DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E DOENÇA RENAL CRÔNICA

VALTER C. LIMA

Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista – Hospital do Rim e Hipertensão/Hospital São Paulo – UNIFESP-EPM

Endereço para correspondência:
Rua Napoleão de Barros, 715 – Térreo – CEP 04024-002 – São Paulo, SP

A doença renal crônica é uma condição cada vez mais prevalente. À medida que as epidemias de obesidade e diabetes melito se agravam, que a taxa de controle adequado da hipertensão permanece abaixo de 30% e que a expectativa de vida aumenta, é muito provável que a incidência e a prevalência da doença renal crônica também continuem aumentando. A doença renal crônica aumenta muito o risco para eventos cardiovasculares e vários dos principais fatores de risco para doença arterial coronariana são também fatores de risco para doença renal crônica. A maior gravidade da doença arterial coronariana em pacientes com doença renal crônica se traduz em maior mortalidade precoce e tardia de todos os eventos clínicos e na resposta terapêutica uniformemente inferior a todas as intervenções farmacológicas e não-farmacológicas. A maioria dos pacientes com doença renal crônica em estágio de 1 a 4 evolui para óbito cardiovascular antes de alcançar o estágio 5 (taxa de filtração glomerular < 15 ml/min ou diálise). Assim, a principal razão para o diagnóstico precoce da doença renal crônica é a prevenção do óbito cardiovascular. A prevalência da doença renal crônica estágio 5 no Brasil tem aumentado a uma taxa de 8% por ano: em 2005, havia cerca de 70 mil pacientes em programa de diálise e cerca de 3.500 transplantes renais estão sendo realizados anualmente. Assim, no Brasil, como na maioria dos outros países, considerando todos os estágios da doença, 25% a 30% de pacientes da prática médica cardiológica têm doença renal crônica, o que exige conscientização e preparo do especialista.

Palavras-chave: insuficiência renal crônica, transplante renal, diálise, risco cardiovascular, doença arterial coronariana.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;1:40-9)
RSCESP (72594)-1637

INTRODUÇÃO

Em 1974, cerca de 14 anos após o advento da hemodiálise, Lindner e colaboradores descreveram a estreita relação entre aterosclerose acelerada e diálise em pacientes com insuficiência renal crônica.[1] Foi descrito que o risco de óbito cardiovascular em adultos com menos de 45 anos de idade em programa de diálise é 100 vezes maior que aquele da população geral. Vários registros subseqüentes não só confirmaram essa relação, como também definiram que há uma relação linear entre o estágio da doença renal crônica e o risco de eventos cardiovasculares.

A doença renal crônica pode ser estadiada em seis períodos, segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia,[2] cujas diretrizes ainda recomendam que todo paciente com doença renal crônica deve ser considerado paciente de alto risco para doenças cardiovasculares.[3]

Na prática médica, ainda é comum avaliar a condição renal apenas pela dosagem da creatinina sérica. Entretanto, essa dosagem isolada não é uma boa estimativa da filtração glomerular. De fato, estima-se que aproximadamente 50% dos indivíduos com taxa de filtração glomerular abaixo de 90 ml/min apresentam creatinina sérica dentro do limite da normalidade. Num dado indivíduo, é necessário que a taxa de filtração glomerular se reduza em 50% para que o nível sérico de creatinina se eleve acima do normal. A creatinina sérica está sujeita à influência de vários fatores, como idade, sexo, raça, superfície corporal, dieta, drogas e diferenças entre os métodos laboratoriais.[4] Por isso, há ampla recomendação na literatura para que a função renal seja avaliada por meio da estimativa da taxa de filtração glomerular, e a Sociedade Brasileira de Nefrologia recomenda que, no Brasil, essa estimativa seja feita pela equação de Cockcroft-Gault.[5]

