

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ROGER RENAULT GODINHO

Escore SYNTAX como preditor de eventos cardiovasculares em indivíduos portadores de doença renal crônica em terapia renal substitutiva

São Paulo

2023



ROGER RENAULT GODINHO

Escore SYNTAX como preditor de eventos cardiovasculares em indivíduos portadores de doença renal crônica em terapia renal substitutiva

Versão Original

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Godinho, Roger Renaut

Escore SYNTAX como preditor de eventos
cardiovasculares em indivíduos portadores de doença
renal crônica em terapia renal substitutiva / Roger
Renaut Godinho. -- São Paulo, 2023.

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

Orientador: Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva.

Descritores: 1.Intervenção coronária percutânea
2.Doença da artéria coronariana 3.Insuficiência
renal crônica 4.Terapia renal substitutiva 5.Diálise
6.Diálise renal 7.Escore SYNTAX 8.Carga
aterosclerótica 9.Transplante de rim

USP/FM/DBD-303/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Ao meu filho Eduardo: “um **pai** não sente dor, fome ou frio, ele sente **saudade**...”*

*À minha esposa Juliana, meu **amor**, meu porto seguro, minha incentivadora e a melhor médica que eu conheço.*

*À minha mãe Anna, a primeira pessoa que **acreditou** que eu conseguiria.*

*Ao meu pai Agildo (in memoriam), meu primeiro modelo de médico, gostaria muito que você estivesse **aqui**, pois sei que iria adorar esse momento.*

*Ao meu irmão Robson, minha inspiração **intelectual** e acadêmica.*

*Aos meus sogros Shizuyo e Odair, sempre disponíveis e dispostos a nos dar **suporte** naqueles momentos de muito trabalho.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Expedito Eustaquio Ribeiro da Silva, meu orientador, muito obrigado pelos anos de intensa convivência e ensinamentos. Minha gratidão por sua enorme paciência e pelo encorajamento nos momentos em que me deparei com as maiores dificuldades.

Ao Prof. Dr. José Jayme Galvão de Lima, agradeço por ter me permitido usar o banco de dados que foi a espinha dorsal da minha tese de doutorado. Seu trabalho com essa população de pacientes é inspirador.

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos, não tenho palavras para agradecer. Você esteve comigo em cada passo do caminho, sempre pronto a ajudar, sem nunca pedir nada em troca. Muito obrigado.

À Prof. Dra. Cláudia Maria Rodrigues Alves, membro da minha banca de qualificação. Sua contribuição enriqueceu significativamente o conteúdo e a direção dessa pesquisa.

Ao Prof. Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak, agradeço por sua grande disposição em compartilhar todo o seu conhecimento sobre o tema. Isso foi fundamental na finalização do meu manuscrito.

Ao Prof. Dr. Henrique Barbosa Ribeiro, expresso minha gratidão pelo incentivo e pelos valiosos *insights* que aprimoraram e impulsionaram o progresso deste trabalho.

À Profa. Dra. Neuza Lopes, obrigado pelo acolhimento, parceria e por sua disposição em ajudar.

À Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, obrigado pela avaliação crítica do meu projeto de pesquisa, e pelo seu comprometimento no incentivo aos alunos do setor de pós-graduação do INCOR.

Ao Prof. Dr. Alexandre Antônio Cunha Abizaid, agradeço o constante apoio. Sua visão e liderança têm sido essenciais em minha trajetória profissional e acadêmica.

Ao querido Ivo, muito obrigado por me ajudar a compilar as cinecoronariografias, que foram cruciais para a realização desta tese.

À querida Silvana Bondioli, muito obrigado por ter cedido um pouco do seu tempo na busca de números de prontuários e laudos, que ajudaram a enriquecer ainda mais os nossos dados.

À querida Paula Campos, sempre disposta a ajudar a todo momento.

À amiga Patrícia Pereira, a pessoa que sabe como tudo funciona na Instituição.

Aos queridos Sidney e Luana, funcionários da pós-graduação do INCOR, muito obrigado pela boa vontade em resolver todas as nossas demandas.

Aos demais funcionários e professores do setor de pós-graduação do INCOR como um todo, pelo esforço hercúleo no incentivo à produção acadêmica no nosso país.

Aos funcionários e médicos assistentes do Setor de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do INCOR, por cuidarem dos nossos pacientes.

E, finalmente, aos meus grandes amigos Alexandre, Bruno, Esper, Evandro, Fred e Marcos, por terem, de alguma forma, estado comigo nessa longa, às vezes difícil, mas gratificante, jornada...

“The most exciting phrase to hear in science, the one that heralds the most discoveries, is not “Eureka!” (I found it!) but that’s funny...”

Isaac Asimov

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

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

RESUMO

Godinho RR. Escore SYNTAX como preditor de eventos cardiovasculares em indivíduos portadores de doença renal crônica em terapia renal substitutiva [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: a doença renal crônica (DRC) é reconhecida como um preditor independente de desfechos cardiovasculares, especialmente aqueles relacionados à doença arterial coronariana (DAC). A presença de DAC obstrutiva significativa está relacionada à maior chance de eventos cardiovasculares nessa população. No entanto, o valor prognóstico da quantificação precisa da carga de DAC em pacientes portadores de DRC em hemodiálise ainda não foi completamente estabelecido. O presente estudo tem como objetivo avaliar o impacto prognóstico da carga de DAC em indivíduos portadores de doença renal crônica em terapia renal substitutiva (TRS).

Métodos: foram incluídos pacientes portadores de DRC em TRS submetidos a cateterismo cardíaco para estratificação de risco antes de serem listados para transplante renal. A carga de DAC foi avaliada por meio do escore SYNTAX. Os participantes foram categorizados em quatro grupos de acordo com a extensão de sua carga de DAC: grupo sem DAC obstrutiva significativa, e grupos de baixa, intermediária e alta carga de DAC com base nos tercís de escore SYNTAX para essa população. O principal desfecho foi a incidência de Eventos Cardiovasculares e Cerebrovasculares Adversos Maiores (ECCAM), composto por mortalidade por todas as causas, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e qualquer revascularização coronariana. A análise multivariada foi realizada por meio da regressão de Cox. O índice de Youden foi utilizado para determinar o melhor valor de corte do escore SYNTAX para ECCAM. **Resultados:** um total de 1226 pacientes foi incluído no estudo. A mediana de idade foi de 56 (51-62) anos; 64,2% dos pacientes eram do sexo masculino, 56,8% apresentavam diabetes e 24,3% foram submetidos a transplante renal durante o seguimento. Um total de 466 (38,0%) pacientes foi categorizado no grupo sem DAC obstrutiva, 256 (20,9%) no grupo com baixa carga de DAC (SS 1–8), 257 (21,0%) no grupo com carga intermediária de DAC (SS 9–16) e 247 (20,1%) no grupo com alta carga de DAC (SS >16). Após 985 dias, a incidência de ECCAM foi de 26,6% no grupo sem DAC obstrutiva, 41,6% no grupo com baixa carga de DAC, 43,9% no grupo com carga intermediária de DAC e 59,7% no grupo com alta carga de DAC ($p < 0,01$). Idade (HR 1,01 IC 95% 1,00 – 1,03; $p=0,03$), Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (HR 0,98 IC 95% 0,97 – 0,99; $p<0,01$) e escore SYNTAX > 7 (HR 1,96 IC 95% 1,56 – 2,47; $p<0,01$) foram preditores independentes de ECCAM. O transplante renal durante o seguimento apresentou um efeito protetor sobre a ocorrência de ECCAM (HR 0,67 IC 95% 0,51 – 0,89; $p<0,01$). A probabilidade de transplante renal diminuiu progressivamente com o aumento da carga de DAC: 31,5% dos pacientes do grupo sem DAC obstrutiva realizaram transplante renal, 25,8% no grupo com carga de DAC baixa, 21,8% no intermediário e 11,7% no grupo

com alta carga de DAC ($p < 0,01$). **Conclusões:** o presente estudo representa a maior série contemporânea que avalia o prognóstico de pacientes portadores de DRC em TRS com base em sua carga de DAC. Nossos achados indicam um aumento progressivo no risco de desfechos importantes em relação à carga de DAC. Mesmo um baixo escore SYNTAX alterou significativamente o prognóstico desses pacientes. O transplante renal protegeu contra ECCAM, mas foi consideravelmente menos frequente quanto maior a gravidade da DAC.

Palavras-chave: Intervenção coronária percutânea. Doença da artéria coronariana. Insuficiência renal crônica. Terapia renal substitutiva. Diálise. Diálise renal. Escore SYNTAX. Carga aterosclerótica. Transplante de rim.

ABSTRACT

Godinho, RR. SYNTAX score as a predictor of cardiovascular events in individuals with chronic kidney disease on renal replacement therapy [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes, especially those related to coronary artery disease (CAD). Significant obstructive CAD is linked to an increased risk of cardiovascular events in this population. However, the relationship between the CAD burden in renal replacement therapy (RRT) patients and these adverse outcomes has yet to be fully established. The present study aimed to assess the prognostic impact of CAD burden in individuals with CKD undergoing RRT. **Methods:** we included a cohort of patients with CKD undergoing RRT who underwent coronary angiography for risk stratification for kidney transplantation. The CAD burden was assessed using the SYNTAX Score (SS). Participants were categorized into four groups according to the extent of their CAD burden: no obstructive CAD, low, intermediate, and high CAD burden group based on SS tertiles for this population. The primary outcome measure was the incidence of Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (MACCE, a composite of all-cause mortality, myocardial infarction, stroke, and any coronary revascularization). Multivariate analysis was performed using Cox regression analysis. The Youden index was used to determine the best cut-off value of SS for MACCE. **Results:** A total of 1226 individuals were included in the study. The median age was 56 (51 - 62) years; 64.2% of the patients were male, 56.8% had diabetes, and 24.3% underwent kidney transplantation during follow-up. A total of 466 (38.0%) patients were categorized into the no obstructive CAD group, 256 (20.9%) into the low CAD burden group (SS 1–8), 257 (21.0%) into the intermediate CAD burden group (SS 9–16), and 247 (20.1%) into the high CAD burden group (SS >16). After 985 days, the incidence of MACCE was 26,60% in the no obstructive CAD group, 41,6% in the low CAD burden group, 43,9% in the intermediate CAD burden group, and 59,7% in the high CAD burden group ($p < 0.01$). Age (HR 1.01 IC 95% 1.00 – 1.03; $p = 0.03$), Left Ventricular Ejection Fraction (HR 0.98 IC 95% 0.97 – 0.99; $p < 0.01$), and SS >7 (HR 1.96 IC 95% 1.56 – 2.47; $p < 0.01$) were independent predictors of MACCE. Kidney transplantation during follow-up had a protective effect on the occurrence of MACCE (HR 0.67 IC 95% 0.51 – 0.89; $p < 0.01$). The probability of kidney transplantation decreased progressively as CAD burden increased: 31.5% of patients had kidney transplantation in the no CAD group, 25.8% in low, 21.8% in intermediate, and 11.7% in high CAD burden ($p < 0.01$). **Conclusions:** The present study represents the largest contemporary series assessing the prognosis of RRT patients based on their CAD burden. Our findings indicate a progressive increase in the risk of major outcomes concerning CAD burden. Notably, even a low SS was found to alter the prognosis of these patients significantly.

Kidney transplantation protected against MACCE but was limited considerably by CAD severity.

Keywords: Percutaneous coronary intervention. Coronary artery disease. Renal insufficiency, chronic. Renal replacement therapy. Dialysis. Renal dialysis. End-stage renal disease. SYNTAX score. Atherosclerotic burden, Kidney transplantation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do estudo	25
Figura 2 - Ocorrência de ECCAM de acordo com a carga aterosclerótica	33
Figura 3 - Performance do escore SYNTAX para a incidência de ECCAM.....	34
Figura 4 - Ocorrência de ECCAM de acordo com a categorização do escore SYNTAX	35
Figura 5 - Risco de ECCAM, seus componentes e o desfecho composto de morte/IAM de acordo com a carga de DAC.....	36
Figura 6 - Interação entre os preditores independentes de ECCAM	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas e clínicas	29
Tabela 2 –	Características clínicas de acordo com a carga de DAC	31
Tabela 3 –	Análise univariada e multivariada para preditores de ECCAM após 985 dias de seguimento.....	38

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
DAC	Doença Arterial Coronária
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
ECAM	Eventos Cardiovasculares Adversos Maiores
ECCAM	Eventos Cardíacos e Cerebrovasculares Adversos Maiores
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HR	<i>Hazard Ratio</i> (Razão de Chances)
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IC	Insuficiência Cardíaca
IIQ	Intervalo Interquartil
IMVE	Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo
Prof.	Professor
SYNTAX	<i>Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery</i>
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

<	menor que
=	igual a
>	maior que
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
cm	centímetro
g/m ²	gramas por metro quadrado
kg	quilograma
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
mg	miligrama
mg/dL	miligramas por decilitro
mm	milímetros

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	22
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	22
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	22
3	MÉTODOS	24
3.1	POPULAÇÃO DE ESTUDO	24
3.2	CARGA ATEROSCLERÓTICA CORONARIANA.....	25
3.3	DESFECHOS CLÍNICOS	26
3.4	ANÁLISE DE DADOS.....	26
4	RESULTADOS	28
4.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	28
4.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ACORDO COM A CARGA DE DAC	29
4.3	DESFECHO PRIMÁRIO.....	32
4.4	MELHOR VALOR DE CORTE DO ESCORE SYNTAX NESSA POPULAÇÃO E DESFECHOS SECUNDÁRIOS.....	34
4.5	ANÁLISE UNIVARIADA E MULTIVARIADA	37
4.6	INTERAÇÃO ENTRE OS PREDITORES INDEPENDENTES DE EVENTOS	39
5	DISCUSSÃO	42
5.1	LIMITAÇÕES.....	45
6	CONCLUSÕES	48
	REFERÊNCIAS	50
	ANEXOS	56
	ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA	56
	APÊNDICES	60

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela presença de uma anormalidade renal, estrutural ou funcional, que perdura por mais que 3 meses, e que apresenta implicações para a saúde¹. No estágio G1 da doença, a taxa de filtração glomerular é normal, enquanto os estágios G2, G3 (a e b) e G4 são caracterizados pela perda progressiva da função renal, com diminuição leve da taxa filtração glomerular no Estágio G2 e importante no Estágio G4 da doença. O estágio G5 é o estágio mais avançado da DRC, e é caracterizado pela falência renal, no qual o paciente necessitaria obrigatoriamente ser submetido a algum tipo de terapia renal substitutiva (TRS)¹. A DRC afeta cerca de 9% da população mundial, e é atualmente reconhecida como um importante problema de saúde pública global². Nos Estados Unidos, 14,4% da população adulta apresenta algum grau de comprometimento da função renal e mais de 800 mil pessoas sofrem de DRC em TRS³. No Brasil, estima-se que mais de 15 milhões de indivíduos são portadores de DRC, com mais de 130 mil pacientes em tratamento em clínicas de hemodiálise^{4,5}. A prevalência de disfunção renal continua a aumentar em todas as faixas etárias. Essa condição é reconhecida como um fator de risco independente para morbidade e doença cardiovascular⁶⁻⁸, sendo considerada hoje como uma das principais causas de morte em todo o mundo².

