

# Avaliação da doença arterial coronária no nefropata

## Evaluation of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease

Luís Henrique Wolff Gowdak<sup>1</sup>, José Jayme Galvão de Lima<sup>2</sup>

### RESUMO

A doença arterial coronária (DAC) ocorre em 40% a 50% dos pacientes com doença renal crônica avançada (estágio V) e apresenta taxa de mortalidade anual de 9%. Transplante renal se acompanha de redução da mortalidade cardiovascular e coronária, mas a incidência dessas complicações é ainda muito elevada em comparação com a da população geral. Por esses motivos, a investigação de DAC é uma etapa prioritária da avaliação de candidatos a transplante renal. Essa investigação é complicada pela baixa especificidade dos testes não-invasivos em renais crônicos e pela exclusão desses pacientes da maioria dos trabalhos sobre DAC. Atualmente, existem dois algoritmos para a avaliação de DAC em nefropatas: a proposta pela American Society of Transplantation (AST) e pela European Renal Association (ERA). No presente trabalho, discutimos as vantagens e limitações desses algoritmos e propomos um novo algoritmo com base em nossa experiência com uma coorte de mais de 1.000 pacientes candidatos a transplante renal avaliados em nosso serviço.

### PALAVRAS-CHAVE

Doença renal crônica, transplante renal, doença arterial coronária.

### ABSTRACT

Coronary artery disease (CAD) is observed in 40% to 50% of patients with chronic kidney disease stage V with an annual mortality of 9%. Although renal transplantation is associated with a reduction of cardiovascular and coronary mortality, the incidence of these complications remains elevated compared to general population. As a consequence, evaluation of CAD is a fundamental step in the evaluation of patients candidates to renal transplantation. However, this task is complicated by the relatively low negative predictive value of noninvasive testing and by the exclusion of renal patients in the majority of the trials on CAD. The American Society of Transplantation (AST) and The European Renal Association (ERA) proposed algorithms for the detection of CAD in renal patients. In the present work, we discussed the main advantage and drawback of both algorithms and also forward a new algorithm based on our extensive experience with a cohort of more 1.000 renal transplant candidates evaluated in our Service.

### KEYWORDS

Chronic kidney disease, renal transplantation, coronary artery disease.

## INTRODUÇÃO

Atualmente, reconhece-se que a doença renal crônica (DRC) – em qualquer estágio – impõe pior prognóstico a pacientes portadores de doença arterial coronária (DAC) e, mais ainda, que a sobrevida de pacientes com DRC está intimamente ligada à ocorrência de eventos cardiovasculares<sup>1</sup>.

A prevalência de DAC em pacientes com DRC é grande, tornando a DAC uma das principais causas de morbi-mortalidade nessa população. Em pacientes com DRC avançada (estágio V) em tratamento dialítico, a prevalência de DAC varia entre 40% e 50%, dependendo do grupo estudado, com mortalidade cardiovascular anual de 9%<sup>2</sup>. Outro aspecto a ser considerado

Recebido: 10/4/2008 Aceito: 15/6/2008

1 Médico-assistente doutor, Laboratório de Genética e de Biologia Molecular, Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

2 Professor livre-docente, Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração (InCor) do HC-FMUSP.

Correspondência para: José Jayme G. de Lima. Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor). Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – 2º andar – 05403-000 – São Paulo, SP. Fone: 11-3069-5084 Email: jose.lima@incor.usp.br

nesse grupo especial de pacientes com DRC avançada é a possibilidade da realização do transplante como terapia de substituição renal. Transplante renal reduz a mortalidade global e a cardiovascular de pacientes com DRC em comparação aos pacientes que permanecem em diálise<sup>3</sup>. Apesar disso, a mortalidade cardiovascular permanece duas a cinco vezes mais alta em transplantados renais em comparação à população geral<sup>4</sup>. Atualmente, perdem-se mais pacientes transplantados devido à doença cardiovascular, especialmente DAC<sup>5</sup>, com enxerto funcionando do que em decorrência da rejeição<sup>6</sup>. Por essas razões, neste artigo optamos por discorrer brevemente sobre os aspectos mais desafiadores do diagnóstico da DAC em pacientes com nefropatia avançada em avaliação para transplante renal.