A doença renal crônica constitui importante problema de saúde pública de amplitude mundial. No Brasil, o número de pacientes em programa de diálise aumentou de 24 mil em 1994 para 59.153 em 2004 e para 70.872 pacientes em 2006. O volume de pacientes tem aumentado 8% por ano. O custo dos programas de diálise e transplante renal no Brasil é de cerca de R$ 1,5 bilhão por ano. A dimensão epidemiológica da doença é mais grave se considerarmos que para cada paciente mantido em programa de diálise existem cerca de 200 pacientes com doença renal crônica estágios 3 ou 4 e 5 mil em estágios 1 ou 2. Assim sendo, pode-se estimar que existam de 1,2 a 1,5 milhão de brasileiros com doença renal crônica. Trabalho populacional em Bambuí, Minas Gerais, demonstrou que a prevalência de creatinina sérica elevada foi de 0,48% em adultos da cidade, chegando a 5,09% na população com mais de 60 anos de idade, o que projeta a população brasileira com doença renal crônica a cerca de 1,4 milhão de pessoas.[6] Nos Estados Unidos, havia mais de 320 mil pacientes em diálise em 1998. Estima-se que até 2010 haverá mais de 650 mil pacientes em diálise. Em 1998, havia ainda 13,3 milhões de indivíduos com doença renal crônica estágios 2 a 4 e outros 5,9 milhões com doença renal crônica estágio 1 (dano renal sem redução da filtração glomerular).[7,8] Na América Latina, a prevalência de doença renal crônica estágio 5 em pacientes mantidos em programa de diálise é estimada em 400 por milhão de habitantes, que é a metade da prevalência nos Estados Unidos.[9] A relevância epidemiológica da doença renal crônica na Europa foi mais uma vez demonstrada pelo achado de que a taxa de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica com taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73 m² dobrou de 13% para 26% do período de 1980-1984 a 1990-1995.[10]

Neste artigo, a exploração da relação entre doença arterial coronariana aterosclerótica e doença renal crônica está distribuída em três partes: doença renal crônica estágios 1 a 4, doença renal crônica estágio 5 e transplante renal.

DOENÇA RENAL CRÔNICA ESTÁGIOS 1 A 4 E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A doença renal crônica não só aumenta o risco de eventos cardiovasculares como piora o prognóstico no caso de o evento ocorrer. Um grande registro da Mayo Clinic, que incluiu 3.106 pacientes com infarto agudo do miocárdio, sendo cerca de um terço com e dois terços sem supradesnivelamento do segmento ST, revelou que a taxa de mortalidade se relacionou com o grau de insuficiência renal. A mortalidade hospitalar entre os pacientes com função renal normal foi de 2%; entre aqueles com doença renal crônica leve foi de 6%; naqueles com doença renal crônica moderada foi de 14%; naqueles com doença renal crônica grave foi de 21%; e nos pacientes em programa de diálise foi de 30%. Essa significante correlação também foi mantida para a mortalidade tardia.[11] No registro do "United States Renal Data System" (USRDS), a mortalidade hospitalar do infarto agudo do miocárdio de pacientes em hemodiálise foi de 26% e a mortalidade em um e em dois anos foi de 59% e 73%, respectivamente.[12]

Mais recentemente, Weiner e colaboradores investigaram a influência da doença renal crônica (taxa de filtração glomerular < 60 ml/min) e da doença cardiovascular estabelecida no risco de eventos cardiovasculares não-fatais e óbito em 25.945 indivíduos nas seguintes coortes: "Cardiovascular Health Study" (CHS), "Atherosclerosis Risk in Communities" (ARIC), "Framingham Heart Study" (FHS), e "Framingham Offspring Study". Ambas as condições revelaram-se poten-

tes preditoras independentes de risco, embora sem efeitos sinergísticos.[13]

Uma meta-análise demonstrou que há relação inversa entre mortalidade aos 30 dias e grau de insuficiência renal em pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com trombólise.[14]

Em uma coorte de 130.099 pacientes com infarto agudo do miocárdio do sistema Medicare, a mortalidade em um ano foi de 24% nos pacientes sem doença renal crônica, de 46% no grupo com doença renal crônica leve e de 66% no grupo com doença renal crônica moderada.[15]

A doença renal crônica tem influência nas manifestações clínicas do infarto agudo do miocárdio. Em 4.482 pacientes com infarto, naqueles com doença renal crônica (taxa de filtração glomerular média de 40 ml/min, n = 2.145) o quadro clínico foi caracterizado mais por dispnéia que por dor precordial.[16] Essa manifestação clínica diferenciada, ao lado do temor pelo maior risco de complicações hemorrágicas, ajuda a entender por que os pacientes com infarto e doença renal crônica recebem menos tratamento fibrinolítico, e por que, quando o fazem, o mesmo é administrado mais tardiamente. É interessante observar a correlação positiva entre o grau de retardo da terapia trombolítica e o estágio da doença renal crônica. Adicionalmente, tem sido sugerido que a apresentação clínica do infarto contribui para a menor taxa de uso da coronariografia em pacientes com doença renal crônica 2 e 3, o que pode ter impacto negativo no prognóstico.

