

**Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem**



**INDICAÇÃO DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA  
EM PACIENTES DIALÍTICOS COM DISTÚRBIOS  
MINERAIS E ÓSSEOS**

**Recife, 2013**

**Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem**



**UFPE**

**INDICAÇÃO DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA  
EM PACIENTES DIALÍTICOS COM DISTÚRBIOS  
MINERAIS E ÓSSEOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, nível Doutorado, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Orientada pelo Prof. Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto (orientador interno) e pelo Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho (orientador externo).

**Recife, 2013**

Ficha catalográfica elaborada pela  
Bibliotecária: Mônica Uchôa

L866i      Lordsleem, Andréa Bezerra de Melo da Silveira.  
              Indicação de revascularização miocárdica em pacientes dialíticos com  
              distúrbios minerais e ósseos / Andréa Bezerra de Melo da Silveira  
              Lordsleem. – Recife: O autor, 2013.  
              86 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

              Orientador: Fernando Ribeiro de Moraes Neto.  
              Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.  
              Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, 2013.  
              Inclui referências e anexos.

              1. Doença das coronárias. 2. Insuficiência renal crônica. 3. Ecocardiografia.  
              4. Hiperparatireoidismo. 5. Revascularização miocárdica I. Moraes Neto,  
              Fernando Ribeiro de (Orientador). II. Título.

617.91            CDD (23.ed.)                            UFPE (CCS2014-126)

**INDICAÇÃO DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA EM PACIENTES  
DIALÍTICOS COM DOENÇA MINERAL E ÓSSEA.**

**ANDREA BEZERRA DE MELO DA SILVEIRA LORDSLEEM**

APROVADA EM: 11/12/2013

ORIENTADOR INTERNO: **DRº. FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO**

COMISSÃO EXAMINADORA:

---

**PROFº DRº. ÁLVARO ANTÔNIO BANDEIRA FERRAZ (PRESIDENTE) CCS/UFPE**

---

**PROFº DRº. LÚCIO VILAR RABELO FILHO - CCS/UFPE**

---

**PROFº DRº. JOSÉ LAMARTINE DE ANDRADE AGUIAR - CCS/UFPE**

---

**PROFº DRº. EDGAR GUIMARÃES VICTOR- CCS/UFPE**

---

**PROFº DRº. ODWALDO BARBOSA E SILVA- CCS/UFPE**

# Universidade Federal de Pernambuco

## **REITOR**

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

## **VICE-REITOR**

Prof. Silvio Romero de Barros Marques

## **PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Francisco de Sousa Ramos

## **CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

## **DIRETOR**

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

## **HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

## **DIRETOR SUPERINTENDENTE**

Prof. Frederico Jorge Ribeiro

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

## **COORDENADOR**

Prof. Dr. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

## **VICE-COORDENADOR**

Prof. Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar

## **CORPO DOCENTE**

Prof. Dr. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Dr. Cláudio Moura Lacerda

Prof. Dr. Edmundo Machado Ferraz

Prof. Dr. Fábio de Oliveira Vilar

Prof. Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Prof. Dr. Josemberg Marins Campos

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Magdala de Araújo Novaes

Prof. Dr. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Dr. Sílvia da Silva Caldas Neto

# Dedicatória

À Alberto Neto e Beatriz,  
luzes da minha existência.

# Agradecimentos

Aos meus filhos, **Alberto Casado Lordsleem Neto e Beatriz Bezerra de Melo Lordsleem** amados demais, pela compreensão e inocência de criança, minhas desculpas nos momentos que estive ausente.

Ao meu esposo e pai dos meus filhos, **Prof. Dr. Alberto Casado Lordsleem Júnior**, pelo exemplo de firmeza e competência.

Aos meus sogros, **Alberto Casado Lordsleem e Lucemir Correia Lordsleem**, pela imensa e insubstituível dedicação aos meus filhos.

A minha amada mãe **Maria Eulália Bezerra de Melo** que sempre acreditou e confiou na realização dos meus objetivos.

A minha amada avó **Josefa Bezerra de Melo** pela sua simplicidade e sabedoria.

Ao meu amado avô **João Bezerra de Melo**, *in memoriam*, minha eterna imagem paterna.

Às minhas queridas irmãs **Allane e Carine**, pelos seus questionamentos que me valeram boas reflexões.

As minhas amigas e comadres **Maria da Penha Costa, Lucia Rosani Vieira Correia e Elizabeth Lordsleem da Nóbrega** pela paciência e apoio em todos os momentos.

