gangrena (isquemia de membros grave que levou a procedimento cirúrgico associado); angina instável (dor torácica típica, alteração de ECG compatível com isquemia miocárdica em pacientes com probabilidade no mínimo intermediária de DAC); insuficiência cardíaca congestiva (diagnóstico clínico e ecocardiograma indicando redução da fração de ejeção do VE); e edema agudo de pulmão (diagnóstico clínico e radiografia do tórax evidenciando edema pulmonar intersticial).

Análise de dados

Análise do escore de cálcio

Escore de cálcio total, segundo o método descrito por Agatston e cols.⁹, foram obtidos para cada paciente (figura 1) em workstation Vitrea™ 2, versão 3,5 - Vital Images Inc, Plymouth, MN, EUA. Na análise das imagens de escore de cálcio, utilizamos duas medidas: a do escore de Agatston⁹ e a 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%).



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

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)¹¹⁻¹⁴.

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 possuíssem mais de uma estenose significativa, apenas a estenose mais grave era comparada à sua correspondente pela TCMD^{10,15,16}.

Análise estatística

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 coronariano obtidos pela TCMD nos respectivos territórios, utilizamos o teste de Mann-Whitney.

Ainda foram utilizadas curvas de Kaplan-Meier para a análise de taxa de eventos no tempo em diversos subgrupos. Todas as análises realizadas no programa estatístico Stata™/SE 8 (StataCorp LP, College Station, TX).

Resultados

A nossa amostra de pacientes com IRC apresentou escore de Agatston médio de $580,6 \pm 1.102,2$. Os valores mínimos e máximos foram 0 e 7.994. Dos 97 pacientes com escore de cálcio analisados, apenas 14 pacientes não tinham nenhuma calcificação coronariana detectável, isto é, escore de cálcio de zero. São apresentados também na tabela 2 os valores de escore e volume total para toda a árvore coronária e para cada território coronariano específico, com suas médias, desvios padrões, mediana, valores mínimos e máximos em cada categoria. Os valores dos percentis para idade e sexo encontram-se na tabela 3. Os valores médios dos percentis para idade, sexo e etnia, baseado no estudo MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) são referidos como MESA, na tabela 3.

A distribuição do ECC é significativamente assimétrica, sendo

Tabela 2 - Escore de cálcio global e regional

Escore de Agatston	Mediana	Média	Desvio Padrão	Min.	Máx.
Total	176,0	580,6	1102,2	0	7994
Cx	3,5	153,8	390,7	0	2091
DA	74,0	229,7	331,4	0	1559
TCE	0	24,2	52,3	0	245
CD	7,0	181,1	519,5	0	4358
Volume de Cálcio					
Total	178,0	531,5	900,5	0	6169
Cx	8,5	138,00	315,9	0	1623
DA	92,0	201,5	268,9	0	1249
TCE	0	21,4	42,5	0	195
CD	19,0	171,9	421,9	0	3350
Percentil (%)	90,0	67,0	37,4	0	100
MESA (%)	91,0	70,0	37,9	0	99
DAC < 50%*	36,5	221,4	463,5	0	2687,0
DAC ≥ 50%*	439,0	854,9	1349,0	0	7994,0
DAC < 70%*	127,0	372,9	646,7	0	3620,0
DAC ≥ 70%*	625,0	1179,0	1766,0	0	7994,0

MESA – Multiethnic Study of Atherosclerosis. * $P < 0,01$ entre presença e ausência de DAC significativa ($\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$)

Tabela 3 - Distribuição por percentil do escore de cálcio (escore de Agatston) e intervalo de confiança

Percentil	Valor na amostra	Intervalo de Confiança de 95%	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	1.757,4	859,3 – 2.712,8	303
95	2.699	1.743,9 – 6.114,9	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).

assim, relatamos a mediana do escore total de Agatston e a sua distribuição por percentis (tabela 3).

Com relação à etnia dos pacientes, não houve diferença significativa dos ECCs médios entre os grupos étnicos: brancos ($698,5 \pm 1.309$, mediana 205, $n=64$); negros ($389,0 \pm 761,80$, mediana 158, $n=10$); orientais ($728,1 \pm 1045$, mediana 272,5, $n=8$); pardos ou mestiços ($217,3 \pm 350,0$, mediana 37, $n=22$); com $p = 0,36$ pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Escore de cálcio versus estenose coronariana

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 (tabela 2). 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 um ano e 16 casos com intervalo superior a seis meses.