A TRS inclui as modalidades de tratamento dialítico e o transplante renal¹. O primeiro transplante renal bem-sucedido foi realizado entre gêmeos idênticos no ano de 1954 pelo Dr. Joseph Murray⁹. No entanto, essa modalidade de tratamento só passaria a ganhar mais importância a partir da década de 1980, com o advento de medicamentos imunossupressores mais eficazes¹⁰. Por outro lado, o tratamento ambulatorial de manutenção da DRC no estágio G5 por meio da hemodiálise foi introduzido na cidade de Seattle, Estados Unidos, na década de 1960, e, rapidamente, aceito pela comunidade médica internacional¹¹. Atualmente, sabemos que a mortalidade dos pacientes em TRS pode variar de acordo com a abordagem terapêutica. Segundo o *The United States Renal Data System*, no ano de 2020, a mortalidade dos pacientes submetidos a transplante renal foi de 6,4%, enquanto a mortalidade dos pacientes mantidos em hemodiálise foi de 19%. Além disso, a expectativa de vida do paciente dialítico em relação à população geral é 25 anos menor, e metade dos óbitos são relacionados a doenças cardiovasculares³.

A associação entre a DCV e a DRC estágio G5 foi demonstrada pela primeira vez por Lindner et al. dada a elevada frequência de doença aterosclerótica manifesta e morte por causas cardíacas em uma série de 44 pacientes em hemodiálise¹¹. Hoje, é amplamente aceito que pacientes com qualquer grau de disfunção renal apresentam alto risco para eventos clínicos relacionados à doença arterial coronariana (DAC)¹². O declínio da função renal está associado ao aumento da carga aterosclerótica coronariana, à disfunção microvascular e ao aumento da inflamação dentro das placas coronarianas¹³. Com a redução da função renal, a aterosclerose acelerada resultante representa um risco crescente de eventos coronarianos¹⁴⁻¹⁶. Indivíduos portadores de IRC estágios G3 ou G4 apresentam duas a três vezes mais risco de óbito por DCV em comparação com pacientes com função renal normal^{15,16}. Portanto, a DRC é reconhecida como um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença cardiovascular, e como um multiplicador de risco nos indivíduos portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM)^{2,16}.

A doença aterosclerótica, nos estágios iniciais da DRC, está associada, assim como na população em geral, a fatores de risco tradicionais, enquanto nos estágios mais avançados de declínio da função renal, predominam fatores de risco não tradicionais, como modificação de lipoproteínas (disfunção da lipoproteína de alta densidade – HDL), estresse oxidativo, inflamação, senescência acelerada, fatores mecânicos e alterações metabólicas, como *distúrbio mineral-ósseo* e a *síndrome de má nutrição, inflamação e aterosclerose* relacionados à DRC^{17,18}. Adicionalmente, nos pacientes em tratamento por hemodiálise, ganham importância as doenças cardiovasculares não ateroscleróticas, como embolia pulmonar, hemorragia intracraniana, arritmias, hipertrofia ventricular esquerda e disfunção de ventrículo esquerdo¹⁹. Entretanto, o risco de eventos ateroscleróticos, como o infarto agudo do miocárdio (IAM), continua elevado por toda a vida do paciente¹⁵.

As manifestações clínicas da DCV no paciente portador de DRC em TRS podem não ser habituais, pois a DRC modifica a apresentação da DAC. Grande parte dos indivíduos são assintomáticos ou oligossintomáticos, e um sintoma cardinal como a dor torácica está usualmente ausente nos pacientes portadores de DRC^{18,20}. Além disso, pacientes em tratamento dialítico comumente apresentam baixa capacidade funcional, o que limita a manifestação da angina pectoris¹⁸. Algumas síndromes clínicas são específicas dos pacientes em hemodiálise, como a *injúria miocárdica repetitiva*, que resulta em diminuição segmentar e global da função sistólica do

ventrículo esquerdo, e os quadros de hipotensão durante a hemodiálise, que podem estar relacionados a aumento de eventos e mortalidade cardiovascular^{21,22}. Portanto, o reconhecimento das manifestações clínicas da DCV no paciente portador de DRC em tratamento dialítico necessita de maior suspeição, e o conhecimento de que, muitas vezes, o quadro clínico se apresentará de maneira atípica. Devido a isto, pacientes com DRC estágio 5 são rotineiramente submetidos à estratificação de risco para DAC antes de serem listados para transplante renal. Como os testes não invasivos apresentam baixa acurácia nessa população, principalmente em indivíduos com múltiplos fatores de risco²³, muitos candidatos a transplante renal são submetidos a cateterismo cardíaco diagnóstico, dada a elevada probabilidade de DAC dessa população²⁴.

O diagnóstico de DAC significativa por meio da cineangiocoronariografia pode contribuir de maneira importante na estratificação de risco dos pacientes portadores de DRC em TRS. De Lima et al. demonstraram que a presença de lesão obstrutiva coronariana superior a 70% resultou em predição mais acurada de eventos cardiovasculares quando comparada à cintilografia de perfusão miocárdica ou ao ecocardiograma com estresse farmacológico²⁵. Outro estudo preliminar sugeriu que o risco de eventos pode aumentar três vezes quando as lesões obstrutivas coronarianas estão localizadas proximalmente²⁶. No entanto, a quantificação da carga aterosclerótica foi mais superficial, baseada na avaliação dicotômica da presença ou ausência de qualquer obstrução coronariana significativa ou de sua localização proximal ou não proximal.

O escore SYNTAX, introduzido em 2005 por Sianos et al.²⁷, foi concebido com o intuito de caracterizar a árvore coronária com respeito ao número de lesões, a seu impacto funcional, à localização e à complexidade. Um escore SYNTAX mais elevado indica uma maior área de miocárdio em risco e maior carga e complexidade da DAC, o que pode se correlacionar com um maior desafio terapêutico e um pior prognóstico^{27,28}. Inicialmente, o escore SYNTAX foi desenvolvido como uma ferramenta para auxiliar na decisão terapêutica de pacientes portadores de lesão no tronco da artéria coronária esquerda e/ou portadores de DAC triarterial, que poderiam ser submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) ou intervenção coronária percutânea (ICP)^{27,28}. Entretanto, logo passou a ser uma ferramenta largamente utilizada para avaliação prognóstica da DAC em diferentes cenários. Tal como o escore SYNTAX demonstrou sua importância prognóstica nos pacientes com

quadro de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) submetidos à angioplastia primária²⁹, nos pacientes com IAM e choque cardiogênico³⁰ e em indivíduos submetidos à angioplastia coronária³¹. No cenário das DRC, e, principalmente, nos quadros de DRC em estágios mais avançados, a utilização do escore SYNTAX para uma quantificação mais refinada da carga de DAC e o entendimento do seu valor prognóstico foi parcialmente estabelecida, e a determinação mais abrangente e precisa da carga de DAC pode ser útil na discriminação mais acurada dos pacientes sob maior risco de eventos.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O presente estudo tem como objetivo primário quantificar o impacto prognóstico de longo prazo da carga de DAC avaliada por meio do escore SYNTAX na ocorrência de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (ECCAM composto por morte por todas as causas, IAM, AVC e qualquer revascularização) em pacientes portadores de DRC em TRS

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar o impacto prognóstico de longo prazo da carga de DAC na ocorrência individual dos componentes do ECCAM: morte por todas as causas, IAM, AVC e qualquer revascularização; e no desfecho composto de morte/IAM.
- Avaliar a influência da carga de DAC na incidência de transplante renal durante o seguimento;
- Avaliar os preditores independentes de ECCAM nessa população.

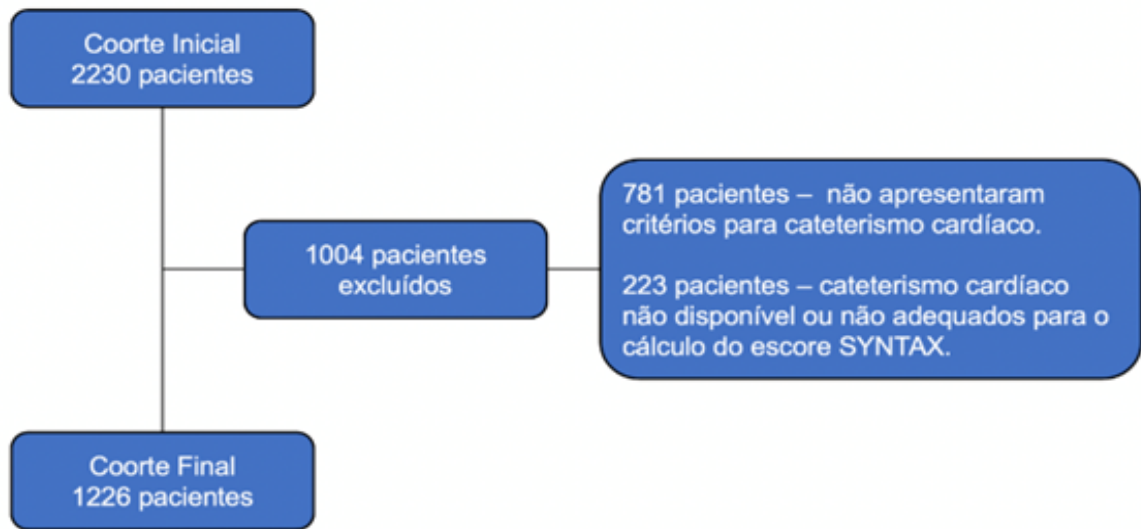
3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Este estudo avaliou os desfechos clínicos da coorte KiHeart, uma população de pacientes portadores de DRC em TRS avaliada para a presença de DAC, já descrito na literatura previamente²⁴. Este estudo incluiu indivíduos adultos, consecutivos, em hemodiálise, submetidos a uma avaliação cardiovascular cuidadosa, incluindo história clínica, exame físico, exames laboratoriais, ecocardiograma e cintilografia de perfusão miocárdica, antes de serem listados para transplante renal²³. Pacientes com cintilografia de perfusão miocárdica alterada ou com, pelo menos, dois fatores de risco (idade \geq 50 anos, diabetes tipo 1 ou tipo 2, história de doença cardiovascular incluindo angina, IAM prévio, intervenção coronariana percutânea, acidente vascular cerebral, disfunção ventricular esquerda ou aterosclerose extracardíaca) foram encaminhados para cateterismo cardíaco diagnóstico^{12,24,25}.

Os dados demográficos e as características clínicas dos participantes foram coletados no início do estudo. Os desfechos foram avaliados retrospectivamente por meio da revisão dos prontuários eletrônicos institucionais. O Comitê de Ética aprovou o estudo e todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A Figura 1 apresenta o fluxograma que descreve a seleção dos pacientes para o estudo.

Figura 1 - Fluxograma do estudo

Fonte: Produção do autor (2023)

3.2 CARGA ATEROSCLERÓTICA CORONARIANA

A carga de DAC foi avaliada pelo escore SYNTAX, calculado por um cardiologista intervencionista experiente, cego para os desfechos de interesse. O escore SYNTAX foi calculado por meio de uma calculadora eletrônica em <https://syntaxscore.org>. O primeiro passo foi a determinação da dominância arterial coronariana. A seguir, cada obstrução coronariana com estenose de, pelo menos, 50% em um vaso com diâmetro maior que 1,5mm foi pontuada. Lesões obstrutivas entre 50% e 99% foram pontuadas para o segmento coronariano e ponderadas por um fator de 2. Oclusões crônicas foram pontuadas para o segmento coronariano e ponderadas por um fator de 5²⁷. Outras características adversas da lesão foram incorporadas, como lesões aorto-ostiais, trifurcações, bifurcações, tortuosidade, comprimento da lesão, calcificação significativa, trombo ou lesões difusas, e pontuadas de acordo com critérios previamente estabelecidos²⁷ (apêndice 2 – estudo de casos). A população foi dividida em quatro grupos de acordo com a carga da doença aterosclerótica coronariana: ausência de DAC significativa e pacientes com baixa, intermediária e alta carga de DAC de acordo com os tercís de escore SYNTAX para a população do estudo.

3.3 DESFECHOS CLÍNICOS

O desfecho primário foi a incidência de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores (ECCAM), incluindo morte por todas as causas, IAM, acidente vascular cerebral (AVC) e qualquer revascularização coronariana³². O IAM espontâneo foi definido utilizando-se a 4ª Definição Universal do Infarto do Miocárdio³³. O IAM periprocedimento foi definido pelos critérios da *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI)*³⁴. AVC foi definido como a ocorrência de distúrbios neurológicos decorrentes de isquemia ou hemorragia, com duração superior a 24h ou até o óbito³⁵.