Aos amigos da **família Vieira Correia, da família Costa e da família Nóbrega**.

A minha funcionária **Marli Severina da Silva**, pela imensa ajuda e paciência.

Ao meu orientador externo **Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho**, pela amizade, exemplo de retidez, inestimável colaboração em todas as fases desse trabalho.

Ao meu orientador interno **Prof. Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto**, pela confiança e estímulo.

À amiga **Dra. Ana Paula Santana Gueiros**, por sua atenção, estímulo, colaboração científica e exemplo de dedicação à nefrologia.

Ao **Dr. José Edvalnilson Gueiros**, por sua colaboração no Setor de Doenças Ósseas da Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Ao **Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor**, elegante amigo e fonte de minha sempre admiração.

Ao **Prof. Dr. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva**, pelo exemplo de amor à arte de ensinar e pela atenção aos meus questionamentos.

Ao Mestre **Dr. Frederic Lapa**, exemplo de serenidade e interesse científico.

Ao grupo de **cardiologistas hemodinamicistas do Hospital das Clínicas** da Universidade Federal de Pernambuco pela colaboração na realização das análises das cineangiocoronariografias.

Ao grupo de **cirurgiões do Hospital das Clínicas** da Universidade Federal de Pernambuco pela atenção comigo e cuidado com os meus pacientes, em especial ao **Dr. Fábio Granja**.

A amiga **Viviane de Paula**, pela colaboração em vários aspectos, pela dedicação à nossa causa na cardiologia e pela sempre compreensão.

Ao grupo de **médicos residentes e especializandos da cardiologia** do Hospital das Clínicas da UFPE.

Ao grupo de **médicos residentes da nefrologia** do Hospital das Clínicas da UFPE.

As queridas **funcionárias do ambulatório de cardiologia** do Hospital das Clínicas da UFPE.

Aos **professores e funcionários** do Doutorado, que colaboraram com a minha formação.

Aos meus queridos e adoráveis amigos, **companheiros de aula da pós-graduação em cirurgia, turma Doutorado 2010**, pelos momentos inesquecíveis com vocês.

Aos **pacientes**, pela confiança e disponibilidade de contribuição.

A **Santíssima trindade: Pai, Filho e Espírito Santo** força da minha crença.



# Epígrafe

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis”

Fernando Pessoa

# Resumo

**Fundamento:** Pacientes com doença renal crônica apresentam sinergismo entre os fatores de risco ateroscleróticos tradicionais e os emergentes, incluindo distúrbios do metabolismo mineral e ósseo (DMO). Com o desenvolvimento das terapias substitutivas renais, aumento na faixa etária dos pacientes e às epidemias de diabetes mellitos (DM) e obesidade, é previsto o aumento nas indicações para procedimentos de revascularização miocárdica (RM). **Objetivos:** Avaliação de parâmetros clínicos, laboratoriais, ecoDopplercardiográficos e cineangiocoronariográficos para diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC) e indicação de RM em dialíticos com possíveis DMO. **Métodos:** Estudo descritivo das características clínico - epidemiológicas, laboratoriais e ecocardiográficas em grupo de pacientes dialíticos com indicação de cineangiocoronariografia, avaliando a associação com coronariopatia e indicação de RM. **Resultados:** dos 298 pacientes avaliados, 94 foram elegíveis, 57,4% homens, média de idade foi  $53,9 \pm 10,1$  anos, 95,7% em hemodiálise com mediana do tempo de diálise de 60,0 meses. O sintoma mais frequente na amostra total foi precordialgia em 39,3% dos pacientes. No ecoDopplercardiograma a fração de ejeção média foi  $61,07 \pm 12,06\%$  (n=84), a função diastólica foi normal em 16,9%, disfunção diastólica tipo I ocorreu em 63,9%, a tipo II em 12,0% e a tipo III em 7,2% dos pacientes. Na amostra, 50% (n=47, grupo A) apresentaram DAC e 50% (n=47, grupo B) não. No grupo A, 27,7% eram triarteriais, 12,8% uniarteriais e 9,6% biarteriais. A presença de DAC prévia (17,0% vs. 2,1%;  $p=0,003$ ), calcificação parietal à cineangiocoronariografia (76,6% vs. 10,6%;  $p < 0,001$ ) e o uso prévio de betabloqueadores (55,3% vs. 27,7%;  $p = 0,007$ ) foram mais frequentes no grupo A. Na análise de subgrupo de pacientes sem DM e de revascularizáveis (DAC com indicação de procedimento cirúrgico ou percutâneo) a calcificação parietal persistiu significativamente mais frequente no grupo com DAC. Na análise multivariada no subgrupo sem DM, aqueles com disfunção diastólica tiveram aproximadamente 4 vezes mais chance de ter coronariopatia (OR 4,26 IC 1,03-23,55;  $p=0,048$ ). As variáveis de pré-paratireoidectomia, níveis de cálcio e fósforo foram significativamente mais frequentes no grupo sem coronariopatia, quando comparados aos revascularizáveis. Indicação de RM ocorreu em alto percentual dos doentes com DAC (61,7%) e a indicação de cirurgia cardíaca ocorreu em 51,7% dos revascularizáveis. **Conclusões:** DAC prévia, uso prévio de betabloqueadores e calcificação parietal à cineangiocoronariografia apresentaram frequências significativamente maiores nos coronariopatas. Indicação de RM ocorreu em alto percentual dos pacientes com DAC (61,7%). A presença de disfunção diastólica ao ecoDopplercardiograma em repouso foi o único preditor independente para DAC na análise dos pacientes sem DM.

