

Universidade Federal de Juiz de Fora
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva
Mestrado Acadêmico

Sergio Castro Pontes

AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA PRÉ OPERATÓRIA: Custo efetividade do ecocardiograma com stress farmacológico comparado a angiografia coronariana em pacientes de alto risco cardiovascular assintomáticos, submetidos a transplante renal na Santa Casa de Juiz de Fora.

Juiz de Fora

2018

Sergio Castro Pontes

AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA PRÉ OPERATÓRIA: Custo efetividade do ecocardiograma com stress farmacológico comparado a angiografia coronariana em pacientes de alto risco cardiovascular assintomáticos, submetidos a transplante renal na Santa Casa de Juiz de Fora.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Chaoubah
Co-orientador: Prof. Dr. Vinicius Sardão Colares

Juiz de Fora

2018

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Pontes, Sergio.

AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA PRÉ OPERATÓRIA : Custo efetividade do ecocardiograma com stress farmacológico comparado a angiografia coronariana em pacientes de alto risco cardiovascular assintomáticos, submetidos a transplante renal na Santa Casa de Juiz de Fora. / Sergio Pontes. -- 2018.

120 f.

Orientador: Alfredo Chaoubah

Coorientador: Vinicius Colares

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2018.

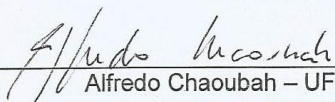
1. Transplante renal. 2. Ecocardiograma de estresse com dobutamina. 3. Angiografia coronariana. 4. Custo efetividade. I. Chaoubah, Alfredo, orient. II. Colares, Vinicius, coorient. III. Título.

SÉRGIO CASTRO PONTES

“Avaliação Cardiológica Pré-operatória: custo efetividade do ecocardiograma com stress farmacológico comparado a angiografia coronariana em pacientes de alto risco cardiovascular assintomáticos, submetidos a transplante renal na Santa Casa de Juiz de Fora”.

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

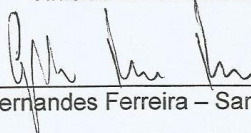
Aprovado em 26/09/2018



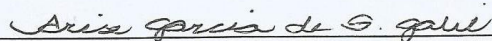
Alfredo Chaoubah – UFJF



Vinicius Sardão Colares – UNIPAC



Gustavo Fernandes Ferreira – Santa Casa de Misericórdia/JF



Arise Garcia de Siqueira Galil – UFJF

Agradeço inicialmente ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, pela oportunidade de aprendizado e progressão intelectual, com estrutura simples, mas altamente produtiva, principalmente pela vocação e dedicação de todos aqueles que compõem e contribuem para essa engrenagem organizada.

Ao orientador desta dissertação, Prof. Dr. Alfredo Chaoubah, pela serenidade e sapiência na relação de formação acadêmica.

Aos membros da banca examinadora, professores Arise Galil, Gustavo Fernandes, Fabiana Bonato e Luiz Claudio Ribeiro, pela honra da disponibilidade, interesse e fundamentais contribuições neste trabalho.

A todos envolvidos no Serviço de Transplante da Santa Casa, em especial ao interesse, estímulo e conhecimentos do co-orientador Prof. Dr. Vinicius Colares, ao entusiasmo e sabedoria do amigo Dr. Gustavo Fernandes, ao apoio constante da Enfermeira Kamille Bastos e da Assistente Administrativo Daniele Teixeira.

Aos pacientes, principal foco e estímulo para condução de estudos que visam melhoria da qualidade e segurança assistencial.

Aos colegas de especialidade, muito queridos e participativos em nossas jornadas científicas: José Resende, difusor de idéias e força motriz para as empreitadas acadêmicas. Pricila Coelho, pela parceria firme, divisão de trabalho, troca de experiências práticas. Eduardo Borato pela irmandade, sensatez e reconhecimento de esforço. Residentes Lethicia Pires e Jose Alvim pelo apoio na execução dessa missão.

Aos colegas responsáveis pelos métodos diagnósticos comparados neste estudo: hemodinamicista Leandro Pimentel pela competência e amizade. Ecocardiografistas Guilherme Porto, Heleno Alvim, Fernanda Keller, Ernesto Salles e Renato Quintão pela capacidade técnica, esmero e paciência no "eco-stress".

Aos colegas de docência da UFJF, Prof. Áureo Delgado e Prof. Raimundo Lélis, pela compreensão e amizade durante toda a fase do mestrado.

A minha família: Rapha, esposa e companheira de longa trajetória, vivendo e apoiando mais uma etapa. Tempo em que o amor sedimentado trouxe, em cada ano do mestrado, nossos maiores presentes: Mateus e Vinicius.

Agradeço especialmente a minha querida mãe e eterna professora, Márcia Castro Pontes, meu maior exemplo de exercício docente.

RESUMO

O transplante renal é a terapia mais custo efetiva na doença renal crônica avançada, sendo a doença arterial coronariana a principal causa de morte no pós-operatório. A avaliação de risco cardiovascular pré transplante é importante para estratificar a possibilidade de eventos adversos maiores e propor medidas cardioprotetoras. Diversos fluxogramas têm sido propostos para uma avaliação objetiva, que permita decisões sensatas e econômicas. Realizado estudo econômico com Árvore de Decisões, horizonte de 6 meses e perspectiva no SUS, avaliando custo efetividade do ecocardiograma de estresse com dobutamina (Grupo2), comparado a angiografia coronariana (Grupo1), na avaliação cardiológica de pacientes transplantados renais, de alto risco cardiovascular e assintomáticos, cadastrados pela Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora. Foram selecionados 51 pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, submetidos ao transplante renal no período de agosto de 2012 a dezembro de 2017. Grupo 1: "Protocolo Invasivo" e Grupo 2: "Protocolo Não Invasivo" foram comparados. Os desfechos clínicos foram os eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico) e morte por outras causas. Ocorreram 8 eventos cardiovasculares maiores (15%), sendo 6 eventos em pacientes do Grupo 1 (20% vs. 9,5%, $p=0,311$). Estratificando esse desfecho tivemos: morte cardíaca (13% vs. 0%, $p=0,08$), infarto agudo do miocárdio não fatal (6,6% vs. 4,8%, $p=0,796$) e acidente vascular encefálico (0% vs. 4,8%, $p=0,227$). Mortes por outras causas foram prevalentes (33,3% vs. 38,1%, $p=0,726$). Na análise econômica, o plano de custo efetividade demonstrou relação de dominância do ecocardiograma de estresse com dobutamina sobre a angiografia coronariana. Conclui-se que o ecocardiograma de estresse com dobutamina é custo efetivo em relação a angiografia coronariana, na estratificação de risco cardiovascular pré transplante renal, em pacientes de alto risco e assintomáticos.

Palavras-chave: Transplante renal. Ecocardiograma de estresse com dobutamina. Angiografia coronariana. Custo efetividade.

ABSTRACT

Kidney transplantation is the most cost-effective therapy in advanced chronic kidney disease, and coronary artery disease is the leading cause of death in the postoperative period. The cardiovascular risk assessment prior to the transplantation is important to stratify the possibility of major adverse events and to propose cardioprotective measures. Several flowcharts have been proposed for an objective assessment that allows for sensible and economic decisions. We performed an economic study with Decision Tree, follow-up of 6 months under SUS perspective evaluating cost effectiveness of dobutamine stress echocardiography (Group 2), compared to coronary angiography (Group 1), in the cardiac assessment of asymptomatic high cardiovascular risk renal transplant patients registered by Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora. A total of 51 patients aged 18 years and over submitted to renal transplantation were selected from August 2012 to December 2017. Group 1: "Invasive Protocol" and Group 2: "Non-Invasive Protocol" were compared. Clinical outcomes were major cardiovascular events (cardiovascular death, acute myocardial infarction and stroke) and death from other causes. There were 8 major cardiovascular events (15%), with 6 events in Group 1 patients (20% vs. 9.5%, $p = 0,311$). Stratifying this outcome there were: cardiac death (13% vs. 0%, $p = 0.08$), nonfatal myocardial infarction (6.6% vs. 4.8%, $p = 0.796$) and stroke % vs. 4.8%, $p = 0.227$). Deaths from other causes were prevalent (33.3% vs. 38.1%, $p = 0.726$). In the economic analysis, the cost effectiveness plan demonstrated dominance relationship of the dobutamine stress echocardiogram on coronary angiography. We concluded that the dobutamine stress echocardiogram is cost effective in relation to coronary angiography, in the stratification of cardiovascular risk before kidney transplantation, in asymptomatic high-risk patients.

Keywords: kidney transplantation. dobutamine stress echocardiography, coronary angiography. cost-effectiveness analysis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACB Análise de custo-benefício
ACC American College Cardiology
ACE Análise de custo efetividade.
ACM Análise de custo minimização
ACU Análise de custo utilidade
AHA American Heart Association
ATC Angioplastia Transluminal Percutânea
ATS Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVAI Anos de vida ajustados por incapacidade
AVAQ Anos de vida ajustado para qualidade
BML Benefício monetário Líquido
CCS Canadian Cardiology Society
CDC Center for Disease Control
CEP Comitê de Ética em pesquisa
CPM Cintilografia de Perfusão Miocárdica
CRD Centre for Reviews and Dissemination
CRM Cirurgia de Revascularização Miocárdica
CSHS Ciências Sociais e Humanas em Saúde
DAC Doença Arterial Coronária
DALY Disability adjusted life years
DATASUS Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DCNTs Doenças crônicas não transmissíveis
DCV Doença Cardiovascular
DM *Diabetes Melitus*
DP Desvio padrão
DRC Doença renal crônica
DRCT Doença renal crônico terminal
ECG Eletrocardiograma
ECR Estudo Clínico Randomizado
EED – Ecocardiograma de estresse com dobutamina
FG – Filtração glomerular
HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HVE hipertrofia ventricular esquerda
IAM Infarto Agudo do Miocárdio
IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC Insuficiência Cardíaca Congestiva
KDQOL-SF *Kidney Disease Quality of Life Short Form*
LDP Limite disposição a pagar
MACEs Major Adverse Cardiovascular Events
METs Equivalentes Metabólicos
MS Ministério da Saúde
NYHA – New York Heart Association
OMS Organização Mundial de Saúde
PIB Produto interno bruto
PPGS Políticas, Planejamento e Gestão em Saúde
QALY Quality Adjusted Life Years
QHES Quality of Health Economics Studies
QV Qualidade de vida
RCEI Razão de custo efetividade incremental
RCUI Razão de custo-utilidade incremental
RDC Resolução de diretoria colegiada
RM Ressonância Magnética
SBC Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBN Sociedade Brasileira de Nefrologia
SCMJF Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora
SMC Simulação de Monte Carlo
SUS Sistema Único de Saúde
TFG Taxa de filtração glomerular
TRS Terapia renal substitutiva
VPN Valor preditivo negativo
VPP Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 JUSTIFICATIVA	14
3 OBJETIVOS	15
3.1 OBJETIVO GERAL	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4 REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1 CONTEXTUALIZANDO A SAÚDE COLETIVA	16
4.1.1 Avaliação de Tecnologia em Saúde	17
4.1.2 Considerações sobre custos	19
4.1.3 Estudos Econômicos em Saúde	21
4.1.3.1 Análise de Custo Minimização	22
4.1.3.2 Análise de Custo Benefício	23
4.1.3.3 Análise de Custo Efetividade	23
4.1.3.4 Análise de Custo Utilidade	25
4.1.4 Modelos de Decisão	26
4.1.4.1 Árvore de Decisões	27
4.1.4.2 Markov	28
4.1.5 Análise de Sensibilidade	29
4.1.6 Doença Renal Crônica e Doença Arterial Coronariana: estreita associação e um largo dilema	30
4.1.7 Transplante Renal: aspectos epidemiológicos e econômicos	32
4.1.8 A Política Nacional de Transplantes e Política Nacional de Gestão de Tecnologias	36
4.2 O SERVIÇO DE TRANSPLANTE RENAL DA SCMJF: ESTRUTURA, RECURSOS, ATUALIDADES	40
4.3 AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR PRÉ TRANSPLANTE RENAL	41
4.3.1 Aspectos Gerais	42
4.3.2 Fatores de Risco Cardiovasculares na Doença Renal Crônica	43
4.3.3 Escores de Estratificação de Risco Cardiovascular Pré Transplante Renal: uma discussão atual e não consensual	45
4.3.4 Avaliação ambulatorial: construindo os fluxogramas	54
4.3.5 O encaminhamento ao cardiologista: individualizar ou generalizar	54
4.3.6 Avaliação Clínica Cardiovascular: sem perder a soberania	55
4.3.7 Métodos diagnósticos: nosso gasto traz benefícios?	58
4.3.7.1 Exames de Imagem da Rotina	59
4.3.7.1.1 Eletrocardiograma (ECG)	59
4.3.7.1.2 Radiografia de Tórax (Rx)	60
4.3.7.2 Exames Complementares	61
4.3.7.2.1 Ecocardiograma Bidimensional Transtorácico	61
4.3.7.2.2 EcoDoppler de Carótidas e Vertebrais	64
4.3.7.2.3 Testes Provocativos Isquêmicos (estresse) não invasivos	65
4.3.7.2.3.1 teste de estresse associado ao eletrocardiograma	66
4.3.7.2.3.2 ecocardiograma de estresse: esforço e estresse farmacológico	68
4.3.7.2.3.3 cintilografia de perfusão miocárdica	71

4.3.7.2.4 Exames Contrastados de Avaliação da Anatomia Coronariana	73
4.3.7.2.4.1 tomografia das artérias coronárias	73
4.3.7.2.4.2 ressonância magnética cardíaca	73
4.3.7.2.4.3 angiografia coronariana	75
4.4 ECOCARDIOGRAMA DE ESTRESSE FARMACOLÓGICO X ANGIOGRAFIA CORONARIANA: evidências para objeto do estudo	77
4.5 MEDIDAS CARDIOPROTETORAS E DESFECHOS CLÍNICOS	79
4.5.1 Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) e Bloqueadores de Angiotensina (BRA)	79
4.5.2 Betabloqueadores	80
4.5.3 Hipolipemiantes	81
4.5.4 Cessação do tabagismo	82
4.5.5 Atividade física regular	83
4.6 REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA PROFILÁTICA: MENOS � MAIS	83
4.7 O PACIENTE DE ALTO RISCO ASSINTOMÁTICO	86
4.8 CONTRAINDICAÇÕES CARDIOVASCULARES AO TRANSPLANTE RENAL	88
4.9 O AMBULATÓRIO DE AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR PRÉ TRANSPLANTE RENAL DA SCMJF: FAZER MAIS, GASTANDO MENOS	89
5. METODOLOGIA E ESTRATÉGIAS DE A��O	93
6. RESULTADOS	99
7. DISCUSSÃO	106
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	112
9. CONCLUSÃO	113
REFERÊNCIAS	114
ANEXOS	124

1 INTRODUÇÃO:

O estudo da Saúde Coletiva nos permite a abertura de idéias para atitudes decisórias no âmbito assistencial. Produzir e entender nossos dados epidemiológicos, aliados a visão de custo efetividade, são questões primordiais para o desenvolvimento de um sistema funcional e equânime.

As doenças degenerativas representam principal causa de morte no mundo, sendo responsáveis por 63% dos óbitos, sendo que no Brasil, representam 72% das mortes (BRASIL, 2011). A doença renal crônica (DRC) é um protótipo dessa catástrofe para o sistema de saúde. Além do contexto clínico e social desfavorável dos pacientes, a DRC apresenta prevalência e incidência crescentes, sendo freqüente a associação com desfechos fatais e custos colapsantes na terapia e seguimento (BRASIL, 2009).

Os custos associados a hemodiálise estão aumentando ao longo dos anos. Em nosso país, mais de 80% dos recursos destinados a terapia renal substitutiva (TRS) são fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2004). Sob a ótica da economia em saúde, o atraso diagnóstico das fases iniciais, leva aos gastos vultosos em serviços de alta complexidade. Assim, estudos econômicos constituem base interessante para melhor entendimento de desempenho do serviço prestado, podendo ainda trazer novas propostas custo efetivas (BRASIL, 2009).

O transplante renal é o tratamento de escolha para pacientes com DRC em TRS, considerando mortalidade, qualidade de vida e custo efetividade (HART et al, 2015). No entanto, demanda uma política de saúde organizada e consonante com planejamento econômico para garantia do sucesso no preparo, execução e manutenção das intervenções. O Brasil possui um extenso e reconhecido programa público de transplante de órgãos sólidos. (MARINHO et al, 2006).

Avaliar estes pacientes, atribuindo critérios de elegibilidade para inclusão em fila de recepção de órgãos, constitui tarefa sistemática das equipes que trabalham em centros transplantadores. Isso se faz prioritário visto benefício da realização do transplante em detrimento dos métodos dialíticos, com repercussão econômica considerável nos gastos em saúde com passar dos anos (MACHADO et al, 2001).

A Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora é atualmente centro de referência em transplante de rim na Zona da Mata, Campos das Vertentes de Minas Gerais e toda mesorregião do Sul Fluminense, possuindo hoje inscritos na fila para

transplante renal 314 pacientes ativos, tendo a responsabilidade de realizar protocolo de avaliação pré transplante em suas diversas instâncias de abordagem como nefrologia, psicologia, serviço social, enfermagem e cardiologia.

No contexto do transplante renal, a doença arterial coronariana constitui a principal causa de mortalidade (GUALANDRO, 2011). A avaliação cardiológica pré transplante constitui fase importante no processo para cadastro de receptores em fila de órgãos, já que os eventos cardiovasculares agudos são responsáveis por cerca de 50% das causas de óbito nos primeiros 30 dias de pós-operatório (GUALANDRO, 2011).

Avaliar o risco cardiovascular é tarefa desafiadora, pelo somatório dos fatores de risco e pelas limitações do exame clínico e complementar não invasivo, o que traz a necessidade da utilização de métodos diagnósticos invasivos de alto custo, como a angiografia coronariana (GOWDAK, 2007).

Em nossa prática com ambulatório especializado desde 2012, percebemos um número excessivo de solicitações de angiografia coronariana em pacientes assintomáticos. Agrava-se o fato da percepção de que a maioria dos exames não leva a uma mudança nas condutas de proteção cardiovascular. Com isso, a partir de 2015, houve uma reestruturação em nosso protocolo, baseada na publicação de recomendações com estratégias não invasivas em pacientes assintomáticos. Assim, através de um estudo econômico com modelo de árvore de decisões, pretendemos esclarecer se as mudanças instituídas reduziram custos, sem reduzir nossa efetividade de avaliação.

2. JUSTIFICATIVA:

Esta proposta em Saúde Coletiva, subárea de Políticas, Planejamento e Gestão está inserida na Avaliação de Tecnologias em Saúde, através de estudo econômico de monitoramento tecnológico, que se justifica pelo gasto expressivo na realização de angiografias coronarianas, solicitadas no processo de avaliação pré transplante renal. Questionamento esse, agravado pelo considerável número de pacientes assintomáticos submetidos a propedêutica invasiva, com pequeno número de procedimentos de revascularização gerados pelos exames, havendo grande impacto administrativo nas contas do SUS, sem benefícios clínicos evidentes.

A escassez de estudos robustos no tema e a consequente heterogeneidade dos protocolos de estratificação, torna imprescindível o estudo da avaliação de risco cardiovascular de pacientes renais crônicos.

3. OBJETIVOS:

3.1. OBJETIVO GERAL:

Realizar estudo de custo efetividade do ecocardiograma de estresse com dobutamina, comparado a angiografia coronariana, na avaliação cardiológica de pacientes de alto risco cardiovascular assintomáticos, submetidos a transplante renal na Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Comparar, em modelo de árvore de decisão, as estratégias adotadas em novo protocolo adequado pela equipe, a partir de 2015, com o protocolo originalmente utilizado desde 2012.

Descrição do fluxo dos pacientes de alto risco transplantados entre 2012-2017, até 6 meses de seguimento do pós-operatório.

Registrar custos diretos de propedêutica do ambulatório de avaliação cardiológica pré-transplante renal, definindo o gasto com ecocardiograma e as angiografias de coronárias.

Produzir dados próprios da instituição, com estratégias de melhorias ao serviço e aos usuários.

Contribuir para a literatura em tema ainda árido e não consensual.

4. REVISÃO DE LITERATURA:

4.1 CONTEXTUALIZANDO A SAÚDE COLETIVA:

A Saúde Coletiva é uma área de produção científica e práticas ampliadas marcada pela interdisciplinaridade. Possui estrutura nas subáreas da Epidemiologia, Ciências Sociais e Humanas em Saúde (CSHS) e Políticas, Planejamento e Gestão em Saúde (PPGS) (BIRMAN, 1996).

Inserida na subárea de PPGS, está a Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) e a importância dos Estudos Econômicos para adequação constante das tomadas de decisões (BRASIL, 2009).



Figura 1: Pirâmide representativa da inserção da proposta de estudo econômico de avaliação tecnológica na Saúde Coletiva.

Fonte: BRASIL, 2009.

Considerando o impacto epidemiológico atual da coexistência entre doença cardiovascular (DCV) e da DRC (BRASIL, 2001d), ratificamos a relevância na Saúde Coletiva, de se estudar o monitoramento de tecnologias de alto custo vigentes em nossos protocolos de risco cardiovascular pré transplante e renal.

Discorreremos sobre a Avaliação de Tecnologias em Saúde, Considerações sobre Custos, Estudos Econômicos, o Sistema Nacional de Transplantes com ênfase no transplante renal e a Política Nacional de Gestão de Tecnologias.

4.1.1 Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS):

O crescimento da população idosa vem acompanhado do aumento da prevalência de doenças crônicas, principalmente cardiovasculares (OMS, 2015). Muito disso, está atrelado ao desenvolvimento de tecnologias em saúde, o que inclui os medicamentos, materiais médicos, equipamentos hospitalares, métodos diagnósticos e procedimentos técnicos (BRASIL, 2009). Porém há no cenário atual, uma indiscriminada incorporação de tecnologias precocemente a publicação de evidências sólidas de segurança e custo efetividade. (BRASIL, 2009).

O movimento sanitário, a evolução para Saúde Coletiva e a conquista do SUS em 1988 (BRASIL, 2015a), trouxeram uma nova leitura do processo saúde doença e redimensionaram vínculos entre os serviços de saúde. O cidadão passa a ter direito à saúde como um dever do Estado, garantida por meio de um sistema universal, integral e equitativo, incluindo assim recursos tecnológicos diversos e necessários a cada demanda (BRASIL, 1990).

Atualmente, o conceito de tecnologia sanitária é definido de forma muito ampla e compreende todas as intervenções que podem ser utilizadas para promover a saúde, prevenir, diagnosticar, tratar, reabilitar ou cuidar de doenças a longo prazo. As tecnologias em saúde incluem medicamentos, equipamentos, procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte, e os programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados em saúde são prestados à população (BRASIL, 2009).

Dados alarmantes do Ministério da Saúde (MS) revelam que despesas com a compra de medicamentos cresceram 53% entre 2011 e 2014. Além disso, a judicialização traz ações frequentes reivindicando tecnologias não incorporadas ao sistema (CAMBRICOLI, 2014).

Nas últimas três décadas, as Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) surgiram com intenção de regular a oferta desenfreada de tecnologias médicas e do aumento dos custos, sem devido respaldo do aporte financeiro para sustentabilidade (BRASIL, 2009). Essa área multidisciplinar aborda critérios de efetividade, custo, risco ou impacto do uso de determinada tecnologia, considerando, em concomitância, segurança e ética. Isso fornece alicerce para decisão na inclusão, monitoramento, mudança e até exclusão de uma tecnologia (BRASIL, 2009). Assim, neste campo híbrido e atual, os estudos de avaliações econômicas em saúde podem

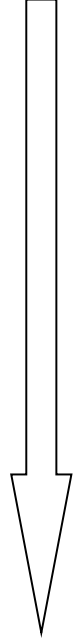
selecionar entre diferentes intervenções, as alternativas que proporcionam os maiores benefícios de vida a um menor custo (BRASIL, 2014).

Há uma heterogeneidade marcante na atuação da ATS entre os países, relacionada às diferentes formas de financiamento e provimento desses serviços, sendo o papel do Estado imprescindível para regulamentação da oferta (ANDRADE et al, 2011). No Brasil, em 2009, foram ampliadas as atividades da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) e aprovada a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (BRASIL, 2010).

Lançada em 2008, a REBRATS tem por princípio o estabelecimento de elos entre política, gestão e pesquisa. A rede reúne representações gestoras do SUS, instituições de ensino e pesquisa, unidades de saúde, hospitais, sociedades profissionais e de usuários. Entre seus objetivos principais, a REBRATS busca: produzir e disseminar estudos e pesquisas prioritárias no campo de ATS, padronizar metodologias, monitorar o horizonte tecnológico, validar a qualidade dos estudos e promover o uso de evidência científica para o processo de tomada de decisão em saúde (BRASIL, 2010).

A Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011 (BRASIL, 2011) ratifica necessidade de protocolos clínicos, baseados em evidências científicas sobre a eficácia, efetividade e a segurança de insumos em saúde e, por fim, de avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias existentes para incorporação no SUS.

O transplante renal consiste terapia de alta complexidade e alto custo, havendo utilização de grande número de tecnologias, as quais necessitam atualizações protocolares freqüentes, com monitoramento de benefício, através de estudos clínicos e econômicos em saúde.



1988	- Constituição Federal: saúde direito social do cidadão - universalidade, igualdade e equidade
2000	- Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT): institucionaliza a ATS no SUS.
2004	- Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação do Ministério da Saúde: definição de diretrizes para avaliação tecnológica aos gestores do SUS
2005	- 1 Seminário Internacional de Gestão em de Tecnologia em Saúde: fortalece laços do DECIT com agências internacionais de tecnologia em saúde
2008	- Rede Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS): difusão de conhecimento sobre ATS e suporte científico para tomada de decisões.
2011	- Publicação da Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde - Publicação da Lei 12401: assistência terapêutica e incorporação de tecnologias em saúde pelo SUS - 8 Conferencia Internacional de Avaliação de Tecnologia em Saúde foi realizada no Brasil - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

Quadro 1: Evolução histórica da ATS no Brasil.

Fonte: BRASIL, 2011.

4.1.2 Considerações sobre Custos:

Numa realidade de aumento de demanda e escassez de recursos, um importante conceito dos estudos de avaliação econômica é o de custo de oportunidade: recursos monetários não ganhos decorrentes da perda de oportunidade de investir em outras intervenções que resultariam em resultados mais benéficos para a sociedade (DRUMMOND et al., 2005).

Os custos podem ser classificados em quatro categorias: custos diretos médicos, custos diretos não médicos, custos indiretos e custo intangíveis. Os custos diretos médicos são custos relacionados a medicamentos, exames, consultas, hospitalizações e serviços de emergência (RASCATI, 2010). Os custos diretos não médicos são os custos de responsabilidade dos pacientes e das famílias, entre eles transporte, hospedagem e comunicação, mas relacionados ao tratamento. Custos indiretos são oriundos da perda de capacidade produtiva do indivíduo frente ao processo de adoecimento ou mortalidade precoce (SECOLI et al., 2005) e os custos

intangíveis estão relacionados à dor, sofrimento, ansiedade, fadiga, provocados pela doença ou pelo seu tratamento (RASCATI, 2010).

Custos Diretos	Custos Indiretos	Custos Intangíveis
- Médicos: profissionais, medicamentos e exames - Não Médicos: transporte, adaptações domiciliares, alimentação, vestimenta, cuidador	- Redução da produtividade pela morbidade ou mortalidade precoce.	- Dor, sofrimento, angustias. - Fatores relacionados a qualidade de vida.

Quadro 2 : Tipos de Custos em Saúde.

Meltzer, 2001

Em economia, o termo perspectiva descreve de quem são os custos relevantes com base no propósito do estudo (RASCATI, 2010), sendo as mais relevantes: a perspectiva do sistema de saúde como o SUS como comprador de serviços; a perspectiva de um órgão prestador de serviços de saúde, seja ele público ou privado, e a perspectiva da sociedade como um todo. A perspectiva da sociedade é mais abrangente, pois leva em consideração todos os custos diretos da produção do serviço e dos tempos perdidos pelos pacientes e seus familiares além dos custos indiretos relacionados à perda de produtividade, morte prematura e gastos previdenciários. Para que estudos de custo efetividade sejam comparáveis, o ideal é que a mesma perspectiva seja adotada (BRASIL, 2014).

Estimativas de custos devem ser apresentadas para um respectivo ano, com ajuste pela passagem do tempo. Aos custos que serão incorridos no futuro, deve-se aplicar uma taxa de desconto para trazê-los ao valor presente; no caso de custos realizados no passado, deve-se corrigi-los pela taxa de inflação, para trazê-los ao valor real, sendo, pois necessária uma padronização. Para aumentar a comparabilidade dos estudos no Brasil, sugere-se padronizar as taxas de desconto em 5% ao ano e na análise de sensibilidade aplicar diferentes taxas de desconto para se determinar se houve mudança nos resultados (BRASIL, 2014).

Estudar os custos de cada pequena etapa do transplante renal, desde a avaliação pré transplante até o acompanhamento pós procedimento e associar a

desfechos clínicos (efetividade) e de qualidade de vida (utilidade), constitui tarefa importante para os centros transplantadores no sentido de se utilizar melhor recursos já disponíveis e beneficiar os usuários do sistema de saúde.

Etapas	Questões
Definir Perspectiva	Quem pagara pela tecnologia
Delimitar Horizonte	Tempo dos custos
Identificar Custos	Itens a incluir na análise
Mensurar Custos	Unidade de medida
Validar Custos	Valores da unidade de medida
Ajustes Temporais	Horizonte superior a 1 ano

Quadro 3: Estruturação metodológica para avaliação de custos em saúde.

Fonte: BRASIL, 2014.

4.1.3 Estudos Econômicos em Saúde:

Os estudos econômicos permitem uma dimensão entre gestão de recursos e a assistência em saúde, de forma a criar critérios de equilíbrio entre custo e benefícios. Podem ser primeiramente classificadas entre parciais ou completas. Para que uma análise seja considerada completa, é necessária a comparação entre custos e desfechos em saúde de, pelo menos, duas alternativas concorrentes (BRASIL, 2014).

Um estudo de avaliação econômica deve apresentar: uma questão de estudo bem definida; a descrição da população-alvo para a qual a tecnologia avaliada se destina; o delineamento do estudo, especificando se ele está baseado em dados primários ou em modelagem; o tipo de análise utilizada e sua justificativa; a descrição das tecnologias a serem comparadas; a perspectiva do estudo; o horizonte temporal utilizado; a caracterização e mensuração dos resultados; a quantificação e o custeio dos recursos utilizados; a especificação da taxa de desconto utilizada; os resultados, com especificação da razão de custo efetividade ou custo-utilidade incremental; análises de sensibilidade, com identificação dos parâmetros de incerteza e da faixa plausível de variação desses parâmetros e com apresentação dos diferentes resultados decorrentes da variação dos parâmetros; a

generalização dos resultados; as limitações do estudo; as conclusões e recomendações do estudo, além dos conflitos de interesse dos autores e as fontes de financiamento. Além disso, as mesmas diretrizes recomendam que sempre que possível sejam utilizados dados de efetividade de estudos observacionais e não de eficácia, como aqueles oriundos dos ensaios clínicos randomizados (ECR) (BRASIL, 2014).

Dados de eficácia são medidas de probabilidade de um indivíduo, numa dada população, que se beneficia de uma dada tecnologia médica para solucionar um problema de saúde em condições ideais de uso. Esse tipo de medida é geralmente extraído de estudos clínicos randomizados. Já o conceito de efetividade engloba a medida de probabilidade de um indivíduo numa dada população se beneficiar de uma dada tecnologia médica para tratar um problema de saúde nas condições reais de utilização, como visto em estudos observacionais (BRASIL, 2014). Avaliações econômicas devem ser realizadas idealmente, incorporando dados de efetividade, mas geralmente esses não estão disponíveis. Assim, a maior parte dos estudos desse tipo estima a efetividade através dos dados de eficácia obtidos em ensaios clínicos (DRUMMOND et al., 2005).

As análises econômicas completas: custo minimização, custo-benefício, custo efetividade e custo-utilidade, diferem entre si em relação à forma de mensuração dos desfechos. Já as análises incompletas, quando a comparação entre duas alternativas não é realizada, mas os custos e as consequências são avaliados, estamos diante de estudo descritivo (CASTRO et al, 2002).