Os desfechos secundários foram os componentes do ECCAM e o desfecho composto de morte por todas as causas e IAM.

3.4 ANÁLISE DE DADOS

As variáveis categóricas foram relatadas como n (%). As variáveis contínuas foram expressas como média \pm DP ou mediana (intervalo interquartil [IIQ]), de acordo com suas distribuições. As comparações entre os grupos foram feitas pelo teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. A análise multivariada foi realizada por meio de um modelo de regressão de Cox para a ocorrência de ECCAM. As variáveis com valor de $P \leq 0,10$ na análise de regressão univariada entraram no modelo multivariado. Para lidar com dados ausentes, foi empregada a estratégia de imputação múltipla (5 vezes), considerando a correlação entre todos os potenciais preditores (apêndice 1B – Tabela B1). A significância estatística foi estabelecida em $P \leq 0,05$. O índice de Youden (apêndice 1A) foi utilizado para definir o melhor ponto de corte do score SYNTAX para predição de ECCAM. A comparação de desfechos entre os grupos foi realizada por meio de estimativas de Kaplan-Meier. A associação entre as variáveis que alcançaram significância estatística na regressão de Cox foi modelada usando splines cúbicos restritos (apêndice 1C). Os dados foram processados utilizando SPSS® versão 26 (IBM Research, Armonk, Nova York, EUA), R Software versão 4.2.2 (R Core Team, 2022) e MedCalc versão 20 (MedCalc® Software® BV, Ostend, Bélgica).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

No período de agosto de 1997 a novembro de 2016, 1226 pacientes portadores de DRC em hemodiálise submetidos a cateterismo cardíaco diagnóstico foram incluídos no presente estudo. A Tabela 1 descreve as características demográficas e clínicas dos pacientes. O escore SYNTAX variou de 0 a 51,5 pontos. A mediana do escore de SYNTAX foi 6 (IIQ 0-15). A mediana de idade foi de 56 anos (IIQ 51-62); 64,2% dos indivíduos eram do sexo masculino, 56,8% apresentavam Diabetes mellitus e 79,4% eram hipertensos. A mediana do índice de massa corpórea da população foi de 25,6 (IIQ 22,8-29,2); 13,3% dos pacientes apresentavam AVC prévio, 12,6% IAM prévio, enquanto 4,9% e 3,3% já tinham sido submetidos, respectivamente, a ICP e CRM. Dislipidemia era presente em 36,9% da amostra; 16,0% apresentavam clínica de angina, e mais de um terço da população apresentava doença arterial periférica (34,8%); 11,3% dos pacientes apresentavam IC e 38,5%, histórico de tabagismo. A mediana do tempo em hemodiálise foi de 18 meses (IIQ 11-40). Mais da metade dos indivíduos apresentavam cintilografia normal (56,8%). A mediana de tempo até o transplante renal foi de 686,5 dias (372-1255) e 24,3% da população foi submetida a transplante renal durante o tempo de seguimento (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas

Variável	n = 1226
Escore SYNTAX – amplitude	0-51,5
Escore SYNTAX, mediana (IIQ)	6 (0-15)
Idade, anos (IIQ)	56 (51-62)
Sexo Masculino, n (%)	787 (64,2%)
Diabetes mellitus, n (%)	696 (56,8%)
Hipertensão, n (%)	974 (79,4%)
Índice de Massa corporal, kg/m ² (IIQ)	25,6 (22,8-29,2)
AVC prévio, n (%)	163 (13,3%)
IAM prévio, n (%)	155 (12,6%)
ICP prévia, n (%)	60 (4,9%)
CRM prévia, n (%)	40 (3,3%)
Dislipidemia, n (%)	452 (36,9%)
Angina, n (%)	196 (16,0%)
Doença Arterial Periférica, n (%)	427 (34,8%)
Insuficiência Cardíaca, n (%)	139 (11,3%)
Hemodiálise, meses (IIQ)	18 (11-40)
História de Tabagismo, n (%)	472 (38,5%)
FEVE (%) (IIQ)	61 (53-67)
IMVE (g/m ²) (IIQ)	138 (114-170)
Cintilografia de perfusão miocárdica normal, n (%)	696 (56,8%)
Transplante renal durante o seguimento, n (%)	298 (24,3%)
Tempo até o transplante renal, dias (IIQ)	686,5 (372-1255)

IIQ = intervalo interquartil; AVC = acidente vascular cerebral; ICP = intervenção coronária percutânea; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; IAM = infarto agudo do miocárdio; IC = insuficiência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo.

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ACORDO COM A CARGA DE DAC

A distribuição dos pacientes de acordo com a carga de DAC se apresentou da seguinte maneira: ausência de DAC significativa, n=466, baixa carga de DAC, n=256 (Escore SYNTAX 1- 8), carga intermediária de DAC, n=257 (Escore SYNTAX 9 - 16) e alta carga de DAC, n=247 (Escore SYNTAX >16). As prevalências de HAS, AVC prévio, DLP e angina foram semelhantes entre todos os grupos. Os pacientes no grupo com ausência de DAC significativa apresentavam menor mediana de idade em comparação com os demais grupos, que não diferiam entre si (ausência de DAC

obstrutiva: 54 anos [49-61 vs. carga de DAC baixa: 58 anos [52-63]; carga de DAC intermediária 57 anos [52-63]; carga de DAC alta: 58 anos [53-63] – $p < 0,01$). A prevalência de diabetes aumentou progressivamente em concordância com a maior carga de DAC ($P < 0,01$), assim como, a prevalência de DAP ($p < 0,01$). O tempo de hemodiálise foi maior no grupo de indivíduos com ausência de DAC obstrutiva (ausência de DAC obstrutiva: 27 meses [12-58] vs. carga de DAC baixa: 18 meses [12-36]; carga de DAC intermediária 16 meses [10-32]; carga de DAC alta: 14 meses [9-25] – $p < 0,01$). Durante o seguimento clínico, 31,5% dos pacientes sem DAC obstrutiva foram submetidos a transplante renal. No entanto, a probabilidade de transplante renal diminuiu à medida que a carga e a complexidade da DAC aumentaram, chegando a 11,7% no grupo com carga de DAC alta (Tabela 2).

Tabela 2 – Características clínicas de acordo com a carga de DAC

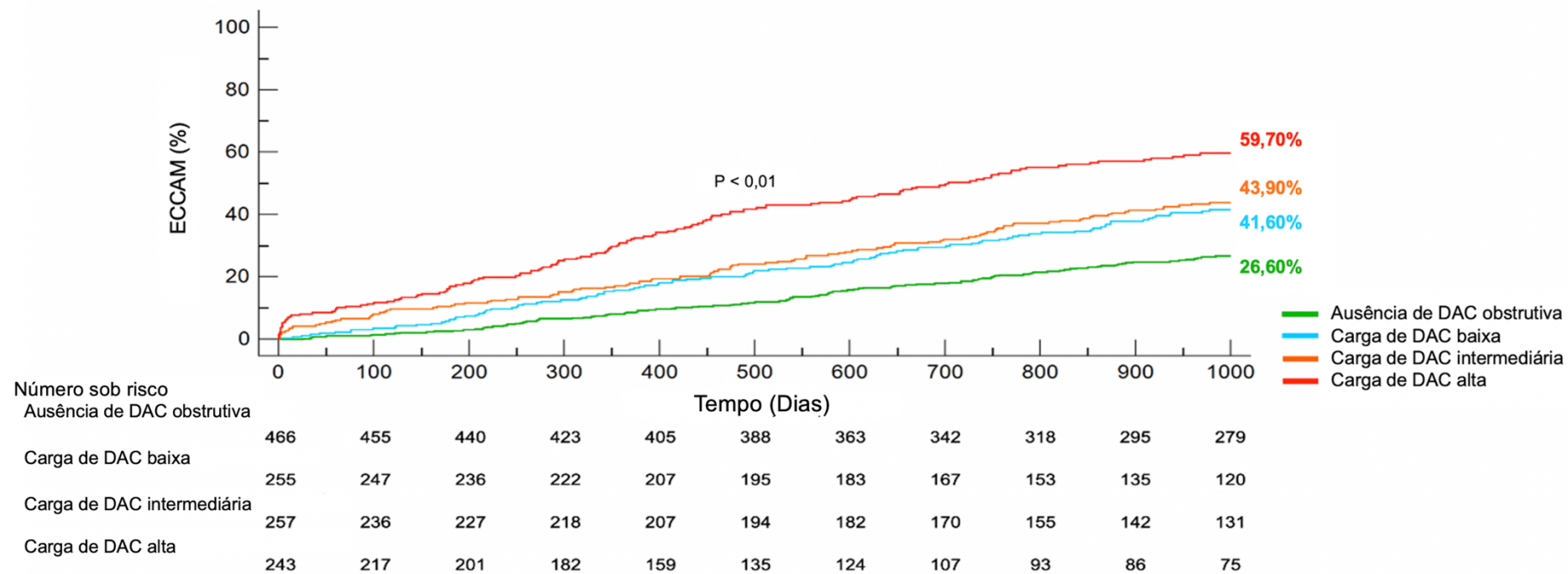
Variável	Ausência de DAC obstrutiva (n = 466)	Carga de DAC baixa (n=256)	Carga de DAC intermediária (n = 257)	Carga de DAC alta (n = 247)	P
Syntax Score	0,0-0,0	1,0-8,0	9,0-16,0	> 16,0	
Syntax Score, mediana (IIQ)	0	5 (3-7)	12 (10-14)	23 (19-28)	<0,01
Idade, anos (IIQ)	54 (49-61)	58 (52-63)	57 (52-63)	58 (53-63)	<0,01
Sexo masculino, n (%)	279 (59,9%)	162 (63,3%)	167 (64,9%)	181 (73,2%)	<0,01
Diabetes mellitus, n (%)	177 (38,0%)	166 (64,8%)	179 (69,6%)	178 (72,1%)	<0,01
Hipertensão, n (%)	376 (80,7%)	198 (77,3%)	209 (81,3%)	190 (76,9%)	0,31
Índice de massa corporal, kg/m² (IIR)	25,3 (22,3-28,8)	25,4 (23,0-29)	26,4 (23,4-29,5)	25,9 (23,0-29,2)	0,10
AVC prévio, n (%)	52 (11,2%)	33 (12,9%)	36 (14,0%)	42 (17,0%)	0,17
IAM prévio, n (%)	33 (7,1%)	28 (10,9%)	42 (16,3%)	53 (21,5%)	<0,01
ICP prévia, n (%)	6 (1,3%)	13 (5,1%)	23 (8,9%)	19 (7,7%)	<0,01
CRM prévia, n (%)	1 (0,2%)	11 (4,3%)	18 (7,0%)	10 (4,0%)	<0,01
Dislipidemia, n (%)	158 (33,9%)	100 (39,0%)	109 (42,4%)	86 (34,8%)	0,12
Angina, n (%)	88 (18,9%)	33 (12,9%)	29 (11,2%)	45 (18,2%)	<0,01
Doença arterial periférica, n (%)	95 (20,4%)	86 (33,6%)	114 (44,4%)	136 (55,0%)	<0,01
Insuficiência Cardíaca, n (%)	65 (13,9%)	36 (14,1%)	20 (7,8%)	19 (7,7%)	<0,01
Tempo de hemodiálise, months (IIQ)	27 (12-58)	18 (12-36)	16 (10-32)	14 (9-25)	<0,01
História de tabagismo, n (%)	153 (32,8%)	104 (40,6%)	96 (37,4%)	121 (49,0%)	<0,01
FEVE % (IIQ)	63 (55-68)	59 (53-66)	60 (50-65)	58 (47-65)	<0,01
IMVE (g/m²) (IIR)	150 (124-190)	129 (109-157)	132 (111-161)	131 (111-157)	<0,01
Cintilografia miocárdica normal, n (%)	322 (69,1%)	160 (62,5%)	131 (51,0%)	85 (34,4%)	<0,01
Transplante renal durante o seguimento, n (%)	147 (31,5%)	66 (25,8%)	56 (21,8%)	29 (11,7%)	<0,01
Tempo até o transplante, dias (IIQ)	703,0 (240-1246)	643,5 (322-1212)	680,0 (422,5-1157,5)	942,0 (453-1484)	0,45

DAC = doença arterial coronária; IIQ = intervalo interquartil; AVC = acidente vascular cerebral; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; IC = insuficiência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo.

4.3 DESFECHO PRIMÁRIO

Após 985 dias (mediana de seguimento), houve uma correlação positiva e significativa entre a carga aterosclerótica e a incidência de ECCAM, que aumentou progressivamente com a gravidade da DAC: 26,6% no grupo com ausência de DAC significativa, 41,6% no grupo com baixa carga de DAC, 43,9% no grupo com carga intermediária de DAC e 59,7% no grupo com alta carga de DAC ($p < 0,01$) (Figura 2).