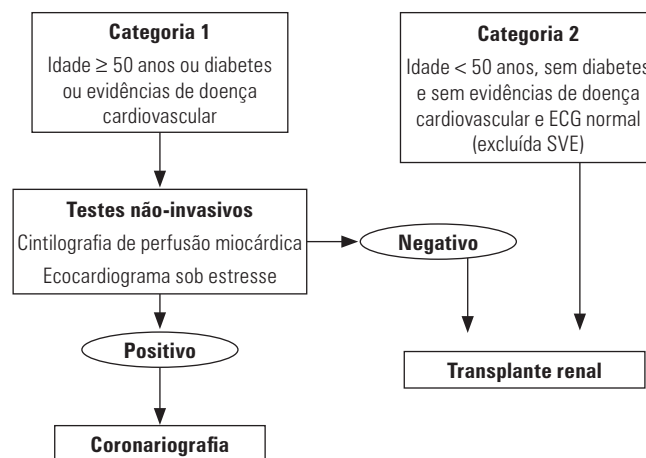
## INVESTIGAÇÃO DA DAC EM PACIENTES COM NEFROPATIA AVANÇADA

A investigação da DAC é uma das principais etapas da avaliação pré-transplante e a precisão dos métodos utilizados para diagnosticar DAC tem impacto inquestionável na sobrevida desses pacientes. Apesar disso, ainda há controvérsias quanto à melhor estratégia para a estratificação dos candidatos a transplante renal. Parte do problema resulta da menor sensibilidade e especificidade dos testes não-invasivos para diagnosticar DAC em pacientes com DRC e da exclusão desses pacientes da maioria dos estudos sobre DAC. Como resultado, tem-se que cerca de 50% de todos os eventos cardiovasculares observados em pacientes submetidos a transplante ocorrem nos primeiros três meses após a cirurgia, sugerindo que pacientes de alto risco não foram corretamente identificados e nem tratados antes do transplante<sup>7,8</sup>.

## ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE DAC

A American Society of Transplantation (AST) e a European Renal Association (ERA) propuseram diferentes algoritmos de avaliação, embora ambas tenham como ponto inicial a identificação de três características clínicas que, se presentes, correlacionar-se-iam com a presença de DAC e eventos cardiovasculares: idade  $\geq 50$  anos, diabetes melito e/ou evidência clínica de doença cardiovascular atual ou pregressa<sup>9,10</sup>. Cerca de 20% dos candidatos a transplante renal<sup>11</sup>, no entanto, não apresentam nenhuma dessas características, sendo considerados de baixo risco e liberados para transplante renal sem exames complementares (Figura 1), deixando uma importante parcela de pacientes de alto risco carente de investigação cardiovascular complementar.

Para pacientes de alto risco cardiovascular, a recomendação da AST<sup>9</sup> é que esses indivíduos sejam inicialmente submetidos a testes não-invasivos, reservando-se a cinecoronariografia aos pacientes com testes não-invasivos sugestivos de DAC.



**Figura 1.** Algoritmo de estratificação de risco cardiovascular em candidatos a transplante renal<sup>9</sup>.

Entretanto, há limitações inerentes a essa estratégia pelas já mencionadas menores sensibilidade e especificidade desses testes aplicados a pacientes com DRC comparativamente à população geral<sup>12</sup>. Marwick *et al.*<sup>13</sup> mostraram que a sensibilidade para detecção de DAC pela cintilografia de perfusão miocárdica com dipiridamol atingiu 95% no grupo-controle, mas apenas 37% nos pacientes com DRC. Em estudo conduzido por De Lima *et al.*<sup>14</sup>, a sensibilidade da cintilografia de perfusão miocárdica para detecção de DAC foi de apenas 63%, e 32% dos pacientes com estudo de perfusão normal apresentavam estenose coronária  $\geq 70\%$ . Por outro lado, ainda no mesmo estudo, a cinecoronariografia permitiu a identificação de pacientes sob risco aumentado de eventos, quando encontrada estenose coronária  $\geq 70\%$ .

