

Editora: Fernanda M. Consolim-Colombo

Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com doença renal crônica – Importância e limitação dos diferentes métodos

Cardiovascular risk evaluation in chronic kidney disease-importance and limitations of different methods

Rodolfo Leite Arantes¹

RESUMO

Pacientes portadores de doença renal crônica apresentam alta prevalência de doenças cardiovasculares principalmente por doença arterial coronariana. O risco de eventos é muito elevado, se comparado ao da população geral. A estratificação de risco cardiovascular é uma etapa primordial principalmente para os pacientes candidatos a transplante renal. Algoritmos foram preconizados para a estratificação de risco, mas a incidência de eventos cardiovasculares ainda permanece elevada. O objetivo dessa revisão é analisar os fatores de risco prevalentes nessa população e a importância dos diferentes métodos de estratificação, assim como suas limitações.

PALAVRAS-CHAVE

Risco cardiovascular, doença renal crônica, métodos de estratificação

ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease have high prevalence of cardiovascular disease mainly by coronary artery disease. The risk of MACE is higher if compared to general population. Cardiovascular stratification is very important to renal transplant candidates. Algorithms have been done to this purpose, but the incidence of MACE is already elevated. The objective of this paper is to analyze the cause of higher cardiovascular risk factors for these patients and the importance of different methods of stratification and their limitation.

KEYWORDS

Cardiovascular risk, chronic kidney disease, methods of stratification.

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL CRÔNICA E RISCO CARDIOVASCULAR

Não existe nenhuma condição, nem mesmo o diabetes, que se associe com um risco cardiovascular tão elevado quanto aquele conferido pela doença renal crônica (DRC)¹. A DRC aumenta o risco tanto de doença como de eventos cardiovasculares². Indivíduos em estágios 2 e 3 da disfunção renal já apresentam aumento exponencial da prevalência dos fatores de risco cardiovasculares e dos mediadores inflamatórios³. Alguns estudos, com pacientes de alto risco cardiovascular, também

demonstraram que a função renal avaliada exclusivamente pela creatinina constituiu-se num poderoso marcador de eventos cardiovasculares. No estudo HOPE, avaliou-se a frequência de eventos cardiovasculares com creatinina acima e abaixo de 1,4 mg%. Os resultados mostraram aumento da incidência de eventos cardiovasculares na presença concomitante de diabetes. Também ficou comprovado que esse aumento é menos evidente nos pacientes não diabéticos, sugerindo que a disfunção renal (creatinina maior que 1,4 mg%) também deve ser vista como mais um fator de risco, que se agrega aos demais fatores, na composição do risco global de determinado paciente⁴.

Recebido: 19/5/2008 Aceito: 21/6/2008

1 Pós-graduando da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Correspondência para: Rodolfo Leite Arantes. Instituto do Coração (InCor). Rua Enéas Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP. E-mail: rodolfo.arantes@usp.br

Indivíduos em terapia de substituição renal estratificados por qualquer faixa etária, sexo e etnia têm a mesma mortalidade anual que os indivíduos septuagenários da população geral, com risco de eventos cardiovasculares 20 a 100 vezes mais elevado⁵. Entre esses pacientes, cerca de 50% de todas as mortes estão relacionadas à doença cardiovascular (DCV)⁶. A doença arterial coronariana (DAC) é responsável pela maioria dos eventos fatais, com uma frequência média de 9% ao ano⁷. Embora o transplante renal colabore para redução de mortalidade cardiovascular, continua sendo, em média, dez vezes maior que na população geral.

Uma das razões para essa forte associação se deve aos fatores de risco clássicos para DCV com potencial aterogênico, incluindo-se idade, hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia e tabagismo, os quais contribuem com uma patogênese semelhante para a perda progressiva da função renal⁸, explicando em parte a elevada proporção de doença aterosclerótica e suas complicações nos pacientes com DRC.

Outros aspectos como elevação da proteína C reativa e homocisteína, que podem interferir na vasodilatação e função antitrombótica através do óxido nítrico⁹, têm importante papel no risco cardiovascular. Em estudo prospectivo com 344 pacientes, a elevação da PCR acima de 0,52 mg% e homocisteína acima de 20,8 mmol/L foram fortes preditores do aumento desse risco. Anemia, hipertrofia ventricular esquerda, uremia crônica, desnutrição, alterações do metabolismo cálcio-fósforo e hiperparatireoidismo são considerados fatores não tradicionais relacionados à elevação do risco cardiovascular¹⁰.

Outra razão para elevada prevalência de DAC nos pacientes com DRC está relacionada à baixa utilização das drogas de efeito cardioprotetor comprovado na população geral, como ácido acetilsalicílico, estatinas, inibidores do sistema renina-angiotensina e betabloqueadores. Em estudo recente, verificou-se que de 271 pacientes com DRC em avaliação cardiovascular prévia ao transplante renal, utilizavam nenhum, um, dois e três medicamentos 33%, 42%, 21% e 3,7% respectivamente. Apenas 4% dos pacientes com DRC e doença macrovascular associada à *diabetes mellitus* utilizavam estatinas¹¹.