As análises de custos são relevantes pelo esclarecimento de quanto uma sociedade está gastando em determinada doença e quanto poderia ser poupado caso ela fosse controlada. Faz-se necessária para decisão em termos de priorização dos recursos, e para verificar o impacto da implantação de ações e programas de saúde (BALBINOTTO NETO; SILVA, E. N., 2008).

4.1.3.1 Análise de custo minimização (ACM):

Modalidade simples de avaliação econômica em saúde, em que somente os custos são comparados. Pressupõe que os desfechos das alternativas comparáveis sejam iguais (RASCATI, 2010).

4.1.3.2 Análise de custo-benefício (ACB):

Na ACB, um valor monetário é atribuído aos benefícios de saúde ganhos. Assim os custos e os desfechos são medidos em unidades monetárias (RASCATI, 2010). Essa análise pode ignorar importantes benefícios em saúde, de difícil mensuração monetária, como sofrimento, morte e ansiedade (HAYCOX, 2009).

4.1.3.3 Análise de custo efetividade (ACE):

Destacamos nesse trabalho as análises de custo efetividade (ACE), já que foram utilizadas em nossa proposta. Nelas, os custos são medidos em termos monetários. Para efetividade, utilizam-se desfechos clínicos como curas e vidas salvas.

O objetivo é avaliar o impacto de diferentes alternativas, buscando-se identificar a opção que traz melhores benefícios clínicos ao menor custo possível.

Os resultados são expressos por uma razão, onde o numerador é o custo e o denominador é a efetividade, indicando o custo por unidade clínica de sucesso (SECOLI et al., 2010).

A grande aplicabilidade é a comparação entre alternativas de intervenção que competem entre si, mas que não podem ser executadas concomitantemente. A principal limitação deste tipo de análise é que os desfechos das alternativas comparadas são medidos pelas mesmas unidades clínicas. (RASCATI, 2010).

A razão de custo efetividade incremental (RCEI) advém da equação que equivale à razão entre a diferença dos custos e a diferença entre os desfechos (RASCATI, 2010). Resultados negativos indicarão que um dos tratamentos que estão sendo comparados é tanto mais efetivo, quanto mais barato: opção “dominante” em relação à outra terapia “dominada”.

O plano de custo efetividade pode ser representado por um ponto. Ele é colocado no plano para indicar o quanto ele custa a mais ou a menos em relação ao ponto de partida (eixo y) e o quanto ele é mais ou menos efetivo que o ponto de partida (eixo x). Se a alternativa for mais cara e mais efetiva que o fator padrão, esse ponto cairá no quadrante I. Esta é uma situação de escolha conflitante (trade-off), em que o avaliador deverá decidir se a efetividade maior compensa o custo maior. Se uma alternativa for mais barata e mais efetiva, o ponto cairá no quadrante II e a

alternativa seria dominante comparada ao tratamento padrão. Se a alternativa for mais barata e menos efetiva, o ponto cairá no quadrante III. Novamente deve-se avaliar se a economia de custos da alternativa justifica uma perda de efetividade (trade-off). Se a alternativa for mais cara e menos efetiva o ponto cairá no quadrante IV e essa alternativa será dominada pelo tratamento padrão. O termo "threshold" refere-se aos quadrantes conflitantes (I e III), sendo representado por uma linha que define um limite aceito para aumento ou redução de custo de acordo com a efetividade. (RASCATI, 2010).

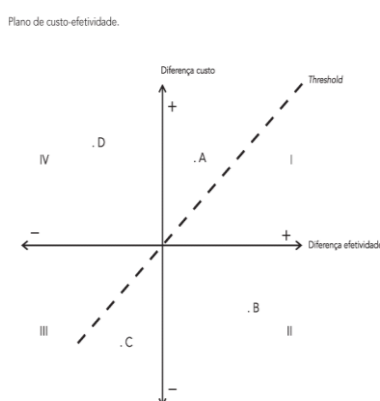


Figura 2:Diferença de Custo e Diferença de Efetividade entre as intervenções em saúde. Threshold e o valor aceito pelo ganho adicional de efetividade. A, B, C e D são exemplos de novas intervenções.

Fonte: PETITTI, 2000.

A escolha de uma nova tecnologia está ligada ao valor que a sociedade se dispõe a pagar por um ganho adicional de saúde (threshold), ou limite de disposição a pagar (LDP). Diferentes países definiram seu LDP de custo efetividade que variam por exemplo, no Reino Unido entre £ 20.00 e £ 30.000 por “anos de vida ajustados pela qualidade” (AVAQ) a U\$ 69,900 por AVAQ na Austrália (IBGE, 2016).

No Brasil, ainda não existe um valor de LDP recomendado, porém a Organização Mundial de Saúde recomenda o valor de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita de onde foi realizada a pesquisa como limite de custo efetividade (OMS, 2011). Considerando que o PIB per capita do Brasil de 2017 foi de R\$ 31.587,00; o que tornaria os valores abaixo de R\$ 94.761,00 por AVAQ custo efetivos no país (IBGE, 2017).

O Ministério da Saúde (BRASIL, 2014) recomenda que os estudos sejam realizados para avaliação de faixas de limiares incluindo o valor de uma a três vezes

o PIB per capita do país por AVAQ e que cada caso seja analisado em sua especificidade e disponibilidade.

A RCEI se limita quando há pouca diferença de efetividade entre as alternativas de tratamento. Uma nova técnica, chamada de Benefício Monetário Líquido (BML) pode ser usada para determinar qual a estratégia mais custo efetiva, baseada na combinação de custo, efetividade e limiar de disponibilidade para pagar. O BML corresponde ao benefício proporcionado por uma tecnologia (E) em termos de medida de efetividade (AVAQ), multiplicado pelo limiar de disposição a pagar (λ), subtraído pelo custo total da tecnologia em análise (C). Se o BML for positivo, a intervenção é considerada efetiva em termos de custo. Se for negativo, ela não será efetiva em termos de custos. Portanto é considerado um método melhor comparado ao RCEI para se determinar a custo efetividade quando há pouca diferença na efetividade (RASCATI, 2010).

Essa dissertação propõe um estudo de custo efetividade para monitorização de tecnologias utilizadas no pré transplante renal, em que avaliaremos propedêuticas distintas, com complexidade e custos diferentes, relacionando aos desfechos clínicos cardiovasculares.

$$RCEI = \frac{\text{Custo Tecnologia 1} - \text{Custo Tecnologia 2}}{\text{Efetividade Tecnologia 1} - \text{Efetividade Tecnologia 2}}$$

Figura 3: Fórmula da Razão de Custo Efetividade Incremental.

Fonte: RASCATI, 2010.

4.1.3.4 A análise de custo utilidade (ACU):

Tipo especial de análise custo efetividade. A diferença está nos desfechos de efetividade, que são mensurados em termos de qualidade de vida, anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) ou no inglês QALYs – quality-adjusted life years, obtidos através de índices de utilidade de estados de saúde (utilities) para ponderar os anos de sobrevida.

As AVAQs ou QUALY baseiam-se em uma escala de 0 a 1, pela qual o usuário poderá se classificar diante de uma ou múltiplas condições de saúde ou estados da doença. Pela escala, 0 significa morte e 1 significa saúde perfeita. Após

definidas as utilidades, elas são multiplicadas pela sobrevida permitida por opção de tratamento em comparação (RASCATI, 2010).

O resultado da ACU é apresentado pela razão entre custo e anos de vida ajustados pela qualidade (SECOLI et al., 2005). Assim como ACE, na ACU podem se calcular tanto razão de custo utilidade (RCU), como a razão de custo utilidade incremental (RCUI), estimando os custos adicionais do benefício extra de um tratamento (BRASIL, 2014).

Método	Custo	Desfecho	Associação Custo Desfecho
Custo minimização	Unidade monetária	Semelhante entre os comparativos	Custo mais baixo entre estratégias com desfechos semelhantes
Custo utilidade	Unidade monetária	Qualidade de Vida	Custo para obter unidade de qualidade de vida
Custo efetividade	Unidade monetária	Clinico	Custo incremental para unidade clínica de desfecho
Custo benefício	Unidade monetária	Monetário	Custo para benefício expressado em moeda.

Quadro 4 : Comparação entre Estudos Econômicos em Saúde.

Fonte: RASCATI, 2010.

4.1.4 Modelos de decisão:

Representação abstrata simplificada, que simula de forma analítica, o impacto de um ou mais fatores no resultado esperado. Estão contidas informações essenciais ao processo de tomada de decisão (ANDRADE et al., 2011).

A escolha depende das características e objetivo do estudo. (BRASIL, 2014). O Ministério da Saúde recomenda como primeiro passo a problematização: descrição da doença em termos clínicos e epidemiológicos e os seus impactos nas questões sociais e econômicas (BRASIL, 2014).

Constrói-se assim uma aproximação capaz de fornecer uma noção da efetividade potencial das intervenções avaliadas. As construções de modelos a partir de dados secundários obtidos por revisão sistemática da literatura ou por meio de base de dados do sistema de saúde são atualmente muito utilizadas em estudos econômicos. Isso acarreta algumas desvantagens como o emprego de inúmeras fontes de informações sujeitas a vieses, utilização de alguns pressupostos não

comprovados, falta de transparência e dificuldade de análise crítica dos leitores. Contudo, essa metodologia é válida para simulação dos caminhos percorridos pelo paciente, principalmente na ausência de ensaios clínicos randomizados ou de dados primários. Quando se avalia doenças crônicas são recomendados a utilização de dois métodos de modelagem: a Árvore de Decisão ou a Cadeia de Markov (BRASIL, 2014).

4.1.4.1 - Árvore de Decisão:

Daremos destaque especial aqui para Árvore de decisão, recurso que foi utilizado nesta dissertação. Trata-se de um fluxograma ilustrando a estrutura lógica de uma escolha sob condições de incerteza, incluindo todas as alternativas relevantes disponíveis ao tomador de decisão, bem como os valores e probabilidades de todas as consequências relevantes subsequentes. Ao fim de cada série de probabilidades, valores de efetividade e/ou custo são associados para se obter um resultado final (BRASIL, 2014).

A representação esquemática de uma árvore de decisão envolve várias etapas: identificar a decisão específica, apontar alternativas, traçar a estrutura da análise de decisão, especificar possíveis custos, desfechos e probabilidades, realizar cálculos e realizar uma análise de sensibilidade (RASCATI, 2010). Para a construção esquemática são traçadas linhas até o ponto de decisão, denominados nós de escolha, nós de chance e nós terminais. São nesses locais da árvore de decisão em que ocorrem diferentes opções e torna-se possível sua ramificação. Em um nó de escolha é permitido fazer uma escolha, como entre um ou outro tratamento. Em um nó de chance, a chance entra na equação, como a probabilidade de evento adverso ou morte. E um nó terminal é representado o desfecho final de interesse para cada opção na decisão. Por convenção de softwares utiliza-se uma caixa quadrada para representar um nó de opção, um círculo para um nó de chance e um triângulo para o desfecho final (RASCATI, 2010).

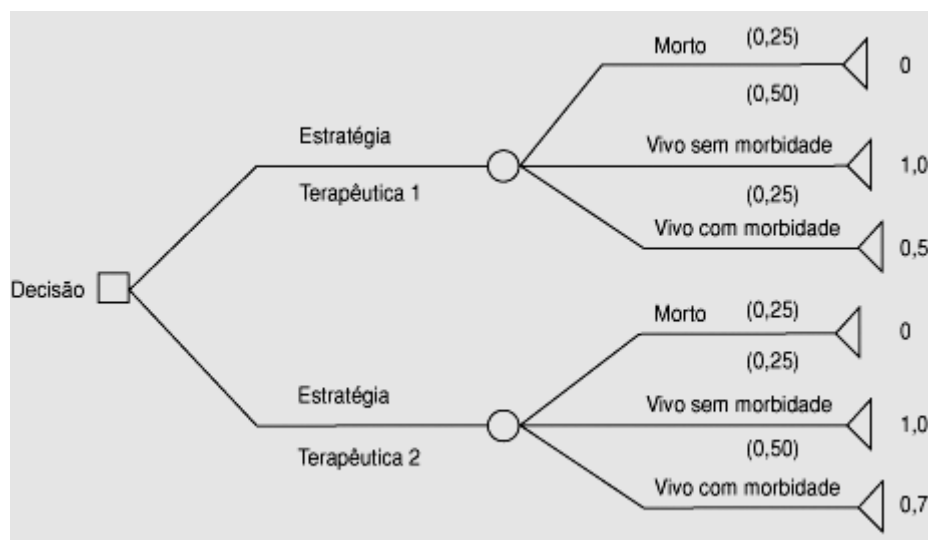


Figura 4: Representação esquemática de Arvore de Decisões:
Quadrado: ponto de decisão; Círculos: pontos de chance; Triângulos: desfechos quantitativos. Números em parênteses indicam as possibilidades para cada desfecho.

Fonte: RASCATI, 2010.

4.1.4.2 Markov:

A cadeia de Markov simula o caminho percorrido pelo paciente através de distintos estados de saúde, denominados estados de transição, ao longo da evolução da doença. Estratégia complexa, contudo, possui uma boa aplicação para analisar a história natural das doenças crônicas que apresentam recorrências ou alterações no decorrer da terapia e prognóstico (SANCHO; DAIN, 2008).

O método apresenta algumas desvantagens: todos os indivíduos inseridos em um estado de saúde são configurados como idênticos, não comportando assim decisões em múltiplos períodos de tempo (SANCHO; DAIN, 2008), dados necessários para a estimação de probabilidades e custos, principalmente em longo prazo, muitas vezes não estão disponíveis.

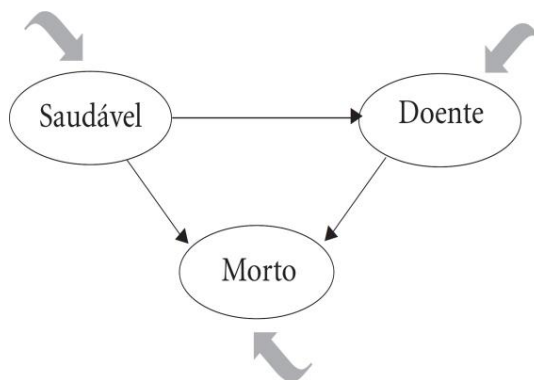


Figura 5: Representação esquemática modelo de Markov.

Fonte: SOAREZ,2014.

4.1.5 Análise de sensibilidade:

Essencialmente, como estudo estatístico, a avaliação econômica apresenta incerteza, imprecisão ou controvérsia metodológica em relação à estimativa da efetividade das intervenções, do curso da doença, das consequências sobre a qualidade de vida, dos custos, entre outras. Para tal, é usual realizar-se uma análise de sensibilidade do resultado final às hipóteses assumidas (BRASIL, 2014).

Análises de sensibilidade podem ser univariadas ou multivariadas. O seu objetivo é verificar a influência do parâmetro analisado na RCEI ou RCUI, a fim de determinar se esta é ou não sensível à mudança paramétrica. Quanto maior o impacto nos resultados, maior deve ser a precaução na interpretação do RCEI do caso base.

Um modelo é considerado robusto em relação aos seus resultados quando a alteração de diversos de seus parâmetros não impacta de maneira significativa nos resultados da análise. Um modelo é considerado sensível quando a alteração de valores de um ou mais de seus parâmetros modifica os resultados da análise (BRASIL, 2014).

A realização da análise de sensibilidade é uma etapa fundamental (BRASIL, 2014) e amplamente recomendada especialmente no contexto brasileiro, onde os pesquisadores se deparam com a escassez de bancos de dados que permitam realizar pesquisas na área da avaliação econômica de saúde, o que os estimula a assumir pressupostos que aumentam a incerteza dos modelos (BALBINOTTO NETO; SILVA, E. N., 2008).

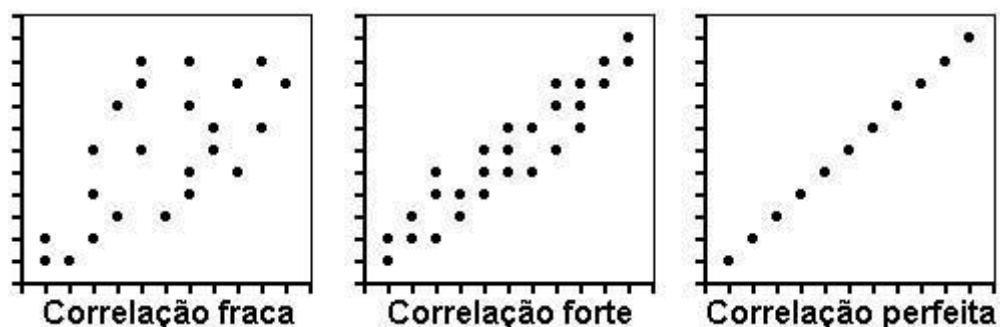


Figura 6: Modelos de gráfico de dispersão com correlação positiva.

Fonte: BRASIL, 2014.

4.1.6 Doença Renal Crônica (DRC) e Doença Arterial Coronariana (DAC): estreita associação para um largo dilema.

A DRC pode ser definida pela diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), num período igual ou superior a três meses. Considera-se portador de DRC qualquer indivíduo que tenha $TFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ou a $TFG > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ associada um marcador de dano renal parenquimatoso. A DRC pode ser classificada em cinco estágios baseados na TFG, sendo que no estágio 5, $TFG < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, determina-se estagio substitutivo (K/DOQI, 2002).

ESTÁGIO	TFG (ml/min/1,73 m ²)	DESCRIÇÃO
1	≥ 90	Lesão renal com FG normal
2	60 – 89	Lesão renal com FG levemente diminuída
3 a	45 – 59	Lesão renal com FG moderadamente diminuída
3 b	30 – 44	Lesão renal com FG moderadamente diminuída
4	15 – 29	Lesão renal com FG severamente diminuída
5	< 15	Falência Funcional Renal

Quadro 5: Estágios evolutivos da Doença Renal Crônica.

Fonte: INKER, 2014.

A DRC é um fator de risco para DCV independentemente da presença de diabetes. Indivíduos renais crônicos tem probabilidade maior de morrer de DCV do

que evoluir pela própria doença renal (HAGE, 2009). A mortalidade decorrente da doença cardiovascular é 10 a 30 vezes mais freqüente nos pacientes em diálise do que na população geral (SARNAK et al, 2003). Nos pacientes com disfunção renal avançada, a mortalidade por DCV responde por 45% de todas as causas de mortalidade (HAGE, 2009).

Mesmo no contexto da DRC, a DAC é previsível e tratável com medidas comportamentais, medicações e procedimentos invasivos. A identificação e modificações dos fatores de risco cardiovasculares interferem no prognóstico do paciente renal crônico. (MARTIN; FRANCO, 2005)

A patogênese da DCV na população renal é complexa e pode ser atribuída apenas parcialmente a fatores de riscos tradicionais para a aterosclerose (LONGENECKER et al, 2002). Além do diabetes e dos clássicos fatores de Framingham (idade avançada, hipertensão arterial, tabagismo e dislipidemia) estimarem o risco de desenvolver doença cardíaca isquêmica sintomática em 10 anos, há fatores de risco não tradicionais próprios do paciente renal crônico: marcadores pró-inflamatórios, rigidez vascular, dislipidemia, hiper-homocisteinemia, proteinúria, hipervolemia e alterações metabólicas de cálcio e fósforo (GALIL, 2009).

Numa análise mais específica em relação ao transplante renal, dados observacionais sugerem elevada prevalência de eventos cardiovasculares nos primeiros meses após o procedimento, com destaque para os pacientes diabéticos (LENTINE et al, 2005). O diagnóstico da síndrome coronariana é desafiador, já que sintomas clássicos e alterações eletrocardiográficas são menos comuns que na população geral (SHROFF, 2012). Já os marcadores de necrose miocárdica são propensos a serem cronicamente alterados, sendo importante comparação cronológica (KHAN, 2005). Dados científicos que permitam estratificar o risco de eventos cardiovasculares no transplante são limitados, visto as considerações acima e a relativa escassez de comprovação do desempenho preditivo dos testes diagnósticos não invasivos disponíveis (WANG et al, 2011).

Estudos baseados em dados do Medicare destacaram estimativas de incidência cumulativa de infarto do miocárdio que variaram de 8,7% para 16,7% em três anos após inclusão na lista para transplante renal e de 4,7% para 11,1% após o transplante renal (LENTINE, 2005; KASISKE, 2006).

De forma a resumir este tópico relevante, DAC e DRC possuem importante associação e o transplante renal se concretizou como alternativa terapêutica

atraente aos pacientes em estagio 5, proporcionando melhor qualidade de vida e sobrevida global quando comparados com os pacientes em diálise (WOLFE et al, 1999). No entanto, mesmo na presença de enxerto funcional, a DAC permanece como principal causa de mortalidade em todo momento após o transplante. A detecção da presença e da extensão da DAC e seu tratamento em pacientes candidatos a transplante renal são de suma importância para sucesso do procedimento (USRDS, 2008).

Nosso trabalho foi realizado no contexto de um ambulatório de avaliação de risco cardiovascular pré transplante renal, onde temos por missão, estratificar pacientes com interações complexas de fatores para o risco de desenvolverem complicações no peri operatório, de forma a minimizar eventos adversos.

4.1.7 Transplante Renal: aspectos epidemiológicos e econômicos.

A mudança demográfica global trouxe novas demandas de serviços de saúde (IEES, 2013), pelo aumento na prevalência de doenças crônicas, que impõe a necessidade de reorganização financeira para um adequado planejamento e assistência em saúde.

Num olhar epidemiológico, a DRC é um protótipo da catástrofe econômica nos sistemas de saúde. Além do contexto clínico e social desfavorável dos pacientes, apresenta prevalência e incidência galopantes, associação com desfechos fatais e custos colapsantes envolvidos no tratamento e acompanhamento da doença: fatores que se somam e refletem na saúde coletiva da população (BRASIL, 2004).

No intervalo de 2005 a 2015, a prevalência estimada pelo censo da SBN dos pacientes em diálise sofreu elevação importante, passando de 0,03% para 0,05%. Hemodiálise correspondeu à terapia dialítica mais utilizada em todos os anos, atingindo em 2015 92,8%, a maior parte com reembolso pelo SUS, 84%. Os mais acometidos são os adultos entre 20 e 65 anos de idade, que representaram 64,9% no ano de 2015; sexo masculino foi o mais prevalente para todos os anos, e em 2015 representou 58% dos pacientes em diálise (MARINHO, 2017).

Na fase avançada, a DRC demanda TRS, através de procedimentos de alta complexidade e impacto econômico (BASTOS, KIRSZTAJN, 2010), como

hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal (OLIVEIRA, SANTOS, FILHO, 2012).

A prevalência de pacientes em diálise está na faixa de 544 por milhão de pessoas, a incidência anual é de 180 casos por milhão de pessoas. Estima-se que 111.303 pessoas se encontrem em tratamento dialítico por ano, destas, aproximadamente, 92,8% são submetidas à hemodiálise (SBN, 2015).

Os custos associados a hemodiálise aumentaram ao longo dos anos (KLARENBACH, et al., 2014). A média de gastos por paciente, em 2008, de US\$ 7.932,52, passou para US\$ 9.112,75 em 2011 (MENEZES ET AL., 2015). Em 2015, número de óbitos em pacientes dialíticos, no Brasil, foi de 20573, sendo a taxa de mortalidade anual de 18,5% e o percentual de hospitalização mensal de 6% (SBN, 2015).

Segundo levantamento de 2010, o número de pacientes em tratamento dialítico e com transplante renal no Brasil, estava próximo dos 120.000, a um custo de 1,4 bilhão de reais. De acordo com o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN, 2015), a cada ano cerca de 20 mil brasileiros iniciam algum tipo de terapia renal substitutiva. No país, entre 2000 e 2013, o número de pacientes submetidos à diálise passou de 42 mil para 100 mil, representando um aumento de 138%, destacando mais uma vez as mudanças nos padrões de consumo, alteração no estilo de vida e transição demográfica.

O SUS arca com grande parte do custo do tratamento de pacientes dialíticos. Em 2012, o SUS financiou 84% dos pacientes em tratamento em alguma modalidade de TRS, com gasto de 2 bilhões de reais, o que engloba todos os procedimentos ambulatoriais de hemodiálise e diálise peritoneal (SBN, 2015).

O SUS é também o principal financiador de transplantes no Brasil. Em 2012, mais de 90% dos transplantes foram custeados pelo SUS, equivalendo a um gasto de 139,6 milhões de reais. Por se tratar de um procedimento cirúrgico, os gastos iniciais com os procedimentos de transplante renal são elevados. No entanto, os gastos posteriores à cirurgia são relativamente pequenos e devem-se aos acompanhamentos e aos medicamentos imunossupressores. Já as terapias renais substitutivas representam gastos anuais levemente ascendentes, uma vez que se trata de uma doença irreversível e progressiva gerando complicações, como as comorbidades cardiovasculares, principais causas de óbito nos pacientes dialíticos (MENEZES, et al., 2015).

Estudo de custos realizado entre 1996 e 1998 pelo Institute for Transplantation nos Estados Unidos, com transplante renal de doador vivo, comparando-os com os custos obtidos com o tratamento de hemodiálise, mostrou ponto de equilíbrio foi de 2 anos e 7 meses após o transplante, representando uma economia de mais de US\$ 50.000,00 por paciente em cinco anos após a realização do transplante renal. Para que a comparação dos custos do transplante renal e da diálise seja válida não devem ser considerados apenas os custos do primeiro ano, mas os custos de longo prazo de ambos os tratamentos. Para esses autores, deve-se ter clareza do ponto, a partir do qual, o tratamento de transplante renal passa a representar uma economia (SCHEWTIZER et al, 1998).

A literatura internacional evidencia que, apesar dos altos custos iniciais, os custos acumulados do transplante renal são inferiores aos dos tratamentos de diálise na realidade dos Estados Unidos. Estudo (EGGERS, 1984) reportou que o ponto que equaliza os custos do tratamento de diálise e do transplante renal de doador vivo para o Medicare, calculados com dados de 1979, é de 3 anos e 3 meses, e de 4 anos e 7 meses entre o tratamento de diálise e o transplante renal de doador falecido. Estudo realizado pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, publicado em 2016, indica que, no período dos quatro anos coberto pelo estudo, o transplante renal de doador falecido gera uma economia, por paciente, de R\$ 37 mil e R\$ 74 mil em relação à hemodiálise e à diálise peritoneal, respectivamente. Quanto ao transplante renal de doador vivo, as economias são ainda maiores: R\$ 46 mil e R\$ 82 mil em relação à hemodiálise e à diálise peritoneal, respectivamente (SILVA et al, 2016).

Os cálculos realizados indicam que, no longo prazo, os custos médicos diretos acumulados das terapias renais substitutivas superam os custos acumulados do transplante renal de doador vivo e de doador falecido e que os custos associados ao transplante renal são compensados em um período inferior a três anos. Significa dizer que o transplante renal pode gerar para o SUS uma economia financeira em relação às diálises.

O ponto de equilíbrio sob a perspectiva do SUS é anterior ao calculado sob a perspectiva do Medicare, ou seja, o tempo para que o alto custo inicial do transplante renal seja recuperado pelos cofres públicos brasileiros é menor do que nos Estados Unidos (SILVA, 2016).

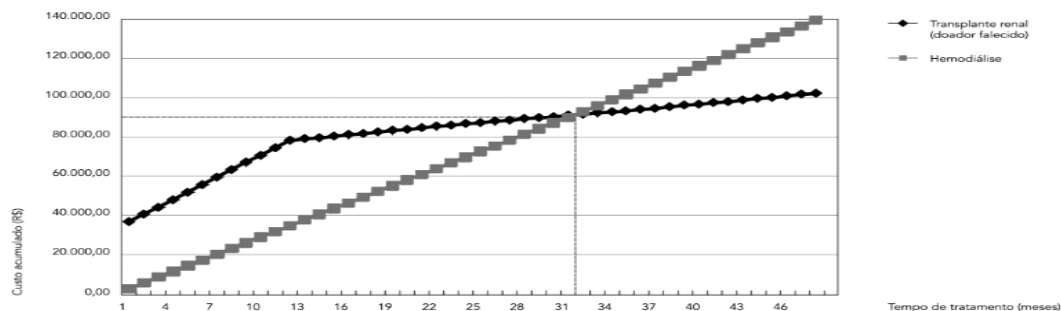


Figura 7: Gráfico de custos acumulados por paciente do transplante renal de doador falecido e de hemodiálise.

Fonte: SILVA et al, 2016.

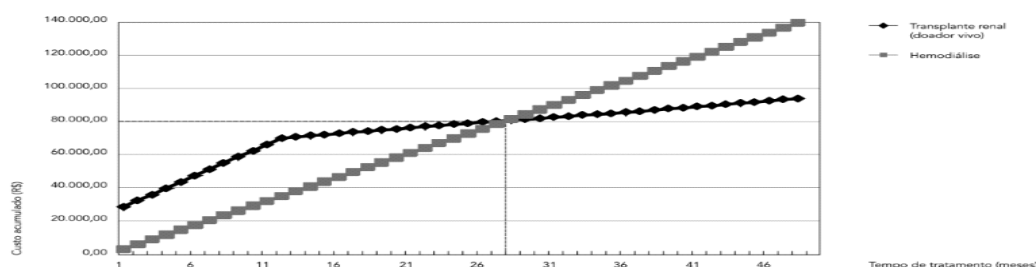


Figura 8: Gráfico de custos acumulados por paciente do transplante renal de doador vivo e de hemodiálise.

Fonte: SILVA et al, 2016.

Assim, o transplante renal é o tratamento de escolha para pacientes com DRC em TRS, considerando resultados de mortalidade, qualidade de vida e custo efetividade. Avaliar os pacientes em falência renal, atribuindo critérios de elegibilidade para inclusão em fila de doação de órgãos constitui tarefa sistemática das equipes que trabalham em centros transplantadores renais. Isso se faz prioritário visto benefício da realização do transplante em detrimento dos métodos dialíticos.

No Brasil, a realidade atual ainda se faz de uma longa fila, que suplanta a capacidade transplantadora, gerando aglomerados de pacientes em terapias substitutivas dialíticas com repercussão econômica negativa e considerável nos gastos em saúde (MACHADO, 2001).

4.1.8 A Política Nacional de Transplantes e Política Nacional de Gestão de Tecnologias

A realidade epidemiológica atual, os princípios do direito universal a saúde e o recrudescimento dos insumos tecnológicos, levam a dificuldade crescente no gerenciamento do orçamento público e na distribuição de recursos com equidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Os procedimentos de alta complexidade, como transplantes de órgãos e tecidos, demandam uma política de saúde organizada, com planejamento econômico para garantia do sucesso no preparo, execução e manutenção das terapias.

O Sistema Nacional de Transplantes (SNT) foi criado pelo Decreto Nº 2.268 de 30 de junho de 1997. Tem a responsabilidade pelo controle e monitoramento do processo doação de órgãos e tecidos e transplantes realizados no Brasil, com o objetivo de desenvolver o processo de captação e distribuição de tecidos, órgãos para fins terapêuticos. Dentre seus deveres, incluem ações de gestão política, promoção da doação, logística, credenciamento das equipes e hospitais para a realização de transplantes, definição do financiamento e elaboração de portarias que regulamentam todo o processo, desde a captação de órgãos até o acompanhamento dos pacientes transplantados (ABTO, 2008).

Na conformação do sistema, é muito importante a articulação estadual com suas regionais e com os demais integrantes do Sistema Nacional de Transplantes para a distribuição de órgãos e tecidos entre os estados, em conformidade com a lista nacional de receptores e legislação vigente, garantindo o melhor aproveitamento e a equidade na sua destinação, também otimizando as condições técnicas e operacionais de transporte e distribuição, são de responsabilidade da Central Nacional de Transplantes (ABTO, 2008).

São instâncias que integram o SNT: a Coordenação-Geral do Sistema Nacional de Transplantes (CGSNT); as Centrais de Notificação, Captação e Doação de Órgãos e Tecidos (CNCDOs); a Central Nacional de Transplantes; as Organizações de Procura de Órgãos (OPOs); as Comissões Intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTTs). São instâncias de natureza consultiva de assessoramento da CGSNT: as Câmaras Técnicas Nacionais (CTN) e o Grupo de Assessoramento Estratégico (GAE).