Os portadores de doença arterial coronariana e doença renal crônica estágios 1 a 4, quando submetidos a angioplastia coronariana, apresentam resultados hospitalares semelhantes e tardios inferiores aos dos pacientes sem doença renal crônica. Em 5.327 pacientes submetidos angioplastia, a mortalidade em um ano foi de 1,5% (RR = 1,5), com depuração de creatinina estimada de 70-90 ml/min, de 3,6% (RR = 2,3) com depuração de creatinina estimada de 50-69 ml/min, de 7,8% (RR = 3,7) com depuração de creatinina estimada de 30-49 ml/min, e de 18,3% (RR = 8,9) com depuração de creatinina estimada < 30 ml/min.[17]

O ensaio "Prevention of Restenosis with Tranilast and its Oucomes" (PRESTO), o maior estudo de reestenose já realizado, incluiu 11.187 pacientes e excluiu pacientes com creatinina > 1,8 mg%. Best e colaboradores avaliaram o efeito da doença renal crônica leve e moderada (depuração de creatinina estimada 60-89 ml/min e < 60 ml/min) na reestenose e na mortalitade.[18] Nessa população de pacientes com doença arterial coronariana não-grave, 5.384 pacientes (48%) tinham taxa de filtração glomerular > 89 ml/min, 4.054 (36%) tinham taxa de filtração glomerular de 60-89 ml/min e 1.749 (14%) tinham taxa de filtração glomerular < 60 ml/min. A doença renal crônica leve e moderada foi associada a maior mortalidade aos nove meses, 2,2% e 1,2%, respectivamente, em comparação com 0,8% no grupo com taxa de filtração glomerular > 89 ml/min ($p < 0,001$).[18]

Por outro lado, tem sido demonstrado que os stents farmacológicos com sirolimus e paclitaxel têm segurança e eficácia comparáveis em pacientes com doença renal crônica e sem doença renal crônica.[19,20] Contribuição relevante desses três últimos estudos foi a observação de que a doença renal crônica leve ou moderada não tem influência na taxa de reestenose intra-stent.

DOENÇA RENAL CRÔNICA ESTÁGIO 5 E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Os pacientes com doença renal crônica estágio 5 em diálise constituem a população com o mais alto risco conhecido de doença cardiovascular, em especial de doença arterial coronariana. Além do mais alto risco de doença, essa população tem também o pior prognóstico em caso de ocorrência de evento cardiovascular. A situação é mais grave ainda porque o diagnóstico da doença arterial coronariana assintomática e mesmo sintomática caracteriza-se por dificuldades especias. Os sintomas de isquemia miocárdica, em especial a dor torácica, não são bons indicadores da doença em pacientes com doença renal crônica. A angina é um sintoma freqüentemente referido por pacientes com doença renal crônica e nem sempre significa obstrução relevante de uma artéria coronária. A prevalência de angina sem doença arterial coronariana, nessa população, varia entre 30% e 44%, em contraste com apenas 17% dos pacientes na população geral.[21] As possíveis explicações para a alta prevalência de angina com angiografia coronariana normal incluem, dentre outras, a disfunção microvascular e a hipertrofia ventricular esquerda. Por outro lado, a ausência de angina não descarta a presença de doença arterial coronariana significante. Weinrauch e colaboradores relataram que 43% de diabéticos candidatos a transplante renal não apresentavam qualquer evidência clínica de doença arterial coronariana a despeito de possuírem graves obstruções coronarianas em pelo menos dois vasos epicárdicos.[22] A baixa sen-

sibilidade do sintoma de dor torácica nesses pacientes tem sido atribuída à neuropatia diabética e à uremia.[22]

O rastreamento de doença arterial coronariana em candidato a transplante renal tem sido recomendado, em vista de sua elevada prevalência nessa população. Entretanto, a mortalidade cardíaca é maior naqueles que não são candidatos a transplante.[23] De fato, o rastreamento de doença arterial coronariana nos pacientes em programa de diálise deve ser uma iniciativa sistemática do nefrologista. Isso porque as doenças cardiovasculares respondem por 43% de todos os óbitos nessa população.[24]

A detecção de doença arterial coronariana nesses pacientes representa um grande desafio. A eletrocardiografia convencional de 12 derivações e a monitorização eletrocardiográfica dinâmica pelo sistema Holter apresentam anormalidades acentuadas do segmento ST-T em repouso em cerca de dois terços dos casos. A ergometria apresenta limitações que comprometem seu uso nessa população, especialmente a incapacidade física que dificulta o exercício, fazendo com que a freqüência cardíaca desejada não seja alcançada. Além do mais, devem ser considerados os fatores que prejudicam a análise eletrocardiográfica do método, como a elevada prevalência de alterações do segmento ST em repouso e a hipertrofia ventricular esquerda.