Avaliamos o percentual de pacientes com estenose coronária $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$ pela ACI nos diversos extratos de ECC. Observamos um crescimento progressivo, linear e significativo entre o percentual de pacientes com DAC e o grau de calcificação coronária (figura 2). Os pacientes com estenose pela ACI $\geq 50\%$ foram 55/97 (57%) e os pacientes com estenose $\geq 70\%$ foram 25/97 (26%).

Na análise da calcificação coronariana 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 qui-quadrado, figura 2).

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 $\geq 50\%$ e 70% quando comparados com aqueles segmentos sem estenoses.

A acurácia do escore de cálcio para diagnosticar a estenose coronária também foi avaliada pelo uso do percentil do estudo MESA no limiar do percentil 75, e é demonstrada na tabela 4.

Dos 14 pacientes com escore e cálcio zero: quatro (28%) apresentaram estenose $\geq 50\%$ na ACI e apenas dois (14%) estenose $\geq 70\%$. Utilizando o escore de cálcio de forma

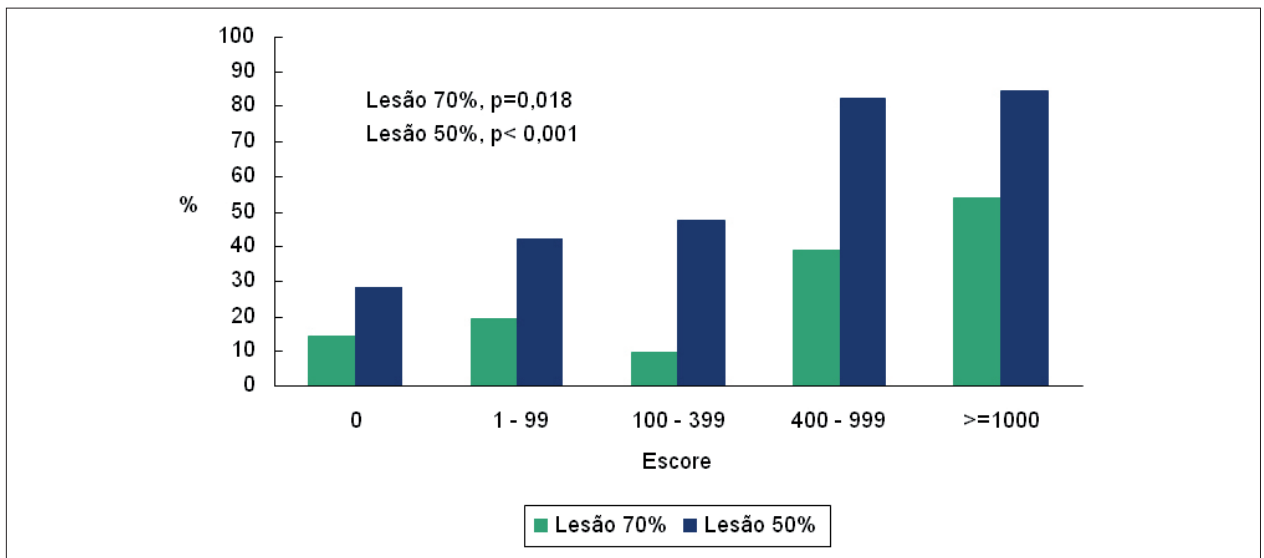


Fig. 2 - Proporção de pacientes com DAC significativa na ACI nos diversos extratos de escore de cálcio.

Tabela 4 - 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.

binária, igual a zero ou maior que zero, para prever a estenose coronariana, obtivemos na nossa amostra um valor preditivo negativo de 71% para estenose ≥50% e 86% para estenose ≥70%.

Escore de cálcio - capacidade preditiva da estenose coronariana

Investigamos, usando regressão logística e construindo curvas ROC (receiver-operating characteristics), se o