A coordenação nacional do SNT é exercida pelo Ministério da Saúde, por intermédio da Coordenação Geral do Sistema Nacional de Transplante (CGSNT), estabelecida no âmbito do Departamento de Atenção Especializada e Temática, da Secretaria de Atenção à Saúde (BRASIL, 2006).

Cabe à CGSNT, coordenar as atividades de que trata o Decreto, expedir normas e regulamentos técnicos para disciplinar os procedimentos estabelecidos no Decreto, e para assegurar o funcionamento ordenado e harmônico do SNT e o controle, inclusive social, das atividades que desenvolva, gerenciar a lista única nacional de receptores, com todas as indicações necessárias à busca, em todo o território nacional, de tecidos, órgãos e partes compatíveis com as suas condições orgânicas, autorizar estabelecimentos de saúde e equipes especializadas a promover retiradas, transplantes ou enxertos de tecidos, órgãos e partes, avaliar o desempenho do SNT, mediante análise de relatórios recebidos dos órgãos estaduais e municipais que o integram, articular-se com todos os integrantes do SNT para a identificação e correção de falhas verificadas no seu funcionamento, difundir informações e iniciativas bem-sucedidas no âmbito do SNT e promover intercâmbio com o exterior, sobre atividades de transplantes, credenciar centrais de notificação, captação e distribuição de órgãos, indicar, dentre os órgãos mencionados no inciso anterior, aquele de vinculação dos estabelecimentos de saúde e das equipes especializadas (BRASIL, 2009).

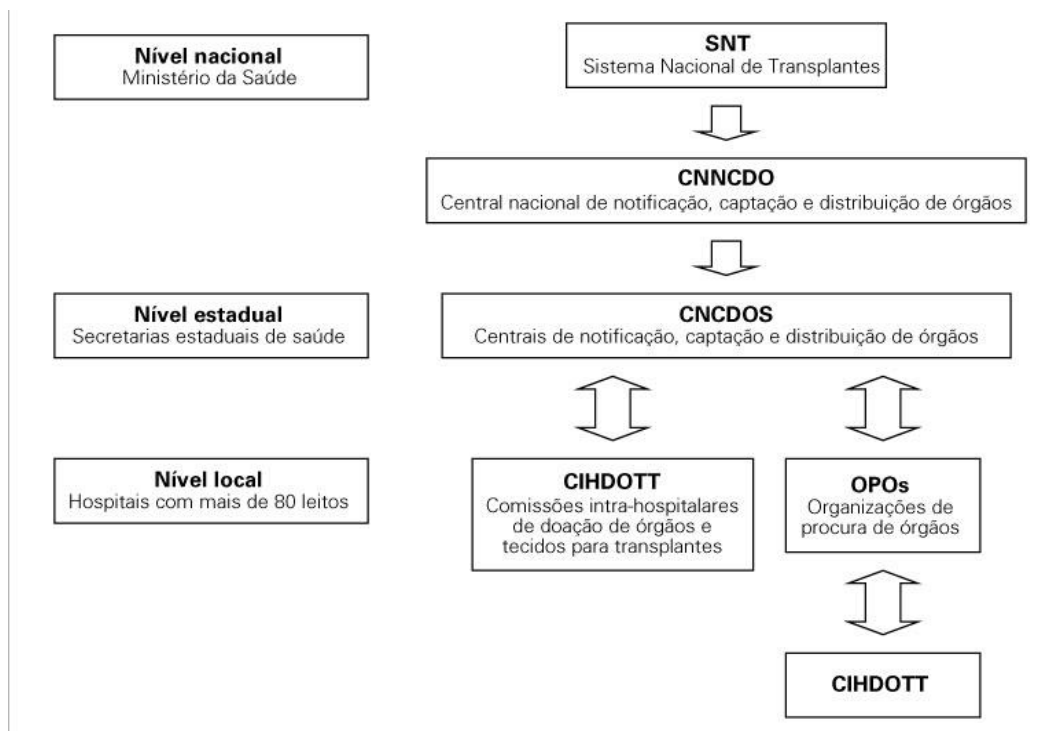


Figura 9: Organização do Sistema Nacional de Transplantes.

Fonte: MEDINA PESTANA, 2011.

A Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS) foi instituída no SUS, a partir da Portaria 2.690 de 05/11/09, tendo sido implantada de forma gradativa e articulada nas três esferas de gestão do SUS, à luz dos princípios de universalidade, equidade e integralidade (BRASIL, 2010).

A gestão de tecnologias em saúde e o conjunto de atividades gestoras relacionadas com os processos de avaliação, incorporação, difusão, gerenciamento de utilização e retirada de tecnologias do sistema de saúde. O intuito é otimizar os benefícios a serem obtidos com os recursos disponíveis e permitir acesso a tecnologias efetivas, seguras e econômicas (BRASIL, 2010).

Suas principais diretrizes englobam: a utilização de evidências científicas para subsidiar a gestão; aprimoramento do processo de incorporação de tecnologias; racionalização da utilização de tecnologias; apoio ao fortalecimento do ensino e pesquisa em gestão de tecnologias em saúde; sistematização e disseminação de informações; fortalecimento das estruturas governamentais e articulação político-institucional e Inter setorial. Neste ideológico, não é suficiente saber que o uso de uma tecnologia traz benefício, é necessário também planejar e assegurar que os recursos financeiros destinados à saúde pública sejam utilizados sem prejuízo da equidade e dos princípios de universalidade e integralidade do SUS (BRASIL, 2009).

Neste sentido, esta consonante com a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (BRASIL 2010) o estudo das finanças necessárias para execução das diversas ações e o impacto de seus resultados através de análises de custos. (BRASIL, 2009).

Na perspectiva econômica, o atraso no diagnóstico das fases iniciais da DRC inviabiliza um tratamento conservador que poderia evitar ou retardar a entrada em terapia de substituição e evitar gastos públicos vultosos em serviços de alta complexidade (K/DOQI, 2002). Esta realidade traz à tona a necessidade de políticas integradas e comprometidas com a visão ampliada em saúde.

Como já discorrido anteriormente, em termos de custo efetividade, o transplante renal é o tratamento de escolha para pacientes com DRC estágio 5. Uma evidência a mais é o estudo de Sesso et al., que mostrou um custo por ano de sobrevivência de US\$ 12.134,00 para diálise peritoneal, de US\$ 10.065,00 para a hemodiálise hospitalar, de US\$ 6.978,00 para o transplante renal (doador falecido) e de US\$ 3.022,00 (doador vivo) (SESSO et al, 2000).

Avaliação de centro transplantador de Curitiba, comparou as diversas modalidades de TRS com os custos totais aos 15, 18 e 24 meses. Nos pacientes tratados pelo SUS, o transplante aparece como alternativa mais custosa durante o primeiro e parte do segundo ano. Porém, ao final do segundo ano, o transplante consolida-se como alternativa menos custosa para o tratamento da DRC. Nos pacientes em TRS pagos pelo convênio referência, o transplante com doador vivo apresenta custo menor desde o primeiro ano. Ainda, ao final de 24 meses, não atinge sequer o custo da diálise paga durante todo o primeiro ano.

	HD		DP SUS		DP SS		Tx SUS com Fk		Tx SS com Fk
	SUS	SS	DPC	DPA	DPC	DPA	DV	DC	DV
1º ano	R\$ 36.267,54	R\$ 70.267,42	R\$ 28.423,39	R\$ 35.038,39	R\$ 60.123,33	R\$ 70.743,57	R\$ 46.550,18	R\$ 48.388,17	R\$ 25.536,03
2º ano	R\$ 35.449,97	R\$ 69.370,42	R\$ 27.873,64	R\$ 34.488,64	R\$ 59.329,53	R\$ 69.949,77	R\$ 18.635,22	R\$ 18.635,22	R\$ 20.100,60
Mensal	R\$ 2.954,16	R\$ 5.780,87	R\$ 2.322,80	R\$ 2.874,05	R\$ 4.944,13	R\$ 5.829,15	R\$ 1.552,94	R\$ 1.552,94	R\$ 1.675,05
15 meses	R\$ 45.130,03	R\$ 87.610,03	R\$ 35.391,80	R\$ 43.660,55	R\$ 74.955,71	R\$ 88.231,01	R\$ 51.208,99	R\$ 53.046,98	R\$ 30.561,18
18 meses	R\$ 53.992,53	R\$ 104.952,63	R\$ 42.360,21	R\$ 52.282,71	R\$ 89.788,10	R\$ 105.718,46	R\$ 55.867,79	R\$ 57.705,78	R\$ 35.586,33
24 meses	R\$ 71.717,51	R\$ 139.637,84	R\$ 56.297,03	R\$ 69.527,03	R\$ 119.452,86	R\$ 140.693,34	R\$ 65.185,40	R\$ 67.023,39	R\$ 45.636,63

HD: hemodiálise; DP: diálise peritoneal; DPC: diálise peritoneal ambulatorial contínua; DPA: diálise peritoneal automática; DV: doador vivo; DC: doador cadavérico; SUS: Sistema Único de Saúde; SS: Saúde Suplementar; Tx: transplante; Fk: tacrolimo.

Figura 10: Comparação de gastos totais entre modalidades de TRS em 24 meses.

Fonte: SBN, 2017

O estudo aqui proposto, inserido na subárea de Política, Planejamento e Gestão da Saúde Coletiva (BIRMAN, 1996), se identifica com os interesses da

Política Nacional de Gestão de Tecnologias, que visa a monitorização de custo efetividade de tecnologias incorporadas, neste caso: métodos propedêuticos de imagem cardiovascular (ecocardiografia de estresse farmacológico e angiografia coronariana).

4.2 O SERVIÇO DE TRANSPLANTE RENAL DA SCMJF: ESTRUTURA, RECURSOS E ATUALIDADES.

O Serviço de Transplante Renal da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora foi fundado em 1983 e, desde então, vem buscando evoluir no sentido de aprimorar a prática assistencial, qualidade de trabalho prestado e volume de procedimentos realizados.

A partir do ano de 2012, próximo ao aniversário de 30 anos de existência do serviço, houve uma reestruturação do trabalho desenvolvido. Investiu-se na evolução de equipe interdisciplinar, novos profissionais, fóruns de discussão, ações indiretas em captação, atualização e instituição de protocolos clínicos, criação da unidade de prática integrada (UPI) em transplante renal, redução expressiva no uso de vagas de terapia intensiva, treinamento e inserção de equipe ambulatorial e hospitalar com conhecimento específico e, aqui em destaque, uma nova estruturação do ambulatório de avaliação pré transplante, com implementação de sistema informatizado e estímulo a desenvolvimento científico, onde está inserido o ambulatório de avaliação de risco cardiovascular pré transplante renal.

Atualmente, a Santa Casa de Juiz de Fora é centro de referência em transplantes renais na Zona da Mata, Campos das Vertentes de Minas Gerais e toda mesorregião do Sul Fluminense, que abrange uma população 3.190.022 pessoas, tendo uma média 75 transplantes por ano nos últimos quatro anos, com predomínio de procedimentos com doador falecido.

O ambulatório pré transplante funciona com estrutura de atendimento interdisciplinar e sequencial conforme as etapas cumpridas em cronologia protocolada, sendo a avaliação cardiovascular, quando necessária, a última antes da conclusão para cadastro em fila de receptores de rim. Dados do serviço mostram de 2012 a 2017, foi atendida uma média de 200 pacientes por ano.

O número atual de inscritos na fila para transplante renal vem crescendo consideravelmente após as mudanças gerais na etapa pré transplante, estando hoje

com cerca de 360 pacientes ativos, tendo responsabilidade de realizar protocolo de avaliação pré transplante em suas diversas instâncias de abordagem como nefrologia, psicologia, serviço social, enfermagem e cardiologia.

Em termos de sustentabilidade econômica, tomando por base o ano de 2016, em que se teve uma receita de R\$2.403.838,16, uma despesa de R\$1.582.588,18, gerando resultado de R\$821.249,98. Isso corrobora um resultado superavitário em procedimentos de alta complexidade. No entanto, numa visão de horizonte mais alongado, dados de reinternação de pacientes pós transplante, demonstram considerável déficit financeiro, onde se tem uma receita de R\$431.969,78, com uma despesa de R\$ 997.572,42, levando a um déficit de R\$565.602,64. A interpretação associada desses cenários traz, ainda sim, um superávit do transplante renal, no ano citado, já que somando pós transplante imediato e reinternações, temos receita de R\$2.835.807,94, para uma despesa de R\$2.580.160,60 e um saldo de R\$255.647,34. Neste sentido, a equipe vem desenvolvendo mecanismo de monitorização dos pós transplante para se evitar reinternações, como uso de telemedicina.

Assim a Santa Casa de Juiz de Fora está hoje entre os principais centros de transplante de rim do estado de Minas Gerais, tendo em seu ambulatório de avaliação pré transplante, a base para estratificação e posterior inscrição dos possíveis receptores em fila.

4.3 AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR PRÉ TRANSPLANTE RENAL:

Neste tópico, chegamos ao nosso eixo central, que consiste em discutir principais métodos de classificação de risco para ocorrência de eventos cardiovasculares no peri operatório do transplante renal. Destacamos aqui, um cenário de divergências literárias e heterogeneidade de condutas preconizadas nos diferentes algoritmos que recrudesçam nos últimos cinco anos.

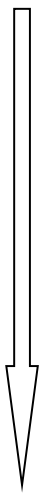
Discorreremos sobre as principais referências e apresentaremos, cronologicamente, os fluxogramas propostos na literatura, pelas principais sociedades ligadas ao assunto. Posteriormente, abordaremos a conduta e adequações de nosso serviço, perante a evolução das recomendações nos últimos anos.

4.3.1 Aspectos Gerais:

Considerando a história natural da DRC e seus principais fatores de risco envolvidos, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes e dislipidemia, a DAC passa a ser componente indissociável deste cenário e constitui principal causa de mortalidade nessa população. (GUALANDRO, 2011). Além disso, a complicação cardiovascular continua sendo a principal causa de óbito nos pós transplante renal. (HART, 2015)

A avaliação cardiológica pré transplante constitui fase importante e consensual no processo de cadastro de receptores em fila de transplante, já que os eventos cardiovasculares agudos são responsáveis por cerca de 50% das causas de óbito nos primeiros 30 dias de pós-operatório. (GUALANDRO, 2011)

Assim, pelo número de fatores de risco associados, há de se considerar as dificuldades na avaliação cardiovascular pré transplante renal, com limitações do exame clínico e complementar não invasivo, o que inevitavelmente traz a necessidade da utilização de métodos diagnósticos invasivos de alto custo, como a angiografia coronariana, para realização da estratificação de risco cardiovascular (MARINHO, 2006).

	Avaliação Clínica Geral	- Critérios de Encaminhamento a Cardiologia - Exames Básicos (laboratório, eletrocardiograma e radiografia de tórax)
	Cardiologia	- Avaliação Clínica Cardiológica (história + exame físico) - Interpretação dos exames básicos
	Risco	- Escores prognósticos - Fatores de Risco - Classe Funcional
	Exames	- Testes funcionais provocativos - Avaliação de anatomia coronariana
	Medidas Cardioprotetoras	- Orientação de hábitos de vida - Medicações - Terapia intervencionista

Quadro 6: Etapas Avaliação Cardiológica Pré Transplante Renal.

Fonte: FLEISHMAN et al, 2012.

4.3.2 Fatores de Risco Cardiovasculares na Doença Renal Crônica:

Está bem definido que pacientes com DRC são predispostos a DCV que podem se manifestar clinicamente de várias formas, incluindo DAC, arritmias atriais e ventriculares, insuficiência cardíaca, sendo considerados de alto risco cardiovascular, especialmente para síndrome coronariana aguda, que é a principal causa de óbito nos candidatos a transplante renal. Os fatores de risco para DCV nestes pacientes são múltiplos e aditivos (FOLEY et al, 1998; WOLFE et al 1999; ZOCCALI, 2006; VAN DER ZEE, 2009).

São considerados fatores de risco cardiovascular associados a mortalidade cardíaca: hipertensão arterial, dislipidemias, presença de hipertrofia ventricular esquerda, obesidade, diabetes mellitus e alguns hábitos relacionados ao estilo de vida, como dieta rica em calorias, gorduras saturadas, colesterol aumentado, sal, consumo de bebidas alcóolicas, tabagismo e sedentarismo). Além destes fatores temos os fatores de risco cardiovascular não tradicionais, tais como: inflamação, estresse oxidativo, infecção persistente, proteinúria e hiperfosfatemia (CESARINO, 2013).

Cabe ressaltar que os principais preditores clínicos de DAC no portador de DRC são a presença de diabetes mellitus e a evidência clínica de doença cardiovascular atual ou pregressa. Destaca-se também o fator idade acima de 50 anos, que mostrou tratar-se de um dos principais preditores individuais de DAC significativa e eventos no pós-operatório (GOWDAK, LIMA, 2008). De acordo com as orientações da SBC, consideram-se como três principais critérios clínicos de risco cardiovascular - idade (maior do que 50 anos), presença de diabetes e DAC sintomática ou documentada (GUALANDRO, 2011).

Somam-se ainda demais fatores de risco tradicionais para DAC, com maior prevalência na população de nefropatas em programação de diálises. De outro modo, pacientes com DRC, sem evidência de DCV ou diabetes mellitus (especialmente de longa data) ou idade acima de 50 anos representam menos de 20% do contexto geral, sendo que a incidência de eventos neste subgrupo é menor que 20% em oito anos (GOWDAK, LIMA, 2008). Sendo assim, estes pacientes são considerados um subgrupo de baixo risco dentro da população referida, porém ainda assim, de alto risco de eventos com relação à população geral.

Pacientes portadores de DRC avançada comumente apresentam alterações cardíacas estruturais e funcionais ('cardiopatia urêmica') que progridem com o tempo de terapia dialítica e predizem pior prognóstico (FOLEY et al, 1998).

A elevada prevalência e a concomitância de fatores de risco tradicionais e não tradicionais, além de antecipar a DAC, está relacionada à maior prevalência de alterações estruturais como HVE, aumento atrial esquerdo, valvopatias, além de arritmia, morte súbita e insuficiência cardíaca (MCCOLLOUGH et al, 2004). Esta particularidade de alterações entre os portadores de DRC, cujo diagnóstico de alterações cardíacas e insuficiência cardíaca identifica um grupo muito heterogêneo (CHAWLA et al, 2014).

Assim, como tentativa de melhorar a sobrevida cardiovascular nos candidatos a transplante renal, a investigação cardiovascular minuciosa é uma importante etapa na avaliação pré transplante e deve incluir, além do diagnóstico da DCV vigente, a identificação e modificação dos principais fatores determinantes de risco cardiovascular (BERBER, 2013).

Fatores	Prevalência
Idade > 50 anos	> 50%
Hipertensão	> 90%
Diabetes Mellitus	> 40%
Obesidade	20%
Tabagismo	25%
Dislipidemia	> 30%
Anemia	> 90%
HVE	> 50%
ECG anormal	> 50%
Duração diálise	> 1 ano > 70%

Quadro 7: Prevalência de fatores de risco cardiovasculares na DRC.

Fonte: RIGATTO et al, 2003.

4.3.3 Escores de Estratificação de Risco Cardiovascular Pré Transplante Renal: uma discussão atual e não consensual

A avaliação de risco cardiovascular pré-operatória tem alto custo para os serviços e instituições de transplantes, mas é fundamental para aprimorar a seleção dos pacientes candidatos ao transplante renal e aperfeiçoar os resultados. Estabelece o risco/benefício do transplante, a indicação de ações cardioprotetoras, além do melhor controle dos fatores de risco, devendo ser custo efetiva (KASISKE et al, 2001).

Entretanto, poucos estudos avaliaram a eficácia das estratégias da estratificação de risco cardiovascular entre os pacientes candidatos a transplante renal, sendo ainda tema controverso. Fato é que a avaliação cardiovascular pré transplante renal vem englobada nas diretrizes de avaliação peri operatória de cirurgias não cardíacas, não levando em consideração o caráter especial do doente renal crônico com seu risco adicional e desafio diagnóstico de isquemia miocárdica em relação a população geral (LENTINE et al, 2012). Os últimos cinco anos foram mais acirrados em publicações e propostas de fluxogramas, porém, ainda há carência de estudos mais sólidos e evidências mais robustas.

Em conformidade com orientações gerais, a avaliação inicial é constituída por procedimentos de baixo custo: anamnese, exame físico, radiografia de tórax e o eletrocardiograma de repouso de 12 derivações. Avaliação adicional, utilizando-se métodos de médio e até alto custo, dependerá do perfil de risco do paciente, especialmente para doença isquêmica. Nesse momento, vem à tona uma série de discussões na indicação de exames de média e alta complexidade, que oneram consideravelmente o sistema, além do custo efetividade ainda não estabelecida.

Nos pacientes sintomáticos, as recomendações de investigação suplementar assemelham-se as da população geral não trazendo maiores dilemas em termos de decisão clínica (FLEISHER et al, 2014). No entanto, representa um desafio nos pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, os quais melhor método diagnóstico de rastreio ainda não é consenso (GUPTA, 2004), uma vez que são indivíduos com risco distinto e métodos diagnósticos não invasivos para identificação precoce de DAC enfrentam dificuldades quanto ao desempenho diagnóstico. Além disso, a ausência ou presença do sintoma de dor torácica pode não ser bom indicador de coronariopatia (ROIG et al, 1981).

As detecções da presença, da extensão da DAC e seu tratamento nos candidatos a transplante renal, são relevantes para redução de desfechos adversos. Kasiske e seus colaboradores foram os responsáveis por um dos maiores estudos retrospectivos que avaliou os resultados de estratificação clínica em 514 candidatos que se submeteram a transplante renal com doador falecido (KASISKE et al, 2005). Os pacientes foram inicialmente estratificados em grupos de baixo e alto risco baseados na presença de características clínicas: diabetes melitus, história e/ou sintomas de doença cardíaca, e/ou múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular (idade? 45 anos, tabagismo, dislipidemia, hipertensão e história de doença vascular cerebral ou periférica). Cerca de 44% (224 pacientes) foram considerados de baixo risco cardiovascular e não foram submetidos a exames. O grupo restante (56%) foi submetido a um teste de esforço não invasivo. Os pacientes com teste de esforço positivo foram submetidos à angiografia coronariana e, se indicado, tratamento percutâneo com angioplastia ou tratamento cirúrgico. Entre os pacientes de baixo risco, a incidência de eventos cardiovasculares após a inscrição da lista de transplante foi extremamente baixa (0,5% no primeiro ano, 3,5% no terceiro ano e 5,3% no quinto ano de seguimento). O período de acompanhamento foi antes e após o transplante. Entre os pacientes de alto risco, a seleção conduziu os pacientes para angioplastia ou cirurgia de revascularização profilática em 6,2 e 3% respectivamente (antes e após o transplante). Outra observação do estudo foi que, após inscrição na lista de transplante, 25 pacientes de baixo risco foram, posteriormente, submetidos a exames não invasivos e 36 pacientes de alto risco foram submetidos a novo teste, o que resultou em angioplastia e cirurgia em 9,8 e 1,6% respectivamente. Deste modo, esta estratégia evitaria exames desnecessários em mais de 40% dos pacientes (grupo de baixo risco). No entanto, deve-se atentar que DAC não estava inexistente neste grupo, uma vez que quase 10% dos pacientes necessitaram de intervenção em um momento posterior (KASISKE et al, 2005).

Citamos também, os dados retrospectivos de 429 receptores de transplante renal como alto risco cardiovascular (n 61) e baixo risco cardiovascular (n 368), em que grupo de alto risco incluiu pacientes com história de angina de peito, IAM ou DAC significativo encontrado no cateterismo cardíaco. Os resultados de interesse foram eventos cardíacos pós-transplante (IAM, angina, novas arritmias, insuficiência cardíaca e / ou morte cardíaca súbita) e sobrevida global. A distribuição de eventos

entre os grupos de alto risco e baixo risco foi de 31,3% versus 6,5%, respectivamente (p 0,001). A sobrevida em cinco anos no grupo de alto risco foi de 82,8%, em comparação com 93,1% no grupo de baixo risco (p 0,004). Entre os subgrupos submetidos à revascularização coronariana antes do transplante (25% da ICP, 75% da CRM), 43% sofreram posteriormente um evento cardíaco. Os autores concluem que nos pacientes de alto risco, a sobrevida geral de 5 anos após o transplante renal, foi superior à expectativa de sobrevivência em 5 anos com diálise contínua. (LENTINE, 2012)

De fato, existe uma incongruência quanto às orientações nesta população específica. Os protocolos são variáveis em termos de condutas, sendo uns mais e outros menos invasivos e, por conseguinte, mais ou menos onerosos. A realidade literária é pobre e as evidências disponíveis são baseadas em estudos observacionais.

Assim sendo visto esta lacuna de conhecimento científico, o cardiologista, muitas vezes, enfrenta o dilema sobre qual teste escolher, visto que as indicações são abertas e os recursos são escassos. O senso comum é que a escolha ideal deva ser baseada nas evidências existentes, na experiência e estrutura local e nas características do paciente. Além disso, deve ser pesado se os benefícios do rastreio superam os danos e se os resultados levariam a mudanças nas estratégias, visando a melhorar os resultados de custo efetividade, além de qualidade de vida (GUALANDRO, 2011).

Desde o ano 2000, as principais sociedades vêm publicando protocolos e fluxogramas de avaliação cardiovascular pré transplante renal, com nítido aumento das discussões sobre o tema nos na última década. Essas publicações trouxeram à tona a importância da avaliação cardiovascular pré transplante renal como protocolo custo efetivo de recomendação internacional.

Diretriz	Recomendações
AHA/ACCF	Considerara teste de esforço não-invasivo no transplante renal em pacientes com: - Condições cardíacas ativas baseadas na presença de múltiplos. - Fatores de risco para DAC, independentemente do estado funcional. Os fatores de risco relevantes entre os candidatos a transplante incluem: diabetes, DAC anterior, mais de 1 ano em diálise, HVE, idade maior que 60 anos, tabagismo, hipertensão e dislipidemia. O comitê considera 3 ou mais fatores de risco que devem ser utilizados para

AST Guidelines 2001	Os doentes com alto risco, definidos como doença renal por diabetes, antecedentes de doença cardíaca isquêmica, ou dois fatores de risco, devem ter um teste de estresse cardíaco. Os pacientes com teste de estresse cardíaco positivo devem ser submetidos a angiografia coronariana, para possível revascularização antes do transplante. Os pacientes com lesões coronarianas críticas devem ser submetidos a revascularização.
European Best Practice Guidelines 2000	Em pacientes com história de isquemia miocárdica ou com alto risco de isquemia, recomenda-se a cintilografia com tálio. A angiografia coronária é recomendada se a varredura de tálio for positiva para isquemia cardíaca. Recomenda-se a revascularização se as lesões forem adequadas.
Legenda: AHA, American Heart Association; ACCF, American College of Cardiology Foundation; DAC, doença arterial coronariana; DCV, doença cardiovascular; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; NKF, National Kidney Foundation; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; CRM, cirurgia revascularização miocárdica; AST, American Society of Transplantation; SBC, Sociedade Brasileira de Cardiologia.	

Quadro 8: Cronologia das Recomendações para Avaliação de Risco Cardiovascular Pré Transplante Renal

Fonte: LENTINE, 2012.

Em 2000, as primeiras recomendações específicas foram publicadas pelo European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA) “EuropeanBestPracticeGuidelines”. Nesta diretriz preconiza-se uso de cintilografia com Tálio em pacientes com estratificação clínica de alto risco, angiografia coronariana naqueles com alteração do teste inicial citado e revascularização miocárdica dos pacientes com DAC obstrutiva grave (EBPG, 2000).

Logo adiante, em 2001, foi publicado o American Society of Transplantation (AST) guidelines. Nesta publicação recomenda-se, de uma maneira mais geral, teste provocativo isquêmico não invasivo para todos os pacientes de alto risco, definidos como portadores de diabetes e; ou histórico de doença cardíaca isquêmica. Angiografia coronariana estaria indicada nos pacientes com teste isquêmico alterado, com proposta de revascularizar lesões graves (KASISKE et al, 2001).

Já no ano de 2005, a National Kidney Foundation publicou no Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI) o “Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients” (K/DOQI, 2005) que sugere intensificação da investigação de DAC nos pacientes com DRC na seleção para transplante renal. Além disso, esse "guideline" traz de forma mais específica,

diretrizes de seguimento cardiovascular durante pós-operatório. A recomendação é de teste provocativo isquêmico com imagem para todos os pacientes avaliados. No seguimento pós transplante, recomendam teste de estresse a cada 12 meses, em caso de ser diabético ou ter antecedente de DAC. Em pacientes revascularizados cirurgicamente o teste deve ser feito três anos após a revascularização e em seguida, a cada 12 meses. Em pacientes não diabéticos, o teste é recomendado a cada 24 meses se houver dois fatores de risco cardiovascular, fração de ejeção de VE abaixo de 40%, doença vascular periférica ou DAC conhecida. Indaga-se aqui um gasto exorbitante com exames de média complexidade em pacientes com possível estratificação clínica de baixo risco cardiovascular, que poderiam ter na avaliação básica uma conclusão segura (K/DOQI, 2005).

A Conferencia de Lisboa, no ano de 2007, foi um importante evento internacional com a colaboração da NKF e Transplantation Society. Em contraposto as recomendações de 2005, discute a falta de evidencias para estratificação complementar (teste isquêmico ou angiografia) de pacientes assintomáticos, assumindo então critérios para estratificação clínica prioritária a indicação dos exames complementares. Destaca-se modelo de avaliação clínica baseada em presença de fatores de risco como diabetes ou doença isquêmica previa de forma independente, ou múltiplos fatores de risco como idade maior do que 60 anos, hipertrofia ventricular esquerda, tempo de diálise maior do que 1 ano, dislipidemia, tabagismo e hipertensão. Percebe-se uma evolução no protocolo, justamente ligada ao questionamento inicial de estratégia complementar indiscriminada com benefícios não comprovados e impacto econômico elevado (ABBUD-FILHO et al, 2007).

No mesmo ano, em 2007, vem do lado americano uma proposta inovadora e ousada, com estratégia de redução considerável de custos, valorizando a avaliação clínica baseada em capacidade funcional, prioritária aos fatores de risco e exames complementares. Assim, a publicação do 2007 ACC/AHA Perioperative Guidelines for Noncardiac Surgery representa um marco nessa discussão. Nota-se não ser um guideline específico para transplantes e sim um texto sobre cirurgias não cardíacas em geral, em que a avaliação pré transplante vem como um tópico inserido. Conforme o texto, sendo considerado o transplante renal procedimento de porte moderado, seria possível, com avaliação básica, estratificar para a fila todos os pacientes que tiverem capacidade funcional maior ou igual a 4 METs (equivalentes metabólicos), independentes de outros critérios, que corresponde por exemplo a

subir um lance de escadas sem dispneia. Nos pacientes com capacidade indeterminada ou abaixo de 4 METS, seria então considerada a presença de fatores de risco (doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca, diabetes, doença cerebrovascular, doença renal) e indicado teste provocativo não invasivo, com recomendação forte na presença de 3 fatores (FLEISHER et al, 2007).

Assim, as diretrizes do AHA/ACC (American Heart Association / American College of Cardiology) 2007 sobre avaliação cardiovascular peri operatória para cirurgia não cardíaca, não recomendam rotineiramente a triagem complementar de pacientes assintomáticos para cirurgias de risco intermediário, se seu estado funcional permite realizar quatro ou mais METs (FLEISHER et al, 2007). Ressalta-se aqui a não individualização do procedimento transplante renal e do contexto específico deste paciente em relação a avaliação clínica funcional, já que as terapias dialíticas e seu entorno são limitantes físicos na prática clínica. Trata-se de estratificar o risco da complicação de maior mortalidade no pós-operatório, sendo válido ressaltar que a ocorrência de infarto agudo do miocárdio pode trazer ônus clínicos e econômicos impactantes.