A cintilografia miocárdica com estresse farmacológico é um método bastante estudado entre os pacientes com doença renal crônica. A principal desvantagem desse método é a especificidade diminuída, principalmente pela presença de hipertrofia ventricular esquerda, cuja prevalência nessa população é de 70% a 80%.[25] Outra limitação é a possibilidade de um exame normal em paciente com doença multiarterial. Há controvérsia a respeito da sensibilidade diagnóstica da cintilografia associada ao dipiridamol nos candidatos a transplante renal. Marwick e colaboradores encontraram sensibilidade de apenas 37%.[26]

A ecocardiografia de estresse com dobutamina é um método alternativo à cintilografia miocárdica com dipiridamol. O método é acurado para detecção de doença arterial coronariana, localiza e estima com precisão a extensão da doença, e tem bom valor prognóstico na população geral. Por essa razão, o rastreamento de doença arterial coronariana em candidatos a transplante tem sido bastante investigado por esse método, assim como pela dosagem de troponina T (TnT). Em uma população de cerca de 120 pacientes avaliada por Sharma e colaboradores, a ecocardiografia de estresse foi positiva em 31%, a doença arterial coronariana foi documentada angiograficamente em 30% e a TnT foi elevada (> 0,1 μg/l) em 26% dos pacientes.[27] A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo da ecocardiografia de estresse para detectar doença arterial coronariana (estenose > 70%) foram, respectivamente, de 88%, 94%, 86% e 95%.[27] Esses mesmos parâmetros de acurácia para a TnT foram, respectivamente, de 54%, 62%, 40% e 74%.[28] Em seguimento clínico de 1,32 ± 0,48 ano, a ecocardiografia de estresse, ao contrário da TnT, não foi preditora de mortalidade. Por outro lado, a ecocardiografia de estresse, ao contrário da TnT, foi preditora de doença arterial coronariana. Em suma, a ecocardiografia de estresse é preditora acurada de doença arterial coronariana e a TnT é preditora acurada de sobrevida. De fato, a TnT sérica é preditora independente de sobrevida em pacientes em hemodiálise assintomáticos para doença arterial coronariana.[29] Há várias possíveis explicações para a elevação da TnT e sua correlação com a mortalidade. A elevação da TnT pode estar relacionada a cardiomiopatia e aumento da massa ventricular esquerda. Além disso, a TnT pode se elevar pelo desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio no subendocárdio e pela presença de doença arterial coronariana grave silenciosa. A prevalência de elevação da troponina variou de 20% a 82%, de acordo com o ponto de corte considerado em um estudo de mais de 700 pacientes. Independentemente da concentração considerada, o risco relativo de óbito foi de 2 a 5.[30]

Já para rastreamento, De Lima e colaboradores encontraram sensibilidade de apenas 43% da ecocardiografia sob estresse com dobutamina em candidatos a transplante renal.[31] No Hospital do Rim e Hipertensão e no Hospital São Paulo, ambos da UNIFESP, a ecocardiografia sob estresse com dobutamina foi exeqüível e segura. Entretanto, foi ineficiente para rastreamento de doença arterial coronariana em candidatos a transplante renal, considerando obstruções ≥ 50%, mas mostrou-se útil para detecção de doença arterial coronariana em pacientes com obstruções ≥ 70% e doença multiarterial.[32] Em vista da heterogeneidade dos resultados de acurácia da ecocardiografia sob estresse com dobutamina e da cintilografia miocárdica com dipiridamol, os pacientes candidatos a transplante renal de alto risco para doença arterial coronariana, particularmente os diabéticos, são

rotineiramente submetidos a coronariografia no Hospital do Rim e Hipertensão e no Hospital São Paulo. Em 58 portadores de diabetes do tipo 1 candidatos consecutivos a transplante de rim e pâncreas, assintomáticos e sem antecedentes de eventos coronarianos, observou-se doença arterial coronariana (estenose > 30%) em 39% (21 pacientes), e em 22% (13 pacientes) a estenose foi > 70%.[33] Deve-se ressaltar que a média de idade desses pacientes era de apenas 34 anos, a duração do diabetes era de 21 anos e o tempo de diálise era de 26 meses. Quando é detectada doença arterial coronariana com indicação de revascularização, os pacientes habitualmente são submetidos a angioplastia e infreqüentemente a cirurgia, antes do transplante. Essa conduta tem o respaldo de apenas um estudo prospectivo e randomizado, que demonstrou expressiva superioridade dessa estratégia quando comparada com a estratégia de tratamento clínico.[34] Essa abordagem tem sido segura na prática clínica de nosso centro, que realiza mais de 600 transplantes por ano.[35]