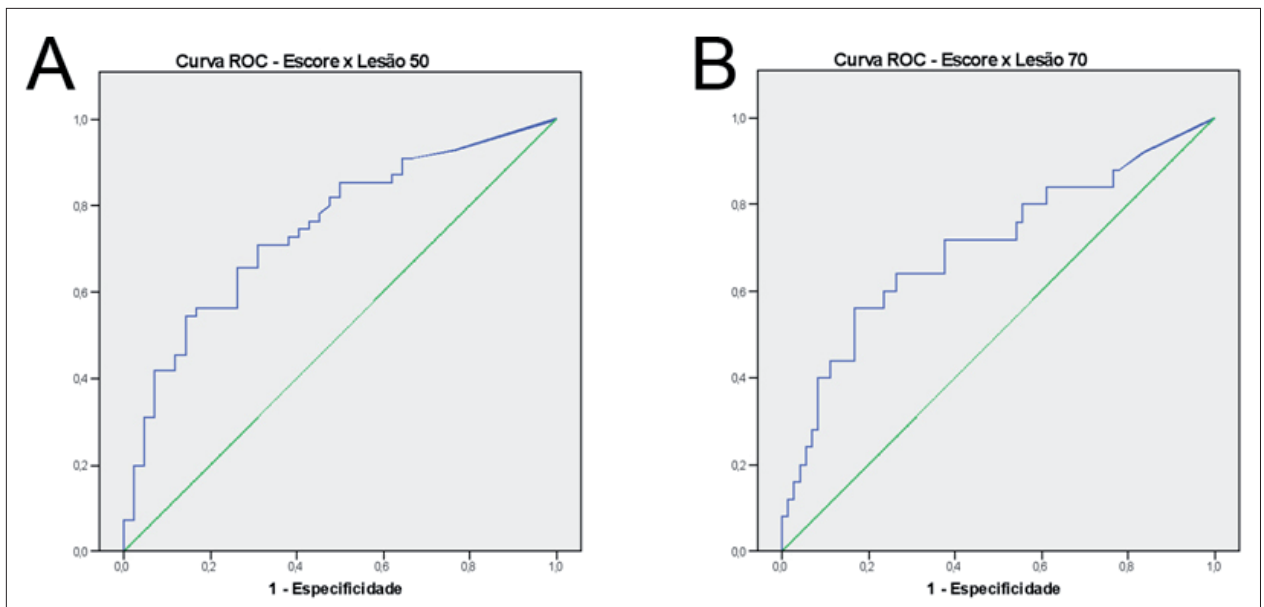


Figure 3 - Curva ROC do escore de cálcio (Agatston) para estenose ≥ 50% e ≥70% pela ACI (área sob a curva de 0,75 e 0,70).

escore de cálcio consegue prever a presença de estenose coronariana 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 (figura 3, painel A para o limiar de 50% e B para o limiar de 70%).

Baseado na regressão logística e nas curvas ROC acima, podemos afirmar que o escore de cálcio consegue prever a presença de uma estenose coronariana $\geq 50\%$ 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 coronariana $\geq 70\%$ pela ACI, no melhor limiar de 1.330,72, com acurácia de 65%, sensibilidade 64%, especificidade 65%, valor preditivo positivo 39%, e valor preditivo negativo 84% ($p=0,01$).

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.

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. Os eventos observados e suas frequências absolutas foram: infarto agudo do miocárdio (oito), acidente vascular cerebral (cinco), doença vascular periférica grave ou gangrena (quatro), angina instável (duas), morte súbita (duas), insuficiência cardíaca congestiva (uma) e edema agudo de pulmão (um). O total de eventos foi de 23. Dos 97 pacientes, 23 casos apresentaram eventos, perfazendo 23,7% da nossa amostra. Não apresentaram eventos 71 pacientes e houve perda de seguimento em três casos.

Com relação à predição de eventos que o ECC pudesse ter nesta população, observamos que o percentil do estudo MESA dessa população não foi preditivo significativamente de eventos, tanto no limiar de 75% como no limiar de 90%.

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. O limiar de escore de cálcio de 400 mostrou curvas de Kaplan-Meier com taxa de eventos significativamente diferentes, mostrada na figura 4.

Discussão

Este foi o primeiro trabalho a demonstrar que a TCMD fornece informações prognósticas nos pacientes com IRC, candidatos a transplante renal.

O ECC 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 corte de 400 de escore Agatston na nossa população.

Observaram-se escores médios bastante elevados. Escores acima de 300 ou 400 são relatados na literatura em pacientes sem IRC como sendo associados à alta probabilidade de DAC obstrutiva e ao alto risco de eventos cardiovasculares^{17,18}. Nos pacientes com IRC dialítica, é relatada uma magnitude 2,5 vezes maior de calcificação coronariana¹⁹⁻²², muito embora essa calcificação aumentada tenha sido relacionada mais aos fatores de risco tradicionais para DAC aumentados nessa população, do que a fatores relacionados à função renal ou à diálise²³. 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 esse mecanismo pode influenciar na calcificação das artérias coronárias nesse grupo de pacientes não está completamente esclarecido²⁴.