Concomitante a isso, ainda em 2007, no Brasil, país com destaque na discussão do tema, Gowdak propõe um algoritmo que enfatiza os três critérios clínicos: idade maior do que 50 anos, diabetes e doença coronariana documentada. A ausência destes três critérios permite classificação do paciente em baixo risco, dispensando exames complementares cardiológicos além do eletrocardiograma e radiografia de tórax, considerados de baixo custo. A presença de um dos critérios citados classifica o paciente em risco moderado, indicando-se teste provocativo isquêmico não invasivo, sendo a ecocardiografia de estresse farmacológico nosso método de escolha. Por fim, o grupo de maior interesse neste trabalho, constituído pelos pacientes que somam dois ou mais fatores de risco, ou aqueles que apresentam teste isquêmico positivo sendo estratificados em alto risco para eventos cardiovasculares, com indicação de realização de angiografia coronariana, sendo este um método invasivo, de alto custo e com impacto importante na gestão das verbas destinadas a avaliação pré transplante. (GOWDAK et al, 2007)

Isso culminou nas recomendações da II Diretriz Peri operatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia publicada em 2011 (GUALANDRO et al, 2011), qual foi adotada no início de nosso ambulatório em 2012. A diretriz brasileira baseia-se em três parâmetros clínicos: idade maior ou igual a 50 anos, presença de diabetes

mellitus e evidência prévia de doença cardiovascular (história clínica e/ou achados de exames). Por meio da apuração destas variáveis, é recomendado: pacientes sem quaisquer destes fatores são considerados de baixo risco cardiovascular, não havendo necessidade de investigação complementar; pacientes que apresentam um dos fatores de risco são considerados de risco cardiovascular moderado, devendo ser submetidos à estratificação não invasiva; pacientes com dois fatores de risco, prosseguir estratificação com investigação invasiva através da Cineangiocoronariografia (GUALANDRO et al, 2011). Do ponto de vista econômico, questiona-se o custo em propedêutica de alta complexidade, com o elevado número de angiografias coronarianas a serem solicitadas.

Em 2012, foi atualizada publicação “2012 AHA Scientific Statement”, em que a sociedade americana recua na proposta radical de 2007 e considera teste provocativo isquêmico não invasivo em pacientes assintomáticos, porém com somatório de fatores de risco considerados preponderantes como idade maior do que 60 anos, hipertrofia ventricular esquerda, tempo de diálise maior do que 1 ano, dislipidemia, tabagismo e hipertensão. O número específico de fatores não está bem estabelecido, mas considera-se 3 como razoável. Essa postura aproxima a visão americana da europeia (FLEISHER et al, 2014).

Pouco adiante, European Renal Association- European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA “European Best Practice Guidelines) de 2012, preconiza a estratificação de risco diferenciada para pacientes candidatos a transplante renal através da avaliação de parâmetros clínicos associados à doença aterosclerótica. Estratifica o risco peri operatório independente do status funcional e de acordo com a presença de fatores de risco relevantes que incluem: diabetes, doença cardiovascular prévia, mais de um ano em diálise, hipertrofia ventricular esquerda, idade maior que 60 anos, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, presumindo que a prevalência de DAC significativa (estenose maior ou igual a 70%) eleva-se consonante com o número de fatores de risco existentes. O número de fatores de risco a ser considerado para continuação da triagem ainda não foi definido, mas a diretriz considera três ou mais condição de alto risco. Importante destacar que o nível de recomendação é fraco, corroborando a escassez de evidências para estas definições. Essas recomendações foram aprovadas pelo American Society of Transplant Surgeons, o American Society of Transplantation, e o National Kidney Foundation (LENTINE et al, 2012).

Essa realidade de ideias, traz uma visão mais sensata, porém, baseada em evidências fracas, do cenário do pré transplante renal, economizando em exames de alto custo como angiografia coronária, mas priorizando testes isquêmicos não invasivos, associados a imagem cardiológica.

Ate o ano de 2015, nossos pacientes foram estratificados de acordo com orientações da Sociedade Brasileira de Cardiologia, quando então, após avaliação das diversas atualizações descritas, adaptamos o protocolo as recomendações europeias acima descritas, preservando ainda algumas características do fluxo original, com um híbrido de avaliação clínica que valoriza parâmetros funcionais e fatores de risco, priorizando exames de baixo custo em pacientes de baixo risco, testes não invasivos em pacientes de moderado e alto risco assintomáticos, reservando a angiografia coronariana para os pacientes sintomáticos e revascularizados ha menos de cinco anos.

Abaixo, segue quadro com sumário cronológico das principais recomendações atuais, ilustrando os diversos fluxogramas das diferentes entidades que estudam e publicam nesta esfera:

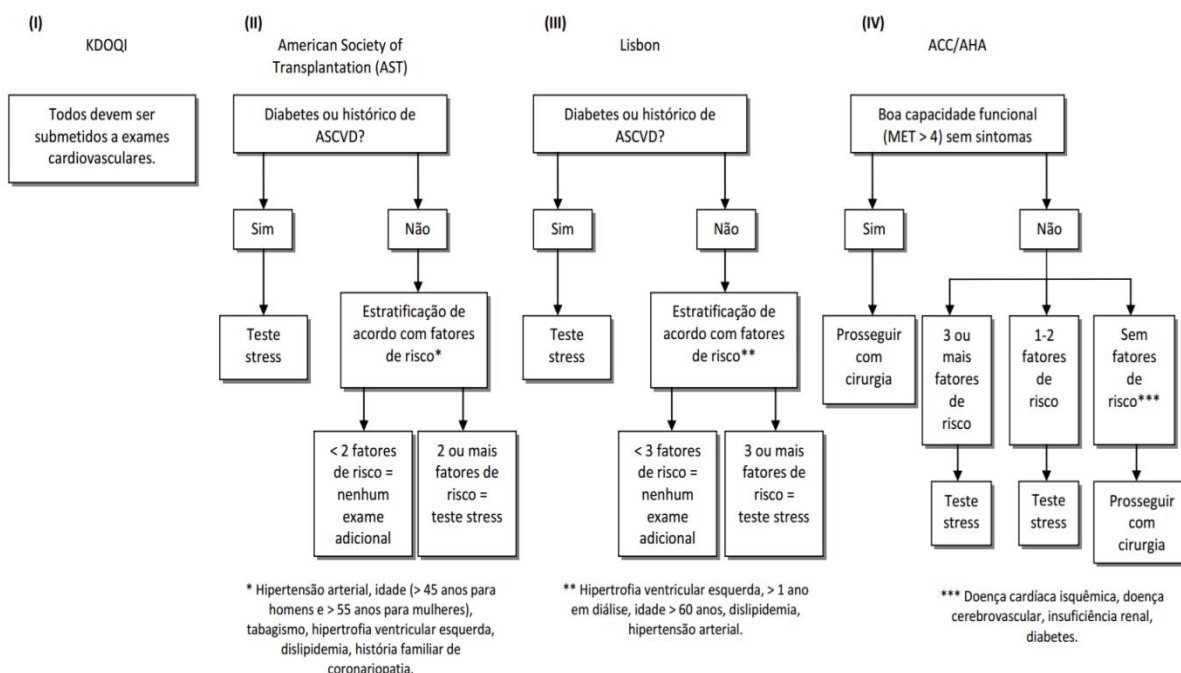


Figura 11: Esquema comparativo dos principais fluxogramas de estratificação de risco cardiovascular prétransplante renal.

Fonte: Adaptado de ZAYAN et al, 2017.

4.3.4 Avaliação ambulatorial pré transplante: construindo os Fluxogramas:

De uma maneira geral, a avaliação cardiovascular e a última etapa para inclusão dos pacientes em lista de espera. Os pacientes vêm encaminhados pela equipe multidisciplinar, já munidos de exames básicos (eletrocardiograma, laboratório e radiografia torácica), sendo avaliados e estratificados em consulta médica com cardiologista. A partir do protocolo utilizado, o especialista decide a necessidade ou não de exames complementares, medidas cardioprotetoras, seguimento, controle e orientações a equipe cirúrgica (LENTINE et al, 2012).

Discorreremos sobre as etapas e custos diretos da avaliação cardiovascular pré transplante, inserindo aspectos desde o encaminhamento ao cardiologista, passando pela consulta, valor dos exames básicos, exames complementares, principais medidas de proteção miocárdica. Esta revisão traz diversas considerações pertinentes ao trabalho em questão, já que abordamos características específicas dos métodos complementares que serão comparados: ecocardiograma de estresse e angiografia coronariana.

4.3.5. O encaminhamento ao cardiologista: individualizar ou generalizar

A consulta cardiológica fornece subsídio importante de estratificação de risco pré transplante e decisão da realização ou não de propedêutica complementar, além das medidas de cardioproteção. Entretanto, alguns protocolos orientam a avaliação cardiovascular inserida na avaliação clínica geral, normalmente realizada por nefrologistas. Estes realizam a estratificação cardiovascular básica e encaminham apenas os pacientes selecionados (GUALANDRO et al, 2011).

Pelas Diretrizes AHA-ACC 2012, devem ser encaminhados ao cardiologista, os candidatos a transplante renal com uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 50%, evidência de dilatação isquêmica do ventrículo esquerdo, hipotensão induzida pelo exercício, angina ou isquemia demonstrável na distribuição de múltiplas artérias coronárias (Classe I, Nível de Evidência B) (FLEISHER et al, 2012).

Em nossa experiência, realizávamos, no protocolo tradicional, avaliação por cardiologista em todos os pacientes. Porém, no decorrer da prática rotineira e coesão com equipe interdisciplinar, a nefrologia passou a realizar triagem

cardiovascular e não mais encaminhar os pacientes de baixo risco, sem que tenham outras suspeitas de cardiopatias. Isso agilizou a inscrição em fila, além de reduzir número de consultas cardiológicas. Com isso, reduz custo com honorários e otimiza tempo do cardiologista, que passa a se dedicar para os casos de maior minúcia, visto que infarto agudo do miocárdio consiste principal causa de morte no peri operatório.

Neste sentido, entendemos que a avaliação de risco cardiovascular é primordial a todos os pacientes visto impacto da doença coronariana no transplante renal, no entanto, a estratificação clínica é passível de ser feita inicialmente pelo clínico treinado, buscando definir os pacientes de baixo risco, sem sintomas ou sinais clínicos de cardiopatia subjacente, os quais não necessitariam de avaliação específica. Assim seriam encaminhados ao ambulatório de risco cardiovascular específico, os pacientes de moderado a alto risco (HART et al, 2015).

4.3.6 Avaliação Clínica Cardiovascular: sem perder a soberania

No pré transplante renal, a avaliação clínica cardiovascular consiste na entrevista com médico cardiologista, exame físico direcionado, avaliação dos exames básicos de laboratório, eletrocardiograma e radiografia de tórax (GUALANDRO, 2011).

Na entrevista, deve-se ter um preceito fundamental em extrair dados de doença cardiovascular ativa (síndrome coronariana aguda, angina estável, insuficiência cardíaca, distúrbios do ritmo, valvopatias), investigando sintomas correlatos e buscando classificar a capacidade funcional. Ressaltamos que a doença cardíaca descompensada tem altíssima mortalidade em peri operatório de cirurgias intra-abdominais (ZAYAN et al, 2017).

Dor torácica e dispneia são sintomas clássicos no alvo da investigação cardiovascular. Assim, considerações sobre a história de dor torácica e intolerância ao exercício a 4 equivalentes metabólicos (METs) são importantes, mas questionáveis quanto indicadores de DAC no grupo DRC dialítico (FLEISHER, 2007).

Tanto a dor torácica, quanto dispneia, são especialmente considerados pelos cardiologistas quando tomam decisões sobre o prosseguimento com testes invasivos na população em geral, porém pacientes em diálise são descondicionados

fisicamente, mascarando sintomas desencadeados por esforços (ZAYAN et al, 2017).

A precordialgia no momento da apresentação do infarto agudo do miocárdio (IAM) é muito menos comum em pacientes em diálise. Além disso a caracterização da angina estável e dificultada nos pacientes com doença renal crônica (LENTINE et al, 2012). Uma forma muito utilizada de classificar a dor torácica e proposta pela Sociedade Canadense de Cardiologia (SCC):

Classe I - Atividade física habitual, como caminhar, subir escadas, não provoca angina. Angina ocorre com esforços físicos prolongados e intensos.

Classe II - Discreta limitação para atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar ou subir escadas rapidamente, caminhar em aclives, caminhar ou subir escadas após refeições, ou no frio, ou ao vento, ou sob estresse emocional, ou apenas durante poucas horas após o despertar. A angina ocorre após caminhar dois quarteirões planos ou subir mais de um lance de escada em condições normais.

Classe III - Limitação com atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar um quarteirão plano ou subir um lance de escada.

Classe IV - Incapacidade de realizar qualquer atividade habitual sem desconforto-os sintomas anginosos podem estar presentes no repouso.

Já a dispneia consiste em sintoma mais comum e de difícil diferenciação quanto a etiologia cardiológica. A capacidade de caminhar quatro blocos e subir dois lances de escadas é um critério proposto para o condicionamento cardíaco pré-operatório (FLAISHER, 2014).

Uma classificação prática e com correlação em METs e a classificação da New York Heart Association (NYHA).

A classificação funcional de NYHA proporciona um meio simples de estratificar a extensão da insuficiência cardíaca. Categoriza os doentes em uma de quatro categorias (I a IV), baseada na limitação da atividade física (dispneia).

Classes NYHA:

- I Sem sintomas e nenhuma limitação em atividades rotineiras; mais de 6 METs na ergometria;
- II Leves sintomas e limitações em atividades rotineiras. Confortáveis no repouso (dispneia a esforços habituais). De 4 a 6 METs na ergometria;

- III Com limitação importante na atividade física; atividades menores que as rotineiras produzem sintomas. Confortáveis somente em repouso (dispneia a esforços menores que os habituais). 2-4 METs na ergometria; e
- IV Severas limitações. Sintomas presentes mesmo em repouso. Não tolera a ergometria.

Embora a dor torácica e / ou dispneia possam limitar a capacidade de realizar essas tarefas, há baixa sensibilidade e especificidade para predizerem DAC obstrutiva.

O espectro clínico de isquemia miocárdica, seja aguda ou crônica, pode diferir em pacientes com DRC em comparação com população geral. Entre os pacientes hospitalizados com infarto agudo no "Terceiro Registro Nacional de Infarto do Miocárdio", a dor torácica como apresentação foi relatada menos comumente entre os pacientes em diálise comparados com pacientes não-dialíticos dependentes (44,4% contra 68,3%) (LENTINE et al, 2012). Em trabalho com população de hospitalizados com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, os pacientes com doença renal apresentaram menor probabilidade de relatarem dor torácica e mais propensos a relatar falta de ar em comparação com pacientes sem doença renal, em cenário de síndrome coronariana aguda (ZAYAN et al, 2010).

Pondera-se aqui, o caráter peculiar da população renal crônica e a grande prevalência de diabetes, o que muda a epidemiologia e limita a coleta de dados clínicos, por tornar os sintomas muito atípicos, mesmo em pacientes assintomáticos, mas portadores de DAC obstrutiva grave (HART et al, 2015).

O exame físico também traz desafios e limitações ao avaliador pelas diversas condições da doença renal em específico (anemia, uremia, calcificação vascular e valvar), além da associação com doença aterosclerótica e seus achados clínicos. Pertinente dizer que o paciente vem estratificado de uma avaliação clínica global pelo nefrologista, de forma que em grande parte, o exame cardiovascular focado e minucioso se faz preponderante (PALEPU, PRASADI, 2015).

Apesar da falta de evidências, o exame físico do candidato a transplante é amplamente recomendado. Um agravante que vai além da visão cardiológica, é a doença arterial periférica. A DAOP impacta na mortalidade pós-transplante. Sua detecção pela palpação de pulsos periféricos é tarefa indispensável, porém árdua pelo grau de confusão pela natural presença de calcificações interarteriais com interferência na interpretação da palpação de pulsos (BRAR et al, 2013).

A hipertensão não controlada, a hipotensão ou a pressão de pulso na esfigmomanometria, a elevação da pressão venosa central, a fibrilação atrial aventada pela irregularidade do ritmo, o edema não relacionado à síndrome nefrótica e a obesidade abdominal, particularmente quando associada à síndrome metabólica podem todos aumentar a possibilidade de DAC subjacente (PALEPU, PRASADI, 2015).

Assim, apesar das limitações teórico praticas, a abordagem clássica primaria de baixo custo é indissociável da relação médica humanizada, baseada em história clínica e exame físico, continua prioritária e recomendada. De acordo com European Renal Association- European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA “European Best Practice Guidelines): “Recomenda-se história completa e exame físico para identificar condições cardíacas ativas antes do transplante de órgãos sólidos (Classe I, Nível de Evidência C) (EDTA, 2000).

4.3.7. Métodos diagnósticos: nosso gasto traz benefícios?

Apresentaremos aqui, métodos propedêuticos de imagem em cardiologia, utilizados na avaliação de risco cardiovascular pré transplante renal, citando e classificando as alternativas, seus custos na saúde pública, destacando aquelas que se encontram disponíveis no SUS, em nossa rotina e principalmente aquelas que são objetos comparativos desse estudo, como o ecocardiograma de estresse com dobutamina e a angiografia coronariana.

De uma forma didática vamos dividir, inicialmente, entre a propedêutica básica, recomendada já para a primeira consulta de todos os pacientes (eletrocardiograma e radiografia de tórax) e a propedêutica complementar, que pode incluir exames ultrassonográficos de repouso (ecocardiograma transtorácico, EcoDoppler de carótidas e vertebrais), testes provocativos isquêmicos ou funcionais (teste ergométrico, teste cardiopulmonar, ecocardiograma de estresse com dobutamina, cintilografia de perfusão miocárdica), exames para estudo de anatomia coronariana (angio tomografia das coronárias e angiografia coronariana) e, ainda mais brevemente por não ser de nosso manejo cotidiano, exames de última geração anátomo funcionais como Angiorressonância Cardíaca e Tomografia com emissão de pósitrons (PALEPU, PRASADI, 2015).

A seguir, listaremos esses métodos, discorrendo sobre formas de realização, indicação, características de sensibilidade e especificidade, valor preditivo negativo e positivo e custo efetividade no pré transplante, além de informações sobre o uso desses recursos na prática de nosso ambulatório.

4.3.7.1 Exames de Imagem da Retina:

4.3.7.1.1 Eletrocardiograma de Repouso (ECG):

O eletrocardiograma de repouso com 12 derivações é um exame acessível e de baixo custo, recomendado na avaliação de pacientes candidatos a transplante renal, não sendo motivo de discórdia entre as diversas recomendações, que definem sua necessidade rotineira (GUALANDRO et al, 2011).

Alterações do ECG são preditoras de morte cardíaca em candidatos a transplante renal, mesmo se a hipertrofia ventricular esquerda (importante fator de risco confundidor do traçado eletrocardiográfico) for excluída (LEWIS et al, 1999). As alterações inespecíficas do segmento ST-T, em conjunto com outros fatores de risco que necessariamente incluem diabetes, estão associadas a uma maior probabilidade de DAC subjacente. As características do ECG de repouso, tais como ondas Q patológicas, depressão do segmento ST ou elevação superior a 1 mm, inversão da onda T e bloqueio do ramo, todos apontam para DAC significativa. ECG de repouso mostra associações com resultados obtidos em de testes não invasivos mais sofisticados e também com estudo angiográfico para DAC. (RAJAGOPALAN et al, 2015).

Apesar da inexistência de dados concretos, é razoável considerar a obtenção de um ECG em repouso anualmente em candidatos a transplante, mas especialmente dentro de 30 dias da cirurgia. O ECG seriado permite a detecção de novas anormalidades evolutivas (FLEISHER et al, 2007).

Do ponto de vista de economia em saúde, seu valor na tabela do SUS é de R\$ 5,15 em nível ambulatorial. Em nosso serviço, todos os pacientes avaliados realizam eletrocardiograma já para a primeira consulta de estratificação de risco, sendo então este um custo fixo na nossa rotina.

4.3.7.1.1 Radiografia de Tórax:

A radiografia simples do tórax é um exame acessível e de baixo custo, indicado na rotina de avaliação pré transplante não só pela cardiologia. Há poucos enfoques específicos sobre seu valor no risco cardiovascular pré transplante renal.

Numa visão geral de avaliação de cirurgia não cardíaca, os estudos que avaliaram rotina de radiografia de tórax na avaliação pré-operatória mostraram que o resultado do exame pouco altera a condução da técnica anestésica e não é preditor de complicações peri operatórias (FLEISHER et al, 2007).

As alterações são relacionadas a doenças crônicas são mais frequentes em pacientes de sexo masculino, idade maior que 60 anos, risco cardíaco mais elevado e com mais comorbidades associadas. A indicação da realização de radiografia de tórax pré-operatória deve ser baseada na avaliação criteriosa inicial por meio de história clínica e exame físico dos pacientes. Assim, de uma maneira ampliada, não há indicação rotineira da radiografia de tórax em pacientes assintomáticos como parte da avaliação pré-operatória na população geral (GUALANDRO et al, 2011).

No entanto, no transplante renal, está inserida nas recomendações como um exame essencial da avaliação pré-operatória do ponto de vista clínico geral. Considerando o transplante uma cirurgia de médio porte e o paciente com comorbidades, ela entra em critérios de indicação, como coloca a Diretriz da SBC de 2011: grau de recomendação I, nível de evidência C em pacientes com história ou propedêutica sugestivas de doenças cardiorrespiratórias; grau de recomendação IIa, nível de evidência C em pacientes com idade superior a 40 anos; intervenções de médio a grande porte, principalmente as cirurgias intratorácicas e intra-abdominais (GUALANDRO et al, 2011).

O valor da radiografia de tórax com duas incidências, na tabela do SUS, é de R\$ 9,50 em nível ambulatorial. Em nosso ambulatório de cardiologia já recebemos os pacientes com radiografia de tórax realizada para primeira consulta, fazendo parte do arsenal básico de avaliação inicial.

4.3.7.2. Exames complementares:

4.3.7.2.1. *Ecocardiograma Bidimensional Transtorácico:*

A ecocardiografia com doppler permite avaliação estrutural e funcional do coração, baseada no uso de ultrassom. Ondas acústicas de alta frequência geram imagens estáticas e dinâmicas do miocárdio e das valvas cardíacas. Trata-se de exame seguro, não invasivo, de médio custo, que possibilita uma série de informações de predição clínica, como: medidas das câmaras cardíacas, avaliação de funções sistólica e diastólica dos ventrículos, padrão de contratilidade e alterações segmentares miocárdicas, anatomia e funcionalidade valvar, estimativa das pressões intracavitárias e leito capilar pulmonar, identificação de defeitos anatômicos, trombos e tumores intracardíacos, avaliação do pericárdio, raiz da aorta e estruturas adjacentes ao coração. Permite ainda, através do "doppler" e "doppler colorido", estudo subjetivo e quantitativo da direção e velocidade do fluxo sanguíneo no interior das cavidades cardíacas. (MATHIAS Jr., 2013)

Por se tratar de propedêutica segura, rica em informações e economicamente acessível, o ecocardiograma é preconizado desde o momento do diagnóstico da doença renal crônica. Assim, muitos candidatos a transplante de rim, frequentemente terão um ecocardiograma transtorácico de repouso já realizado no momento da avaliação cardiovascular pré transplante.

Dados do ecocardiograma que são relevantes para diagnóstico de DAC obstrutiva são: aumento do tamanho do ventrículo esquerdo (VE), fração de ejeção do VE reduzida e anormalidades do movimento da parede em repouso. As alterações da contratilidade em repouso, estão associadas com a redução da sobrevida livre na presença de diabetes e correlacionam-se com anormalidades de perfusão no teste de estresse farmacológico (INNOCENTI et al, 2013).

Muitos pacientes com DRC têm hipertensão e / ou diabetes. Os achados do ecocardiograma de repouso, como o fluxo reduzido do seio coronário, podem prever DAC com boa sensibilidade e especificidade (INNOCENTI, et al, 2013).

Foley e cols. mostraram que, no início do tratamento dialítico, pelo menos uma condição cardiovascular foi observada em 43% dos 433 pacientes, sendo aumento dos diâmetros ventriculares esquerdos em 36% e disfunção sistólica em 15%. Preditores de mortalidade foram idade avançada, insuficiência cardíaca

crônica, diabetes mellitus e os parâmetros ecocardiográficos de dilatação ventricular ou disfunção sistólica (FOLEY et al, 1995). Sharma e cols avaliaram 125 pacientes candidatos a transplante renal e, dentre outras observações, o aumento dos diâmetros ventriculares, redução da FEVE e disfunção segmentar ao repouso foram associados com lesões angiografias maiores que 70% (SHARMA et al, 2005).

Uma manifestação marcante e preditora de eventos cardiovasculares, tanto nos pacientes em hemodiálise quanto após o transplante renal, é a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (YAMADA et al, 2010). Em uma grande série de casos, Yamada e cols estudaram 1254 pacientes em hemodiálise com ecocardiograma. Pacientes com FEVE < 30% tiveram quase nove vezes risco relativo de morte cardiovascular quando comparados com FEVE $\geq$ 60%. São múltiplos os mecanismos responsáveis, sendo a DAC a principal etiologia, e a presença de alteração segmentar associada piora os desfechos e possui impacto prognóstico. A associação da disfunção sistólica com a HVE é responsável por risco máximo nos pacientes portadores de ambas as alterações (YAMADA et al, 2010).

Uma das alterações estruturais mais prevalentes nos pacientes renais crônicos dialíticos é a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE). É um fator de risco cardiovascular independente associado a prognóstico desfavorável (LEVIN et al, 1999). Tem início precoce no decurso da doença renal crônica e piora progressiva com o tratamento dialítico, podendo acarretar insuficiência cardíaca, fibrose, além de morte súbita, sendo alvo importante e imediato de intervenção terapêutica. Há evidência de que o tratamento intensivo dos fatores de risco para HVE leva a regressão da massa ventricular esquerda e da mortalidade cardiovascular (LEVIN et al, 1999).

A disfunção diastólica caracteriza-se por alterações do relaxamento ventricular, habitualmente cursando com aumento das pressões de enchimento nas fases mais avançadas, e, por fim, à insuficiência cardíaca. A presença de fibrose intersticial e perivascular no músculo cardíaco é um dos principais determinantes da disfunção diastólica entre os pacientes com doença renal crônica e hipertensão (TYRALLA, AMANN, 2003). Um estudo australiano acompanhou 129 pacientes com doença renal crônica terminal por mais de dois anos, e mostrou que parâmetros indicativos de disfunção diastólica adicionaram valor prognóstico aos parâmetros clínicos (RAKHIT et al, 2007).

O aumento do átrio esquerdo também vem sendo mostrado como preditor independente de desfechos em diversas situações clínicas, especialmente no contexto de doença renal crônica terminal (JELOKA et al, 2007). O aumento do volume atrial esquerdo é um marcador de disfunção diastólica, refletido elevadas pressões de enchimento e a cronicidade de anormalidades hemodinâmicas. Fornece informações complementares aos dados clínicos e critérios ecocardiográficos tradicionais (BARBERATO, PECOITS, 2007).

Em pacientes com alterações do metabolismo mineral, como a DRC, o processo de calcificação valvar é mais proeminente e com progressão acelerada. A prevalência de calcificação valvar aórtica e mitral é relatada em torno de 35 a 50% dos pacientes, mesmo em idades mais precoces, sendo mais comum em pacientes com longo período de diálise. Além da maior associação com demais fatores de risco cardiovascular (hipertensão, tabagismo, dislipidemia, diabetes e síndrome metabólica), as calcificações valvares estão mais associadas a DAC, doença vascular aterosclerótica e mortalidade entre os portadores de doença renal crônica terminal (VARMA, 2005).

A evidência ecocardiográfica de hipertensão pulmonar significativa, definida pela pressão sistólica ventricular direita acima de 35 mmHg ou evidência auxiliar de sobrecarga da pressão ventricular direita, tem impacto considerável nos desfechos do pós transplante renal, devendo ser investigada do ponto de vista etiológica (FLEISHER, 2014).

Estas e outras alterações são consideradas marcadores de remodelamento ventricular e, em grande parte das vezes, estão associadas a DAC e, assim, reflete risco aumentado de eventos cardiovasculares. Isso ratifica a relevância da ecocardiografia, que se mostra útil para identificar pacientes com risco de morte ou eventos maiores não fatais. Ações imediatas na tentativa de controle destas alterações são fundamentais para um bom resultado pós transplante renal e devem ser implementadas o mais precoce possível (LENTINE et al, 2012).

Logo, o ecocardiograma fornece dados importantes na avaliação cardiológica uma vez que é um exame complementar não invasivo simples e de médio custo, útil para estratificação de risco cardiovascular, visto sua versatilidade em avaliar a estrutura e função cardíaca, com impacto prognóstico nos transplantados.

Segundo recomendações da AST: é razoável realizar avaliação pré-operatória da função ventricular esquerda por ecocardiografia em candidatos

potenciais ao transplante renal (Classe IIa, Nível de Evidência B). Não há evidência a favor ou contra a vigilância por repetidos testes de função ventricular esquerda após a lista de transplante renal, porém considerar os pacientes portadores de estenose aórtica moderada como O achado de hipertensão pulmonar deve alertar para diagnóstico de causas subjacentes (apneia obstrutiva do sono, doença cardíaca esquerda, pneumopatias, hepatopatias) (Classe IIa, Nível de Evidência C) (LENTINE et al, 2012).

Do ponto de vista econômico, atualmente o ecocardiograma bidimensional com Doppler tem custo no SUS de R\$ 39,34. Em nosso serviço, a solicitação do ecocardiograma se faz após a triagem clínica cardiológica, pois se o paciente for candidato a teste provocativo, a realização do ecocardiograma de estresse já incluirá os dados do ecocardiograma de repouso num mesmo procedimento, reduzindo custos de exames seriados.

4.3.7.2.2 Eco Doppler de Carótidas e Vertebrais:

O Eco doppler carotídeo e vertebral é um exame complementar ultrassonográfico, não invasivo e de médio custo para avaliação da anatomia e circulação nas artérias carótidas e vertebrais, responsáveis pela irrigação cerebral. Trata-se de uma forma de estudar o lúmen vascular (pesquisa de espessamentos, estenoses e abaulamentos) e o fluxo de sangue nas artérias carótidas e vertebrais, auxiliando no diagnóstico de doença aterosclerótica, aneurismas, angulações, dissecções, arterites e outras afecções que podem acometer esse grupo de artérias cervicais. (MATHIAS Jr., 2013).

Como os candidatos a transplante de rim podem estar em risco aumentado de estenose da artéria carótida por causa da arteriosclerose e da aterosclerose secundária à hipertensão, calcificação vascular e diabetes, a ultrassonografia carotídea é frequentemente realizada com a intenção de prever e prevenir acidente vascular cerebral no período peri operatório do transplante (GUALANDRO et al, 2011). No entanto, essa propedêutica não está incluída nos fluxogramas específicos de avaliação cardiovascular pré transplante renal.

Estudo recente, com objetivo de investigar os benefícios de se realizar estudo cerebrovascular no pré transplante renal, mostrou uma prevalência de estenose significativa da artéria carótida foi de apenas 1,47% na coorte, concluindo que o uso

rotineiro da ultrassonografia carotídea nesta população não parece ser benéfico (ROSSITTER et al, 2017).

O exame é oferecido pelo SUS, com valor de R\$ 39,60. Nosso protocolo não utiliza o eco Doppler de carótidas e vertebrais pela falta de recomendações robustas para tal.

4.3.7.2.3 Testes Provocativos Isquêmicos (Estresse) Não Invasivos:

Os testes provocativos não invasivos são métodos de avaliação cardiológica que associam o estresse cardíaco por esforço físico ou pelo uso de fármacos que aumentam a frequência cardíaca, associados a variados métodos de imagem, de forma a dar informações indiretas sobre fluxo coronariano e comprometimento miocárdico (MATHIAS Jr, 2013).

Estudos observacionais sugerem que o ecocardiograma sob estresse farmacológico com dobutamina (EED) e a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) são opções razoáveis para estratificação não invasiva nos pacientes de risco cardiovascular moderado, entretanto com sensibilidade e especificidade limitadas (PILMORE, 2006; WANG, 2010). Além disso, evidenciam valor prognóstico para desfechos cardiovasculares (HERZOG et al, 1999; SHARMA et al, 2005).