Figura 2 - Ocorrência de ECCAM de acordo com a carga aterosclerótica



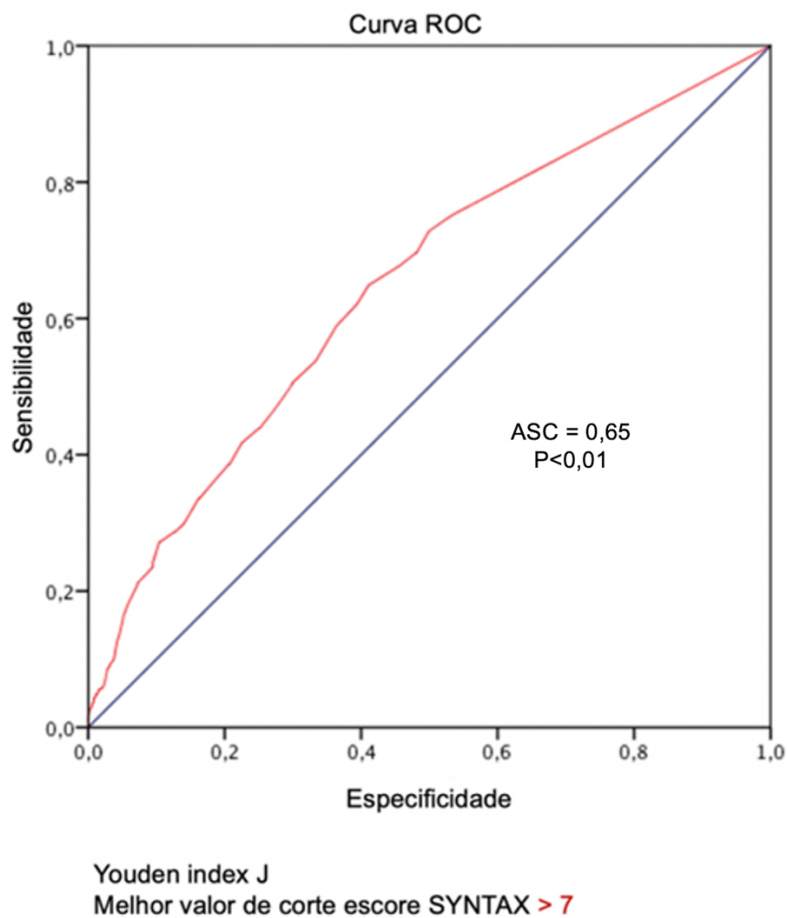
Fonte: Produção do autor (2023)

ECCAM = eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores; DAC = doença arterial coronária

4.4 MELHOR VALOR DE CORTE DO ESCORE SYNTAX NESSA POPULAÇÃO E DESFECHOS SECUNDÁRIOS

O melhor valor de corte do escore SYNTAX para predição de ECCAM foi 7. A área sob a curva ROC foi de 0,65 ($p < 0,01$) (Figura 3). A Figura 4 demonstra a ocorrência de eventos de acordo com a categorização do escore SYNTAX utilizando o melhor valor de corte para ECCAM. A Figura 5 demonstra o risco de ECCAM, seus componentes, e o composto de morte e IAM (incluindo IAM espontâneo) de acordo com a carga de DAC. Quando comparados com os pacientes sem DAC significativa, observamos um risco aumentado de eventos adversos nos pacientes com maior carga aterosclerótica, incluindo morte por todas as causas, IAM, morte/IAM e qualquer revascularização.

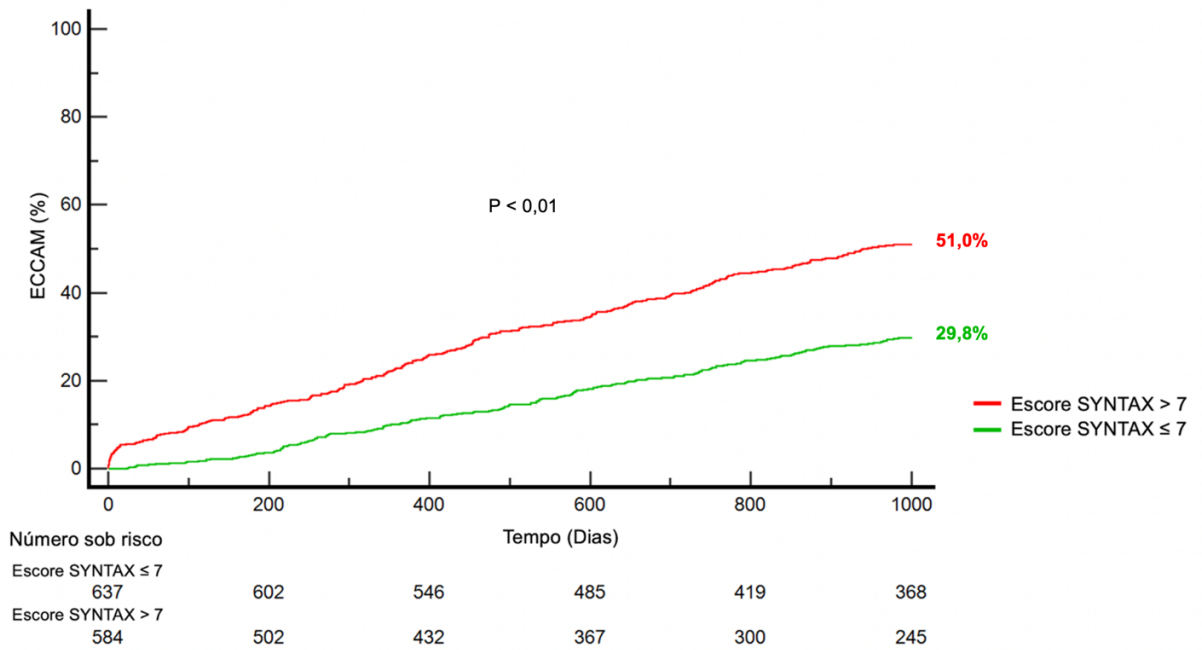
Figura 3 - Performance do escore SYNTAX para a incidência de ECCAM



Fonte: Produção do autor (2023)

ASC = área sob a curva

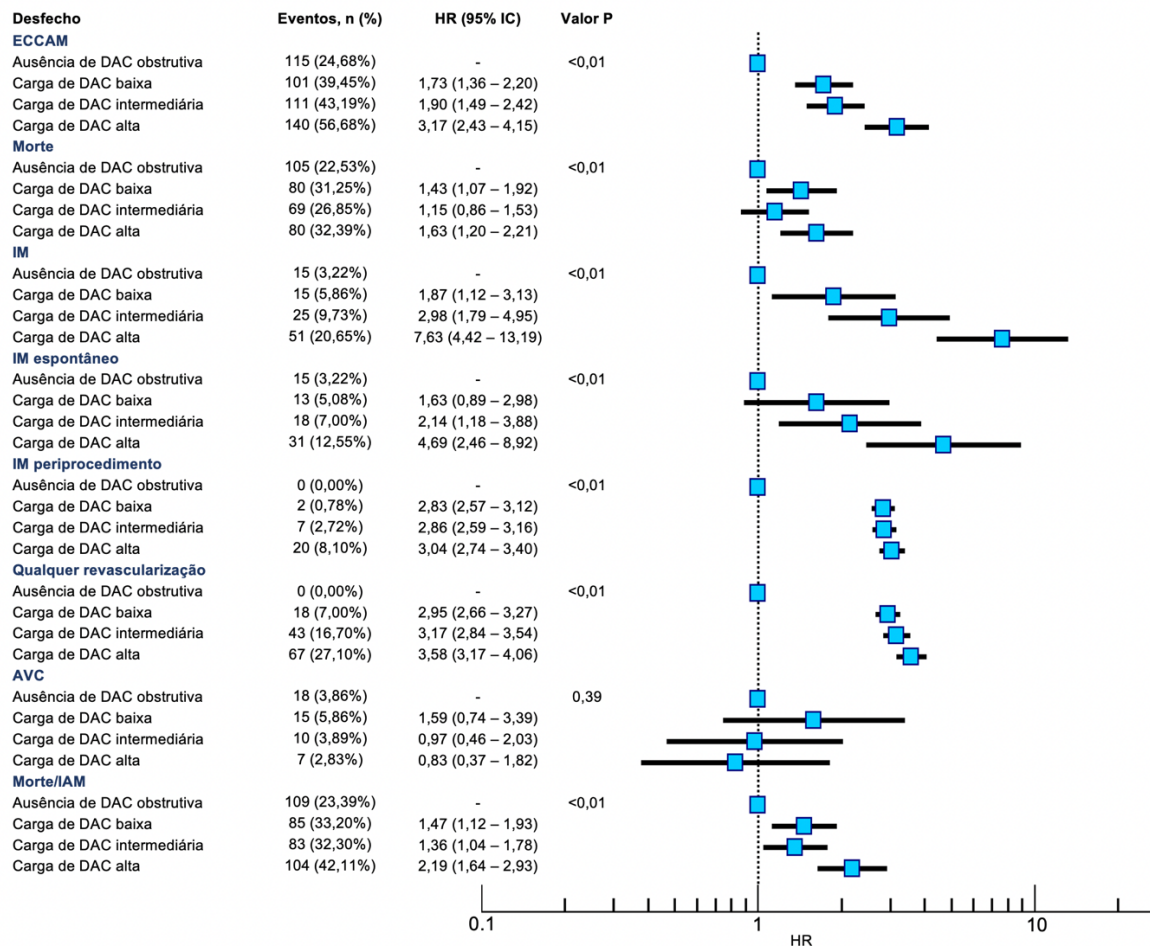
Figura 4 - Ocorrência de ECCAM de acordo com a categorização do escore SYNTAX



Fonte: Produção do autor (2023)

ECCAM = eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores; DAC = doença arterial coronária

Figura 5 – Risco de ECCAM, seus componentes e o desfecho composto de morte/IAM de acordo com a carga de DAC



Fonte: Produção do autor (2023)

ECCAM = eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores; DAC = doença arterial coronária

4.5 ANÁLISE UNIVARIADA E MULTIVARIADA

A Tabela 3 apresenta os resultados das análises univariada e multivariada. Um escore SYNTAX maior que sete aumentou significativamente o risco de ECCAM durante o período de seguimento (HR 1,96; IC 95% 1,56-2,47; $p < 0,01$). Além disso, a idade (HR 1,01; IC 95% 1,00-1,03; $p = 0,03$) e a FEVE (HR 0,98; IC 95% 0,97-0,99; $p < 0,01$) foram preditores independentes de ECCAM durante o seguimento. Por outro lado, o transplante renal durante o seguimento diminuiu de maneira significativa o risco de eventos (HR 0,67; IC 95% 0,51-0,89; $p < 0,01$), (Tabela 3).

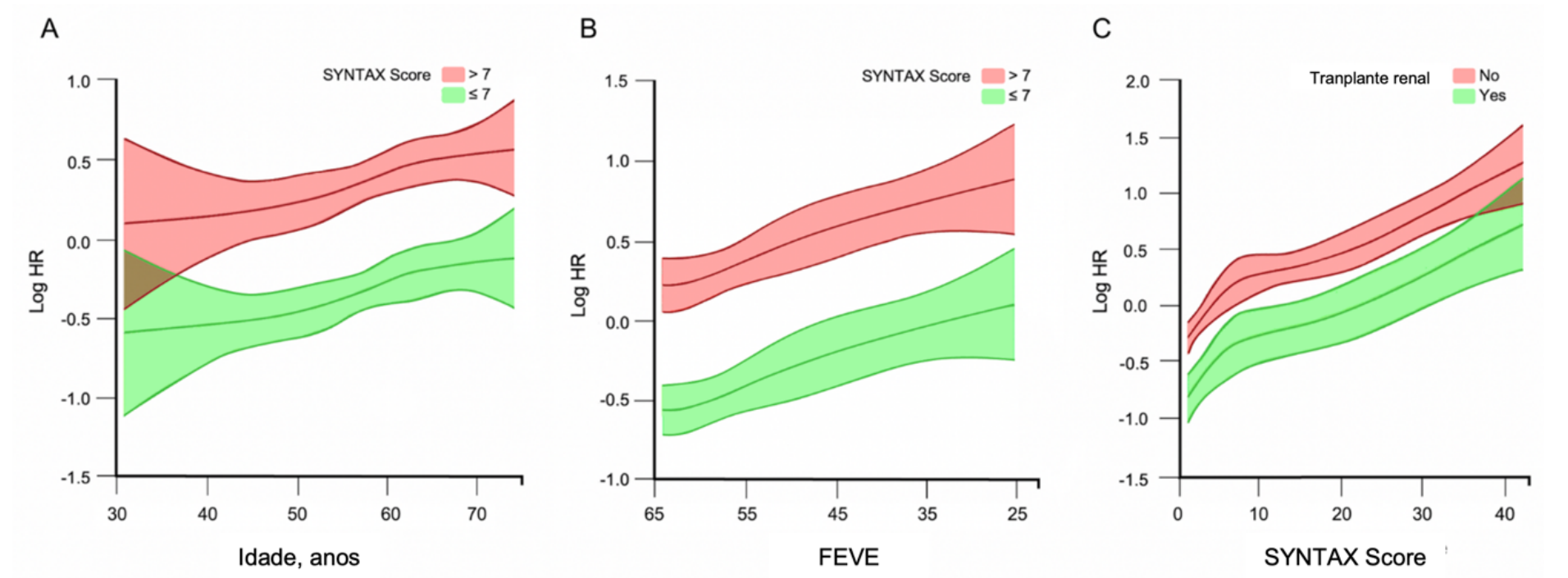
Tabela 3 – Análise univariada e multivariada para preditores de ECCAM após 985 dias de seguimento

Variável	UNIVARIADA		MULTIVARIADA	
	HR (95% IC)	P	HR (95% IC)	P
Idade, anos	1,02 (1,01-1,03)	< 0,01	1,01 (1,00-1,03)	0,03
Sexo masculino	1,24 (1,02-1,51)	0,03		
Diabetes mellitus	1,70 (1,34-2,06)	< 0,01		
Hipertensão arterial sistêmica	0,80 (0,64-0,99)	0,04		
IAM prévio	1,48 (1,17-1,87)	< 0,01		
Doença arterial periférica	1,63 (1,36-1,96)	< 0,01		
CRM prévia	1,58 (1,02-2,45)	0,04		
Tempo de hemodiálise, meses	0,99 (0,99-1,00)	< 0,01		
Cintilografia miocárdica normal	0,67 (0,55-0,82)	< 0,01		
FEVE%	0,98 (0,97-0,99)	< 0,01	0,98 (0,97-0,99)	< 0,01
Escore SYNTAX > 7	2,09 (1,73-2,52)	< 0,01	1,96 (1,56-2,47)	< 0,01
Transplante renal durante o seguimento	0,50 (0,39-0,65)	< 0,01	0,67 (0,51-0,89)	< 0,01

IAM = infarto agudo do miocárdio; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; IC = intervalo de confiança.