Esses aspectos sugerem que a DCV, desenvolvendo-se no período pré-transplante, aumenta de forma significativa o risco de eventos cardiovasculares perioperatórios¹⁰. Atualmente, mais transplantes são perdidos em virtude de morte cardiovascular (CV) com enxerto funcionando do que devido à rejeição¹². Cerca de metade das mortes cardiovasculares ocorre durante os primeiros 30 dias após a realização do transplante renal^{1,13}. Em estudo realizado para verificar a mortalidade pós-transplante renal, o risco diminuiu progressivamente de 2,84 até a unidade próxima¹⁰ ao centésimo dia de pós-operatório, ajustado para sexo, etnia, causas diversas para DRC e tempo de espera

para o transplante¹⁴. Por esse motivo, a redução da taxa de mortalidade e de perdas de enxertos na área de transplantes renais dependerá mais da prevenção e tratamento da DCV que de melhorias na imunossupressão e no tratamento da rejeição ou de infecções.

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Pelas razões anteriormente descritas, está bem estabelecido que os pacientes com DRC candidatos a transplante renal devem ser submetidos rotineiramente à estratificação para detecção do risco de DCV e eventos adversos, tendo em vista o número limitado de órgãos disponíveis e grande número de receptores, o evento prematuro pode ser prevenido por intervenções cardiovasculares antes de serem admitidos na fila de transplante renal¹⁵.

Sendo a doença arterial coronariana a principal causa de eventos cardiovasculares, a sua identificação tem papel importante na avaliação pré-operatória. Estratégias na literatura^{16,17} sugerem que os pacientes deveriam ser, a princípio, avaliados clinicamente e estratificados para eventos futuros. Aqueles considerados de maior risco deveriam ser selecionados para investigação não-invasiva ou invasiva, na tentativa de reduzir os custos sem comprometer o resultado final do transplante¹⁸.

A American Society of Transplantation (AST) e a European Renal Association (ERA) desenvolveram algoritmos para selecionar aqueles candidatos à investigação invasiva (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação cardiovascular pré-transplante renal.

Diretriz	Estratificação clínica	Proposta de investigação complementar
American Society of Transplantation	Baixo risco	Nenhuma
	Alto risco	Coronariografia
European Renal Association	Baixo risco	Nenhuma
	Risco intermediário	Testes não-invasivos
	Alto risco	Coronariografia

Nos casos em que os testes não-invasivos detectassem isquemia miocárdica, a coronariografia seria realizada. Em contrapartida, pacientes sem evidência de isquemia nos testes não-invasivos poderiam ser liberados para o transplante renal, sendo considerados de baixo risco para eventos cardiovasculares.

ESTRATIFICAÇÃO NÃO-INVASIVA

Os exames não-invasivos tradicionais, como o teste ergométrico, sofrem de perda de sensibilidade, tendo em vista que os doentes renais crônicos, em sua maioria, apresentam baixa capacidade aeróbica e alterações eletrocardiográficas de repouso, como a sobrecarga ventricular esquerda, que prejudicam sua análise.

Diferentemente da população geral, os testes não-invasivos habitualmente empregados para detecção de isquemia miocárdica, como a cintilografia de perfusão miocárdica ou o

ecocardiograma sob estresse farmacológico, apresentam baixas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAC significativa¹⁹. Com relação à cintilografia miocárdica quando aplicada a pacientes com DRC, têm-se obtido resultados controversos com valores de sensibilidade e especificidade inferiores a 60% em muitos casos²⁰⁻²³. Talvez no único trabalho realizado com grupo-controle, Marwick e Underwood²¹ mostraram que a sensibilidade da cintilografia com dipiridamol foi de 95% nos controles, mas apenas 35% nos pacientes renais crônicos. Em uma análise de diabéticos tipo 2, candidatos a transplante renal, o ecocardiograma sob estresse farmacológico atingiu sensibilidade e valor preditivo negativo de 47,3% e 66% respectivamente²⁴.

Outros testes não-invasivos que, embora menos utilizados, podem se tornar, no futuro, alternativas para os já existentes são: ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada de múltiplas exposições com contraste (TCME). É possível observar que a RM apresenta a melhor sensibilidade e o valor preditivo negativo mais elevado, enquanto a TCME oferece a melhor especificidade. Infelizmente, a recente descoberta da forte associação entre o uso do contraste utilizado na RM (gadolínio) e a fibrose sistêmica nefrogênica²⁵ tornou esse exame contra-indicado a pacientes com DRC avançada.

ESTRATIFICAÇÃO INVASIVA

Um estudo conduzido por De Lima *et al.*²⁶, comprovou em pacientes classificados como de alto risco, que a estratificação invasiva foi o melhor preditor de eventos cardiovasculares, se comparada aos métodos não-invasivos, sugerindo sua indicação a todos os indivíduos. Ocorre que a cineangiocoronariografia é um exame caro, invasivo e que apresenta riscos. A prevalência de DAC superior a 70% nessa população foi de 42%, indicando que mais da metade da população dos pacientes sem DAC seria submetida a exame invasivo.