Apesar de acurácia limitada e de acirradas discussões de qual teste provocativo utilizar, são amplamente indicados nos protocolos e diretrizes de estratificação de risco aqui estudados. Conforme já mencionado, a recomendação feita pela American Heart Association e American College of Cardiology em 2012, é de que seja realizado teste de estresse não invasivo em todo paciente em pré-operatório sem alteração cardíaca aguda, independente de sua capacidade funcional, desde que tenha três ou mais fatores de risco para doença arterial coronariana: antecedente de doença cardiovascular, diabetes mellitus, hipertrofia ventricular esquerda, mais de um ano de diálise, idade superior a 60 anos, hipertensão, dislipidemia e tabagismo (FLEISHER. 2012).

Diretrizes da Canadian Society of Transplantation (KNOLL et al, 2005), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (GUALANDRO, 2011), American Heart Association/American College of Cardiology (FLEISHER et al, 2012) e American Society of Transplantation (LENTINE et al, 2012), recomendam uso de teste de

estresse não invasivo em pacientes assintomáticos estratificados como risco cardiovascular moderado.

Estas referências, no entanto, não especificam qual exame ideal para estes pacientes, sendo ainda cenário nebuloso. O consenso é que a escolha deva ser baseada na experiência local, nas características do paciente, devendo ser eficiente e acessível. Na maioria das vezes a escolha fica entre o EED e a CPM (HART et al, 2015).

Alguns estudos compararam o teste de estresse à angiografia. EED e CPM apresentaram sensibilidades variando de 44% a 89% e 29% a 92% e especificidades variando de 71% a 94% e 67% a 89%, respectivamente, para identificar uma ou mais estenoses coronarianas de 70% (WANG et al, 2015). As alterações da CPM e EED foram associadas com o valor prognóstico para eventos cardíacos e mortalidade na população renal avançada (BERGERON et al, 2007).

Uma meta-análise de 12 estudos comparou cintilografia de tálio-201 com EED em pacientes dialíticos: aqueles com isquemia induzível, tiveram 6 vezes o risco de IAM e 4 vezes o risco de morte cardíaca, comparados com pacientes sem defeitos induzíveis. Entre 485 pacientes com doença renal avançada, a porcentagem de segmentos isquêmicos por EED foi um preditor independente de mortalidade e ofereceu informações prognósticas além das características clínicas isoladas. Em um estudo de 126 pacientes com DRC que foram submetidos a CMP com tecnécio-99m, a presença de um defeito reversível foi associada com 3 vezes o risco de eventos cardíacos pós-transplante e quase o dobro do risco de morte em comparação com a população sem insuficiência renal (WANG et al, 2015).

Assim, conforme síntese da diretriz da AST 2012, teste provocativo não invasivo pode ser considerado em candidatos a transplante renal sem descompensações cardíacas ativas, com base na presença de múltiplos fatores de risco para DAC, independentemente do estado funcional (LENTINE et al, 2012).

4.3.7.2.3.1. testes de estresse associados ao eletrocardiograma:

Consistem exames de avaliação cardiovascular complementar associadas ao eletrocardiograma, que visa, além de dados funcionais, comparar padrões de traçado eletrocardiográficos no repouso e no esforço físico, baseado em frequência cardíaca máxima e submáxima. As alternativas englobam Teste Ergométrico, Teste

Ciclo ergométrico, Teste Cardiopulmonar. São métodos de média complexidade, realizados por médico cardiologista, submetendo o indivíduo a uma determinada modalidade de esforço físico graduado e monitorado com eletrocardiograma, objetivando aumentar sua demanda metabólica global e em especial a demanda metabólica do coração, podendo assim avaliar, entre outras variáveis, a aptidão cardiorrespiratória global do indivíduo e a presença de isquemia miocárdica (GUALANDRO et al, 2011).

São úteis para avaliação da população geral em estratificações de risco cardiovascular de cirurgias não cardíacas. Estudos que avaliaram a utilidade do teste de esforço em candidatos a transplante são escassos. A atual disponibilidade de outros tipos de testes de estresse, associados a imagem com visão dinâmica do miocárdio, como ecocardiograma, cintilografia e ressonância, proporcionam um maior grau de sensibilidade e especificidade para a DAC. Por outro lado, em relação a ótica da avaliação de aptidão física, o teste ergométrico fornece informações além do que uma avaliação clínica da capacidade funcional pode proporcionar (WANG et al, 2015).

Existem questões práticas limitantes de exequibilidade e segurança na realização do teste em candidatos a transplante. A comum incapacidade de atingir a frequência cardíaca alvo prejudica a captação de informações diagnósticas suficientes e a ambiguidade na correlação dos achados do ECG com a isquemia territorial levará à decisão de buscar formas adicionais de investigação, levando a custos desnecessários com testes seriados com mesmo objetivo (LANGFORD et al, 1999).

O teste cardiopulmonar pode ser superior no sentido prognóstico, porém há poucos estudos que permitam uma posição melhor estabelecida (TING et al, 2014).

Apesar das diversas limitações, o teste ergométrico pode ser o único método de avaliação funcional disponível em determinados serviços, sendo razoável indicação para realização em jovens, sem fatores de risco tradicionais, portadores de doença renal terminal. De certa forma, há de se considerar que evita a exposição à radiação e exposições a redes radioisótopos dos exames da medicina nuclear (PALEPU, PRASADI, 2015).

Do ponto de vista econômico, atualmente o teste ergométrico tem custo no SUS de R\$ 30,00. No serviço da Santa Casa de Juiz de Fora, optamos por não

utilizar esse método, que apesar do custo atraente, apresenta efetividade muito limitada.

4.3.7.2.3.2 Ecocardiograma de estresse - esforço e estresse farmacológico:

O ecocardiograma permite ser associado a um componente funcional para provocação isquêmica, que pode ser o esforço físico utilizando-se um ergômetro ou a indução farmacológica com drogas específicas em doses seguras. A intenção, como nos testes provocativos listados é o aumento da frequência cardíaca e consequente avaliação indireta do fluxo coronariano, aqui através da imagem ultrassonográfica do miocárdio, o qual pode mostrar alterações segmentares de contratilidade típicas de doença isquêmica. Além disso, o método engloba todas as informações do ecocardiograma convencional (MATHIAS Jr., 2013).

O EED ganhou popularidade como teste de rastreamento para DAC depois de demonstrar que melhora a estratificação de risco na cirurgia vascular, com bom valor preditivo negativo (LENTINE et al, 2012).

Os motivos para interrupção do teste são: término do protocolo de infusão da dobutamina; obtenção de 85% da frequência cardíaca máxima para a idade (220 – idade); aparecimento de novas alterações reversíveis da contração segmentar e efeitos colaterais limitantes (angina, taquicardias supraventricular ou ventricular sustentadas, extra-sístoles ventriculares complexas, fibrilação atrial, hipotensão sintomática importante, pressão arterial sistólica maior ou igual a 240 mmHg ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 120 mmHg e desconforto intolerável) (MATHIAS Jr., 2013).

O exame é considerado diagnóstico quando atinge pelo menos um destes objetivos: 85% da frequência cardíaca máxima para a idade e aparecimento de sinais ecocardiográficos de isquemia miocárdica. O teste é considerado não diagnóstico quando houve pelo menos uma das situações: imagens inadequadas para análise (indefinição de pelo menos dois segmentos miocárdicos); conclusão do protocolo de infusão de dobutamina sem atingir a frequência cardíaca alvo, sem manifestar sinais de isquemia miocárdica e interrupção precoce do exame por efeitos colaterais limitantes antes de se atingir um dos objetivos do teste (MATHIAS Jr, 2013).

As complicações maiores decorrentes do exame são: óbito, taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular, edema agudo de pulmão, hipotensão importante e síndrome coronariana aguda. (GUALANDRO et al, 2011).

O EED é o teste de estresse mais estudado em pacientes de transplante renal, tendo grande variação na sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para a detecção de doença arterial coronariana obstrutiva (HART et al, 2015). De Lima et al. relataram sensibilidade de 44%, especificidade de 87%, valor preditivo positivo de 72% e valor preditivo negativo de 68% no teste de estresse com dobutamina. Nesse estudo, dos pacientes com transplante renal submetidos ao teste, 24,7% tiveram resultado positivo e 75,3% negativo, sendo que na angiografia coronariana 38,2% apresentaram DAC obstrutiva. Sharma e colaboradores, em estudo prospectivo de pacientes do Reino Unido, concluíram que teste de estresse com dobutamina positivo é um fator de risco independente para DAC obstrutiva (DE LIMA et al, 2003).

Revisão sistemática da Cochrane comparando ecocardiograma de estresse com dobutamina e cintilografia de perfusão miocárdica, sugeriu que o EED e a CPM tem moderados perfis de sensibilidade (EED 79% e CPM 74%) e especificidade (EED 89% e CPM 70%) nos pacientes candidatos a transplante renal, sendo que o EED apresentou melhor acurácia ($p = 0,02$) quando todos os estudos foram incluídos na análise, porém não significativo após ajustes de exclusão de estudos com metodologia pobre e os que definiram doença coronariana significativa com limiar mais elevado que $\geq 70\%$ ($p=0,09$) (WANG, 2011).

O EED apresenta-se como estratégia interessante, dado que proporciona a pesquisa de isquemia miocárdica com segurança e exequibilidade, contudo com sensibilidade controversa. Estudo realizado com 148 pacientes candidatos a transplante renal, portadores de nefropatia diabética, realizaram EED e angiografia coronariana mostrou que o EED foi seguro (não apresentou graves complicações) e exequível (baixa incidência de efeitos colaterais), com boa sensibilidade (71%) e especificidade (85%) para lesões coronarianas importantes ($>70\%$) e multiarteriais. No entanto, foi ineficiente para detecção de obstruções entre 50%-70% (sensibilidade 53%) (FERREIRA et al, 2007).

Em relação ao valor prognóstico, Bergeron e cols. demonstraram que um EED normal foi associado a 80% de sobrevida após três anos de seguimento. De outro modo, a presença de qualquer evidência de isquemia está associada com o

dobro do risco de morte durante os três primeiros anos pós-transplante. Além disso, o percentual de segmentos isquêmicos (grande área isquêmica definida como maior que 25% de segmentos do miocárdio), foi um preditor independente de mortalidade e ofereceu informação prognóstica isoladamente, além das características clínicas (BERGERON et al, 2007).

Outra pesquisa constatou que o EED tem boa especificidade (95,3%) e valor preditivo negativo de 96% para eventos cardiovasculares maiores no primeiro ano pós-transplante, e pacientes com EED anormal tiveram chance sete vezes maior de evento desfavorável comparado aos pacientes com exame normal (TITA et al, 2008).

Em uma meta-análise de 12 estudos (oito estudos com EED e quatro estudos de CPM) abordando o valor prognóstico do teste não invasivo em receptores de transplante renal, Rabbat e cols. mostraram resultados semelhantes de aumento do risco de eventos cardíacos adversos maiores em pacientes transplantados renais com testes de estresse anormais. Qualquer teste de esforço anormal está associado com quase três vezes o risco de morte cardíaca. Foi mostrado, também que pacientes com uma anormalidade reversível foram quase quatro vezes mais propensos a sofrer de morte cardíaca ou infarto do miocárdio (RABBAT et al, 2003).

Em 2015, Wang e cols. publicaram revisão sistemática com meta-análise de cinquenta e dois estudos (7401 pacientes) a qual foi avaliado o desempenho do EED, da CPM e da angiografia coronariana para predição de mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular e eventos cardíacos adversos maiores. Os resultados corroboraram dados anteriores ao mostrar que os testes não invasivos (EED e CPM) são tão bons quanto à angiografia coronariana para prever eventos cardiovasculares adversos. Por conseguinte, os estudos observacionais têm demonstrado que o EED alterado denota risco aumentado para eventos cardíacos e mortalidade, tendo valor prognóstico nos pacientes candidatos a transplante renal (WANG et al, 2015).

Em nosso grupo, os pacientes são inicialmente estratificados clinicamente em baixo, moderado e alto risco de acordo com fatores de risco mais relevantes (idade maior que 50 anos, diabetes *mellitus* e DAC prévia) (GUALANDRO et al, 2011). Pacientes de baixo risco não são submetidos à investigação adicional e, os pacientes de alto risco seguem diretamente para estratificação invasiva com angiografia coronariana. Os pacientes estratificados como risco cardiovascular

moderado são encaminhados para estratificação não invasiva com EED em sua totalidade, salvo contraindicações ou recusa, visto ser um exame que satisfaz recomendações, exequível, acessível ao serviço com boa equipe de ecocardiografistas. Em nossa prática, o método ganhou estímulo em indicações, a partir das adequações realizadas no protocolo, em que os pacientes de alto risco definidos como assintomáticos, deixaram de realizar angiografia de coronária num primeiro momento, priorizando-se o EED, com impacto econômico e clínico a ser avaliado nesta dissertação.

Deste modo, em relação à aplicabilidade, infere-se que o EED tem papel importante como teste de triagem para candidatos a transplante renal, já que resultados negativos dispensam a necessidade de angiografia coronariana.

4.3.7.2.3.3. cintilografia de perfusão miocárdica (CPM):

Cintilografia de Perfusão do Miocárdio em Esforço e em Repouso (CPM) é um exame de medicina nuclear, podendo ser indicada para avaliar insuficiência coronariana. Realiza-se imagem por SPECT ou Tomografia Computorizada de Emissão de Fótons Simples. São usados os compostos Tálcio-201, ^{99m}Tc-Tetrofosmina ou ^{99m}Tc-SestaMIBI, todos absorvidos pelas células do miocárdio (GROSSMAN, 2007).

São efetuadas duas medições da radioatividade: em repouso e em esforço máximo. Se houver zona fria ou de radioatividade muito reduzida em ambas as situações, haverá apenas tecido fibroso derivado de um infarto prévio nesse ponto do coração; se houver zona fria em esforço, mas não em repouso, então deverá haver limitações ao fluxo sanguíneo para essa região, ou seja ele é suficiente para o repouso mas a artéria está obstruída parcialmente e quando há vasodilatação devido ao esforço, o volume nas outras artérias desobstruídas aumenta muito mais (GROSSMAN, 2007).

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é alternativa interessante no rastreio cardiovascular de programas de transplante. CPM é o teste preferido se a pressão arterial é descontrolada ou uma arritmia cardíaca está presente. O dipiridamol é o agente farmacológico tipicamente usado para aumentar os níveis de adenosina endógena, o que por sua vez resulta em vasodilatação e estresse ao músculo cardíaco como resultado de desafiar a reserva de fluxo (WANG et al ,2015).

A CPM tem sensibilidade e especificidades moderadas na detecção de DAC significativa (WANG et al, 2011), mas a DRC permanece um fator de risco cardíaco significativo mesmo com um resultado CPM normal (FURUHASHI et al, 2010).

Uma grande preocupação com CPM é que na DRC já há maior fluxo sanguíneo em repouso devido aos maiores níveis basais de adenosina. Assim, a demanda induzida a reserva de fluxo com estimulação farmacológica é atenuada, de modo que qualquer diferença mensurável na absorção do radioisótopo administrado em diferentes regiões do miocárdio também será atenuada (FLEISHER et al, 2007). Atenção especial na interpretação dos resultados da CPM é justificada em pacientes renais com DAOP. Há também preocupação de que vários agentes anti-hipertensivos e antianginosos, comumente usados em pacientes em diálise, diminuem ainda mais a sensibilidade da CPM (WANG et al, 2015).

Estudo do Arizona Medical Center, em 2015, comparou custo efetividade entre CMP e EED e mostrou que na avaliação pré-operatória do transplante renal, a CMP com SPECT é mais associada ao diagnóstico de DAC do que o EED e, portanto, pode ser modelado como o teste não invasivo inicial mais rentável para DAC obstrutiva. Há também uma tendência de maior precisão do CPM sobre o ecocardiograma de esforço, com relação custo efetividade favorável (THAI, 2015).

Em suma, apesar de divergências em qual melhora método complementar de estratificação de risco cardiovascular pré transplante renal, metanálise (WANG et al, 2015) não demonstrou diferença entre CMP, EED e angiografia coronariana, conforme será destacado em diversos momentos desse texto.

A cintilografia de perfusão miocárdica está inserida nos exames do SUS, com valor de tabela em R\$ 408,52 para etapa de estresse e R\$ 383,07 para o repouso (DATASUS).

Nosso recurso de avaliação dos pacientes candidatos a transplante renal não dispõe da CPM, estando protocolo pautado no EED como teste não invasivo de escolha.

4.3.7.2.4 Exames Contrastados de Avaliação da Anatomia Coronariana

4.3.7.2.4.1 tomografia de artérias coronárias:

A tomografia computadorizada cardíaca (TCC) não contrastada para estudo do escore de cálcio nas artérias coronárias foi avaliada em diretrizes recentes. Fato é que valores já elevados de cálcio são comuns em pacientes em hemodiálise e podem prever independentemente a mortalidade (RAGGI et al, 2002). No pré transplante renal o valor é questionável, pela fraca correlação da calcificação com DAC oclusiva (MATSUOKA et al, 2004).

A angiografia por TC ou angiotomografia de artérias coronárias, que utiliza contraste, também não é recomendada por diretrizes, apesar da alegação de que um resultado negativo (uma pontuação de cálcio zero) exclui efetivamente CAD significativa e evita a necessidade de CPM repetida quando a resposta à dobutamina é submáxima. Um agravante é que a angiotomografia coronariana, a perda da função renal residual pode ter um impacto substancial, especialmente naqueles que recebem diálise peritoneal (LENTINE et al, 2012).

No âmbito econômico de gerenciamento do SUS, nem a tomografia com escore de cálcio, nem a angiotomografia de coronárias são fornecidas, de forma que em nosso serviço não dispomos destas propedêuticas.

4.3.7.2.4.2 ressonância magnética cardíaca:

Testes não-invasivos mais modernos e onerosos para o diagnóstico de DAC têm sido aplicados na população geral e em pacientes com DRC, com destaque ao estudo funcional do coração pela ressonância magnética (RM) (GOWDAK, 2008).

Na RM, o campo magnético é gerado a partir de eletroímãs supercondutores, refrigerados por líquido, que afetam núcleos de hidrogênio. Esses núcleos, por sua vez, são manipulados por pulsos de radiofrequência em diferentes planos, gerando sinais eletromagnéticos que são transformados em imagens, que também podem ser dinâmicas (PFEIFFER, BIERDERMAN, 2015).

A RM pode ser utilizada para avaliar a HVE e o volume atrial esquerdo em candidatos a transplante renal e é útil para distinguir DAC de cardiomiopatias não

isquêmicas. Para diagnosticar cardiomiopatia hipertrófica e condições cardíacas infiltrativas (PALEPU, PRASAD, 2015).

A ressonância magnética cardíaca de Estresse por Dobutamina, demonstrou elevado nível de precisão na detecção não invasiva de DAC significativa, com baixo risco de procedimento (McFALLS et al, 2004).

A associação entre o uso do gadolínio (meio de contraste utilizado em exames de ressonância magnética) e a fibrose sistêmica nefrogênica fez que esse recurso passasse a ser contraindicado a pacientes com DRC avançada. (GOWDAK 2008). No entanto, a imagenologia por RM é independente do volume da câmara e é precisa ao avaliar a estrutura e a função cardíaca mesmo sem o uso do contraste. Não há exposição à radiação envolvida, sendo segura mesmo na presença de stents coronários ou de artérias periféricas, fios esternais e válvulas cardíacas protéticas. Há restrições parciais em relação a marcapassos ou desfibriladores internos. (PALEPU, PRASAD, 2015).

Do ponto de vista da acurácia, pode haver menos subestimação da massa do ventrículo esquerdo em comparação com a ecocardiografia, uma vez que os pressupostos matemáticos errôneos inerentes aos cálculos de massa na ecocardiografia podem ser evitados (STEWART et al, 1999). O exame ainda auxilia na avaliação da valvopatia cardíaca, como na determinação de volumes na regurgitação valvar e gradientes na estenose valvar (REDDY et al, 2013).

No entanto, além de claustrofóbica, a RM é cara, demorada e não está amplamente disponível, mas pode ser usada para uma avaliação mais detalhada de parâmetros importantes de estrutura e função cardíaca quando outros testes não invasivos como CPM e EED geram informações conflitantes (LENTINE et al, 2012).

A RM não é abordada como uma ferramenta diagnóstica potencial nas atuais diretrizes de triagem pré transplante renal, provavelmente devido a uma literatura de suporte insuficiente para seu uso. Porém, são necessários menos pacientes para os estudos de RM do que os estudos de ecocardiografia devido à maior precisão de medição, assim, a RM pode ser mais amplamente aceita como uma ferramenta de triagem para candidatos de transplante renal no futuro (FLEISHER et al, 2012).

Considera-se que a RM representa um progresso no rastreamento diagnóstico para DAC e outras formas de doença cardíaca, todavia, na realidade atual, trata-se de propedêutica de alto custo, com estudos específicos escassos no transplante renal e

não disponível no sistema público. Nosso serviço não disponibiliza do método, não estando incorporado ao protocolo atual vigente.

4.3.7.2.4.3 angiografia coronariana:

A cineangiocoronariografia (angiografia coronariana) é um exame de imagem invasivo, de alto custo, realizado em ambiente hospitalar, com necessidade de equipe com anestesista e hemodinamicista que, através de punção arterial e injeção de contraste iodado no leito coronariano associado a radioscopia, possibilita estudar a anatomia coronariana, pressões intracardíacas, fluxos valvares e contratilidade miocárdica (DE LIMA et al, 2003).

Em virtude do perfil clínico dos pacientes candidatos a transplante renal, com toda associação de desfecho já exposta, além da limitação dos testes não invasivos na população de alto risco, a angiografia torna-se uma alternativa muito utilizada no histórico dos protocolos de triagem, pelo seu valor preditor de eventos cardiovasculares (GUALANDRO et al, 2011).

Deve ser solicitada quando há intenção de potencial revascularização, mas a decisão em pacientes com DRC pode ser influenciada por outras necessidades. Pode-se obter um esboço claro da anatomia da artéria epicárdica principal com os sítios e a sua gravidade da obstrução, e subsequente decisão para angioplastia ou cirurgia de revascularização (FLEISHER et al, 2012).

De Lima e col. avaliaram a acurácia e o valor prognóstico dos testes diagnósticos para DAC em 106 pacientes candidatos a transplante renal estratificados como moderado (idade > 50 anos) ou alto risco (diabetes, infarto do miocárdio, angina, acidente vascular cerebral, disfunção ventricular esquerda, doença vascular periférica) e foram seguidos por 6 a 48 meses. O resultado sugere que o melhor preditor de desfecho é a angiografia coronariana, com resultados de sensibilidade e especificidade de exames não invasivos insatisfatórios. Este e outros estudos angiográficos relataram que houve aumento estatisticamente significativo de eventos cardíacos quando estenose coronariana era superior a 70% (DE LIMA et al, 2003).

Algumas condições aumentam a probabilidade pré-teste para detectar DAC significativa: diabetes, idade superior a 50 anos, sintomas relacionáveis à isquemia, resultados de teste de estresse anormal e fração de ejeção do VE reduzida. Critérios

adicionais para angiografia coronária incluem DAC conhecida previamente com ou sem intervenção, múltiplos fatores de risco de DCV, incluindo DAOP e discernimento do cardiologista (PATEL et al, 2008).

Obstruções significativas, que requerem revascularização em pacientes com DRC são muitas vezes estabelecidas com um limiar de oclusão acima de 70%, com base na prática na população geral, embora seja necessário reconhecer que as lesões abaixo deste limiar ainda podem progredir enquanto os pacientes estão à espera de um órgão (GUALANDRO et al, 2011).

Mesmo que a intervenção não seja prosseguida a partir daí os resultados da angiografia coronária podem, em última instância, estimular a otimização de terapias médicas em pacientes em diálise, bem como motivar um acompanhamento clínico mais próximo durante o período de espera, muitas vezes longo, antes do transplante (GOWDAK et al, 2009).

No entanto, a angiografia coronariana de rotina não se justifica, visto a efetividade de exames não invasivos em pacientes de não alto risco. Além de proporcionar maiores custos à saúde, a angiografia é invasiva, promove exposição à radiação e ao contraste que representa risco de agravamento da função renal para pacientes ainda sem tratamento dialítico (PILMORE, 2006).

Em populações gerais de cirúrgicas não cardíacas, o papel da revascularização como resultado da angiografia permanece controverso, e esta incerteza estende-se a candidatos de transplante também. Assim, se o objetivo maior da angiografia é controverso, sua realização passa a exigir critérios mais bem definidos (HART et al, 2015).

Outra questão é que a ausência de lesão passível de revascularização não significa ausência de risco coronariano aumentado. As doenças microvasculares difusas não passíveis de intervenção mecânica, particularmente no diabetes, podem levar a isquemia demonstrável no teste não invasivo que é real e pode levar a resultados adversos pós-transplante (FLEISHER et al, 2012).

Para contrapor as evidências da literatura sobre a eficácia da angiografia coronariana na redução final da mortalidade pós-transplante, ressalta-se que o transplante renal pode estar associado a uma melhor sobrevida em todos os candidatos, independentemente da gravidade da DAC (LENTINE et al, 2012).

Assim, embora considerada padrão “ouro” para a detecção de DAC no pré transplante, revisão sistemática de 2015 não demonstrou sua superioridade em

relação aos testes não-invasivos discutidos anteriormente. Agrava-se o ônus da radiação utilizada na radioscopia e há também a perda da função renal residual em candidatos que estão em diálise peritoneal ou ainda não iniciaram a diálise (WANG et al, 2015).

4.4 ECOCARDIOGRAMA DE ESTRESSE COM DOBUTAMINA (EED) X ANGIOGRAFIA CORONARIANA: EVIDÊNCIAS PARA OBJETO DO ESTUDO

Os desfechos cardiovasculares constituem as principais causas de morte após o transplante renal e a busca por um método de rastreamento custo efetivo ainda é uma discussão científica em aberto (GUALANDRO et al, 2011).

O EED é a modalidade de propedêutica cardiovascular pré-operatória mais estudada em pacientes transplantados renais. Evidências mostram uma variabilidade significativa na sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) deste teste para detecção de DAC obstrutiva em pacientes com transplante renal. Assim, alguns estudos sugerem que angiografia coronária é melhor do que EED na previsão de mortalidade por todas as causas, mas equivalentes ao prever o risco de mortalidade cardiovascular (WANG et al, 2011).

Dessa forma, a investigação inicial com angiografia coronária não é justificada na ausência de uma indicação convencional ou como parte de um estudo de pesquisa. Estudos são necessários para investigar se as estratégias de avaliação cardiovascular resultam em menor risco de eventos maiores e melhora da sobrevida (LENTINE et al, 2012).

Trabalhos que estudaram as associações de obstruções coronarianas angiográficas com eventos clínicos subsequentes em pacientes com DRC estágio 5, incluindo aqueles submetidos a avaliações de transplante, relataram resultados variáveis. Estudo prospectivo de 106 pacientes transplantados, classificados clinicamente como moderados (idade 50 anos) ou alto (diabetes mellitus, doença vascular extracardíaca ou coronariografia conhecida), os participantes foram submetidos a CPM ou EED ou angiografia coronariana. A estratificação do risco clínico e a angiografia coronária previram eventos cardiovasculares maiores (MACes) após um seguimento médio de 46 meses, mas os resultados de CPM e EED não tiveram esse êxito (FLEISHER et al, 2012).

Por outro lado, estudo prospectivo, CPM demonstrou 95% de sensibilidade, 86% de especificidade, 96% de VPP, 86% de VPN e 80% de acurácia diagnóstica para a detecção de DAC obstrutiva. Um total de 97 pacientes com doença renal em estágio final foram submetidos a CPM como parte de uma avaliação pré-operatória, sendo 30 pacientes submetidos a angiografia coronariana e 25 submetidos a transplante renal. Durante o período de acompanhamento, que variou entre 1 e 24 meses, 6 pacientes morreram, dos quais 4 tinham isquemia induzível em CPM. Ressalta-se que 70% dos pacientes não apresentaram sintomas cardiovasculares (KONIG et al, 2014).

Adiante, há relatos de aumento do risco não ajustado de mortalidade por todas as causas e MACEs em pacientes com angiografia demonstrando DAC (PATEL et al, 2008). Outras pesquisas identificaram risco excessivo em apenas alguns subgrupos de pacientes, como aqueles com DAC proximal (POLDERMANS et al, 2009). Para aquecer mais ainda esta discussão, dados recentes não encontraram associações de DAC não obstrutiva com a subsequente sobrevida do paciente (LENTINE et al, 2012).

Os pacientes com resultados propedêuticos negativos que desenvolvem eventos cardíacos adversos, necessitam estudo mais aprofundado sobre as características para esta população falso negativa. Uma melhor compreensão deste grupo e dos mecanismos de eventos cardíacos adversos, a despeito de exames não invasivos e / ou angiografia coronariana normais, pode ajudar a identificar outros importantes fatores de risco pré-operatórios e reduzir eventos cardiovasculares adversos (HART et al, 2015).

A revisão sistemática de Wang em 2015, publicada na revista "Tranplantation", apresentou a maior metanálise até hoje publicada de dados prognósticos específicos de avaliação cardiovascular pré transplante renal, para EED, CPM e angiografia coronária. O trabalho concluiu que o valor prognóstico de um EED ou CPM alterados, parece ser pelo menos tão bom quanto a angiografia coronariana anormal para prever a mortalidade cardiovascular. Além disso, o transplante renal foi associado à melhora da sobrevida e a revascularização foi associada a menos eventos cardíacos adversos (WANG et al, 2015).

Com vista nas diretrizes estudadas e suas tendências, muitos autores questionam a rotina de teste cardíaco não invasivo ou invasivo antes de um transplante renal, uma vez que todos os testes predizem os resultados de forma

limitada. Há considerável parcela de pacientes com resultados negativos, mas que apresentam eventos cardiovasculares, enquanto uma outra proporção substancial de pacientes com resultados alterados e que não apresentam resultado cardíaco adverso. Dados não indicam uma clara superioridade de um teste não invasivo sobre o outro (WANG, et al, 2015).

4.5 MEDIDAS CARDIOPROTETORAS E DESFECHOS CLÍNICOS:

A avaliação cardiovascular pré transplante renal visa não só a estratificação de risco para eventos maiores, mas também propor a instituição de medidas para proteção miocárdica (HART et al, 2015).

Acredita-se que a sobrevida dos pacientes possa ser melhorada com a otimização de medidas comportamentais, fármacos e procedimentos invasivos de indicação criteriosa, já evidenciados na população sem doença renal avançada. No entanto, há evidências de que parte dos pacientes em diálise com doença cardíaca não recebem tratamento adequado com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e betabloqueador (BB) (LENTINE et al, 2012).

Parte da limitação do sucesso no tratamento da DRC avançada pode ser explicada por inércia terapêutica. Pacientes com DRC, que apresentam infarto com supra desnivelamento do segmento ST, apresentam menor probabilidade de receberem a terapia adequada de acordo com a terapêutico-padrão para essa situação clínica específica, sobretudo terapia de reperfusão (GUALANDRO et al, 2011).

O uso dos fármacos apropriados pode atenuar a doença cardiovascular na DRC, porem pacientes em diálise podem não tolerar terapia médica agressiva para DAC por causa dos efeitos hemodinâmicos de bloqueadores beta, nitratos e bloqueadores de canais de cálcio durante a diálise. (DE VRIESE, et al, 2012).

4.5.1 Inibidores da Enzima Angiotensina (IECA) e Bloqueadores da Angiotensina (BRA):

O manejo da pressão arterial em dialíticos continua a ser um enigma. A NKF / KDOQI "Diretrizes de Práticas Clínicas sobre Hipertensão e Agentes Anti-hipertensivos na Doença Renal Crônica" recomendam metas de 140/90 e 130/80

mm Hg de pressão arterial pré-dialítica e pós diálise, respectivamente. Grande parte com base em ensaios clínicos em pacientes com DRC e um estudo prospectivo observacional em uma população de diálise em que a pressão arterial 140/90 mm Hg minimizou a ocorrência de complicações cardiovasculares e morte (LENTINE et al, 2012).