4.6 INTERAÇÃO ENTRE OS PREDITORES INDEPENDENTES DE EVENTOS

A Figura 6 demonstra a interação entre os preditores independentes de ECCAM. Quanto maior a idade, maior o risco de eventos; entretanto, um escore SYNTAX maior que sete apresentou um efeito incremental sobre os desfechos (Figura 6 - A). Quanto menor a FEVE, maior o risco de ECCAM, e o escore SYNTAX expõe independentemente os pacientes a pior prognóstico (Figura 6 - B). Finalmente, o transplante renal durante o período de seguimento apresentou um efeito protetor, e pacientes submetidos a transplante renal apresentaram menor risco de ECCAM (Figura 6 - C). No entanto, o escore SYNTAX expôs independentemente esses pacientes a maior risco de desfechos clínicos desfavoráveis.

Figura 6 - Interação entre os preditores independentes de ECCAM

Fonte: Produção do autor (2023)

ECCAM = eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores; DAC = doença arterial coronária; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo podem ser resumidos da seguinte forma: em uma população de pacientes em hemodiálise, (1), observamos uma elevada incidência de eventos clínicos no seguimento tardio; (2) a carga de DAC apresentou um impacto independente e progressivo sobre a incidência de ECCAM, incluindo IAM espontâneo e morte por todas as causas; (3) embora o transplante renal tenha sido associado a um menor risco de eventos clínicos, a probabilidade de transplante renal durante o seguimento foi menor quanto maior a carga de DAC e; (4) a idade e a FEVE apresentaram um impacto significativo nos desfechos clínicos.

A associação entre DRC e DAC está bem estabelecida, e mais de 70% dos pacientes em hemodiálise apresentam DCV^{3,36}. Considerando que os pacientes com DRC são frequentemente excluídos dos principais estudos clínicos, é de grande relevância uma avaliação mais abrangente dessa população, principalmente no que diz respeito à associação de DAC. No registro CAD-REF, 3352 pacientes com DAC, evidenciados por meio da cineangiocoronariografia, foram avaliados de acordo com a presença de doença renal e sua evolução clínica após dois anos de seguimento. Este estudo demonstrou que a prevalência de DAC triarterial foi maior em pacientes com doença renal mais avançada. Além disso, a associação de DAC, DAP e DRC estágios G4 e G5 foi especialmente prejudicial, com uma taxa de mortalidade preocupante (30%) ao final do seguimento³⁷. Apesar de ser um estudo observacional prospectivo, com um número elevado de pacientes, apenas 4,3% dos indivíduos (n = 143) apresentavam DRC estágio G4 ou G5, e quase metade da amostra (47,7%) apresentava DRC estágio G2.

As manifestações da DAC em pacientes em diálise podem ser atípicas, necessitando de maior nível de suspeição para o diagnóstico preciso^{18,20}. A hipotensão e o atordoamento miocárdico durante a hemodiálise dificultam o diagnóstico diferencial das manifestações clínicas da DAC^{21,22}. Os fatores de risco tradicionais não predizem risco no paciente portador de DRC da mesma forma que na população geral³⁸. Pacientes portadores de múltiplas comorbidades são mais propensos a apresentar resultados imprecisos de provas isquêmicas não invasivas²³. Além disso, essa população de pacientes, frequentemente, apresenta altos níveis de doença microvascular^{39,40}. Por esses motivos, muitos profissionais defendem a estratificação de risco invasiva para pacientes considerados sob maior risco⁴¹.

Muitos estudos têm demonstrado que a avaliação da carga da DAC é uma importante ferramenta para prever desfechos no longo prazo em pacientes com doença cardiovascular. O estudo SYNTAX (*SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*) demonstrou que os pacientes com carga e complexidade de DAC mais elevada, avaliada pelo escore SYNTAX, apresentaram maior risco de ECCAM após intervenção coronária percutânea (ICP) em comparação com cirurgia de revascularização miocárdica (CRM)²⁸. Além disso, o escore SYNTAX mostrou-se um importante fator prognóstico em pacientes com IAM com supradesnívelamento do segmento ST submetidos à ICP primária, no qual um escore SYNTAX mais elevado foi associado a maior incidência de morte, reinfarto e revascularização do vaso-alvo após um ano de seguimento clínico⁴². Em um outro estudo envolvendo 2468 pacientes com DRC, um SS residual maior que oito após ICP foi associado a uma maior incidência de eventos, incluindo morte por todas as causas. No entanto, quase 90% da população apresentava DRC em estágio inicial⁴³. O escore SYNTAX foi uma ferramenta eficaz para prever mortalidade e ECAM ao longo de um seguimento de 3 anos em pacientes em diálise submetidos à ICP ou CRM. No entanto, apenas 87 pacientes foram incluídos nesse estudo⁴⁴. Até onde sabemos, o presente estudo é a maior coorte que avalia a carga e a complexidade da DAC por meio do cálculo do escore SYNTAX em pacientes portadores de DRC em TRS

Em nossa população, observamos uma elevada incidência de eventos em todos os grupos. Em comparação com os pacientes em hemodiálise sem DAC obstrutiva significativa, detectamos um aumento progressivo no risco de ECCAM à medida que a carga aterosclerótica aumentava. *Hazard ratios* de 1,73, 1,90 e 3,17 foram observados nos tercís baixo, intermediário e alto da carga aterosclerótica, respectivamente (Figura 5), e indivíduos com carga de DAC alta apresentaram uma taxa preocupante de 59,7% de ECCAM ao final de 985 dias de seguimento (Figura 2). Mesmo um baixo escore SYNTAX foi suficiente para aumentar em quase duas vezes (HR 1,96) o risco do paciente (Tabela 3), e a carga da DAC incrementou o risco, independentemente da FEVE, idade ou se o paciente foi submetido a transplante renal durante o seguimento clínico (Figura 6 – A, B e C).

A incidência de IAM pode ser três vezes maior em pacientes com DRC do que na população geral^{45,46} e está associada ao aumento da mortalidade, particularmente naqueles indivíduos com DRC avançada⁴⁶. Em nossa coorte, 8,6% da população estudada apresentou IAM. Um aumento gradual na probabilidade de desenvolver IAM

foi demonstrado, alinhado com a escalada da carga de DAC. Indivíduos com alta carga aterosclerótica apresentaram 7,6 vezes mais chances de IAM do que aqueles sem DAC significativa. Eventos cerebrovasculares ocorreram em 4,1% dos pacientes. Entretanto, embora os pacientes com DRC tenham maior incidência de AVC⁴⁷, não encontramos correlação com a tendência da carga aterosclerótica. Um número reduzido de eventos ou o fato de o AVC apresentar causas multifatoriais pode ser o causador desse padrão^{47,48}.

A estratégia ideal de tratamento para pacientes com DRC em TRS permanece incerta^{40,49}. Em um estudo com 388 pacientes em tratamento dialítico, portadores de DAC multiarterial ou com acometimento do tronco da artéria coronária esquerda, a CRM reduziu o risco do desfecho composto de morte cardíaca, morte súbita, IAM ou qualquer revascularização em comparação com a ICP. Entretanto, apesar do risco de morte por todas as causas ter sido elevado, não foi diferente entre os dois grupos após 5 anos de seguimento clínico (52,3% para ICP; 49,9% para CRM; $P = 0,83$)⁴⁹. Adicionalmente, no estudo *ISCHEMIA-CKD*, 53,4% dos indivíduos apresentavam DRC em tratamento dialítico, e o tratamento medicamentoso otimizado foi semelhante à revascularização coronariana (cirúrgica ou por meio de ICP) na incidência de morte e IAM⁴⁰. Em nossa coorte, não realizamos a comparação das diversas estratégias de tratamento entre os grupos, entretanto, os grupos com carga de DAC baixa, intermediária e alta apresentaram, respectivamente, riscos 2,95, 3,17 e 3,58 maior de serem submetidos a qualquer revascularização quando comparados ao grupo sem DAC obstrutiva. Embora não esteja claro se o tratamento invasivo de pacientes portadores de DRC em TRS contribua para a redução de eventos cardiovasculares, a estratificação anatômica desses indivíduos parece ser de grande importância^{24,50}. Da mesma forma, o presente estudo demonstrou que a estratificação invasiva e a determinação da carga aterosclerótica apresenta um valor prognóstico significativo.

O transplante renal está associado à melhora da sobrevida, da qualidade de vida e de uma melhor relação custo x benefício em relação ao tratamento dialítico³, e é o tratamento de escolha nos pacientes portadores de DRC em estágio G5⁵¹. No entanto, uma história de DAC ou outra doença vascular pode dificultar a elegibilidade do paciente para transplante⁵². Em nossa investigação, o transplante renal foi realizado em 24,3% dos pacientes, com mediana de tempo de espera de 686,5 dias. Entretanto, as taxas de transplante variaram de maneira significativa de acordo com a carga da doença aterosclerótica. Enquanto mais de 30% dos pacientes sem DAC

significativa receberam transplante renal, esse percentual diminuiu à medida que a carga de DAC aumentou, atingindo apenas 11,7% em indivíduos com DAC mais importante. O pior perfil clínico associado à alta carga de DAC e a elevada prevalência de DAP podem representar desafios significativos para a indicação e a execução do transplante renal nesse perfil de pacientes (Tabela 2). Embora saibamos que o risco de eventos relacionados à DAC é mais elevado no período peritransplante^{51,53}, o transplante renal durante o seguimento foi um forte preditor de sobrevida livre de eventos em nossa coorte (HR 0,67; IC 0,51-0,89; $p < 0,01$).

Baseado nas definições do *Academic Research Consortium-2*³², escolhemos ECCAM para desfecho primário. Entendemos que pacientes com maior carga de DAC são intuitivamente mais propensos a serem submetidos à revascularização. Entretanto, procedimentos invasivos não são triviais nessa população. O tempo de antiagregação plaquetária dupla é incerto⁴⁰. Indivíduos portadores de DRC são menos propensos a receber tratamentos recomendados pelas diretrizes⁵⁴, e são particularmente mais suscetíveis à trombose e a sangramento simultaneamente^{55,56}. Em nossa coorte, 22,6% dos pacientes submetidos a qualquer revascularização apresentaram IAM periprocedimento (Figura 5). Além disso, também observamos um aumento progressivo no risco de morte e IAM espontâneo em concordância com um escore SYNTAX mais elevado.

Pacientes portadores de DRC em tratamento dialítico apresentam risco elevado de mortalidade por causas vasculares não ateroscleróticas¹⁸, o que dificulta a extrapolação das melhores práticas para o tratamento da DCV nessa população. Mesmo os indivíduos sem DAC obstrutiva significativa não estavam isentos de risco e apresentaram 26,6% de ECCAM ao final do seguimento clínico. Pacientes portadores de DRC em TRS representam uma população única, e mais estudos são necessários para delinear as melhores práticas médicas nesse cenário. O tratamento desses indivíduos deve ser adaptado às suas necessidades específicas e baseado nas melhores práticas médicas atuais até que mais dados estejam disponíveis.

5.1 LIMITAÇÕES

O presente trabalho é uma coorte retrospectiva realizada em um único centro, o que pode limitar a validade externa dos nossos achados. A população do estudo limitou-se aos pacientes encaminhados para avaliação pré-transplante renal, e

apenas aqueles submetidos a cateterismo cardíaco diagnóstico foram incluídos na análise. A carga de DAC foi determinada através da utilização do escore SYNTAX, que pode apresentar variabilidade inter e intra-observador. Apesar dessas limitações, nosso estudo representa um cenário de mundo real, envolvendo uma população única, cujos dados são escassos na literatura. Além disso, todas as estratégias de tratamento foram consistentemente implementadas seguindo as diretrizes vigentes e supervisionadas pela mesma equipe de investigadores, reduzindo potenciais fatores de confusão. Independentemente dessas limitações, nosso estudo contribui substancialmente para a área, pois está entre as investigações mais extensas a explorar a associação entre a carga de DAC e ECCAM nessa população.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

O presente estudo representa a maior série contemporânea que avalia o valor prognóstico da carga de DAC mensurada por meio do escore SYNTAX em pacientes portadores de DRC em tratamento por hemodiálise. Nossos achados indicam um aumento progressivo do risco de desfechos importantes em concordância com uma maior carga de DAC. Mesmo um escore SYNTAX baixo foi suficiente para alterar de maneira significativa o prognóstico desses pacientes. O transplante renal realizado durante o seguimento clínico exerceu um efeito protetor em relação à incidência de ECCAM, mas foi consideravelmente menos frequente quanto maior a gravidade da DAC.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

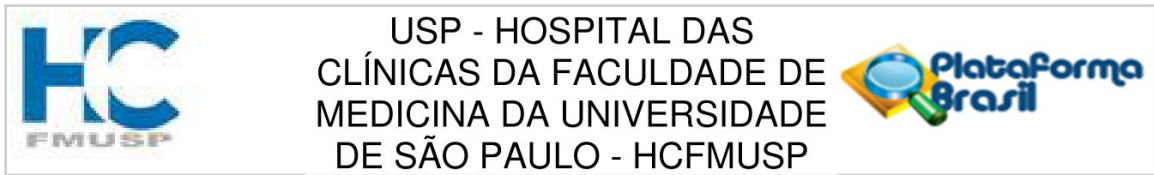
1. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30.
2. Collaboration GBDCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-33.
3. System USRD. 2021 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2021.
4. Neves P, Sesso RCC, Thome FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *J Bras Nefrol.* 2020;42(2):191-200.
5. Lugon JR. End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil. *Ethn Dis.* 2009;19(1 Suppl 1):S1-7-9.
6. Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(7):1113-9.
7. McCullough PA, Soman SS, Shah SS, Smith ST, Marks KR, Yee J, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):679-84.
8. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):681-9.
9. Harrison JH, Merrill JP, Murray JE. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum.* 1956;6:432-6.
10. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(4):a014977.
11. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 1974;290(13):697-701.
12. Gowdak LH, de Paula FJ, Cesar LA, Bortolotto LA, de Lima JJ. A new risk score model to predict the presence of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Transplant Res.* 2013;2(1):18.