Os resultados da angioplastia coronariana e da cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes em hemodiálise são muito inferiores aos de outros pacientes. Mesmo assim, experiência contemporânea da UNESP-Botucatu demonstrou que pacientes em diálise com doença arterial coronariana submetidos a revascularização miocárdica, quer por cirurgia quer por angioplastia, têm sobrevida similar à dos pacientes da população geral em diálise.[36]

Grande parte dos pacientes com doença renal crônica com risco de eventos cardiovasculares não recebe terapia antiplaquetária, em vista das preocupações relacionadas com disfunção plaquetária e a possibilidade de complicações hemorrágicas. A combinação de produção excessiva de trombina e menor agregabilidade plaquetária faz com que esses pacientes tenham simultaneamente maior risco de eventos trombóticos e hemorrágicos. Em geral, recomenda-se uma dose baixa de aspirina diariamente aos portadores de doença renal crônica, uma vez que seu risco de eventos fatais e não-fatais é considerado equivalente ao dos pacientes com doença cardiovascular estabelecida.

Por outro lado, a probabilidade de portadores de doença renal crônica estágio 5 receberem medicamentos cardioprotetores como aspirina, heparina, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina é menor. Esse niilismo terapêutico fica bem caracterizado ao se verificar que esses pacientes têm probabilidade 51% menor de receber terapia de reperfusão para infarto agudo do miocárdio que os pacientes com função renal normal ou doença renal crônica em estágio igual ou inferior a 4.[37] Isso ocorre a despeito da maior redução relativa de risco com aspirina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, inibidores de glicoproteína IIb/IIIa e terapias hipolipemiantes em doença renal crônica estágio 5, em comparação com a população em geral, após evento coronariano agudo.[38,39] Curiosamente, ao contrário do esperado, os pacientes com doença renal crônica em diálise têm taxas de complicações hemorrágicas menores que aqueles sem doença renal crônica, conforme verificado em um registro do sistema Medcare de 109.169 pacientes com infarto ("odds ratio" = 1,84 vs. 2,28).[40]

TRANSPLANTE RENAL E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A preexistência da doença arterial coronariana é, de acordo com Kasiske e colaboradores, um dos principais determinantes de eventos coronarianos após o transplante renal[41]. Segundo os autores, pacientes com doença renal crônica e doença arterial coronariana estabelecida antes do transplante renal apresentam risco relativo aproximadamente quatro vezes maior para desfechos cardíacos desfavoráveis, como óbito e infarto agudo do miocárdio não-fatal, em comparação àqueles sem doença arterial coronariana. Esse risco superou aqueles representados por outras variáveis, dentre elas o diabetes melito.

Com a evolução da terapia imunossupressora e o advento de antibióticos mais potentes para o controle da infecção em pacientes imunodeprimidos, o transplante renal consolidou-se como terapia de escolha para os pacientes com doença renal crônica em diálise. Seu benefício foi inicialmente caracterizado apenas como melhora da qualidade de vida e redução dos custos. Entretanto, Wolfe e colaboradores relataram que o transplante renal aumenta a expectativa de vida em relação aos que permaneceram na lista de espera, supostamente por diminuir a mortalidade cardiovascular. [42] Expressivo aumento da expectativa de vida ocorre em todas as faixas etárias, todas as raças, em diabéticos e não-diabéticos, e em ambos os sexos. O aumento da expectativa de vida de toda a população estudada de pacientes submetidos a transplante foi de dez anos, em comparação com aqueles que permaneceram na lista de espera. O grupo com maior

aumento foi o dos diabéticos com 20 a 39 anos de idade, cuja sobrevida aumentou 17 anos (RR = 0,24). Os pacientes de 60 a 74 anos, diabéticos e não-diabéticos, tiveram aumento da sobrevida de três (RR = 0,46) e de cinco anos (RR = 0,37), respectivamente. Esse aumento da sobrevida ocorre a despeito da enorme carga de fatores de risco cardiovascular, vários presentes antes do transplante e alguns agravados pelo transplante, como a anemia (hematócrito < 30% em 40% dos pacientes), a dislipidemia (60%), o diabetes (55%) e a obesidade (índice de massa corpórea > 30 em 32% dos pacientes).[43] Uma estratégia agressiva de controle desses fatores de risco tem o potencial de prolongar ainda mais a sobrevida desses pacientes.