As drogas que bloqueiam o sistema renina angiotensina são recomendadas como agentes de primeira linha em pacientes em hemodiálise para reduzir a pressão arterial. Esta recomendação baseia-se, em parte, na sua tolerabilidade e extrapolação de evidências que indicam benefícios para a redução de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com estádios iniciais de DRC (FLEISHER et al, 2012). Apenas um estudo prospectivo randomizado comparou um inibidor da enzima conversora de angiotensina, fosinopril, com placebo em pacientes em hemodiálise. No Diálise Trial, 400 pacientes em hemodiálise 50 anos de idade foram randomizados para fosinopril 20 mg / dia versus placebo. Após 4 anos de seguimento, não houve diferença global na incidência de morte cardiovascular ou eventos cardiovasculares fatais e não fatais entre os grupos de tratamento e de controle (WANG et al, 2015). Outro pequeno estudo randomizado de um bloqueador de receptor de angiotensina (candesartana) demonstrou uma redução de quase três vezes em eventos cardiovasculares em comparação com placebo. No entanto, este pequeno estudo necessita de ser replicado, de preferência com uma amostra muito maior (LENTINE et al, 2012).

A NKF / KDOQI "Diretrizes de Prática Clínica sobre Hipertensão e Agentes Anti-hipertensivos na Doença Renal Crônica" sugere que uma meta de pressão arterial abaixo de 130/80 mm Hg seja apropriada em todos os tipos de DRC (NKF / KDOQI, 2004). Recomendam ainda o uso de drogas que bloqueiam o sistema renina angiotensina em pacientes com DRC, com ou sem diabetes mellitus.

4.5.2 Beta Bloqueadores:

Os betabloqueadores consistem estratégia terapêutica eficaz em pacientes em hemodiálise com fração de ejeção reduzida do ventrículo esquerdo. Estudo randomizado com 114 pacientes com cardiomiopatia dilatada que estavam em diálise com carvedilol 25 mg duas vezes ao dia ou placebo, por um período de 2 anos. Os pesquisadores relataram que o tratamento com carvedilol reduziu o risco

de mortalidade cardiovascular, morte por todas as causas e hospitalizações (LENTINE et al, 2012).

O estudo observacional DOPES (Resultados de Diálise e Padrões de Prática) indicou associação entre betabloqueador e redução do risco de mortalidade em pacientes em hemodiálise.

Não foram feitos estudos para testar a hipótese de que os pacientes em diálise possam ter menos risco cardiovascular se o seu peso seco for elevado para permitir o uso de um bloqueador beta ou bloqueador do sistema renina angiotensina; logo, a terapia deve ser individualizada. As "Diretrizes ACC / AHA 2007 sobre Avaliação Cardiovascular Peri operatória e Cuidados para Cirurgia Não Cardíaca" defendem que o betabloqueio peri operatório de pacientes com disfunção sistólica é uma indicação Classe I (FLEISHER et al, 2007).

Betabloqueadores são recomendados para aqueles com um teste de estresse positivo, embora a administração de curto prazo sem titulação pode estar associada a piores desfechos. O ensaio SECRETIVIDADE demonstrou uma forma segura e eficaz de fornecer estes agentes (POLDERMANS et al, 2007).

A avaliação cardiovascular em pacientes submetidos à transplantação de órgãos sólidos representa oportunidade de iniciar esta terapia em pacientes com recomendações Classe I. (GUALANDRO et al, 2011).

Assim, as diretrizes do AST 2012 recomendam o uso de betabloqueadores no pré transplante renal, nos pacientes que já utilizam a terapia (Classe I, Nível de Evidência A), naqueles com marcadores clínicos de risco cardíaco (diabetes mellitus, antecedentes de doença coronariana conhecida, insuficiência cardíaca prévia, aterosclerose extracardíaca) e aqueles com isquemia miocárdica inequívoca no teste de estresse pré-operatório (Classe IIa, Nível de Evidência C), respeitando seus efeitos colaterais. Não está recomendado o início da terapêutica na noite anterior ao procedimento, em doentes não tratados previamente (Classe III, Nível de Evidência A) (LENTINE et al, 2012).

4.5.3 Hipolipemiantes:

O tratamento da dislipidemia na DRC é controverso. Alguns estudos observacionais associam valores elevados de colesterol nos pacientes sem inflamação e sem desnutrição, a um maior o risco cardiovascular. O estudo 4D

(Deutsche Diabetes Dialyze Studie) utilizou 20 mg de atorvastatina em pacientes diabéticos em diálise. Após 4 anos de seguimento, não mostrou benefício no desfecho primário composto por morte cardíaca, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral comparado ao grupo placebo (WANNER et al, 2005).

Na mesma linha, o estudo AURORA (Assessment of Survival and Cardiovascular Outcomes), que utilizou 10 mg de rosuvastatina em pacientes em hemodiálise, não mostrou benefício no desfecho primário composto por morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral (RR=0,96; IC95% 0,84–1,11) comparado ao grupo placebo (FELLSTROM et al, 2009). Por outro lado, o estudo Sharp (Study of Heart and Renal Protection), realizado pela Universidade de Oxford e publicado em 2011, mostrou que a terapia com sinvastatina e ezetimibe é segura na DRC não dialítica e na DRC dialítica, com redução na incidência de eventos ateroscleróticos (BAIGENT et al, 2011). Após o seguimento médio de 4,9 anos, o grupo que recebeu sinvastatina associado à ezetimibe, comparado ao grupo placebo, apresentou redução de 17% no risco relativo de eventos cardiovasculares, definido como um composto de infarto não fatal ou morte coronária, acidente vascular cerebral não hemorrágico, ou revascularização arterial (excluindo procedimentos de acesso para diálise) (BAIGENT et al, 2011). Em uma metanálise com estatina em pacientes com DRC, que incluiu o estudo 4D, mas não incluiu os estudos Aurora e Sharp, os autores detectaram uma redução de 19% do risco relativo de evento cardiovascular fatal com o uso da estatina, que é um benefício o qual se aproxima ao do uso da estatina na população não renal crônica (FLEISHER et al, 2012).

Com base nestes estudos e na segurança do uso das estatinas, as diretrizes em geral, indicam o uso da estatina em pacientes renais crônicos para prevenção de eventos cardiovasculares (LENTINE et al, 2012; GUALANDRO et al, 2011; FLEISHER et al, 2007).

4.5.4 Cessação do tabagismo:

Tabagismo é um problema de saúde pública, contribuindo para o desenvolvimento de doenças crônicas e alto custo de tratamento. A inalação da fumaça do tabaco produz mais de 4000 partículas e gases, alguns destes com nefrotoxicidade, ficando sujeitos aos efeitos deletérios da inflamação, estresse oxidativo e toxinas urêmicas, que se refletem em uma taxa de mortalidade

cardiovascular 20 a 30 vezes maior que a da população geral. Em adição a essa estatística, o hábito de fumar aumenta a incidência de insuficiência cardíaca, doença vascular periférica e morte nesses pacientes (JUNIOR, 2014).

Levantamento realizado em 2016 mostrou que cerca de 1,4 bilhão de pessoas no mundo fumam cigarros, sendo a mortalidade entre os fumantes 2 a 3 vezes maior do que entre os não fumantes (GALIL, 2016).

Uma análise agrupada de coortes observacionais realizada no Japão em 2015 mediu o estilo de vida, condições físicas e bioquímica do sangue no início do estudo e identificaram eventos (mortalidade e incidência de doenças) durante o acompanhamento. O risco ajustado de TRS ou morte da DRC foi de 1,4 (intervalo de confiança de 95% 0,7 a 2,7) vezes maior no grupo que fumava 1 a 20 cigarros por dia, e o risco foi de 2,3 (1,2 a 4,3) para fumantes de mais de 20 cigarros por dia (HALLAN, 2011).

4.5.5 Atividade física regular:

Efeitos benéficos da prática de exercício físico sob a saúde são inquestionáveis. Destaca-se nos efeitos em relação ao sistema cardiovascular a redução do colesterol total, LDL, triglicerídeos, pressão arterial, controle glicêmico e aporte de oxigênio. Segundo a American College of Sports Medicine e American Heart Association preconiza-se que indivíduos saudáveis devam realizar atividade física moderada por no mínimo 30 minutos cinco vezes na semana, ou 20 minutos de atividade intensa por três dias na semana a fim de promover e manter a saúde (CICHOCKI, 2017).

4.6 A REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA PROFILÁTICA: MENOS É MAIS

Outra medida de proteção cardiovascular, porém já numa estratégia invasiva e extremamente controversa é a revascularização miocárdica profilática pré transplante renal, tendo como alternativas, a intervenção percutânea com angioplastia coronariana ou cirurgia convencional (HART et al, 2015).

Apenas um ensaio randomizado e alguns estudos observacionais concentraram-se nesta população de doentes. Num estudo com 300 pacientes, a sobrevida não foi diferente nos pacientes submetidos à revascularização em

comparação com aqueles que foram submetidos à angiografia sem revascularização ou sem angiografia, embora houvesse uma sugestão de benefício com revascularização no subconjunto de 34 pacientes com DAC obstrutiva (15% versus 52% de mortalidade) (PATEL et al, 2003).

Num estudo observacional em pré transplante renal, a revascularização estava associada à melhora da mortalidade cardiovascular pós-operatória. Seus 657 pacientes com transplante de rim de alto risco (47,2% com diabetes, 93,2% com hipertensão e 79,1% com hiperlipidemia), foram submetidos a triagem por angiografia coronariana. Do total, 184 (28,0%) apresentaram estenose coronariana significativa e foram revascularizados, sendo 54% assintomáticos e 66,8% diabéticos. Destes 184 pacientes, 16 (8,7%) se negaram a revascularização e 168 foram revascularizados pelo método percutâneo (63,6%) ou cirúrgico (27,7%). A sobrevida nos pacientes que não revascularizados foi menor (taxas de sobrevivência de 1 e 3 anos: 75% e 37,1%, respectivamente) (EAGLE et al, 2004).

Trabalho descritivo envolvendo 3698 pacientes avaliados para realização de transplante de rim, a CPM foi realizada em 60% dos casos, sendo que 7% dos pacientes foram posteriormente submetidos à angiografia coronariana. A presença e a gravidade da DAC na angiografia não foram preditores de sobrevida e a revascularização coronariana foi associada à sobrevida somente em pacientes com DAC de três vasos (HAGE et al, 2007).

Outros dados sobre os benefícios potenciais da revascularização profilática baseiam-se na extrapolação de uma estratégia feita na população geral e outros grupos específicos, como pacientes submetidos a cirurgia vascular e diabéticos. Os potenciais benefícios da revascularização coronariana antes da cirurgia não cardíaca foram avaliados no estudo CARP (Coronary Artery Revascularization Prophylaxis). Pacientes candidatos a cirurgia vascular com DAC em angiografia coronariana (excluindo aqueles com doença principal esquerda ou função de ejeção gravemente deprimida) foram randomizados para CRM (59%) ou ATC (41%) versus terapia médica ideal antes do procedimento vascular inicialmente proposto. 2,7 anos após a randomização, a mortalidade no grupo de revascularização coronariana não foi significativamente diferente (22%) do grupo de não revascularização (23%). Dentro de 30 dias após a operação vascular, IAM pós-operatório, definido por níveis elevados de troponina, ocorreu em 12% do grupo de revascularização e 14% no grupo sem revascularização (p 0,37). Os autores concluíram que a revascularização

coronariana pré-operatória não está indicada em pacientes com DAC estável e com terapia médica ótima, embora os pacientes com DAC com lesão de tronco coronariano esquerdo desprotegido tenham sido excluídos da randomização. A análise retrospectiva deste subconjunto (4,6% dos 1.048 pacientes avaliados por coronariografia pré-operatória) sugeriu melhora na sobrevida com a revascularização antes da cirurgia vascular (GARCIA et al, 2008).

Um estudo unicêntrico descreveu um protocolo, em que todos os potenciais candidatos a transplante renal foram avaliados por angiografia para qualquer dos seguintes critérios: idade 50 anos, diabetes mellitus, quaisquer sintomas cardíacos ou ECG evidência de isquemia ou infarto prévio. Entre os 657 pacientes avaliados de 2006 a 2009, 28% apresentaram DAC significativa (definida como estenose de 75% de 1 ou mais artérias coronárias, 50% de lesão do tronco principal esquerdo ou lesão com limitação de fluxo), 55% estavam livres de sintomas e antecedentes de DAC. Aqueles com DAC significativa que foram submetidos à revascularização seguida de transplante (sobrevivência a 1 ano, 100%, sobrevida em 3 anos, 97%) ou por espera contínua (sobrevivência de 1 ano, 95%; sobrevida de 3 anos, 81%) apresentaram sobrevida superior à dos 16 pacientes que submeteram a revascularização isolada (sobrevida de 1 ano, 75%, sobrevida de 3 anos, 37%). Embora este estudo demonstre uma sobrevida maior em receptores de transplante que receberam revascularização preventiva, a ausência de um grupo comparador de pacientes semelhantes que não se submeteram a angiografia antes do transplante impede conclusões sobre o impacto da abordagem dos autores em comparação com uma estratégia menos agressiva, até porque o próprio transplante renal se mostra efetivo no controle da DAC (KUMAR et al, 2011).

Outra discussão clássica na população em geral é a comparação entre métodos de revascularização. Em pacientes com diabetes, particularmente, a revascularização eletiva cirúrgica oferece resultados superiores comparados com angioplastia percutânea. Desta forma, a cirurgia convencional é o método preferido de revascularização em pacientes com diabetes mellitus com DAC de 3 vasos ou esquerda de 2 vasos proximais e deve ser fortemente considerado (FLEISHER et al, 2012).

Em suma, as principais diretrizes estudadas consideram revascularização coronária eletiva antes do transplante renal em pacientes selecionados (Classe I, Nível de Evidência B): a cirurgia é recomendada em preferência à angioplastia para

melhorar a sobrevida em pacientes com DAC multiarterial e diabetes mellitus (Classe IIa, Nível de Evidência B). Deve ser considerada também para a melhorar a sobrevida e / ou aliviar a angina apesar da terapia médica ótima. Pode ser razoável para pacientes com DRC com estenose (> 50%) ou estenose significativa (> 70%) em 3 vasos principais ou na árvore esquerda proximal, independentemente da função sistólica do ventrículo esquerdo (Classe IIb, Nível de Evidência B) (LENTINE et al 2012; FLEISHER et al 2012).

Há de se ressaltar que nos candidatos a transplante, assintomáticos, o risco da revascularização coronariana pode superar o risco do transplante e esses riscos devem ser pesados pelo transplante multidisciplinar por amostragem até que novos estudos sejam realizados nessa população. Assim, de uma maneira global, não se recomenda a realização de rotina de revascularização coronária profilática em pacientes com DAC estável e ausência de sintomatologia. (Classe III, Nível de Evidência B) (LENTINE et al 2012; FLEISHER et al 2012).

4.7 O PACIENTE DE ALTO RISCO ASSINTOMÁTICO

Apesar da alta prevalência de doença arterial coronariana nos pacientes candidatos a transplante renal, muitos deles são assintomáticos (POLDERMANS et al, 2007). Porém, essa "DAC assintomática" deve ser interpretada diferentemente da doença assintomática na população geral. Uma obstrução hemodinamicamente significativa pode não se tornar clinicamente aparente devido à comum intolerância ao exercício e neuropatia autonômica. Além disso, o sintoma de dor torácica não é um bom indicador de coronariopatia neste grupo (ROIG et al, 1981).

A triagem complementar de pacientes assintomáticos deve ser considerada quando os benefícios superam os danos. Em pacientes assintomáticos, o rastreamento de DAC teria valor se os resultados levassem a condutas de redução de danos ao paciente. Além disso, a avaliação cardíaca também pode ser usada para contraindicar o transplante em pacientes de risco proibitivo (GILL et al, 2005). No entanto, dados já mostraram que a sobrevivência é geralmente melhorada pelo transplante em comparação com terapia dialítica, mesmo entre pacientes de alto risco. Isso traz um desafio ao cardiologista, para o discernimento da barreira da tentativa de compensação clínica e a contraindicação formal do procedimento (GILL et al, 2005).

Com relação a valorização dos sintomas na entrevista, é importante a avaliação de capacidade funcional e reconhecimento de desconcompensações cardíacas (doença valvular significativa, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias significativas e síndromes coronárias instáveis). A partir disso, estratégias mais conservadoras, como as propostas pela ACC / AHA, recomendam testes em cerca de 20% dos pacientes pós estratificação clínica, enquanto que as diretrizes KDOQI teriam indicado em 100% dos pacientes (FLEISHER 2007; KDOQI, 2005).

A presença contínua de isquemia silenciosa pode causar insuficiência cardíaca, arritmias e morte súbita. Para pacientes assintomáticos candidatos a transplante renal, estão disponíveis vários testes não invasivos, mas nenhum se mostrou igualmente prático e confiável na população de diálise como na população em geral. Várias diretrizes internacionais recomendam, portanto, a avaliação de candidatos assintomáticos de alto risco para transplante renal com perfusão de estresse (cintilografia miocárdica) ou ecocardiograma de estresse com dobutamina ou angiografia coronariana, objetivando realizar uma intervenção em caso de doença coronariana significativa (FLEISHER et al, 2014).

Para o nosso estudo, importante enfatizar que o papel do teste de estresse, na ausência de sintomas, já tem sido questionado entre pacientes submetidos a cirurgia não cardíaca, pois estudos randomizados de revascularização coronariana antes da cirurgia vascular não conseguiram demonstrar benefício consistente (LENTINE et al, 2012). No entanto, o teste cardíaco não-invasivo em candidatos a transplante pode inferir lesões coronarianas de alto risco, com benefícios a longo prazo de uma revascularização miocárdica (KDOQI, 2005).

A pequena necessidade de revascularização após a avaliação cardíaca pré-transplante também desperta curiosidade clínica e preocupação econômica em relação ao custo efetividade da avaliação cardíaca. No estudo randomizado DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics), com pacientes diabéticos assintomáticos, a revascularização coronariana foi infrequente (2% dentro de 120 dias de randomização em ambos os braços) e o tratamento após a triagem CPM não reduziu significativamente o risco de eventos cardíacos. Este estudo não abordou pacientes com insuficiência renal avançada (YOUNG et al, 2009). Estudos descritivos observaram que apenas 2,9% a 9,5% dos pacientes que receberam teste de estresse cardíaco ou angiografia procederam à angioplastia ou by-pass cirúrgico (BADEN et al, 2007; PATEL et al, 2008).

Fato é que a revascularização coronariana, em pacientes assintomáticos, ainda não demonstrou benefícios claros e evidentes, exceto em um subconjunto de lesões anatômicas de alto risco sendo que as evidências não constataram prevalência suficiente destas nos candidatos a transplante renal assintomáticos, como apresentado pelo ensaio randomizado DIAD (YOUNG et al, 2009).

Em relação a pacientes com isquemia miocárdica assintomática, diretrizes ponderam que não parecem ser candidatos à revascularização coronária pré-operatória profilática, a menos que o cateterismo cardíaco revele a anatomia cirúrgica de alto risco (LENTINE et al, 2012).

No ambulatório, numa estratégia racional e adequada as condições econômicas da instituição, busca-se valorizar a história clínica, tanto no quesito avaliação funcional quanto na pontuação dos fatores de risco, aliada aos achados do exame físico, para guiar as decisões posteriores. A consulta médica com estratificação cardiovascular baseada nos achados clínicos e nos exames básicos deve preceder a indicação dos testes complementares, ficando então selecionados a pacientes de moderado e alto risco cardiovascular. No entanto, devido às incertezas científicas num contexto epidemiológico de alta prevalência de eventos, ainda se computam gastos aumentados em propedêutica cardiológica de pacientes assintomáticos pré transplante renal, visto que a pontuação dos fatores de risco eleva a estratificação, levando a um grande número de pacientes com indicação de testes complementares.

4.8 CONTRAINDICAÇÕES CARDIOVASCULARES AO TRANSPLANTE RENAL:

Quais resultados na avaliação cardiovascular impedem o transplante? Isso é difícil de julgar. A maioria dos centros considerara a isquemia não responsiva à terapia clínica e revascularização como contraindicação ao transplante (GUALANDRO et al, 2011).

Da mesma forma, após revascularização da doença coronariana avançada, a disfunção ventricular grave foi contraindicação ao transplante, uma vez que é associada à alta mortalidade (WENRAUCH, 1978). Por outro lado, na ausência de doença coronariana, a presença de disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo não é considerada como contraindicação ao transplante, já que muitos relatos

confirmam a melhora da função cardíaca após a restauração da função renal em adultos e pediátricos (LENTINE et al, 2012). Muitos pacientes em diálise têm hipertensão pulmonar que agrava com a duração em diálise. Dados mostram aumento do risco de enxerto e / ou perda de pacientes em elevação avançada da pressão sistólica do ventrículo direito $\geq 50\text{mmHg}$ (WENRAUCH, 1978).

4.9 O AMBULATÓRIO DE AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR PRÉ TRANSPLANTE RENAL DA SCMJF: FAZER MAIS, GASTANDO MENOS

Em 2012, com a reestruturação do Serviço de Transplante da Santa Casa de Juiz de Fora e a implementação de avaliações multidisciplinares mais integradas e comprometidas com toda a linha de cuidado do transplante, foi também implementado o Ambulatório de Avaliação de Risco Cardiovascular Pré Transplante Renal como parte de alicerce por parte do Serviço de Cardiologia da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora.

Houve, desde o início, estreita relação para discussões permanentes com equipe nefrologia, enfermagem, informática e administrativos para definições de fluxos e protocolos clínicos.

Naquele momento adotamos as então recentes recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia publicadas nas Diretrizes de Avaliação Peri operatória, de 2011. Conforme a publicação, indicávamos a angiografia coronariana a todos os pacientes com estratificação clínica de alto risco cardiovascular, com preditores baseados em fatores de risco, preponderando os sintomas e classe funcional.

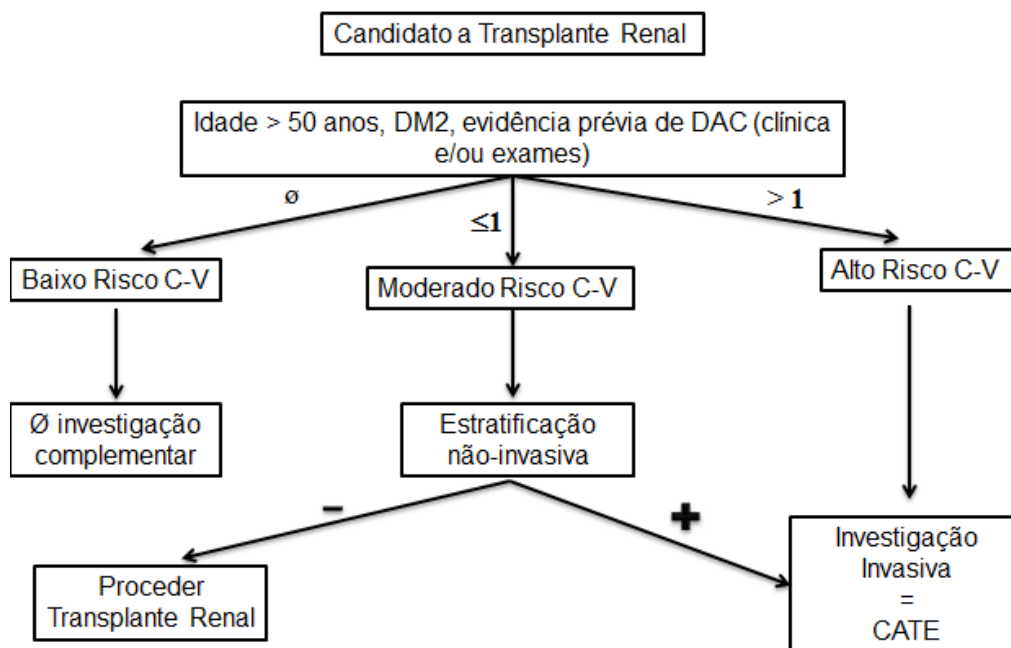


Figura 12: Protocolo de avaliação cardiológica pré transplante renal da SCMJF - 2012.

Fonte: Adaptado de GUALANDRO, D. M. et al. II Diretriz de Avaliação Peri operatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq.Bras. Cardiol, v. 96, p. 1-68, 2011.

Do ponto de vista econômico, a angiografia coronariana constitui exame de alto custo, intra hospitalar, requer equipe médica e enfermagem de setor fechado. Em outros termos, propedêutica que impacta de maneira expressiva nas contas do serviço de transplante.

Havia sobrecarga econômica significativa com angiografias coronarianas de pacientes assintomáticos, já que muitos contemplavam ao menos 2 fatores de risco suficientes para indicação do exame. Apesar disso, as angiografias pouco resultavam em procedimentos de intervenção, com benefícios clínicos questionáveis no sentido de mudança de condutas em relação a proteção miocárdica, pois a indicação do tratamento clínico independe da imagem anatômica coronariana.

Tipo Código Tabela SUS	Custo (Ambulatorial ou Hospitalar) SUS (R\$)	Complexidade	Acesso pelo SUS
Eletrocardiograma	5,15	Media	SIM
Radiografia de Tórax em PA e Perfil	9,50	Media	SIM
Ecocardiograma Transtorácico	39,94	Media	SIM
Ecocardiograma de estresse com dobutamina	165,00	Alta	SIM
Angiografia Coronariana	614,72	Alta	SIM

Quadro 9: Exames de imagem disponíveis ao ambulatório da SCMJF e seus respectivos valores na tabela SUS.

Fonte: DATASUS

Publicações que vieram posteriormente corroboraram protocolos priorizando exames provocativos não invasivos associados a imagem, como ecocardiografia de estresse e cintilografia de perfusão miocárdica, para os pacientes de alto risco e sem sintomas típicos.

Assim, em 2015, foi proposta uma adequação do protocolo, mantendo a utilização objetiva dos fatores de risco para estratificação clínica, porém reestratificando o grupo de alto risco em sintomáticos e assintomáticos, utilizando critérios da CCS e NYHA. A partir disso, firmou-se a escolha para o grupo assintomático: o ecocardiograma de estresse com dobutamina, um método não invasivo, ambulatorial e de menor custo. Aos sintomáticos e previamente revascularizados há mais de 5 anos, mantivemos a proposta original de avaliação angiográfica.

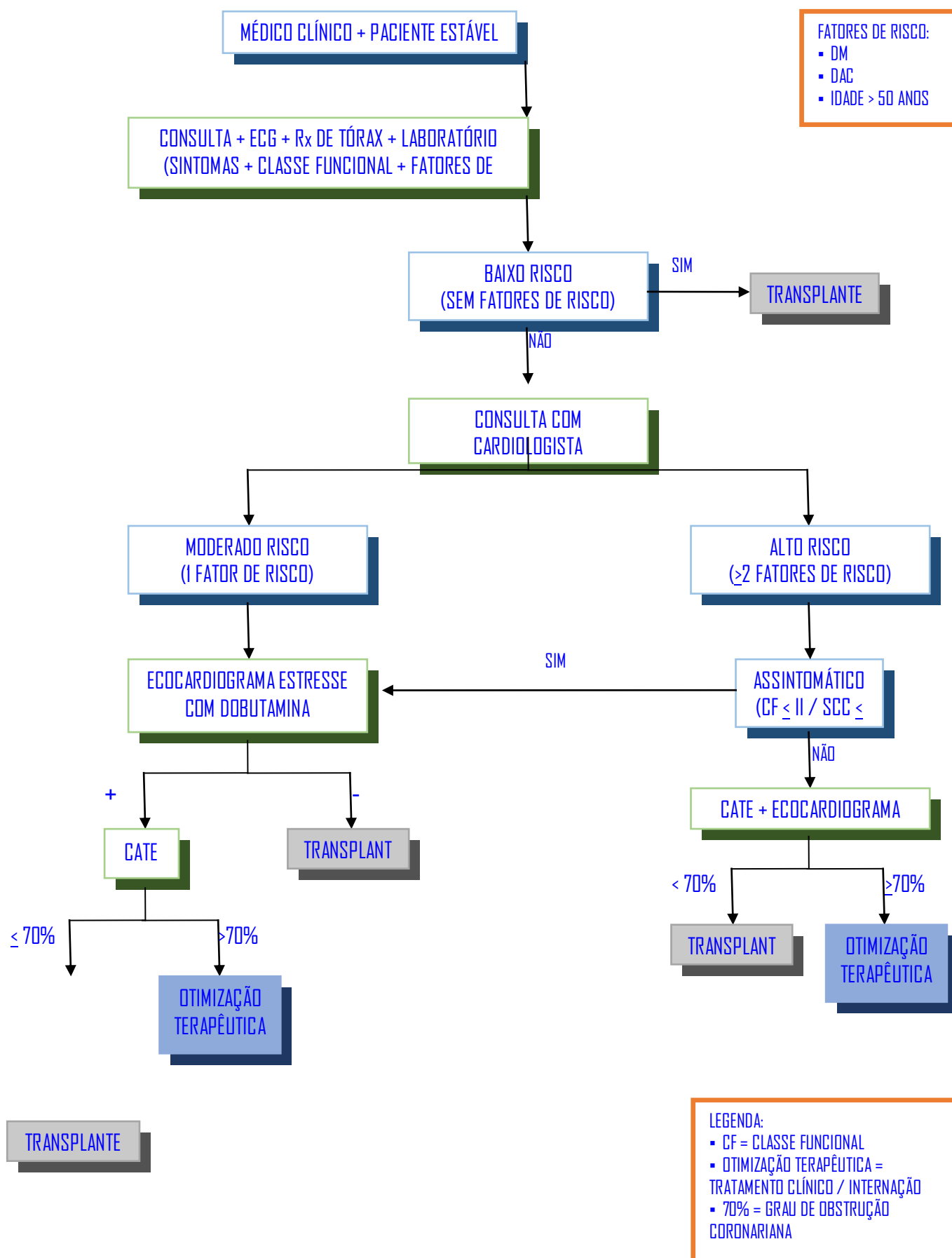


Figura 13: Protocolo de avaliação cardiológica Pré transplante renal da SCMJF- 2015.

5. METODOLOGIA E ESTRATÉGIAS DE AÇÃO:

Estudo observacional de economia em saúde, com perspectiva no SUS, baseado em árvore de decisões, para avaliação de custo efetividade do ecocardiograma de estresse com dobutamina, comparado a angiografia coronariana, em pacientes transplantados renais, previamente estratificados como assintomáticos e de alto risco cardiovascular.

Propõe-se revisão literária do tema, baseada em pesquisas nas bases PubMed, MEDLINE, the Cochrane Library, BIREME, LILLACS e Google Acadêmico. Os descritores em inglês e português, se baseiam na estratégia PICO, sendo respectivamente transplante renal (kidney transplantation), ecocardiograma de estresse com dobutamina (dobutamine stress echocardiogram), angiografia coronariana (coronary angiography), estudos de custo efetividade (cost-effectiveness analysis).

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, os dados retrospectivos foram colhidos no ambulatório de Avaliação de Risco Cardiovascular Peri operatório, do Serviço de Transplante Renal da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, hospital filantrópico com estrutura de alta complexidade, localizado na Mata de Minas Gerais, região Sudeste do Brasil.

Através da avaliação de 403 prontuários de pacientes transplantados renais, no período de agosto de 2012 a dezembro de 2017, foram incluídos 53 pacientes transplantados de alto risco cardiovascular, com idade igual ou superior a 18 anos, portadores de doença renal crônica avançada de etiologias diversas, que passaram por protocolo de avaliação especializada interdisciplinar (cardiologia, nefrologia, imunologia, enfermagem, nutrição, psicologia, serviço social), sendo considerados assintomáticos do ponto de vista cardíaco pelos critérios clássicos de dor torácica da CCS (Canadian Cardiology Society) e de capacidade funcional até estágio II da NYHA (New York Heart Association). Já a estratificação clínica de alto risco cardiovascular foi definida pelos critérios da SBC (Sociedade Brasileira de Cardiologia), que considera alto risco aqueles que tiveram pelo menos 2 dos seguintes critérios: idade maior que 50 anos, doença isquêmica cardíaca documentada ou diabetes. Foram excluídos 2 pacientes por não terem cumprido o protocolo da instituição. O horizonte considerado foi de 6 meses em acompanhamento pós transplante.