13. Campean V, Neureiter D, Varga I, Runk F, Reiman A, Garlichs C, et al. Atherosclerosis and vascular calcification in chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res.* 2005;28(5-6):280-9.
14. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):47-55.
15. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
16. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81.
17. Ridker PM, Tuttle KR, Perkovic V, Libby P, MacFadyen JG. Inflammation drives residual risk in chronic kidney disease: a CANTOS substudy. *Eur Heart J.* 2022.
18. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(14):1823-38.
19. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet.* 2016;388(10041):276-84.
20. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, Gore JM. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):378-84.
21. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1925-31.
22. Stefansson BV, Brunelli SM, Cabrera C, Rosenbaum D, Anum E, Ramakrishnan K, et al. Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(12):2124-32.
23. Galvao De Lima JJ, Wolff Gowdak LH, de Paula FJ, Franchini Ramires JA, Bortolotto LA. The role of myocardial scintigraphy in the assessment of cardiovascular risk in patients with end-stage chronic kidney disease on the waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(7):2979-84.
24. De Lima JJ, Gowdak LH, de Paula FJ, Muela HC, David-Neto E, Bortolotto LA. Coronary artery disease assessment and intervention in renal transplant patients: analysis from the KiHeart Cohort. *Transplantation.* 2016;100(7):1580-7.

25. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, de Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension*. 2003;42(3):263-8.
26. Charytan D, Kuntz RE, Mauri L, DeFilippi C. Distribution of coronary artery disease and relation to mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(3):409-16.
27. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
28. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
29. Magro M, Nauta S, Simsek C, Onuma Y, Garg S, van der Heide E, et al. Value of the SYNTAX score in patients treated by primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: The MI SYNTAXscore study. *Am Heart J*. 2011;161(4):771-81.
30. Guedeney P, Barthelemy O, Zeitouni M, Hauguel-Moreau M, Hage G, Kerneis M, et al. Prognostic value of SYNTAX Score in patients with infarct-related cardiogenic shock: insights from the CULPRIT-SHOCK trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(10):1198-206.
31. Yanes Bowden GJ, Bosa Ojeda F, Jimenez Sosa A, Sanchez-Grande Flecha A, Mendez Vargas C, Leiva Gordillo M, et al. Prognostic value of SYNTAX score and SYNTAX score II in an 'all-comers' population treated with angioplasty. *Coron Artery Dis*. 2021;32(3):231-40.
32. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, et al. Standardized end point definitions for coronary intervention trials: the Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation*. 2018;137(24):2635-50.
33. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e51.
34. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1563-70.
35. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.

36. Gowdak LH, Paula FJ, Giorgi DM, Vieira ML, Krieger EM, Lima JJ. [Cardiovascular disease and risk factors in candidates for renal transplantation]. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(2):156-60.
37. Engelbertz C, Reinecke H, Breithardt G, Schmieder RE, Fobker M, Fischer D, et al. Two-year outcome and risk factors for mortality in patients with coronary artery disease and renal failure: the prospective, observational CAD-REF Registry. *Int J Cardiol.* 2017;243:65-72.
38. Ballew SH, Matsushita K. Cardiovascular risk prediction in CKD. *Semin Nephrol.* 2018;38(3):208-16.
39. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Baines L, Lord S, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):CD008691.
40. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1608-18.
41. 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(7):553-8.
42. Garg S, Sarno G, Serruys PW, Rodriguez AE, Bolognese L, Anselmi M, et al. Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a substudy of the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(1):66-75.
43. Yan L, Li P, Wang Y, Han D, Li S, Zhang J, et al. Impact of the residual SYNTAX score on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention for patients with chronic renal insufficiency. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;95(Suppl 1):606-15.
44. Tomaszuk-Kazberuk A, Kozuch M, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Kobus G, Dobrzycki S, et al. Angiographically-derived SYNTAX score and its prognostic value in dialysis patients: comparison with the Khan index. *Can J Cardiol.* 2012;28(4):450-7.
45. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Mauricio R, Bangalore S. Management and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Int J Cardiol.* 2017;227:1-7.
46. Han JH, Chandra A, Mulgund J, Roe MT, Peterson ED, Szczech LA, et al. Chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Med.* 2006;119(3):248-54.

47. Hojs Fabjan T, Hojs R. Stroke and renal dysfunction. *Eur J Intern Med.* 2014;25(1):18-24.
48. Kawamura M, Fijimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T. Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(6):991-6.
49. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with end-stage renal disease requiring dialysis (5-year outcomes of the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol.* 2014;114(4):555-61.
50. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M, et al. Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):635-43.
51. Ying T, Gill J, Webster A, Kim SJ, Morton R, Klarenbach SW, et al. Canadian-Australasian Randomised trial of screening kidney transplant candidates for coronary artery disease-A trial protocol for the CARSK study. *Am Heart J.* 2019;214:175-83.
52. Patel RK, Mark PB, Johnston N, McGeoch R, Lindsay M, Kingsmore DB, et al. Prognostic value of cardiovascular screening in potential renal transplant recipients: a single-center prospective observational study. *Am J Transplant.* 2008;8(8):1673-83.
53. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(3):900-7.
54. Mathew RO, Maron DJ, Anthopolos R, Fleg JL, O'Brien SM, Rockhold FW, et al. Guideline-directed medical therapy attainment and outcomes in dialysis-requiring versus nondialysis chronic kidney disease in the ISCHEMIA-CKD Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2022;15(10):e008995.
55. Remuzzi G. Bleeding in renal failure. *Lancet.* 1988;1(8596):1205-8.
56. Ocak G, Vossen CY, Rotmans JI, Lijfering WM, Rosendaal FR, Parlevliet KJ, et al. Venous and arterial thrombosis in dialysis patients. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1046-52.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Syntax Score como preditor de eventos cardiovasculares em indivíduos portadores de Insuficiência Renal Terminal

Pesquisador: EXPEDITO EUSTAQUIO RIBEIRO DA SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 21155419.6.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.689.334

Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto intitulado "Syntax Score como preditor de eventos cardiovasculares em indivíduos portadores de Insuficiência Renal Terminal", número CAAE: 21155419.6.0000.0068.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar se o Syntax Score é preditor de eventos cardiovasculares maiores (ECAM) em indivíduos portadores de Insuficiência Renal Crônica Estágio 5. Avaliar se o Syntyax Score é preditor dos componentes individuais do objetivo primário. Avaliar se o Syntax Score é preditor de Mortalidade por todas as causas.

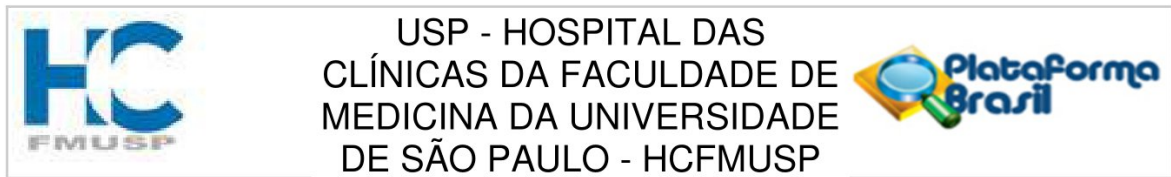
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo relativo à possível quebra de confidencialidade. Benefício de contribuição para a ciência e prática clínica no futuro, ao correlacionar a carga de doença aterosclerótica traduzida pelo Escore Angiográfico Syntax Score com eventos cardiovasculares maiores em indivíduos portadores de insuficiência renal terminal, e com isso definir a melhor estratégia terapêutica nestes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo é retrospectivo, de braço único, unicêntrico, onde serão incluídos dados de participantes portadores de Insuficiência Renal Crônica Estágio 5 e submetidos a cateterismo cardíaco diagnóstico. O número de pacientes cujos dados serão analisados está previsto em 1185.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.689.334

A hipótese é de que o escore angiográfico "Syntax Score" é preditor de eventos cardiovasculares maiores em indivíduos portadores de insuficiência renal crônica terminal. Nota-se que, segundo o pesquisador, o "Syntax Score" (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery - SS) se destacou como o score mais popular na confecção de artigos acadêmicos em múltiplos cenários. O SS foi inicialmente desenvolvido com o intuito de caracterizar a complexidade da DAC, analisando sua frequência, localização e complexidade angiográfica, oferecendo informação prognóstica relacionada ao método de revascularização miocárdica empregado. Quanto mais elevado o valor do SS, maior a complexidade da DAC na árvore coronariana". Quanto à metodologia utilizada, e análise de dados, estão bem descritas. Os participantes terão seus dados demográficos coletados no momento da sua inclusão no estudo. As variáveis serão coletadas em formulários dedicados conforme se seguem: características clínicas dos pacientes, características angiográficas das que compõem o SYNTAX score, medicamentos utilizados antes do procedimento, características específicas relacionadas ao procedimento em si, complicações durante e após o procedimento, análise de exames laboratoriais pré e pós procedimento (quando disponíveis), desfechos intra-hospitalares e evolução tardia. A avaliação dos desfechos tardios também se dará através da revisão de prontuário eletrônico. As cinecoronariografias serão analisadas pos hoc, para cálculo do escore angiografico SYNTAX, por cardiologista intervencionista, cego em relação à estratégia de tratamento e desfechos clínicos dos pacientes. Os desfechos a serem analisados estão bem descritos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Tratando-se de estudo retrospectivo, com análise de prontuários, dispensa-se a necessidade de TCLE. Demais termos dentro da conformidade.

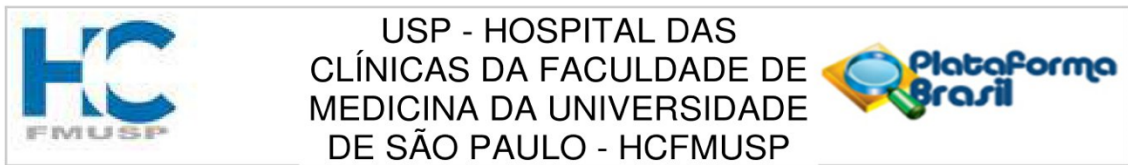
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado, sem objeções.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.689.334

a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1307396.pdf	13/09/2019 19:02:51		Aceito
Outros	SEM_CUSTO.pdf	13/09/2019 18:59:23	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SYNTAX_SCORE_Projeto_v1_3.docx	13/09/2019 18:58:42	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Cronograma.pdf	13/09/2019 18:58:32	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_DOUTORADO.pdf	13/09/2019 18:58:15	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	fr_sgp_assinada.pdf	13/09/2019 18:57:54	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	13/09/2019 18:57:42	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Novembro de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

APÊNDICES

1. Análise estatística – provas específicas

a. Índice de Youden

O Índice de Youden (J), definido como $J = \text{Sensibilidade} + \text{Especificidade} - 1$ é um método estatístico reconhecido para determinar o ponto de corte ideal de uma variável contínua em relação a um resultado binário¹. No presente estudo, o escore SYNTAX, foi dicotomizado para facilitar a estratificação de risco para Eventos Cardíacos e Cerebrovasculares Adversos Maiores (ECCAM), e o melhor valor de corte encontrado foi 7. A utilização do Índice de Youden para essa dicotomização garante uma maximização objetiva e equilibrada tanto da sensibilidade quanto da especificidade, refletindo uma compensação ideal entre as taxas de verdadeiro positivo e verdadeiro negativo².

Referências:

1. Youden, W. J. (1950). Index for rating diagnostic tests. *Cancer*, 3(1), 32-35.
2. Schisterman, E. F., Perkins, N. J., Liu, A., & Bondell, H. (2005). Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples. *Epidemiology*, 16(1), 73-81.

b. Imputação múltipla para lidar com dados ausentes

A imputação múltipla é uma técnica estatística amplamente aceita para lidar com valores ausentes em conjuntos de dados clínicos¹. A imputação múltipla, particularmente com cinco imputações (5x) como realizada no presente estudo, permite uma análise mais precisa e imparcial, substituindo os valores ausentes por estimativas baseadas em outras informações observadas². Essa abordagem utiliza a distribuição conjunta de variáveis observadas e ausentes para criar vários conjuntos de dados completos, refletindo a incerteza em torno dos valores ausentes³. A análise subsequente desses conjuntos de dados completos resulta em inferências estatísticas que incorporam a variabilidade da imputação, fornecendo uma representação mais realista da incerteza associada aos valores ausentes. No presente estudo, o percentual de dados ausente em todas as variáveis foi baixo (Tabela B1). Entretanto a imputação múltipla aumentou a validade e a eficiência das análises estatísticas, permitindo uma interpretação mais confiável dos resultados no contexto dessa população.

Tabela B1: proporção de dados ausentes de acordo com a variável.

Variável	n = 1226
Escore SYNTAX	0,00%
Idade	0,89%
Sexo	0,00%
Diabetes mellitus	0,00%
Hipertensão	0,16%
Índice de Massa corporal	0,81%
AVC prévio	0,24%
IAM prévio	0,32%
ICP prévia	0,00%
CRM prévia	0,00%
Dislipidemia	4,89%
Angina	0,32%
Doença Arterial Periférica	1,06%
Insuficiência Cardíaca	1,38%
Hemodiálise	2,03%
História de Tabagismo	1,06%
FEVE	14,43%
IMVE	25,93%
Cintilografia de perfusão miocárdica normal	14,84%
Transplante renal durante o seguimento	0,00%
Tempo até o transplante renal	0,00%

AVC = acidente vascular cerebral; ICP = intervenção coronária percutânea; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; IAM = infarto agudo do miocárdio; IC = insuficiência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo.