Embora tenha sido observada em pacientes da população geral uma correlação apenas parcial entre a calcificação e

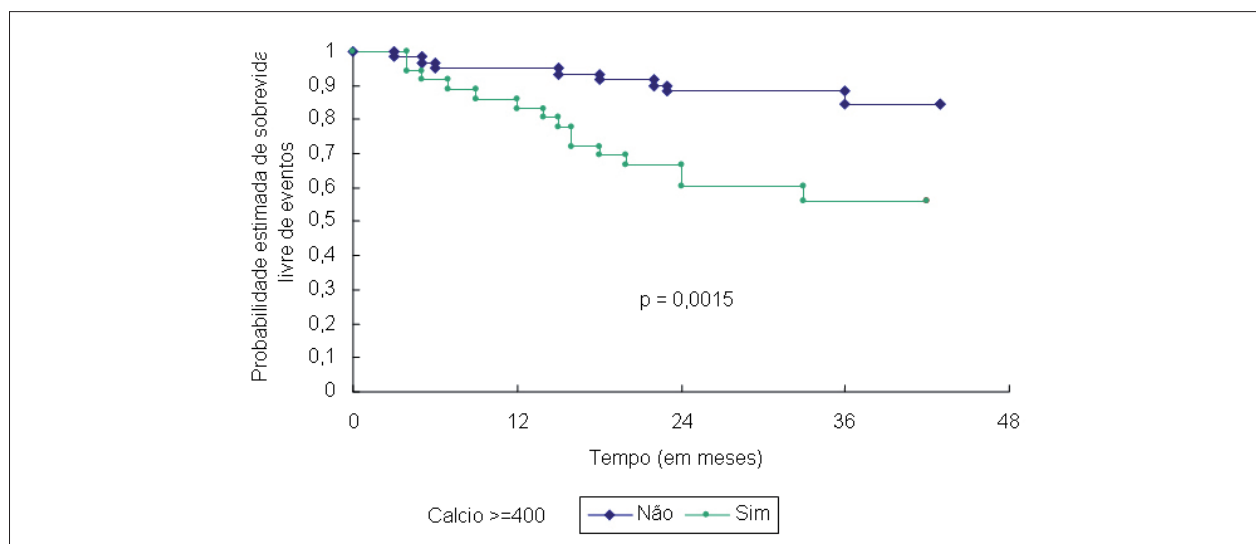


Figure 4 - Curva de Kaplan-Meier para o escore de cálcio ≥ 400 e eventos cardiovasculares.

a obstrução coronária¹⁸, 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 $\geq 50\%$ e 70%, respectivamente. Esse resultado nos parece extremamente encorajador do uso dessa técnica simples, com baixa radiação e sem uso de contraste. Esses níveis de sensibilidade não são habitualmente atingidos, nem mesmo por exames com estresse farmacológico, como a cintilografia e o ecocardiograma. Em um estudo do nosso grupo, utilizando a ressonância magnética cardiovascular com estresse com dipiridamol e a cintilografia, obtivemos sensibilidade de 84% e 66%, respectivamente, nesse grupo de pacientes²⁵. 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. Esses valores limiares apresentaram o melhor valor preditivo negativo possível nessa amostra, e dessa forma, nossos dados indicam que um escore de cálcio <186 ou abaixo do percentil 75% pode afastar a suspeita de estenose coronariana significativa com probabilidade próxima a 90% nesse grupo de pacientes.

Assim, a utilidade do escore de cálcio parece ser ainda mais significativa no grupo de pacientes com IRC. Essa correlação se mostrou verdadeira tanto para o escore de Agatston global como regional. Podemos ainda lembrar que, em pacientes com alto grau de calcificação, a angiotomografia de coronárias pode ser limitada na avaliação da redução luminal, muito embora técnicas especiais e observadores experientes possam tornar essa avaliação útil clinicamente²⁶.

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 geral¹⁷. O estudo MESA recentemente confirmou esse dado nas várias etnias²⁷, reforçando o papel prognóstico do escore de cálcio. No 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 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. Nesse aspecto, uma limitação deste estudo foi a presença de sete pacientes com infarto miocárdico prévio, o que pode ter elevado o poder diagnóstico do teste nessa população. Porém, em análise de sensibilidade, excluindo-se esses pacientes, não houve alteração significativa na performance diagnóstica do escore de cálcio no nosso grupo.