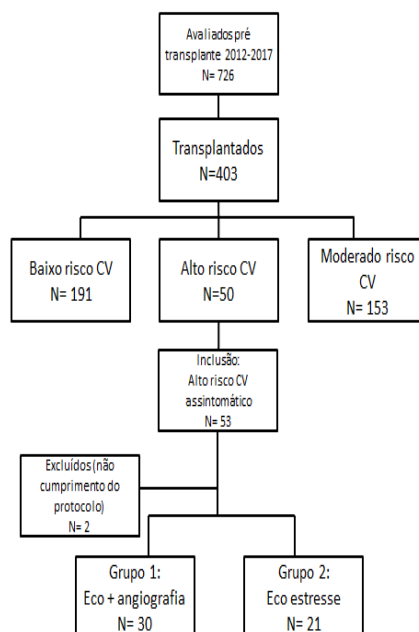


Figura 14: Desenho do Estudo

O questionário abordou: dados pessoais (iniciais, idade, sexo, convênio), dados clínicos (presença de sintomas cardíacos, comorbidades, fatores de risco, tempo de diálise), estratificação de risco (leve, moderado, grave), conduta (solicitação de exames), dados de exames complementares (eletrocardiograma, ecocardiograma, estresse provocativo, angiografia coronariana), conclusão e orientação cardiológica (encaminhado para fila de transplante ou contraindicado procedimento), desfechos (estável após transplante realizado; evento cardiovascular maior - acidente vascular encefálico, infarto não fatal ou óbito cardiovascular; outras causas de morte).

Os critérios de exclusão foram pacientes revascularizados há mais de 5 anos, não cumprimento do desenho do protocolo.

Assim, 51 pacientes foram divididos e dois grupos comparativos:

Grupo 1: “Protocolo Invasivo”: 30 pacientes avaliados com utilização do protocolo tradicional do serviço, com indicação de angiografia coronariana para todos os pacientes estratificados como alto risco cardiovascular (presença de 2 dos 3 fatores: idade maior que 50 anos ou diabetes ou doença arterial coronariana documentada). O ecocardiograma bidimensional foi complemento rotineiro na avaliação de todos pacientes desse grupo.

Grupo 2: “Protocolo Não Invasivo”: 21 pacientes avaliados com utilização do novo protocolo adaptado da AHA 2012, com substituição da angiografia coronariana

por teste provocativo isquêmico não invasivo (ecocardiograma de estresse farmacológico com dobutamina), nos pacientes de alto risco cardiovascular (presença de 2 dos 3 fatores: idade maior que 50 anos ou diabetes ou doença arterial coronariana documentada), porém assintomáticos do ponto de vista cardiológico (CCS 1 e CF NYHA I e II).

Os métodos diagnósticos comparados, ecocardiograma de estresse com dobutamina e angiografia coronariana, foram realizados conforme protocolos descritos a seguir:

Ecocardiograma de estresse farmacológico com dobutamina:

Os exames são realizados em laboratório específico, com ecocardiografistas titulados pela SBC. Para a realização do estresse, foi utilizado o protocolo habitual (Dobutamina 5-40 mcg/kg/min mais atropina). Acesso venoso através de punção com cateter tipo Jelco e uso de solução contendo 230 ml de soro fisiológico a 0,9% no qual se adicionavam 20 ml de solução contendo 250 mg de dobutamina, resultando em uma concentração de 1 mg de dobutamina por mililitro. A administração é realizada através de veia periférica, por bomba de infusão, em doses progressivas de 5, 10, 20, 30 e 40 µg/kg/min, com incremento a cada três minutos. Caso ainda não atingido uma das metas finais do exame, a atropina seria adicionada, simultaneamente, após o terceiro minuto da infusão de 40 µg/kg/min de dobutamina, em doses de 0,25 mg a cada minuto, até a dose máxima cumulativa total de 1 mg. Alternativamente, emprega-se o exercício isométrico com “hand grip” para se obter discretos incrementos da frequência cardíaca. O metoprolol endovenoso na dose de 5 mg é utilizado nas seguintes situações: efeito colateral significativo, isquemia miocárdica ou persistência dos efeitos da dobutamina, após o término do protocolo. Os motivos para interrupção do teste são: término do protocolo de infusão da dobutamina; obtenção de 85% da frequência cardíaca máxima para a idade ($220 - \text{idade}$); aparecimento de novas alterações reversíveis da contração segmentar e efeitos colaterais limitantes (angina, taquicardias supraventricular ou ventricular sustentadas, extra-sístoles ventriculares complexas, fibrilação atrial, hipotensão sintomática importante, pressão arterial sistólica maior ou igual a 240 mmHg ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 120 mmHg e desconforto intolerável). O exame é considerado diagnóstico quando atinge pelo menos um destes objetivos:

85% da frequência cardíaca máxima para a idade e aparecimento de sinais ecocardiográficos de isquemia miocárdica. O teste é considerado não diagnóstico quando houve pelo menos uma das situações: imagens inadequadas para análise (indefinição de pelo menos dois segmentos miocárdicos); conclusão do protocolo de infusão de dobutamina sem atingir a frequência cardíaca alvo, sem manifestar sinais de isquemia miocárdica e interrupção precoce do exame por efeitos colaterais limitantes antes de se atingir um dos objetivos do teste.

Consideraram-se complicações maiores decorrentes do exame: óbito, taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular, edema agudo de pulmão, hipotensão importante e síndrome isquêmica aguda (infarto agudo do miocárdio ou angina instável).

Angiografia Coronariana:

Realizada em sala de hemodinâmica da instituição, com maquinário Siemens, por equipe hospitalar especializada de setor fechado, um médico cardiologista hemodinamicista titulado, um médico anestesista, enfermeira chefe e técnicos de enfermagem. Realizada orientações prévias quanto necessidade ou não da suspensão de metformina, anticoagulantes, antiagregantes plaquetários. Questionamentos sobre alergias, dados de função renal e indicação do pedido. Prioriza-se marcação em dia em que o paciente não realiza hemodiálise. Entrevista com médico e enfermeiro responsáveis pelo procedimento com check list padrão de entrada no setor. Preparo com jejum e tricotomia quando necessário. Após preparo a e posicionamento no leito, com devida monitorização cardíaca, realizada anestesia local e controle de sedação a critério do anestesista. Exame realizado através de punção arterial preferencialmente radial, com opção pela femoral, realizada injeção de contraste de media osmolaridade para visualização do leito arterial coronariano com gravação das imagens em formato de filme e fotos ilustrativas das coronárias. Após exame, enfermagem realiza compressão do sitio de punção conforme protocolo do setor e o paciente permanece em repouso na unidade até liberação para casa após reavaliação do médico responsável. Consideram-se complicações graves: síndrome coronariana aguda por complicações da manipulação do leito arterial, arritmias ventriculares, crise hipertensiva com edema agudo de pulmão, complicações vasculares e hemorrágicas maiores.

variáveis categóricas (com ajuste pelo teste de Fischer). A avaliação do perfil de distribuição das variáveis quantitativas efetivou-se por meio do teste Kolmogorov-Smirnov e a análise foi realizada através dos testes t. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

A condução do estudo respeitou os critérios éticos da Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde. O presente estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora.

6 RESULTADOS:

De agosto de 2012 a dezembro de 2017, foram avaliados 726 pacientes em ambulatório pré transplante. Desses, 403 foram transplantados, sendo que 53 pacientes eram de alto risco cardiovascular e assintomáticos pelos critérios adotados. Dos 53 pacientes incluídos, 2 foram excluídos por não adequação ao fluxo do protocolo proposto no estudo.

Assim, foram elegidos 51 pacientes em pós transplante renal com alto risco cardiovascular: 30 no Grupo 1 (estratégia invasiva - ecocardiograma + angiografia coronariana) e 21 no Grupo 2 (estratégia não invasiva - eco stress com dobutamina).

Em relação as variáveis demográficas básicas, vimos que a media de idade foi semelhante (59,97 vs. 58,67, $p=0,540$). Em ambos predominaram o sexo masculino (70% vs. 85,7%, $p=0,193$), a cor branca (43,3% vs. 71,4%, $p=0,139$) e o transplante com rim de doador falecido (83,3% vs. 85,7%, $p=0,818$). A maioria dos centros nefrológicos encaminhadores foi de Juiz de Fora, principalmente no Grupo 1 (53% vs. 39%, $p=0,640$). 100% dos procedimentos foram realizados pelo SUS.

Quando consideramos as características clínicas, a dor torácica atípica esteve mais presente no Grupo 1 (23,3% vs. 9,5%, $p=0,203$), assim como a dispneia (46,7% vs. 28,6%, $p=0,126$). A Classe Funcional II de NYHA foi considerada em metade dos pacientes do Grupo 1 (50% vs. 28,6%, $p=0,126$), enquanto que no Grupo 2, a maior parte estava em classe funcional 1 de NYHA (50% vs. 71,4%, $p=0,126$).

Dentre as comorbidades encontramos nos Grupos 1 e 2: diabetes (73,3% vs. 66,7%, $p=0,607$), doença arterial coronariana (63,3% vs. 42,9%, $p=0,148$), hipertensão arterial sistêmica (96,7% vs. 95,2%, $p=0,796$), dislipidemia (73,3% vs. 42,9%, $p=0,028$), doença arterial periférica obstrutiva grave (10% vs. 4,8%, $p=0,148$) e tabagismo (13,3% vs. 23,8%, $p=0,334$).

Outros fatores de risco cardiovasculares considerados foram: tempo de hemodiálise maior do que 3 anos (10% vs. 9,5%, $p=0,227$), idade maior do que 50 anos (93,3% vs. 95,2%, $p=0,776$), história familiar de doença coronariana (53,3% vs. 47,6%, $p=0,668$), antecedentes de angioplastia coronariana (10% vs. 9,5%, $p=0,955$) e revascularização cirúrgica (3% vs. 0%, $p=0,135$).

Tabela 1: Comparação entre variáveis dos Grupos estudados:

	Grupo 1 (N = 30)	Grupo 2 (N = 21)	Valor de p
Dados Gerais:			
Idade	59,97 (7,24)	58,67 (7,44)	0,540
Homens	21 (70%)	18 (85,7%)	0,193
Branco	13 (43,3%)	15 (71,4%)	0,139
TRS em Juiz de Fora	16 (53%)	8 (39%)	0,640
Doador Falecido	25 (83,3%)	18 (85,7%)	0,818
Dados Clínicos:			
Dor Tórax Atípica	7 (23,3%)	02 (9,5%)	0,203
Dispneia	15 (50,0%)	06 (28,6%)	0,126
Classe Funcional 1	15 (50%)	15 (71,4%)	0,126
Classe Funcional 2	15 (50%)	06 (28,6%)	0,126
Doença Coronariana	19 (63,3%)	09 (42,9%)	0,148
Angioplastia	3 (10%)	02 (9,5%)	0,955
Revascularização	3 (10%)	00 (0,0%)	0,135
Diabetes	22 (73,3%)	14 (66,7%)	0,607
Hipertensão Arterial	29 (96,7%)	20 (95,2%)	0,796
Dislipidemia	22 (73,3%)	09 (42,9%)	0,028
História familiar	16 (53,3%)	10 (47,6%)	0,668
Tabagismo	4 (13,3%)	5 (23,8%)	0,334
Tempo Diálise < 3 anos	27 (90%)	19 (90,5%)	0,227
Dados Ecocardiograma:			
Diâmetro Diastólico	54,7 (DP 6,28)	55,14 (DP 5,4)	0,810
Fração de Ejeção	62,24 (DP 11,74)	61,47 (DP 9,56)	0,812
Disfunção Sistólica	0	2 (9,5%)	0,108

Dados gerais da população estudada corroboraram o perfil de alto risco para eventos cardíacos em peri operatório, com mais de 90% de pacientes acima de 50 anos, mais de 70% diabéticos, mais de 50% com documentação de doença arterial coronariana, além de hipertensão arterial sistêmica em mais de 95% dos avaliados. Ressaltamos que mais da metade dos pacientes apresentaram documentação de DAC previa, sendo relevante a maior ocorrência no Grupo 1, com numero semelhante de pacientes angioplastados em relação ao Grupo 2, porém somente naquele grupo havia pacientes previamente revascularizados por técnica cirúrgica convencional.

Tabela 2: Principais Fatores de Risco considerados na Estratificação Clínica:

Fatores Mais Impactantes	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
Idade > 50 a	28 (93,3%)	20 (95,2%)	0,776
Diabetes	22 (73,3%)	14 (66,7%)	0,607
Doença Arterial Coronariana	19 (63,3%)	09 (42,9%)	0,148

A angiografia coronariana foi realizada como estratégia inicial rotineira nos 30 integrantes do Grupo 1. O método evidenciou presença de doença arterial coronariana em quase totalidade dos avaliados (96,6%), sendo que 10 pacientes (33,3%) apresentaram lesões consideradas obstrutivas (maior do que 70%), dos quais 7 (70%) necessitaram intervenção por angioplastia coronariana com stent e um aumento no custo de R\$ 1575,72 por procedimento. Apenas 1 exame foi considerado normal (3,4%). Todos os exames foram conclusivos e sem relato de intercorrências maiores.

O ecocardiograma de estresse com dobutamina foi aplicado em 21 pacientes, todos pertencentes ao Grupo 2. O exame foi positivo em apenas 1 paciente (4%). Este foi encaminhado para a angiografia coronariana, com custo adicional de R\$ 614,72, que não evidenciou lesão obstrutiva arterial e não gerou intervenção mecânica e procedeu-se inscrição de receptor sem mais adicionais. Os demais 20 pacientes (95%) em que o estresse foi negativo, foram encaminhados diretamente para cadastro de receptor apenas com custo básico da estratégia. Não houve intercorrências maiores durante a realização do método e também não foram computados exames inconclusivos na população estudada.

Em relação aos procedimentos intervencionistas (angioplastia coronariana e cirurgia de revascularização do miocárdio): não foram indicados em pacientes do Grupo 2. Já no Grupo 1, dos 10 pacientes com diagnóstico anatômico de DAC obstrutiva, 7 (70%) foram elencados para intervenção, sendo a "angioplastia com implante de stent" realizada na totalidade, gerando valor agregado de R\$ 1575,92 por procedimento. O stent convencional foi utilizado em todas as angioplastias coronarianas realizadas. Apenas 1 paciente (14,2%) recebeu mais de 1 stent num procedimento, o que na Tabela SUS não adiciona custo. Todos os pacientes com doença coronariana evidenciada receberam prescrição de ácido acetil salicílico e estatina.

Quanto aos desfechos clínicos, num horizonte de 6 meses, ocorreram 8 eventos cardiovasculares maiores (15%), sendo 6 eventos em pacientes do Grupo 1 (20% vs. 9,5%, $p=0,311$). Estratificando esse desfecho tivemos: morte cardíaca (13% vs. 0%, $p=0,08$), infarto agudo do miocárdio não fatal (6,6% vs. 4,8%, $p=0,796$) e acidente vascular encefálico (0% vs. 4,8%, $p=0,227$). Mortes por outras causas foram prevalentes em ambos os grupos e também computadas (33,3% vs. 38,1%,

p=0,726). Pacientes estáveis, em seguimento e livres dos desfechos considerados prevaleceram no Grupo 2 (53,3% vs. 61,9%, p=0,543).

Tabela 3: Desfechos Clínicos em 6 meses de seguimento:

	Grupo 1 (N = 30)	Grupo 2 (N = 21)	Valor de p
Evento Cardiovascular Maior	6 (20%)	2 (9,5%)	0,311
Morte Cardiovascular	4 (13,3%)	0(0,0%)	0,08
Infarto Agudo do Miocárdio	2 (6,6%)	1 (4,8%)	0,796
Acidente Vascular Encefálico	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0,227
Morte por outras Causas	10 (33,3%)	8 (38,1%)	0,726
Estável em seguimento	16 (53,3%)	13 (61,9%)	0,543

A consulta da tabela SUS mostrou o custo direto das tecnologias avaliadas: ecocardiograma R\$ 39,94, ecocardiograma de estresse com dobutamina R\$ 165,00, angiografia coronariana R\$ 614,72 e angioplastia coronariana com 1 ou 2 stents convencionais R\$ 1575,72.

Tabela 4: Procedimentos realizados SCMJF 2012-2017 e seus custos pelo SUS:

Procedimento	Valor SUS R\$	Grupo 1 N = 30	Grupo 2 N = 21	Total N = 51 (R\$)
Ecocardiograma Bidimensional com Doppler	39,94	30 (100%)	0	30 (1.198,20)
Ecocardiograma com estresse farmacológico	165,00	0	21 (100%)	21 (3.465,00)
Angiografia Coronariana	614,72	30 (100%)	1 (4%)	31 (19.056,32)
Angioplastia Coronariana com 1 stent	1.575,72	6 (20%)	0	6 (9.454,32)
Angioplastia Coronariana com 2 stents	1.575,72	1 (3,3%)	0	1 (1.575,72)
Total de Procedimentos e Valor		67 (30.669,84)	22 (4.079,72)	89 (34.749,56)

Tabela 5: Valores Iniciais de cada Estratégia:

	Grupo 1	Grupo 2
Valor Básico	654,66	165,00

A Árvore de Decisões foi construída considerando o custo básico de cada estratégia adotada e as possibilidades posteriores a cada no. O Grupo 1 iniciou o protocolo com associação de ecocardiograma (R\$ 39,94) e angiografia coronariana

(R\$ 614,72), num valor mínimo de R\$ 654,56. Já o Grupo 2, inicia apenas com o eco de estresse com dobutamina num valor de R\$ 165,00.

No Grupo 1, havia 30 indivíduos no primeiro nó de decisão, que se dividiu em 2 ramos:

O primeiro com 20 pacientes (66,6%) que tiveram exame negativo para DAC obstrutiva e foram encaminhados diretamente para cadastro de receptor de órgãos, sem mais custos. Neste ramo ocorreram 3 eventos cardiovasculares maiores (15%), 4 mortes por outras causas (20%) e 13 pacientes seguiram evolução de pós-operatório livres dos desfechos (65%). Considerou-se assim como efetividade 17 eventos cardiovasculares maiores evitados (85%) (desfechos A e B - Árvore de Decisões).

O segundo, com 10 pacientes (33,3%) evidenciando imagem angiográfica de DAC obstrutiva levando a um novo nó, que se dividiu em 2 ramos: o primeiro com 3 indivíduos (30%) que, apesar da doença coronariana grave, não tiveram indicação de intervenção, sendo encaminhados para cadastro sem mais custos. Neste ramo final não houve eventos maiores, nem mortes por outras causas, com efetividade de 3 eventos evitados (100%) (desfechos C e D - Árvore de Decisões). Já o segundo ramo, 7 pacientes (70%) foram submetidos a angioplastia coronariana com stent convencional, adicionando custo de R\$ 1575,72, para então cadastrado em fila de receptor, após cumprir tempo de dupla antiagregação plaquetária. Computamos 1 evento cardiovascular (14%) e uma morte por outra causa (14%) nesse ramo, com custo final de R\$ 2230,48. Em termos de efetividade 6 eventos cardiovasculares maiores foram evitados (85,7%) (desfechos E e F - Árvore de Decisões).

No Grupo 2, havia 21 indivíduos no primeiro nó de decisão, que se dividiu em 2 ramos:

O primeiro com 20 pacientes (96%), que tiveram resultados negativos para isquemia miocárdica e foram diretamente encaminhados para cadastro de receptores sem mais custos, num total de R\$ 165,00. Ocorreram 1 evento cardiovascular (5%) e 2 mortes por outras causas (10%). A efetividade foi de 19 eventos cardiovasculares maiores evitados (95%) (desfechos G e H - Árvore de Decisões).

O segundo, com apenas 1 paciente (4%) o exame evidenciou isquemia miocárdica, levando a um novo nó. O paciente foi submetido a angiografia coronariana e seu custo adicional de R\$ 614,72, que não evidenciou obstruções,

sendo encaminhado para cadastro sem mais custos, totalizando R\$ 779,72. Neste ramo não houve eventos cardiovasculares ou mortes com efetividade de 1 evento cardiovascular maior evitado (100%) (desfechos I e J - Árvore de Decisões).

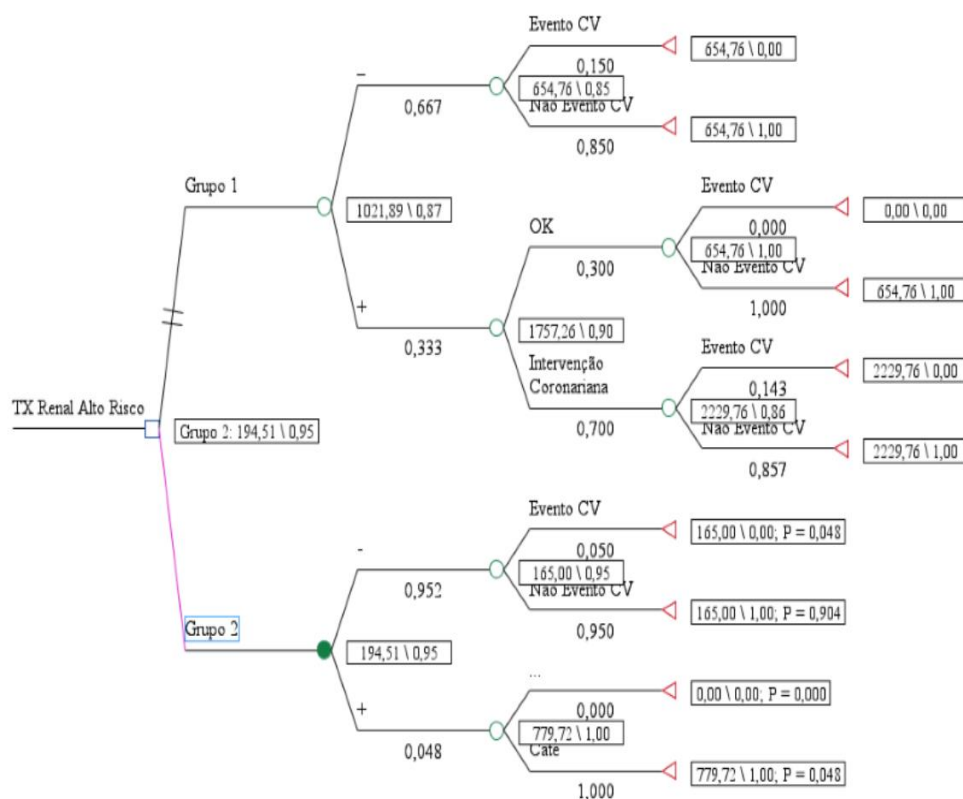


Figura 16: Árvore de Decisões e seus resultados de Custo e Efetividade.

Dentre os principais valores extraídos da Arvore de Decisões, encontramos comparativamente: custo inicial (R\$ 654,56 vs.R\$165,00), custo final (R\$ 1021,89 vs. R\$ 194,50), efetividade (0,86 vs. 0,95), custo incremental (-R\$ 827,38) e efetividade incremental (0,085).

Tabela 6: Dados de Custo e Efetividade

	Grupo 1 (n = 30)	Grupo 2 (n = 21)
Custo (R\$)	1021,89	194,50
Custo Incremental (R\$)	827,38	0
Efetividade (ECV Evitado)	0,866	0,952
Efetividade Incremental (ECV Evitado)		0,085
Razão de Custo Efetividade Incremental		- 9645,07

(R\$ por ECV Evitado)		
Dominância	Dominado	Dominante

O plano de custo efetividade demonstrou dominância do ecocardiograma de estresse com dobutamina sobre a angiografia coronariana, com ponto representado no quadrante II do gráfico.

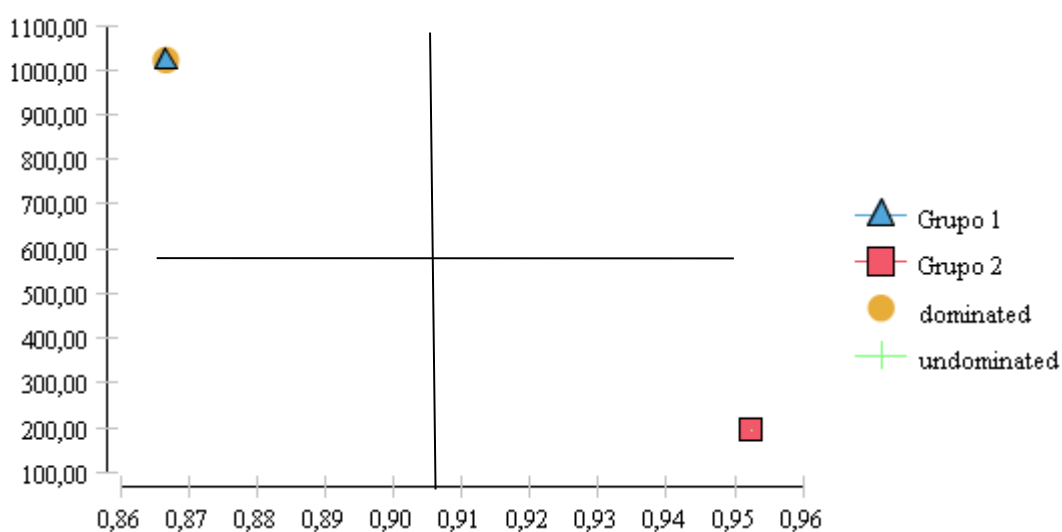


Figura 17: Gráfico representando plano de Custo Efetividade, com Grupo 2 no quadrante II, configurando estratégia de menor custo e maior efetividade, estabelecendo relação de dominância sobre o Grupo 1 (quadrante IV).

7 DISCUSSÃO:

Avaliar sistematicamente e discutir praticas assistenciais que sejam consonantes com um racional custo beneficio, tem sido fundamental para o equilíbrio das decisões clinicas frente as limitações financeiras do sistema de saúde.

O estudo realizado em campo árido da literatura, substituiu, de forma criteriosa, uma tecnologia onerosa e invasiva (angiografia coronariana) por outra de menor custo e não invasiva (ecocardiograma com estresse farmacológico). Os desfechos de custo efetividade apontaram para dominância da estratégia mais econômica. Isso vem ao encontro, não só de diretrizes (LENTINE, 2012), mas também de uma ideologia de monitorização de tecnologias, com balanceando custos e benefícios em saúde.

O EED se mostrou exequível e dominante na maioria dos pacientes de alto risco cardiovascular ao demonstrar efetividade, com menor custo frente ao método "padrão ouro", a angiografia das artérias coronárias.

A literatura refere alta ocorrência de eventos cardíacos no pós transplante podendo chegar a 30%. (KASSINSK, 2005; FLEISHMAN, 2007). A maior ocorrência de "evento cardiovascular maior" no Grupo 1, reforça a hipótese de que a utilização de um método mais simples e de menor custo, como o EED, possa ser tão segura e efetiva quanto o oneroso exame invasivo tradicional. (WANG et al, 2010).

Adiante, não houve morte cardíaca nos pacientes do Grupo 2, que demonstra novamente a efetividade clínica da estratégia adotada como intervenção, o ecocardiograma de estresse. Já o Acidente Vascular Encefálico, teve baixa prevalência, porem ocorreu apenas no Grupo 2.

As "mortes por outras causas" foram semelhantes entre os grupos e tiveram ocorrência maior do que as mortes cardiovasculares. Apesar de a literatura internacional considerar as complicações cardiológicas como as mais prevalentes no pos transplante renal, há nos países em desenvolvimento, uma característica comum de causas infecciosas prevalecerem nos óbitos de transplantados. Os resultados aqui encontrados denotam boa performance de ambas as estratégias de avaliação de risco cardíaco, já que a morte cardiovascular foi de 8% na população total estudada, não sendo a principal causa de óbito nos primeiros seis meses pos procedimento(OLIVEIRA, 2012).

Com isso, ao analisar os pacientes que se beneficiaram das avaliações e não apresentaram os eventos adversos estudados, permanecendo em seguimento estável após seis meses, percebe-se semelhança entre os grupos, nos quais mais de 50% dos casos encontravam-se livres de eventos ao longo de 6 meses.

Partindo para uma discussão na esfera econômica, tem-se de um lado o Grupo 1, com uma estratégia de custo inicial de R\$ 654,76 e o Grupo 2 de apenas R\$ 165,00, uma diferença de quatro vezes no custo inicial do protocolo. Prevaleceram exames sem evidência de coronariopatia obstrutiva, com progressão para o transplante sem mais custos adicionados. Na análise da Árvore de Decisões, demonstrou-se tradicional acurácia da angiografia (GOWDAK, 2003), com 70% de indicação de angioplastia em pacientes com exame obstrutivo, porém metanálise não provou o benefício da revascularização neste grupo específico de pacientes, que em termos de efetividade, não se diferenciou de maneira significativa em relação a alternativa de menor custo proposta no Grupo 2 (WANG et al, 2015).

Considerando o EED, a maioria dos testes foi negativo, levando o paciente diretamente ao objetivo do transplante renal a um custo muito acessível. Apesar da ciência afirmar sobre a limitação do valor preditivo negativo do EED no pré transplante renal, esta experiência demonstra que o método se mostrou confiável e interessante economicamente.

Assim, o Grupo 1 teve Custo Final de R\$ 1021,89 por paciente com Efetividade de 86% de "eventos cardiovasculares evitados" e o Grupo 2 apresentou Custo Final de R\$ 194,50 por paciente com Efetividade de 95% de "eventos cardiovasculares evitados". O Custo Incremental foi negativo de R\$ 827,38 e a Efetividade Incremental de 8,5% de "eventos cardiovasculares evitados". A Razão Incremental de Custo-Efetividade (RCEI) foi negativa de - R\$ 9645,07 por "evento cardiovascular evitado". O resultado com valor negativo, infere ser custo efetiva e dominante a intervenção proposta para mudança de nosso protocolo, já que se posiciona no quadrante II do plano de custo efetividade, que dispensaria o cálculo da RCEI (RASCATI, 2010).

Podemos ainda discutir dados interessantes que constituíram a construção deste trabalho.

A predominância do sexo masculino e da cor branca é corroborada por estudo recente publicado pela Revista Brasileira de Nefrologia, mostrando que o perfil epidemiológico encontrado segue as características de outros centros do Brasil

(NGA, 2018). Tal fato, mais uma vez reproduzido, estimula discussões a cerca da equidade no acesso aos transplantes de órgãos em nosso país (MARINHO, 2010).

Outro dado esperado é a predominância de transplantes realizados pelo SUS. Neste estudo, 100% dos procedimentos foram realizados pelo sistema público, dado comparável ao âmbito nacional, em que o SUS abrange 95% dos transplantes renais (BRASIL, 2009). Em termos de Saúde Coletiva, isso demonstra a importância da participação do SUS nos procedimentos de alta complexidade, assim como a inexpressividade da saúde suplementar para cobertura de transplantes.

Dentre os centros de diálise encaminhadores, que abrange Zona da Mata mineira e região Sul Fluminense, há predomínio da cidade de Juiz de Fora quando comparado a cada uma das outras cidades polarizadas. Isso se faz pela proximidade e também pelo maior número, articulação e atividade dos centros ambulatoriais de diálise presentes na cidade, que atualmente são em número de três. No entanto, considerando a população geral do estudo e uma divisão geográfica como "Juiz de Fora" e "Outras localidades", temos que 53% dos pacientes transplantados são de fora da cidade pólo. Observa-se no Grupo 1 uma maior prevalência dos centros de Juiz de Fora, o que pode ser explicado pelo fato de que ao longo dos anos foi aumentando a abrangência e articulação do serviço para cadastro de pacientes.

A maior ocorrência de transplantes com doadores falecidos encontra respaldo na literatura, visto que em 2018 os transplantes com doadores vivos representaram apenas 16,4% dos transplantes renais no Brasil (ABTO, 2018).

Vários registros têm identificado preditores independentes de risco de doença cardiovascular e mortalidade cardíaca, que incluem: diabetes melitus, idade maior que 50 anos, mais de três anos em diálise, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, doença vascular periférica, herança genética, hipertrofia ventricular esquerda, aumento atrial esquerdo e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (RIGATTO et al, 2003; AAKHUS et al, 2004; DUCLOUX et al, 2004; JARDINE et al, 2005). O fator idade acima de 50 anos mostrou tratar-se de um dos principais preditores individuais de DAC significativa e eventos no pós-operatório (GOWDAK, LIMA, 2003).