Recentemente, propusemos<sup>15</sup> uma nova forma de estratificação clínica baseada não mais qualitativamente, de acordo com o tipo de comorbidade (por exemplo, diabéticos e não-diabéticos), mas sim quantitativamente, de acordo com o número de fatores de risco presentes (de zero a três). Nossos dados mostram que em pacientes sem comorbidades associadas (grupo de baixo risco), a incidência de eventos cardiovasculares foi  $< 20\%$  em oito anos; por outro lado, hierarquicamente, a sobrevida livre de eventos foi reduzida em proporção com o número de fatores de risco, decrescendo de 50% (um fator de risco presente) para apenas 18% (três fatores de risco presentes) durante o mesmo período de observação. Em seguida, aplicamos os resultados da cintilografia de perfusão miocárdica em cada grupo e concluímos que, apenas no grupo apresentando um único fator de risco, o teste não-invasivo foi útil como estratificador de risco<sup>16</sup>.

Com bases nesses resultados, propusemos um novo algoritmo de investigação alternativo aos anteriores (Tabela 1). De acordo com essa proposta, pacientes do grupo sem comorbidades e com idade  $< 50$  anos podem ser transplantados sem avaliação cardiovascular adicional, enquanto a cinecoronario-

grafia passa a ser indicada a pacientes com dois ou três fatores de risco presentes e também nos indivíduos do grupo 1 com estudo de perfusão miocárdica anormal.

**Tabela 1.** Nova proposta de estratificação de risco cardiovascular em candidatos a transplante renal

Presença dos fatores de risco de acordo com a American Society of Transplantation								
Idade ≥ 50 anos	N	S	N	N	S	S	N	S
Diabetes	N	N	S	N	S	N	S	S
Doença cardiovascular	N	N	N	S	N	S	S	S
Conduta	Tx renal	Cintilografia de perfusão miocárdica			Coronariografia			

## OUTROS TESTES NÃO-INVASIVOS

Recentemente, novos testes não-invasivos para o diagnóstico de DAC têm sido aplicados na população geral e em pacientes com doença renal crônica (DRC), com destaque ao estudo funcional do coração pela ressonância magnética (RM) e pela tomografia computadorizada de múltiplas exposições com contraste (TCME). Entretanto, a recente descoberta da associação entre o uso do gadolínio (meio de contraste utilizado em exames de ressonância magnética) e a fibrose sistêmica nefrogênica<sup>17</sup> fez que esse exame passasse a ser contra-indicado a pacientes com DRC avançada. A TCME permite não apenas a detecção de calcificação coronária, mas também uma visão detalhada da parede e do lúmen arteriais, podendo assim se tornar alternativa viável à cinecoronariografia. Experiência com esse método em pacientes com DRC é ainda limitada e estudos prospectivos e de custo-efetividade serão necessários para definir essa questão.

## REFERÊNCIAS

- Gowdak LH, de Paula FJ, César LA, et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coronary Art Dis* 2007; 18:553-8.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl 3):112-9.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
- US Renal Data System. 2007 Annual Data Report. Bethesda, MD. Disponível em <http://www.usrds.org/atlas.htm>. Acesso em 14 de agosto de 2008.
- Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000;70:SS41-5.
- Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000;57:307-13.
- Stewart G, Jardine AG, Briggs JD. Ischemic heart disease following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:269-77.
- Ghods AJ, Ossareh S. Detection and treatment of coronary artery disease in renal transplant candidates. *Transplant Proc* 2002;34:2415-7.
- Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001;2 (Suppl 1):44-52.
- European Renal Association. Medical Expert Group V. Clinical algorithms on cardiovascular risk factors in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):125-54.
- Gowdak LH, Paula FJ, Giorgi DM, et al. Doença cardiovascular e fatores de risco cardiovascular em candidatos a transplante renal. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84:156-60.
- Rabbat CG, Treleaven DJ, Russell JD, et al. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplant: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:431-9.
- Marwick TH, Steinmuller DR, Underwood DA, et al. Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation* 1990;9:100-3.
- 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.
- Gowdak LHW, Arantes RL, de Paula FJ, et al. A new proposal for cardiovascular risk stratification in renal transplant candidates: time to review the American society of transplantation guidelines? [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(Suppl A): A363.
- Gowdak LH, Arantes RL, de Paula FJ, et al. A prospective study comparing two different algorithms for predicting cardiovascular events in renal transplant candidates: in whom should cardiac scintigraphy be performed? [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(Suppl A): 110A.
- Perazella MA. Nephrogenic systemic fibrosis, kidney disease, and gadolinium: is there a link? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:200-2.