Por outro lado, nosso estudo utilizou uma metodologia avançada, recentemente descrita para a segmentação da árvore coronariana e análise estatística²⁸, que representa uma evolução no método científico nesse campo e foi utilizada por nós em estudo multicêntrico de grande impacto²⁹.

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%)³⁰, associado às características de excelente perfil de segurança do escore de cálcio, seu baixo custo e a boa sensibilidade demonstrada pelos nossos resultados nos pacientes com IRC, sugere-se que este possa ser um instrumento com uma boa relação custo-efetividade na detecção de DAC. A avaliação da relação custo-efetividade não foi objetivo deste trabalho, sendo que esse dado precisa ser investigado por trabalhos futuros, diretamente voltados para essa análise.

Conclusão

Podemos afirmar que o escore de cálcio pela tomografia computadorizada apresentou boa capacidade diagnóstica para predizer estenose coronariana (percentil 75 ou 186 no valor absoluto), e prognóstica na predição de eventos cardiovasculares (no valor absoluto de 400) em pacientes com insuficiência renal.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP e Fundação Zerbini.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Miguel Abraão Rosário pelo Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Referências

1. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 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, et al. Diabetes and coronary artery disease impose similar cardiovascular morbidity and mortality on renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22 (5): 1456-61.
5. Vaitkus PT. Current status of prevention, diagnosis, and management of coronary artery disease in patients with kidney failure. *Am Heart J.* 2000; 139: 1000-8.
6. Gowdak LH, de Paula FJ, Cesar LA, Martinez Filho EE, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis.* 2007; 18: 553-8.
7. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, de Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension.* 2003; 42: 263-8.
8. Le A, Wilson R, Douek K, Pulliam L, Tolzman D, Norman D, et al. Prospective risk stratification in renal transplant candidates for cardiac death. *Am J Kidney Dis.* 1994; 24: 65-71.
9. 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: 827-32.
10. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, Clark DA, Cusma JT, Dehmer GJ, et al. 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: 2170-214.
11. Dietz U, Rupprecht HJ, Brennecke R, Fritsch HP, Woltmann J, Blankenberg S, et al. Comparison of QCA systems. *Int J Card Imaging.* 1997; 13 (4): 271-80.
12. Foley DP, Escaned J, Strauss BH, di Mario C, Haase J, Keane D, et al. Quantitative coronary angiography (QCA) in interventional cardiology: clinical application of QCA measurements. *Prog Cardiovasc Dis.* 1994; 36: 363-84.
13. Keane D, Haase J, Slager CJ, Montauban VS, Lehmann KG, Ozaki Y, et al. Comparative validation of quantitative coronary angiography systems: results and implications from a multicenter study using a standardized approach. *Circulation.* 1995; 91: 2174-83.
14. Takazawa K, Fujita M, Tanaka N, Takeda K, Ishimaru M, Kowaguchi H, et al. Comparison of lumen area after PTCA by IVUS and QCA. *Heart Vessels.* 1997; (Suppl 12): 217-20.
15. Cormack AM. Nobel award address: early two-dimensional reconstruction and recent topics stemming from it. *Med Phys.* 1980; 7: 277-82.
16. Hounsfield GN. Nobel lecture, 8 December 1979. Computed medical imaging. *J Radiol.* 1980; 61: 459-68.
17. 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: 210-5.
18. Thompson GR, Partridge J. Coronary calcification score: the coronary-risk impact factor. *Lancet.* 2004; 363: 557-9.
19. 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.
20. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1478-83.
21. 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: 2307-12.
22. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 695-701.
23. Dellegrottaglie S, Saran R, Gillespie B, Zhang X, Chung S, Finkelstein F, et al. Prevalence and predictors of cardiovascular calcium in chronic kidney disease (from the Prospective Longitudinal RRI-CKD Study). *Am J Cardiol.* 2006; 98: 571-6.
24. Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 978-82.
25. Andrade JM. Estudo de perfusão e viabilidade miocárdicas por ressonância magnética em pacientes com doença renal crônica candidatos a transplante renal. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006.
26. Cordeiro MA, Lardo AC, Brito MS, Rosario Neto MA, Siqueira MH, Parga JR, et al. CT angiography in highly calcified arteries: 2D manual vs. modified automated 3D approach to identify coronary stenoses. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2006; 22: 507-16.
27. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1336-45.
28. Miller JM, Dewey M, Vavere AL, Rochitte CE, Niinuma H, Arbab-Zadeh A, et al. Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol.* 2009; 19 (4): 816-28.
29. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2324-36.