Outro ponto a ser destacado diz respeito ao aspecto de melhor utilização dos recursos disponíveis. No Brasil, cerca de 64 mil pacientes aguardam algum tipo de transplante e, desses, 31.500 de rins²⁷ a um custo estimado em R\$ 1,6 bilhão para o período de 2004 a 2007²⁸. Sabe-se que os testes diagnósticos tanto não-invasivos quanto invasivos envolvem grande consumo de recursos e há que se definir estratégias de melhor utilização desses recursos (particularmente os da rede pública) na avaliação de pacientes candidatos a transplante renal. E, obviamente, essa utilização mais racional deve se estender ao período pós-transplante na medida em que, ao se minimizar a chance de eventos cardiovasculares, o custo associado à internação prolongada, a procedimentos diagnósticos e a medicamentos também será minimizado²⁹.

CONCLUSÃO

Pacientes com doença renal crônica devem ser inicialmente estratificados quanto a idade e presença de diabetes e de DCV associada. Investigação cardiovascular aprofundada é necessária apenas nos pacientes classificados como de risco clínico mais elevado, como os de 50 ou mais anos de idade e naqueles com diabetes ou DCV (em conjunto ou isoladamente). A estratificação não-invasiva deve se restringir aos indivíduos com poucos fatores de risco sem incluir o *diabetes mellitus*. A cinecoronariografia é reservada aos diabéticos ou aos pacientes com mais de um fator de risco. Estudos prospectivos ainda são aguardados para verificar o valor das recomendações das diretrizes atualmente disponíveis quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Belialov FI. Risk factors of cardiovascular diseases and chronic renal failure. *Kardiologia* 2005;45(7):92-6.
2. Ducloux DKA, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int* 2004;66:441-7.
3. Santopinto JFK, Goldberg RJ, *et al.* Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003;89:1003-8.
4. Investigators HS. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
5. Foley RNPP, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J of Kidney Dis* 1998;32: S112-9.
6. Whaley-Connell AT, *et al.* CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008;51(4 Suppl 2):S13-20.
7. Herzog CA. Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: perspectives of a cardiologist. *Semin Nephrol* 2005;25(6):363-6.
8. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. *Semin Dial* 2003;16(2):111-7.
9. Ottar NNJEA. Plasma Homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N England J of Medicine* 1997;337:230-6.
10. Marcen R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation—Current controversies. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl 3): iii3-8.
11. Gowdak LH, Arantes RL, Paula FJ, *et al.* Underuse of American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2007;29(5):559-65.
12. Ghods AJ. Detection and treatment of coronary artery disease in renal transplant candidates. *Transplant Proc* 2002;34:2415-7.
13. Goicoechea MA. Cardiovascular disease in patients with 4 and 5 stage chronic kidney disease. Patient in chronic dialysis. *Nefrologia* 2004;24 Suppl(6):142-60, 187-235.
14. Wolfe RAA. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N England J of Medicine* 1999;341(23):1725-30.
15. Mix TC, *et al.* Rationale-Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2005;149(3):408-13.
16. Rakhit DJ, *et al.* Risk stratification of patients with chronic kidney disease: results of screening strategies incorporating clinical risk scoring and dobutamine stress echocardiography. *Am Heart J* 2006;152(2):363-70.
17. Sharma R, Pellerin D, Brecker SJ. The detection of myocardial ischemia in end-stage renal disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8(3):232-6.
18. Patel AD, *et al.* Prognostic value of myocardial perfusion imaging in predicting outcome after renal transplantation. *Am J Cardiol* 2003;92(2):146-51.
19. Fuster DMJ, Ricart MJ, Pascual J, *et al.* Noninvasive assessment of cardiac risk in type I diabetic patients being evaluated for combined pancreas-kidney transplantation using dipyrindamole-MIBI perfusion tomographic scintigraphy. *Transpl Int* 2000;13(5):327-32.

20. Brown JH, VN, Testa HJ, *et al.* Value of thallium myocardium imaging in the prediction of future cardiovascular events in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:433-7.
21. Marwick TH, 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;49:100-3.
22. Holley JL, Arthur RS. Thallium stress testing does not predict cardiovascular risk in diabetic patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation. *Am J Med* 1991;90:563-70.
23. Dahan M, Faraggi M, *et al.* Diagnostic accuracy and prognostic value of combined dipyridamole-exercise thallium imaging in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:255-62.
24. Sishir Gang, MDAMMR. Ischaemia imaging in type 2 diabetic kidney transplant candidates – Is coronary angiography essential? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22(8):2334-8.
25. MA P. Nephrogenic systemic fibrosis, kidney disease, and gadolinium: is there a link? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(200-202).
26. De Lima JJ, *et al.* Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* 2003;42(3):263-8.
27. Ministério da Saúde. Coordenação- Geral do Sistema Nacional de Transplantes. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/index_gestor.htm, acessado em 13/10/2008.
28. Garcia VD, Campos HH. Política de Transplantes no Brasil. *Transplante de Órgãos e Tecidos*. São Paulo: Segmento Farma Editores, 2006. pp. 43-49.
29. Levey ABJ, Coronado B, Eknoyan G, *et al.* Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998;32:853-906.