No Brasil, há cerca de 70 mil pacientes em programas de diálise, dos quais aproximadamente metade estão em lista de espera para o transplante. O programa de transplante do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão realiza cerca de 600 transplantes renais por ano, sendo o maior centro de transplante renal do mundo.[35]

A elevada incidência de doença arterial coronariana entre os pacientes submetidos a transplante de rim é explicada em parte pela elevada prevalência dos fatores de risco clássicos, como hipertensão, diabetes e dislipidemia. Entretanto, esses fatores de risco clássicos também não são suficientes para justificar a elevada taxa de eventos cardiovasculares nos pacientes submetidos a transplante.[44] De Mattos e colaboradores relataram, em uma população de 922 pacientes submetidos a transplante, que, além dos fatores de risco clássicos, outros fatores relacionados ao próprio transplante, como ocorrência de múltiplos episódios de rejeição, obesidade e tempo de diálise antes do transplante, foram identificados como preditores independentes de risco.[45]

O ensaio randomizado "Assessment of Lescol in Renal Transplantation Trial" (ALERT) estudou o efeito da fluvastatina nos desfechos renais e cardiovasculares em pacientes submetidos a transplante renal. No grupo placebo, com mais de mil pacientes, a concentração inicial de creatinina foi associada à mortalidade total (RR por 100 mmol/l = 2,5), à mortalidade não-cardiovascular (RR = 2,3) e à mortalidade cardíaca (RR = 2,94).[46] Esse e vários outros estudos têm indicado que disfunção do enxerto renal é um fator de risco adicional para eventos cardiovasculares entre os pacientes transplantados.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que até 60% dos pacientes transplantados têm taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/m² e que aproximadamente 15% têm taxa de filtração glomerular < 30 ml/min/m² após o primeiro ano. Paralelamente, outros estudos têm demonstrado que a disfunção do enxerto renal é um potente preditor independente de óbito cardiovascular. E, como no paciente não submetido a transplante, há também relação direta entre o grau de disfunção do enxerto e o grau de risco de eventos cardiovasculares.[47,48]

O estudo de aproximadamente 60 mil pacientes submetidos a transplante entre 1988 e 1998 registrados no "United States Renal Data System" permitiu estabelecer forte correlação entre a creatinina sérica em um ano e o risco de morte cardiovascular. Além disso, observou-se um padrão dose-dependente, reforçando o conceito de que a redução da função renal é um fator de risco cardiovascular independente.[48]

Aproximadamente 15% dos pacientes submetidos a transplante têm proteinúria > 0,5 g por dia no fim do primeiro ano. Os estudos têm demonstrado também que mesmo menor grau de proteinúria é fator preditor de mortalidade cardiovascular independente da função renal. O melhor controle dos fatores de risco não-tradicionais, associado à restauração da função renal, parece responder por boa parte da melhora do prognóstico desses pacientes, em comparação com aqueles que permanecem na lista de espera.

A relação entre inflamação e risco cardiovascular está bem estabelecida em todos os estágios da doença renal crônica.[49] Depois do transplante, na ausência de rejeição, marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa, diminuem para níveis próximo do normal e confirmam que a restauração, ainda que parcial, da função renal atenua o estado inflamatório que caracteriza a uremia e/ou o processo da diálise.[50]

Esses estudos sugerem que o controle de fatores de risco não-tradicionais, como resultado da restauração da função renal pelo transplante, explica, em grande parte, a melhora acentuada da sobrevida desses pacientes em comparação com aqueles que permanecem na lista de espera. A taxa de mortalidade com o transplante reduz para 3,8/100 paciente-anos, em comparação com a taxa de 6,3 para os pacientes em lista de espera e de 16,1 para aqueles que não são candidatos a transplante.[42]

Um dos mais marcantes efeitos cardiovasculares do transplante renal é a melhora da função sistólica do ventrículo esquerdo, que ocorre em

mais de 80% dos pacientes. Mesmo pacientes com fração de ejeção < 20% evoluem com melhora da função sistólica e, portanto, não devem ser descartados como candidatos ao transplante.[51] Entretanto, longo tempo de diálise antes do transplante reduz acentuadamente a chance de restauração da função sistólica com o transplante.