A doença cardíaca descompensada tem altíssima mortalidade em peri-operatório de cirurgias intra-abdominais (ZAYAN et al, 2017). Analisando as variáveis clínicas, a dor torácica atípica, que predominou no Grupo 1, consiste em

critério muito inespecífico. A precordialgia no momento da apresentação do infarto agudo do miocárdio é muito menos comum em pacientes em diálise. Além disso, a caracterização da angina estável é dificultada nos pacientes com doença renal crônica (LENTINE et al, 2012).

A dispneia, fator primordial na classificação da classe funcional, foi encontrada no Grupo 1 com mais expressividade, o que impactou em maior número de pacientes em Classe Funcional 2 de NYHA (limítrofe para consideração de sintoma típico). No entanto, é clássico do paciente renal avançado, a limitação funcional por fatores diversos: descondicionamento físico, anemia, distrofia óssea, patologias pulmonares e cardiovasculares (AAKHUS et al, 2004). A determinação da capacidade física influencia diretamente na estratificação e decisão de triagem mais aprofundada, sendo o critério clínico mais importante na diretriz americana (FLEISHER, 2012). Embora a dor torácica e / ou dispneia possam limitar a capacidade de realizar essas tarefas, há baixa sensibilidade e especificidade para predizerem DAC obstrutiva (GOWDAK, LIMA, 2008).

Autores são categóricos na afirmação de que em renais crônicos, os fatores de risco para doenças cardiovasculares são múltiplos e aditivos. (FOLEY et al, 1998; WOLFE et al 1999; ZOCCALI, 2006; VAN DER ZEE, 2009).

A alta prevalência de diabetes em ambos os grupos reforça o alto risco cardiovascular desses pacientes e reproduz a população transplantada renal do Brasil. Uma característica típica da população renal crônica e a grande prevalência de diabetes, o que muda a epidemiologia e limita a coleta de dados clínicos, por tornar os sintomas muito atípicos, mesmo em pacientes assintomáticos, mas portadores de DAC obstrutiva grave (HART et al, 2015).

A presença majoritária de HAS em ambos os grupos, reflete a importância desse componente na doença renal crônica. Trata-se de preditor cardiovascular na população geral e também em transplantados renais. Um aumento de 10 mm Hg na pressão arterial média aumenta o risco de evento cardíaco em até 25% (BANAS, 2011). Porém, não há evidências que o risco apresentado pelos doentes pré-transplante esteja significativamente mais elevado em relação à população geral (KASSISKE et al, 2000).

A dislipidemia, tradicional fator de risco cardiovascular, teve predomínio significativo no Grupo 1. Há divergências se consiste ou não um preditor independente para eventos cardíacos em pós transplante renal (KASSISKE et al,

2000, LENTINE et al, 2012), não havendo ainda consenso no impacto da terapia hipolipemiante.

O tempo de diálise foi menor do que três anos para maioria dos pacientes avaliados, fato interessante que traz à tona a discussão para a mortalidade do paciente de alto risco cardiovascular em diálise e fila de transplante.

Em relação ao tabagismo, a prevalência foi relativamente discreta, refletindo a tendência global de redução deste habito na população. Importante destacar que o tabagismo per si, já implica maior risco de eventos cardiovasculares em transplantados, do que na população geral (KASSISKE et al, 2000).

Os achados gerais ratificam as características de alto risco cardiovascular, já que num total de 51 pacientes transplantados, encontramos 36 diabéticos, 28 coronariopatas, 2 com fração de ejeção reduzida ao ecocardiograma, 5 com mais de três anos de diálise e 48 com mais de cinquenta anos.

Assim, focando na prevalência dos três principais critérios clínicos de risco cardiovascular pré transplante renal, preconizados pela SBC, a idade acima de 50 anos preponderou, seguida de diabetes e doença arterial coronariana (GUALANDRO, 2011).

Apesar da homogeneidade do pareamento estatístico entre os grupos, percebemos que o Grupo 1 teve maior numero de pacientes com doença coronariana e revascularização prévias. Esse fato traz questionamento para maior gravidade desses pacientes, com maior possibilidade de complicações pos operatórias.

Dados do ecocardiograma que são relevantes para diagnostico de DAC obstrutiva são: aumento do tamanho do ventrículo esquerdo (VE), fração de ejeção do VE reduzida e anormalidades do movimento da parede em repouso. As alterações da contratilidade em repouso, estão associadas com a redução da sobrevida livre na presença de diabetes e correlacionam-se com anormalidades de perfusão no teste de estresse farmacológico (INNOCENTI et al, 2013). Neste estudo a média dos diâmetros diastólicos finais e frações de ejeção estiveram dentro do normal. No Grupo 2, encontramos aproximadamente 10% dos pacientes com algum grau de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, fator preponderante em desfechos desfavoráveis. Por outro lado, há evidências de benefícios na função ventricular global apos transplante renal em sucedido (FLEISHER et al, 2012).

Ha de se considerar que não houve exames inconclusivos nos grupos avaliados. Isso impacta sobremaneira na performance da estratégia EED, que possui uma media de 10% a 20% de resultados inconclusivos na avaliação pré transplante renal, podendo torná-lo oneroso sem a devida efetividade (HART, 2015).

Importante salientar dentre as limitações desta pesquisa, o fato de um numero pequeno de pacientes envolvidos, visto a especificidade dos critérios de inclusão. Isso impactou no poder estatístico das análises não gerando diferença significativa nos achados dos desfechos.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A avaliação de risco cardiovascular pré transplante renal tem alto custo para o sistema de saúde, porém é imprescindível no preparo para inscrição dos pacientes em filas de espera por doação de órgão, já que a complicação cardiovascular tem impacto preponderante na mortalidade após o procedimento.

Atualmente, não há consenso em relação a melhor forma de conduzir um fluxograma para classificação de risco, nem mesmo em relação as medidas de proteção cardiovascular, sendo a revascularização de pacientes assintomáticos extremamente controversa em linhas gerais.

A estratificação clínica associada a exames básicos são fundamentais, porém os exames complementares de alto custo possuem efetividade ainda questionável, com heterogeneidade de indicações nos protocolos de recomendações.

A angiografia coronariana consiste propedêutica onerosa e invasiva, largamente usada nos pacientes de alto risco, com objetivo de predizer eventos cardiovasculares maiores. Porém, a literatura mostra não inferioridade dos testes isquêmicos não invasivos, como o ecocardiograma de estresse com dobutamina.

Assim, numa estratégia de avaliação de tecnologia em saúde, através de estudo econômico com modelo em árvore de decisões, estudamos, em nossa casuística, custo efetividade do ecocardiograma de estresse com dobutamina, comparado a angiografia coronariana em pacientes assintomáticos, a fim de estabelecer alicerce para decisão clínica no pré transplante e reduzir custos do SUS, aprimorando protocolo em nosso hospital. Tal fato nos permite uma avaliação de risco cardiovascular segura, econômica e que permite decisões mais objetivas, encurtando o processo de cadastramento para o transplante renal e agilizando os trâmites para sua realização.

Desta forma, o presente trabalho apresentou uma relevância socioeconômica muito importante, pois a partir de seus achados, poder-se-ia agilizar liberações cardiológicas para transplante renal de forma mais ágil e segura, permitindo a redução das filas de espera para os transplantes, assim como abrindo vaga para aqueles que aguardam hemodiálise.

9 CONCLUSÃO:

O ecocardiograma de estresse com dobutamina mostrou custo efetividade dominante em relação a angiografia coronariana, na estratificação de risco cardiovascular pré transplante renal, em pacientes de alto risco e assintomáticos.

REFERÊNCIAS:

- AAKHUS S.; DAHL K.; WIDEROE T. E. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: Morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clin Transplant*, v. 18, p. 596-604, 2004.
- ABBUD-FILHO M. et al. A report of the Lisbon conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation*, v. 83, n. 8, suppl., p. S1-S22, 2007.
- ANDRADE, M. V. et al. Análise da estrutura do setor saúde e sua inserção na economia brasileira utilizando as matrizes de insumo produto de 2000 e 2005. Belo Horizonte: UFMG/CEDEPLAR, 2011. (Texto para discussão nº 424). Disponível em: <<http://www.cedeplar.ufmg.br/pesquisas/td/TD%20424.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2017.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro a junho de 2012. *Registro Bras Transpl*, v. XVIII, n. 2, p. 1-34, 2012.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS (ABTO). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2009- 2016). *Registro Brasileiro de Transplantes*. v. XXII, p. 1-89, 2016.
- AYODELE, O. E.; ALEBIOSU, C. O. Burden of chronic kidney disease: an international perspective. *Adv Chronic Kidney Dis*, v. 17, p. 215–224, 2010.
- BAIGENT, C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, v. 377, p. 2181-2192, 2011.
- BALBINOTTO NETO, G.; SILVA, E. N. Os custos da doença cardiovascular no Brasil: um breve comentário econômico. *Arq Bras Cardiol*, v. 91, n. 4, p. 217-218, 2008.
- BANAS, M.C. et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors and estimated risk for coronary artery disease in renal transplant recipients: a single-center experience. *Nephron Clin Pract*, v. 119, p.: 227–235, 2011.
- BARBERATO, S. H.; PECOITS FILHO, R. Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol*, v. 88, p. 643-50, 2007.
- BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença Renal Crônica: frequente e Grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras*, v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010.
- BERGERON, S. et al. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*, v. 153, p. 385-391, 2007.
- BIRMAN, J. Apresentação: a interdisciplinaridade na Saúde Coletiva. *Physis*, Rio de Janeiro, v. 6, p. 7-13, 1996.
- BLICHER, T. M. et al. Less use of standard guideline based treatment of myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a Danish nation-wide cohort study. *Eur Heart J*, v. 34, n. 37, p. 2916-2923, 2013.
- BODEN, W. E. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, v. 356, p. 1503-1516, 2007.

BORGES, G. M. et al. Transição da estrutura etária no Brasil: oportunidades e desafios para a sociedade nas próximas décadas. In: ERVATTI, L. R.; BORGES, G. M.; JARDIM, A. P. (Orgs.). Mudança Demográfica no Brasil no Início do Século XXI Subsídios para as projeções da população ações. Rio de Janeiro, 2015. p. 138-151.

BRAR, A. et al. Effect of peripheral vascular disease on kidney allograft outcomes: a study of U.S. Renal Data System. Transplantation, v. 95, p. 810-815, 2013.

BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil: texto constitucional promulgado em 5 de outubro de 1988, com as alterações adotadas pelas Emendas constitucionais nº 1/1992 a 90/2015, pelo Decreto legislativo nº 186/2008 e pelas Emendas constitucionais de revisão nº 1 a 6/1994. 48. ed. Brasília: Câmara dos Deputados, Edições Câmara, 2015. (Série textos básicos, n. 119)

BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080 e dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 abr. 2011. Seção 1, p. 1.

BRASIL. Lei nº 8.080 (Lei Orgânica da Saúde), de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização dos serviços correspondentes, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 set. 1990. Seção 1, p.18055.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS. 2008. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 30 jan. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil, 2011-2022. Brasília, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal. Brasília, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.262. Aprova o Regulamento Técnico para estabelecer as atribuições, deveres e indicadores de eficiência e do potencial de doação de órgãos e tecidos relativos às Comissões Intra-hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante. Brasília, 2006.

Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/portaria/Portaria%201262%20de%2016%20de%20junho%20de%202006.htm>>. Acesso em: 01 mar. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600/2009. Brasília, DF, 2009; aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Disponível em: <<http://www.saude.mt.gov.br/upload/documento/99/portaria-2600-aprovao-regulamento-tecnico-do-sistema-nacional-detransplante-%5B99-251010-SES-MT%5D.pdf>>. Acesso em: 11 mar. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2690/GM de 05 de novembro de 2004. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 6 nov. 2009. Seção 1, p. 61.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: MS, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: MS, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2. ed. Brasília: MS, 2014.

BRIGGS, A. H. E. et al. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press, 2006.

CACHOFEIRO, V. et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.*, S4-9 13, 2008.

CAMBRICOLI, F. Governos gastam R\$314 milhões com remédio importado. O Estado de São Paulo, São Paulo, 24 mai. 2014. Saúde. p. A2. Disponível em: <<http://saude.estadao.com.br/noticias/geral,governos-gastam-r-314-milhoes-comremedio-importado,1693438>>. Acesso em: 5 jan. 2016.

CASTRO, J. D. Instrumentos para avaliação econômica dos serviços de saúde. In: Encontro Nacional de Economia da Saúde. Nova Friburgo, 6. 2002, Nova Friburgo. Anais... Brasília: IPEA/MS/DIFID, 2002. p. 6-21.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Chronic Kidney Disease (CKD) Surveillance Project [Internet]. Atlanta: CDC; 2015. Disponível em: <<http://nccd.cdc.gov/ckd>>. Acesso em: 02 nov. 2015.

CESARINO, CB. et al. Avaliação do risco cardiovascular de pacientes renais crônicos segundo critérios de Framingham. *Acta Paul Enferm.*; 26(1):101-7, 2013.

CHAWLA, L. S. et al. ADQI XI Workgroup. Proposal for a functional classification system of heart failure in patients with end-stage renal disease: proceedings of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) XI workgroup. *J Am Coll Cardiol*, v. 63, p. 1246-1252, 2014.

CICHOCKI, M. et al. ATIVIDADE FÍSICA E MODULAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR. *Rev Bras Med Esporte – Vol. 23, No 1 – Jan/Fev*, 2017.

COSTA, A. J. L.; KALE, P. L.; VERMELHO, L. L. Indicadores de saúde. In: MEDRONHO, R. A. et al. (Eds.). *Epidemiologia*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 31-82.

DE LIMA JJ, SABBAGA E, VIEIRA ML, DE PAULA FJ, IANHEZ LE, et al. (2003) Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension*. Sep; 42(3):263-8. Epub 2003.

- DE VRIESE et al. Coronary artery disease in asymptomatic hemodialysis patients. *Kidney International*, v. 81, p. 143-151, 2012.
- DRUMMOND, M. F. et al. *Methods for the economic evaluation of health care programs*. 3. Ed. New York: Oxford University Press, 2005.
- DRUMMOND, M. F. et al. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *The Journal of the American Medical Association*, v. 277, n. 19, p. 1552-1557, 1997.
- DRUMMOND, M. F.; BARBIERI, M.; WONG, J. B. Analytic choices in economic models of treatments for rheumatoid arthritis: What makes a difference? *Med Decis Making*, v. 25, n. 5, p. 520-533, Set/Out. 2005.
- DUCLOUX, D.; KAZORY, A.; CHALOPIN, J. M. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: A prospective study. *Kidney Int*, v. 66, p. 441-447, 2004.
- ABRAMOWICZ, D.; COCHAT, P.; CLAAS F, et al. Guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nephrol Dial Transplant*, v. 28, p. ii1-ii71, 2013.
- EAGLE, K.A. et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*, v. 110, p. 340-437, 2004.
- EGGERS, P. W. Analyzing the cost effectiveness of kidney transplantation. In: *Proceedings of the 19th National Meeting of the Public Health Conference on Records and Statistics*. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services, 1984. p. 216-9.
- EXPERT GROUP ON RENAL TRANSPLANTATION (EBPG). European best practice guidelines for renal transplantation. Section I: evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. I.5. Risk factors/relative contra-indications. *Nephrol Dial Transplant*, v. 15, suppl., p. 3-38, 2000.
- FELLSTROM, B. C. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, v. 360, p. 1395-1407, 2009.
- FLEISHER, L. A. et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*, v. 116, n. 17, p. 1971-1996, 2007.
- FLEISHER, L. A. et al. ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, v. 130, p. e278-e333, 2014.
- FOLEY, R. N. et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*, v. 47, p. 186-92, 1995.
- FOLEY, R. N.; PARFREY, P. S.; SARNAK, M. J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, v. 32, suppl. 3, p. 112-119, 1998.
- FRIEDMAN, S. E. et al. A call to action: variability in guidelines for cardiac evaluation before renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 6, n. 5, p. 1185-1191, 2011.

- GALIL, AGS. et al. Chronic kidney disease increases cardiovascular unfavourable outcomes in outpatients with heart failure. *BMC Nephrology* 2009.
- GALIL, AGS. et al. Factors associated with tobacco use among patients with multiple chronic conditions. *International Journal of Cardiology* 221, 1004–1007, 2016.
- HALLAN, SI. et al. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney International*, 80, 516–523, 2011.
- GALLEGO, P. et al. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *The American journal of medicine*, v. 127, n. 11, p. 1083-1088, nov. 2014.
- GARCIA, S. et al. Usefulness of revascularization of patients with multivessel coronary artery disease before elective vascular surgery for abdominal aortic and peripheral occlusive disease. *Am J Cardiol*, v. 102, p. 809-813, 2008.
- GILL, J. S. et al. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int*, v. 68, p. 2345-2351, 2005.
- GOWDAK, L. H. et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis*, v. 18, n. 7, p. 553-558, 2007.
- GOWDAK, L. H. W. et al. Doença cardiovascular e fatores de risco cardiovasculares em candidatos a transplante renal. *Arq Bras Cardiol*, v. 84, p. 156-60, 2005.
- GOWDAK, L. H. W.; LIMA, J. J. G. Avaliação da doença arterial coronária no nefropata. *Rev Bras Hipertens*, v. 15, n. 3, p. 144-146, 2008.
- GROSSMAN, G. B. Utilidade da cintilografia miocárdica na avaliação de pacientes submetidos à revascularização percutânea: importância de seguir as diretrizes. *Rev. Bras. Cardiol. Invasiva*, v. 15, n. 2, p. 104-106, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2179-83972007000200003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 maio 2017.
- GUALANDRO, D. M. et al. II Diretriz de Avaliação Peri operatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*, v. 96, p. 1-68, 2011.
- GUPTA, R.; BIRNBAUM, Y.; URETSKY, B. F. The renal patient with coronary artery disease: current concepts and dilemmas. *J Am Coll Cardiol*, v. 4, n. 7, p. 1343-1353, 2004.
- HAGE, F. G. et al. Predictors of survival in patients with end-stage renal disease evaluated for kidney transplantation. *Am J Cardiol*, v.100, p.1020-1025, 2007.
- HAGE, F. G. VENKATARAMAN R, ZOGHBI GJ, et al. The scope of coronary heart disease in patients with chronic chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. Jun 9;53(23):2129-40.2009.
- HART, A.; WEIR, M. R.; KASISKE, B. L. Cardiovascular risk assessment in kidney transplantation. *Kidney Int*, v. 87, p. 527, 2015.
- HAYCOX, A. What is health economics? 2. ed. Newmarket (UK): Hayward Medical Communications, 2009. What is series. Disponível em: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/what_is_health_ec_on.pdf>. Acesso em 26 fev. 2017.

- INNOCENTI, F. et al. Coronary artery disease screening in type II diabetic patients: prognostic value of rest and stress echocardiography. *Diabetes Metab Syndr*, v. 8, p. 18-23, 2014.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Brasil em síntese: contas nacionais. PIB per capita. 2016. Disponível em: <<http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>>. Acesso em: 28 fev. 2016.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). População Brasileira envelhece em ritmo acelerado. Notícias. 2008. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1isp272>. Acesso em: 28 fev. 2016.
- INSTITUTO DE ESTUDOS DE SAÚDE SUPLEMENTAR (IESS). Envelhecimento populacional e os desafios para o Sistema de Saúde Brasileiro. São Paulo: IESS [org], 2013. Disponível em: <www.iess.org.br/envelhecimentopop2013.pdf>. Acesso em: 28 fev. 2016.
- JARDINE, A. G. et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: Post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis*, v. 46, p. 529-536, 2005.
- JELOKA, T. K. et al. Renal transplant outcome in high-cardiovascular risk recipients. *Clin Transplant*, v. 21, p. 609-614, 2007.
- JUNIOR, UFE. et al. Tabagismo como fator de risco para a doença renal crônica: revisão sistemática. *J Bras Nefrol*;36(4):519-528, 2014.
- K/DOQI Workgroup. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, v. 45, n. 4, suppl. 3, p. S1-S153, 2005.
- K/DOQI. Clinical practice guideline on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, v. 43, suppl. 1, p. S1- S290, 2004.
- K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*, v. 39, suppl. 2, p. S1-S246, 2002.
- KASISKE, B. L. et al. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, v. 11(9), p. 1735–1743, 2000.
- KASISKE, B. L. et al. Design considerations and feasibility for a clinical trial to examine coronary screening before kidney transplantation (COST). *Am J Kidney Dis*, v. 57, n. 6, p. 908-916, 2011.
- KASISKE, B. L. et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant*, v.1, suppl 2, p. 3-95, 2001.
- KASISKE, B. L.; MACLEAN, J. R.; SNYDER, J. J. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, v. 17, p. 900-907, 2006.
- KASISKE, B.L.; MALIK, M. A.; HERZOG, C. A. Risk-stratified screening for ischemic heart disease in kidney transplant candidates. *Transplantation*, v. 80, p. 815, 2005.
- KHAN, N. A. et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation*, v. 112, p. 3088-3096, 2005.
- KLARENBACH, S. W. et al. Economic evaluation of dialysis therapies. *Nephrol Advance*, 2014.

- KNOLL, G. et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ*, v. 173, p. 1181, 2005.
- KÖNIG, J. et al. Risk-stratified cardiovascular screening including angiographic and procedural outcomes of percutaneous coronary interventions in renal transplant candidates. *J Transplant*, 2014.
- KUMAR, N. et al. Cardiac survival after pre-emptive coronary angiography in transplant patients and those awaiting transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 6, p. 1912–1919, 2011.
- LANGFORD, E. J. et al. Non-invasive cardiac investigations in patients awaiting renal transplantation. *J R Soc Med*, v. 90, p. 136-137, 1997.
- LENTINE, K. L. et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*, v. 60, p. 434-480, 2012.
- LENTINE, K. L. et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis*, v. 46, p. 720 -733, 2005.
- LENTINE, K. L.; BRENNAN, D. C.; SCHNITZLER, M. A. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, v. 16, p.496-506, 2005.
- LEVIN, A. et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*, v. 34, p. 125-134, 1999.
- LEWIS, M. S. et al. Factors in cardiac risk stratification of candidates for renal transplant. *J Cardiovasc Risk*, v. 6, p. 251-255, 1999.
- LONGENECKER, J. C. et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol*, v. 13, n. 7, p 1918-1927, 2002.
- MACHADO, F. S. Determinantes clínicos das complicações cardíacas pós-operatórias e de mortalidade geral em até 30 dias após cirurgia não cardíaca. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.
- MANSKE C. L., WANG Y, RECTOR T, WILSON RF et al. Coronary revascularization in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Lancet*. Oct 24;340(8826):998-1002, 1992.
- MARINHO, A. Um estudo sobre as filas para transplantes no Sistema Único de Saúde brasileiro. *Cad. Saúde Pública*, v. 22, n. 10, p. 2229-2239, 2006.
- MARINHO, A.; CARDOSO, S. S.; ALMEIDA, V. V. Os transplantes de órgãos nos estados brasileiros. Texto para Discussão, 1317. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2007.
- MARINHO, A.; CARDOSO, S. S.; ALMEIDA, V. V. Disparidades nas filas para transplantes de órgãos nos estados brasileiros. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, n. 4, p. 786-796, abr. 2010
- MARINHO, AWGB. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad. Saúde Colet.*, Rio de Janeiro, 25 (3): 379-388, 2017.
- MARTIN, L. C.; FRANCO, R. J. S. A doença renal como fator de risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*, v. 85, p. 432-436, 2005.
- MATHIAS JR, W. Manual de Ecocardiografia. 3. ed. Barueri, SP: Manole, 2013.
- MATSUOKA, M. et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol*, v. 8, p. 54-58, 2004.

- MCCULLOUGH, P. A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, v. 13, p. 91-600, 2004.
- MCFALLS, E. O. et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*, v. 351, p. 2795-2804, 2004.
- MENEZES, F. G. et al. Panorama do tratamento hemodialítico financiado pelo Sistema Único de Saúde - Uma perspectiva econômica. *J Bras Nefrol*, v. 37, n. 3, p. 367-378, 2015.
- NAKAMURA, K. et al. Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *International Society of Nephrology*, 2015.
- NGA, H.S., et al. Avaliação dos 1000 transplantes renais realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) da UNESP e a sua evolução ao longo dos anos. *Braz. J. Bras. Nefrol.*, v. 40(2), p. 162-169, 2018.
- OLIVEIRA, M. I. G.; SANTOS, A. M.; FILHO, N. S. Análise da sobrevida e fatores associados à mortalidade em receptores de transplante renal em Hospital Universitário no Maranhão. *J Bras Nefrol*, v.34, n. 3, p. 216-225, 2012.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Resumo: relatório mundial de envelhecimento e saúde. Genebra: OMS, 2015. Disponível em: <<http://sbogg.org.br/wp-content/uploads/2015/10/OMS-ENVELHECIMENTO-2015port.pdf>>. Acesso em: 5 jan. 2016.
- PALEPU, S.; PRASAD, G. V. R. Screening for cardiovascular disease before kidney transplantation. *World J Transplant*, v. 5, n. 4, p. 276-286, 2015.
- PFEIFFER, M. P.; BIEDERMAN, R. W.; CARDIAC, M. R. I. A general overview with emphasis on current use and indications. *Med Clin North Am*, v. 99, p. 849-861, 2015.
- PILMORE, H. Cardiac assessment for renal transplantation. *Am J Transplant*, v. 6, p. 659, 2006.
- POLDERMANS, D. et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol*, v. 49, p 1763-1769, 2007.
- RABBAT, C. G. et al. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, v. 14, p. 431-439, 2003.
- RAGGI, P. et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*, v. 39, p. 695-701, 2002.
- RAJAGOPALAN, N. et al. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol*, v. 45, p. 43-49, 2005.
- RAKHIT, D. J. et al. Prognostic role of subclinical left ventricular abnormalities and impact of transplantation in chronic kidney disease. *Am Heart J*, v. 153, p. 656-664, 2007.
- RASCATI, K. L. Introdução à farmacoeconomia. Porto Alegre: Artmed, 2010
- REDDY, S. T. et al. Evaluation of cardiac valvular regurgitant lesions by cardiac MRI sequences: comparison of a four-valve semi-quantitative versus quantitative approach. *J Heart Valve Dis*, v. 22, p. 491-499, 2013.

- RIGATTO, C. et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: Prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol*, v. 14, p. 462-468, 2003.
- ROIG, E. B. et al. Disabling angina pectoris with normal coronary arteries in patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med*, v. 71, p. 431-434, 1981.
- SANCHO, L. G.; DAIN, S. Análise de custo-efetividade em relação às terapias renais substitutivas: como pensar estudos em relação a essas intervenções no Brasil? *Cadernos de saúde pública*, v. 24, n. 6, p. 1279-1289, jun. 2008.
- SARNAK, M. J. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation*, v. 108, p. 2154-2169, 2003.
- SCHWEITZER, E. J. et al. The shrinking renal replacement therapy "break-even" point. *Transplant*, v. 66, p. 1702-1708, 1998.
- SECOLI, R. S. et al. Avaliação de Tecnologia em Saúde. II. Análise de custo efetividade. *Arquivos de gastroenterologia*, v. 47, n. 4, p. 329-333, 2010.
- SESSO, R. Inquérito epidemiológico em unidades de diálise do Brasil. *J Bras Nefrol*, v. 22, n. 3, suppl. 2, p. 23-26, 2000.
- SHARMA, R. et al. Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant*, v. 20, p. 2207-2214, 2005.
- SHROFF, G. R.; FREDERICK, P. D.; HERZOG, C. A. Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease: a collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction. *Am Heart J*, v. 163, p. 399-406, 2012.
- SILVA, S. B. et al. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v. 32, n. 6, e00013515, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000605005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 07 maio 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN). Censo de diálise 2015. São Paulo, 2015.
- STEWART, G. A. et al. Echocardiography overestimates left ventricular mass in hemodialysis patients relative to magnetic resonance imaging. *Kidney Int*, v. 56, p. 2248-2253, 1999.
- THAI, JN; ABIDOV, A; JIE,T; Nuclear Myocardial Perfusion Imaging Versus Stress Echocardiography in the Preoperative Evaluation of Patients for Kidney Transplantation. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. v. 43, n. 3, set. 2015.
- TING, S. M. et al. Functional cardiovascular reserve predicts survival pre-kidney and post kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, v. 25, p. 187-195, 2014.

- TITA, C. et al. Stress echocardiography for risk stratification in patients with end-stage renal disease undergoing renal transplantation. *J Am Soc Echocardiograph*, v. 21, p. 321-326, 2008.
- TYRALLA, K.; AMANN, K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int*, p. S80-S83, 2003. Suplemento.
- US RENAL DATA SYSTEM. *USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2008
- VAN DER ZEE, S. et al. Cardiovascular risk factor in patients with chronic disease. *Nat Rev Cardiol*, v. 6, p. 580-589, 2009.
- VARMA, R. et al. Prevalence of valve calcium and association of valve calcium with coronary artery disease, atherosclerotic vascular disease, and all-cause mortality in 137 patients undergoing hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Cardiol*, v. 95, p. 742, 2005.
- WANG, L. W. et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 12, 2011.
- WANNER, C. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, v. 353, p. 238-248, 2005.
- WEINRAUCH, L. et al. Asymptomatic coronary artery disease: angiographic assessment of diabetics evaluated for renal transplantation. *Circulation*, v. 58, p. 1184-1190, 1978.
- WOLFE, R. A. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, v. 341, p. 1725-1730, 1999.
- WONG G, HOWARD K, CHAPMAN JR, et al. Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities. *PLoS One*. ; 7(1), Epub Jan 18, 2012.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Macroeconomics and health: investing in health for economic development*. Washington: Commission on Macroeconomics and Health, 2011.
- YAMADA, S. et al. Prognostic value of reduced left ventricular ejection fraction at start of hemodialysis therapy on cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 5, p. 1793-1798, 2010.
- YOUNG L. H. et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*, v. 301, p. 1547-55, 2009
- ZIMMERMANN, I.R., OLIVEIRA, E.F., VIDAL, A.T.. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: uma análise retrospectiva. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*. vol.6, p. 3043-3065, 2015.
- ZOCCALI, C. Fatores de risco cardiovascular e renal tradicionais e emergentes: uma perspectiva epidemiológica. *Kidney Int*, v. 2, p. 89-96, 2006.

ANEXOS:

Confirmação da submissão



Obrigado pela sua submissão

Submetido para Arquivos Brasileiros de Cardiologia

ID do manuscrito ABC-2019-0119

Título Ecocardiograma de estresse com dobutamina x angiografia coronariana no transplante renal: custo efetividade em pacientes de alto risco assintomáticos

Autores Pontes, Sergio
Chaubah, Alfredo
Colares, Vinicius
Galli, Arise
Ferreira, Gustavo
Castro Jr., Jose
Coelho, Pricila
Borato, Eduardo
Costa, Leandro
Pires, Lethicia

Data da submissão 18-fev-2019

SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE JUIZ DE
FORA/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação cardiológica pre operatória:
Custo efetividade do ecocardiograma com stress farmacológico comparado a angiografia coronariana em pacientes de alto risco cardiovascular assintomáticos, submetidos a transplante renal na Santa Casa de Juiz de Fora.

Pesquisador: SERGIO CASTRO PONTES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 92028518.0.0000.5139

Instituição Proponente: Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora/MG

Patrocinador Principal: Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora/MG

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.737.076

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1115750.pdf	22/06/2018 10:08:51		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	IsencaoTCE.pdf	22/06/2018 10:07:03	SERGIO CASTRO PONTES	Aceito
Folha de Rosto	Rosto.pdf	22/06/2018 10:05:01	SERGIO CASTRO PONTES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PlataformaBrasil.docx	16/06/2018 18:36:21	SERGIO CASTRO PONTES	Aceito
Outros	arvoredecisao.pdf	16/06/2018 17:01:25	SERGIO CASTRO PONTES	Aceito

Endereço: Av. Barão do Rio Branco 3353

Bairro: xxx

CEP: 36.021-630

UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA

Telefone: (32)3229-2311

E-mail: comitedeetica@santacasajf.org.br

6 x 11 60 in

SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE JUIZ DE
FORA/MG



Continuação do Parecer: 2.737.076

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

JUIZ DE FORA, 26 de Junho de 2018

Assinado por:
Maria José Guedes Gondim Almeida
(Coordenador)