Referências:

1. Rubin, D. B. (1987). Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys. John Wiley & Sons.
2. Schafer, J. L., & Graham, J. W. (2002). Missing data: Our view of the state of the art. *Psychological Methods*, 7(2), 147-177.
3. White, I. R., Royston, P., & Wood, A. M. (2011). Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Statistics in Medicine*, 30(4), 377-399.

c. Splines cúbicos restritos

Splines cúbicos restritos (SCR) são uma ferramenta para modelar relações não lineares entre preditores contínuos e uma variável de resultado¹. Ao contrário dos modelos lineares simples, o SCR permite flexibilidade na captura do padrão subjacente dos dados, ajustando polinômios cúbicos por partes entre os nós especificados. O aspecto "restrito" garante que a função seja linear antes do primeiro nó e depois do último nó, reduzindo o potencial de *sobreajuste* nos extremos da faixa de dados². No presente estudo, variáveis como o escore SYNTAX podem exibir relações complexas e não lineares com resultados como o ECCAM (Figura C1). A utilização do SCR neste contexto pode fornecer uma compreensão mais sutil dessas relações, permitindo a identificação de limiares potenciais ou pontos de inflexão que podem ter relevância clínica³. A flexibilidade do SCR permite que o modelo se adapte à estrutura subjacente dos dados, fornecendo uma representação mais precisa da relação entre o preditor e o resultado.

Figura C1 – Relação entre o Escore SYNTAX (variável contínua) e o risco de ECCAM

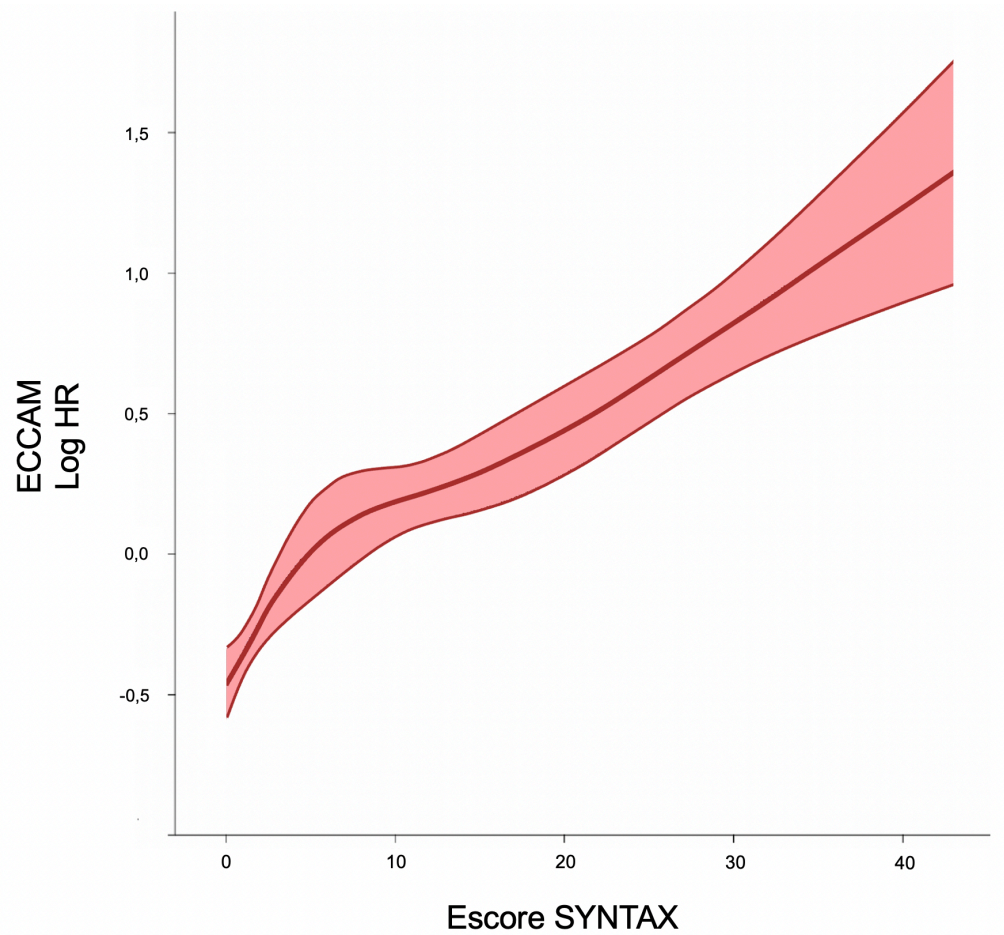


Figura C2 – Relação entre Fração de Ejeção de VE (variável contínua) e o risco de ECCAM

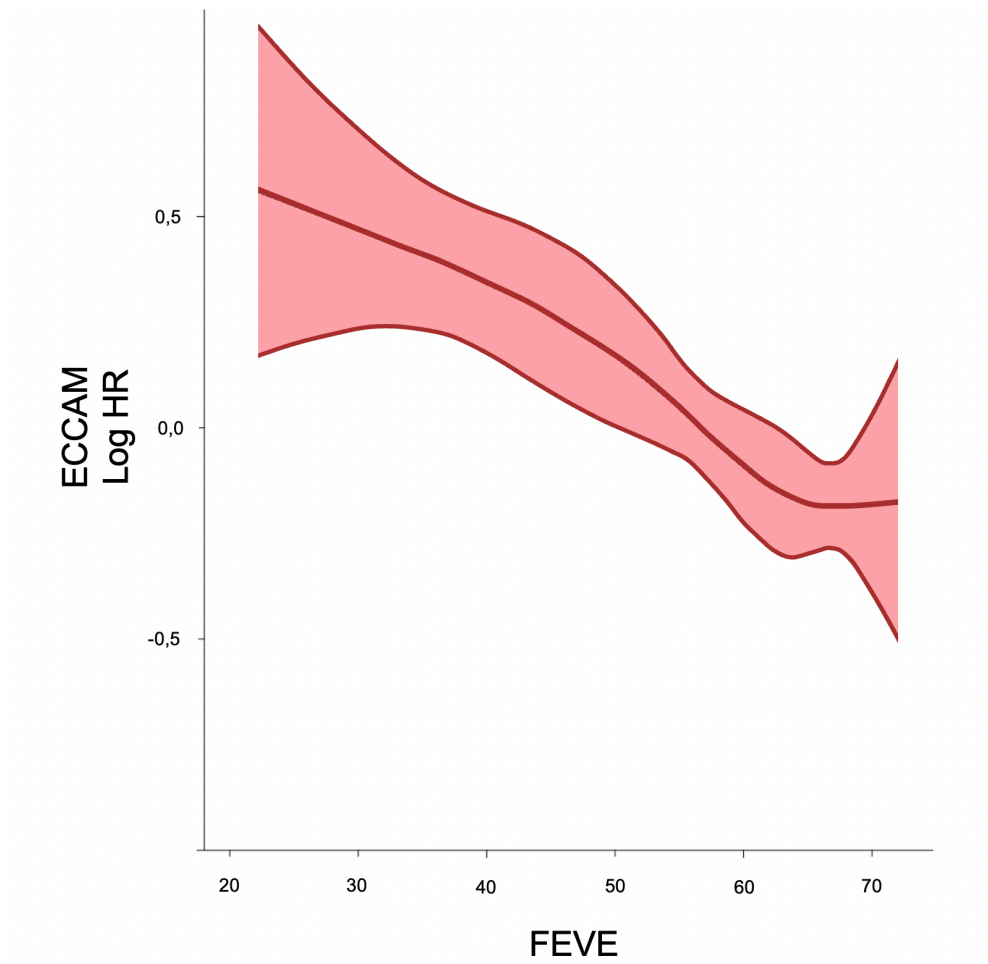
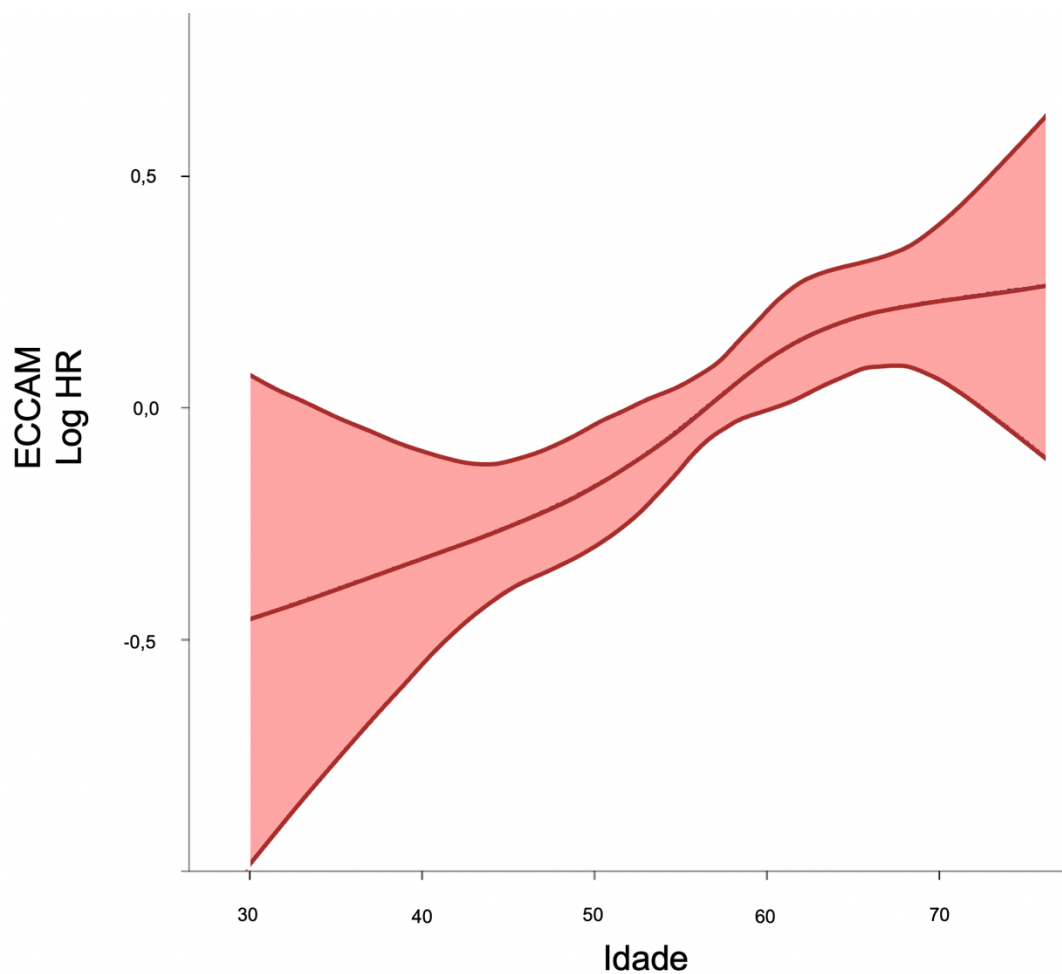
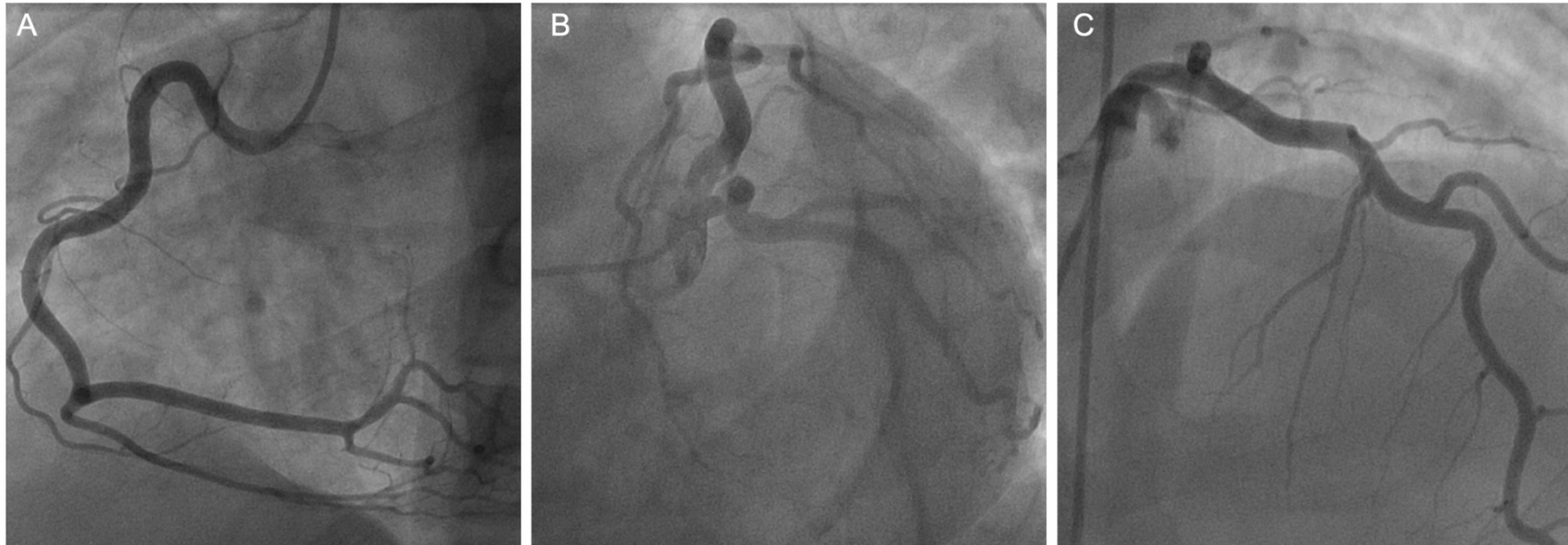


Figura C3 – Relação entre Idade (variável contínua) e o risco de ECCAM**Referências:**

1. Harrell, F. E. (2015). Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. Springer.
2. Durrleman, S., & Simon, R. (1989). Flexible regression models with cubic splines. *Statistics in Medicine*, 8(5), 551-561.
3. Stone, C & Cha Yong, K. Additive splines in statistics. *Proceedings of the American Statistical Association* (45 – 48).