Os resultados dos procedimetos de revascularização coronariana (angioplastia e cirurgia) em pacientes submetidos a transplante são comparáveis aos da população geral, a despeito do pequeno tamanho das casuísticas publicadas, exceto a casuística do USRDS, que compreende mais de 5 mil pacientes com cirurgia ou angioplastia.[52]

Na nossa experiência, a despeito do elevado risco de reestenose pela alta prevalência de diabetes e de lesões longas, constatamos que os pacientes submetidos a transplante e a angioplastia coronariana com implante de stent apresentam discreta hiperplasia intimal e baixa taxa de reestenose intra-stent.[53] Como hipótese, essa observação foi atribuída ao efeito antiproliferativo vascular dos imunossupressores utilizados para prevenir a rejeição ao enxerto. De fato, constatamos que dois terços dos eventos no longo prazo ocorrem por progressão da doença e não por reestenose.[54] Essas observações têm sido corroboradas por outros autores.

Coronary artery disease and chronic kidney disease

Valter C. Lima

Chronic kidney disease prevalence is increasing. As obesity and diabetes mellitus epidemics get worse, hypertension well-controlled rate remains below 30% and life expectation continually increases, it's very likely that chronic kidney disease prevalence will increase even more. Chronic kidney disease increases the risk for cardiovascular events and most of the cardiovascular risk factors are also risk factors for chronic kidney disease. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease is usually worse than in non chronic kidney disease patients. This can be seen in the coronary events higher mortality and in the inferior response to pharmacological and non pharmacological interventions. The majority of patients with chronic kidney disease stages 1 to 4 have cardiovascular death before they reach stage 5 (glomerular filtration rate <15 ml/min or dialysis). Therefore, the main reason for early chronic kidney disease diagnosis is to prevent cardiovascular death. Stage 5 chronic kidney disease in Brazil increases at the rate of 8% per year. In 2005, there were close to 70,000 patients on dialysis and 3,500 renal transplants are being performed annually. In Brazil, as in most of the other countries, taking into account all stages of the disease, 25% to 30% of patients in the clinical cardiology practice have chronic kidney disease, what warrant awareness and specific clinical skills.

Key words: chronic kidney disease, kidney failure, renal replacement therapy, renal transplantation, cardiovascular risk, coronary artery disease.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;1:40-9)
RSCESP (72594)-1637

REFERÊNCIAS

1. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. N Engl J Med. 1974;290:697-701.
2. Romão-Junior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. J Bras Nefrol. 2004;26(Supl. 1):1-3.
3. Canziani MEF. Doenças cardiovasculares na doença renal crônica. J Bras Nefrol. 2004;26(Supl. 1):20-1.
4. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med. 2006;354:2473-83.
5. Pecoits-Filho R. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação da função renal. J Bras Nefrol. 2004;26(Supl. 1):1-5.
6. Passos VMA, Barreto SM, Lima-Costa MFF. Bambuí Health and Ageing Study (BHAS) Group – Detection of renal dysfunction based on serum creatinine levels in a Brazilian community. The Bambuí Health and Ageing Group. Braz J Med Biol Res. 2003;36:393-401.
7. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. Circulation. 2003;108: 2154-69.
8. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease. Current concepts and dilemmas. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1343-53.
9. Barsoun RS. Chronic kidney disease in the developing world. N Engl J Med. 2006;354:997-9.
10. Holzmann MR, Hammar N, Ahnve S, Nordqvist T, Pehrsson K, Ivert T. Renal insufficiency and long-term mortality and incidence of myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Eur Heart J. 2007;28:865-71.
11. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. Ann Intern Med. 2002;137:563-70.
12. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. N Engl J Med. 1998;339:799-805.
13. Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, Elsayed E, Bansal N, Griffith J, et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. Am J Kidney Dis. 2006;48:392-401.
14. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD, et al. Association of creatinine and creatinine clearance in acute myocardial infarction with subsequent mortality. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1535-43.
15. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. Ann Intern Med. 2002;137:555-62.
16. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, Gore JM. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. Am J Kidney Dis. 2006;47:378-84.
17. Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1113-9.
18. Best PJ, Berger PB, Davis BR, Grines CL, Sadeghi HM, Williams BA, et al. Impact of mild or moderate chronic kidney disease on the frequency of restenosis. Results from the PRESTO Trial. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1786-91.
19. Lemos PA, Arampatzis CA, Hoye A, Daemen J, Ong AT, Saia F, et al. Impact of baseline renal function on mortality after percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents or bare metal stents. Am J Cardiol. 2005;95:167-72.
20. Halkin A, Mehran R, Casey CW, Gordon P, Matthews R, Wilson BH, et al. Impact of moderate renal insufficiency on restenosis and adverse clinical events after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation: results from the TAXUS-IV Trial. Am Heart J. 2005;150:1163-70.
21. Roig E, Betriu A, Castañer A, Magriña J, Sanz G, Navarro-Lopez F. Disabling angina pectoris with normal coronary arteries in patients undergoing long-term hemodialysis. Am J Med. 1981;71:431-4.
22. Weinrauch L, D'Elia JA, Healy RW, Gleason RE, Christleib AR, Leland OS Jr. Asymptomatic coronary artery disease: angiographic assessment of diabetic evaluated for renal transplantation. Circulation. 1994;58:1184-9.
23. Herzog CA. Kidney disease in cardiology. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:43-6.
24. United States Renal Data System, USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Dia-

betes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2006.
25. Marwick TH, Cook SA, Lafont A, et al. Influence of left ventricular mass on the diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging using positron emission tomography with dipyridamole stress. J Nucl Med. 1991;32:2221-6.
26. Marwick TH, Steinmuller DR, Underwood DA, et al. Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thalium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. Transplantation. 1990;49:100-3.
27. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, et al. Dobutamine stress echocardiography and cardiac troponin T for the detection of significant coronary artery disease and predicting outcome in renal transplant candidates. Eur J Echocardiogr. 2005;6:327-35.
28. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, et al. Cardiac structural and functional abnormalities in end stage renal disease patients with elevated cardiac troponin T. Heart. 2006;92:804-9.
29. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. Am J Kid Dis. 2005;45 (Suppl 3):S1-S154.
30. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, et al. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. Circulation. 2002;106:2941-5.
31. De Lima JJG, Sabbaga E, Vieira MLC, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. Hypertension. 2003;42:263-8.
32. Ferreira PAM, Lima VC, Campos Filho O, et al. Exeqüibilidade, segurança e acurácia do ecocardiograma sob estresse com dobutamina/atropina para detecção de doença arterial coronariana em candidatos a transplante renal. Arq Bras Cardiol. 2007;88:45-51.
33. Oliveira DC, Gusmão Filho G, Nakamoto A, et al. Prevalência da doença arterial coronariana em diabéticos tipo 1 candidatos a transplante duplo (rim e pâncreas). Arq Bras Cardiol. 2005;84:108-10.
34. Manske CL, Wang Y, Wilson RF, et al. Coronary revascularization in insulin dependent diabetic patients with chronic renal failure. Lancet. 1992;340:998-1002.
35. Medina-Pestana JO. Organization of a high-volume kidney transplant program – the "Assembly line" approach. Transplantation. 2006;81:1510-20.
36. Vieira PF, Garcia PD, Bregagnollo EA. Tratamento da doença arterial coronariana em renais crônicos em diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Arq Bras Cardiol. 2007;88:525-30.
37. McCullough PA. Why is chronic kidney disease the "spoiler" for cardiovascular outcomes? J Am Coll Cardiol. 2003;41:725-8.
38. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351:1296-305.
39. McCullough PA. Interseção cardiorrenal: confluência para o futuro. Arq Bras Cardiol. 2007;88:117-26.
40. Newsome BB, Warnock DG, Kiefe CI, et al. Delay in time to receipt of thrombolytic medication among Medicare patients with kidney disease. Am J Kidney Dis. 2005;46:595-602.
41. Kasiske B, Guijarro C, Massv ZA, et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 1996;7:158-65.
42. Wolfe RA, Valerie A, Milford EL, 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. 1999;341:1725-30.
43. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. Transplantation. 2006;82:603-11.
44. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2000;11:1735-43.
45. de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. Kidney Int. 2006;70:757-64.
46. Fellstro B, Jardine AG, Soveri I, et al. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. Transplantation. 2005;79:1160-3.
47. Fellstro B, Jardine AG, Soveri I, et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. Am J Transplant. 2005;5:1986-91.
48. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. Transplantation. 2003;27:1291-5.
49. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. Kidney Int. 2006;70:26-33.

50. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. Transplantation. 2005;79:914-9.
51. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. J Am Coll Cardiol 2005;45:1051-60.
52. Herzog CA, Ma JZ, Collins AL. Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. Circulation. 2004;109:2866-71.
53. Arruda JA, Costa MA, Brito Jr FS, et al. Effect of systemic immunosupression on coronary in-stent intimal hyperplasia in renal transplant patients. Am J Cardiol. 2003;91:1363-5.
54. Mota FM, Araújo J, Arruda JA, et al. Evolução clínica pós-stent coronariano em pacientes submetidos a transplante de rim. Arq Bras Cardiol. 2007;88:521-4.