2. Estudos de casos

- a. Paciente do sexo masculino, 43 anos, com histórico de Hipertensão Arterial Sistêmica. Sem histórico de tabagismo, Diabetes Mellitus ou Doença Arterial Periférica. Fração de ejeção do Ventrículo Esquerdo normal.



A – Angiografia da artéria coronária direita demonstrando ausência de lesões obstrutivas.

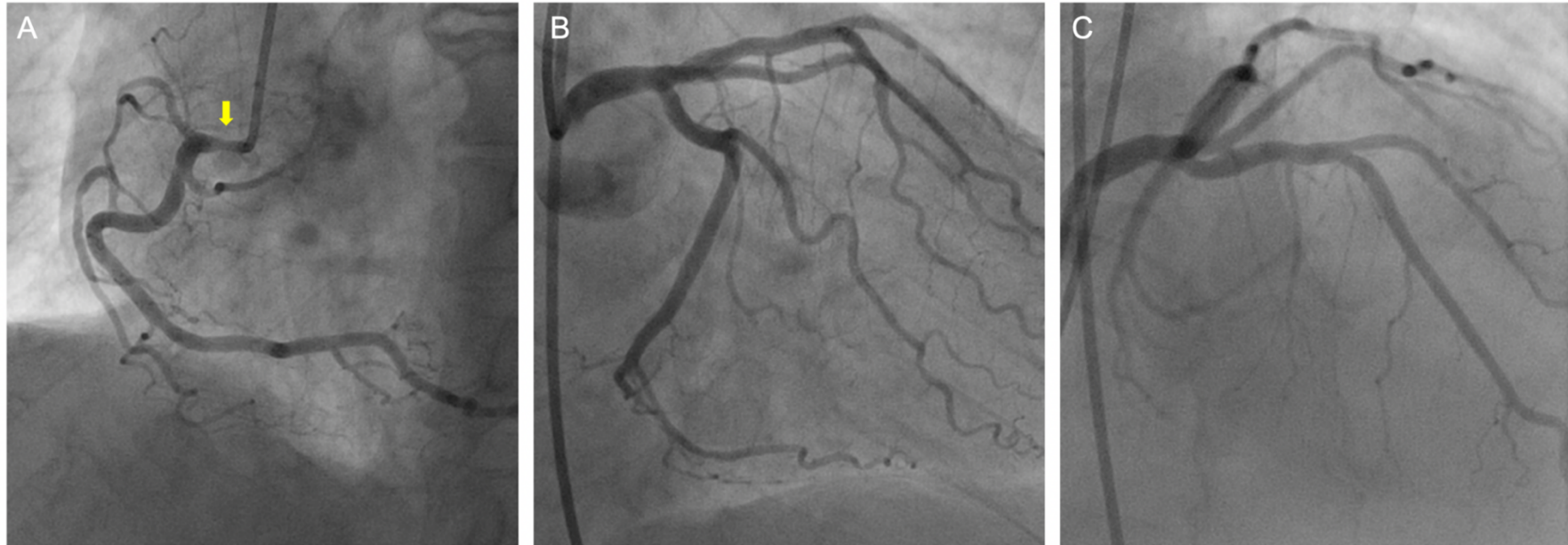
B – Angiografia da artéria coronária esquerda demonstrando as artérias coronárias descendente anterior e circunflexa se originando em óstios separados, e ausência de lesões obstrutivas.

C – Angiografia da artéria coronária descendente anterior demonstrando ausência de lesões.

Conclusão do caso:

Paciente categorizado como ausência da DAC obstrutiva (não pontuou no escore SYNTAX). Não apresenta outras comorbidades importantes. Foi submetido a transplante renal após 1255 dias de seguimento clínico, e não apresentou eventos até o final do seguimento.

- b. Paciente do sexo masculino, 63 anos, com histórico de tabagismo. Sem histórico de Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes ou Doença Arterial Periférica. Fração de ejeção do Ventrículo esquerdo normal.



A – Angiografia da artéria coronária direita demonstrando lesão obstrutivas $\geq 50\%$ em seu óstio (seta em amarelo).

B – Angiografia da artéria coronária esquerda demonstrando ausência de lesões obstrutivas no tronco da artéria coronária esquerda, na artéria coronária circunflexa, ramo marginal e ramo diagonais.

C – Angiografia da artéria coronária esquerda demonstrando ausência de lesões obstrutivas na artéria descendente anterior e ramo diagonal.

SYNTAX Score I**Lesion 1**

(segment 1): 1x2=

2

Aorto Ostial lesion

1

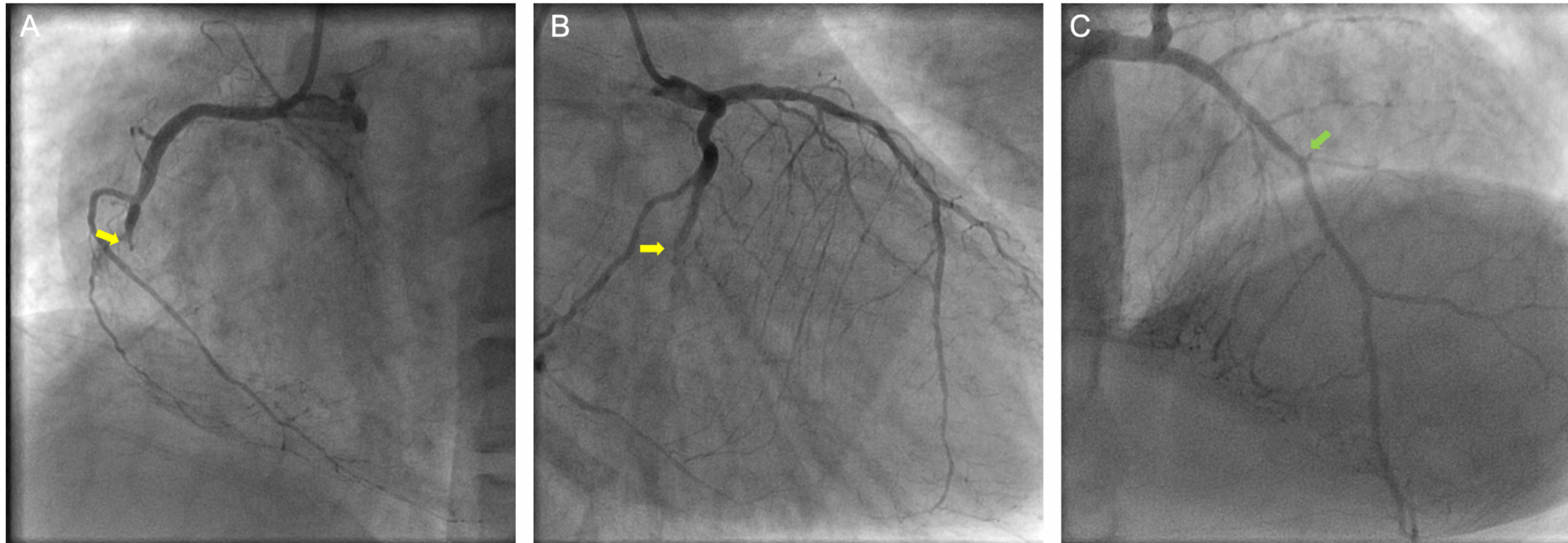
Sub total lesion 1

3

TOTAL:**3****Conclusão do caso:**

Paciente categorizado como baixa carga de DAC, portador de poucas comorbidades. Não foi submetido a transplante renal e não apresentou eventos ao final do seguimento clínico.

- c. Paciente do sexo feminino, 33 anos, com histórico de Diabetes Mellitus, Doença Vascular Periférica e Infarto Agudo do Miocárdio prévio. Fração de ejeção do Ventrículo esquerdo de 40%.



A – Angiografia da artéria coronária direita demonstrando oclusão crônica total dessa artéria (seta em amarelo).

B – Angiografia da artéria coronária esquerda demonstrando ausência de lesões obstrutivas no tronco da artéria coronária esquerda, entretanto a artéria coronária circunflexa encontra-se ocluída em seu terço distal (seta em amarelo).

C – Angiografia da artéria coronária esquerda demonstrando lesão obstrutivas < 50% no terço médio da artéria coronária descendente anterior, que não pontuou no escore SYNTAX.

SYNTAX Score I**Lesion 1**

segment number(s)	
(segment 2): 1x5=	5
Age T.O. is yes	1
the first segment beyond the T.O. visualized by contrast: 16	1
+ sidebranch: Yes, all sidebranches <1.5mm	1
<i>Sub total lesion 1</i>	8

Lesion 2

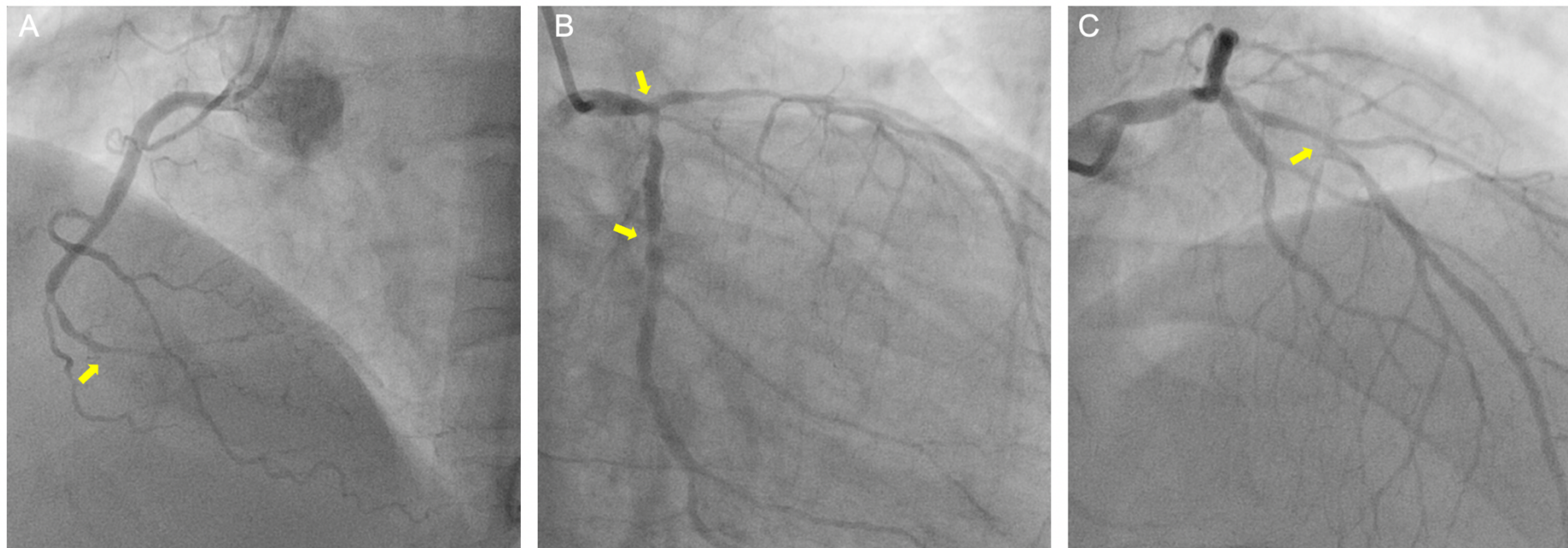
segment number(s)	
(segment 13): 0.5x5=	2.5
Age T.O. is yes	1
the first segment beyond the T.O. visualized by contrast: 14	0
<i>Sub total lesion 2</i>	3.5

<i>TOTAL:</i>	<i>11.5</i>
----------------------	--------------------

Conclusão do caso:

Paciente categorizada como carga de DAC intermediária, portadora de Diabetes Mellitus, doença arterial periférica e disfunção do ventrículo esquerdo. Não foi submetida a transplante renal durante o seguimento e faleceu por causa desconhecida após 654 dias de seguimento clínico.

- d. Paciente do sexo masculino, 47 anos, com histórico de Diabetes Mellitus, Dislipidemia, Doença Vascular Periférica e Infarto Agudo do Miocárdio prévio. Fração de ejeção do Ventrículo esquerdo de 44%.



A – Angiografia da artéria coronária direita demonstrando oclusão crônica dessa artéria (seta em amarelo).

B – Angiografia da artéria coronária esquerda demonstrando lesão obstrutiva maior que 50% no tronco da artéria coronária esquerda distal (primeira seta em amarelo de cima para baixo). Adicionalmente observamos lesão obstrutiva maior que 50% no terço proximal da artéria circunflexa (segunda seta em amarelo de cima para baixo).

C – Angiografia da artéria coronária esquerda demonstrando lesão obstrutivas maior que 50% no terço proximal da artéria coronária descendente anterior, junto à bifurcação do ramo diagonal.

SYNTAX Score I**Lesion 1**

segment number(s)	
(segment 3): 1x5=	5
Age T.O. is yes	1
the first segment beyond the T.O. visualized by contrast: 16	0
<i>Sub total lesion 1</i>	<i>6</i>

Lesion 2

(segment 5): 5x2=	10
Bifurcation Type: Medina 1,1,1:	2
<i>Sub total lesion 2</i>	<i>12</i>

Lesion 3

(segment 11): 1.5x2=	3
<i>Sub total lesion 3</i>	<i>3</i>

Lesion 4

(segment 6): 3.5x2=	7
Bifurcation Type: Medina 1,1,1:	2
Angulation <70°	1
Length >20 mm	1
<i>Sub total lesion 4</i>	<i>11</i>

<i>TOTAL:</i>	<i>32</i>
----------------------	------------------

Conclusão do caso:

Paciente categorizado como carga de DAC alta, portador de Diabetes Mellitus, dislipidemia, doença arterial periférica, infarto agudo do miocárdio prévio e disfunção do ventrículo esquerdo. Apresentou ECCAM (revascularização cirúrgica do miocárdio) com 345 dias de seguimento clínico. Evoluiu com infarto agudo do miocárdio periprocedimento após a revascularização cirúrgica. Não foi submetido a transplante renal e não apresentou mais eventos até o final do seguimento clínico.