**Palavras-chave:** Doença das coronárias. Insuficiência renal crônica. Ecocardiografia. Hiperparatireoidismo. Revascularização miocárdica.

# Abstract

**Background:** Patients with chronic kidney disease exhibit synergism among the traditional atherosclerotic risk factors and emerging, including disorders of bone and mineral metabolism (BMD). With the development of renal substitution treatment, increased patient age and epidemics of diabetes mellitus (DM) and obesity is expected to increase in the indications for myocardial revascularization (MR). **Objectives:** Evaluation of clinical, laboratory, coronary angiographic and echocardiography parameters for the diagnosis of coronary artery disease (CAD) and indication for MR in dialysis patients with possible BMD. **Methods:** Descriptive study of clinical characteristics - epidemiological, laboratory, and echocardiographic in a group of dialysis patients with indication for coronary angiography to evaluate the association with CAD and indication for MR. **Results:** 94 of the 298 patients enrolled were eligible, 57,4% men. The mean age was  $53,9 \pm 10,1$  years, 95,7% in hemodialysis, with a median time of 60,0 months in dialysis. The most frequent symptom in the total sample was chest pain in 39.3% of patients. In the echocardiogram the average of the ejection fraction was  $61,07 \pm 12,06\%$  (n=84), diastolic function was normal in 16,9 % , type I diastolic dysfunction occurred in 63,9 %, type II in 12,0% and type III in 7,2% of patients. In the sample, 50% (n=47, group A) had CAD and 50% (n=47, group B) does not. In group A, 27,7 % were three-vessel disease, 12,8 % one-vessel disease and 9,6 % two-vessel disease. The presence of prior CAD (17,0% vs. 2,1%;  $p=0,003$ ), parietal calcification in the coronary angiography (76,6% vs. 10,6%;  $p<0,001$ ) and prior use of beta-blockers (55,3% vs. 27,7%;  $p=0,007$ ) were more frequent in group A. In the subgroup analysis of patients without DM and patients able for revascularization (CAD with indicating surgical or percutaneous proceeding) the parietal calcification remained significantly more frequent in the group with CAD. In the multivariate analysis in the subgroup without DM, those with diastolic dysfunction had changed about 4 times more likely to have CAD (OR 4,26 CI 1,03-23,55;  $p=0,048$ ). The variables pre-parathyroidectomy, calcium and phosphorus levels were significantly more frequent in the group without CAD when compared to patients able for revascularization. Indication for MR occurred in a high percentage of patients with CAD (61,7%) and the indication for cardiac surgery occurred in 51,7% of patients able for revascularization. **Conclusions:** Prior CAD, prior use of beta-blockers and parietal calcification on coronary angiography showed a significantly higher frequency in patients with obstructive coronary artery disease. Indication for MR occurred in a high percentage of patients with CAD (61.7%). The presence of diastolic dysfunction by echocardiography at rest was the only independent predictor for CAD in the analysis of patients without DM

**Keywords:** Coronary artery disease. Chronic renal failure. Echocardiography. Hyperparathyroidism. Myocardial revascularization.

# Lista de Figuras

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> - Representação esquemática da calcificação vascular..... | 13 |
|---------------------------------------------------------------------------|----|

# Lista de Tabelas

|                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> - Alterações no distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica.....                                                                                                                            | 19 |
| <b>Tabela 2</b> - Limitações dos testes não invasivos na avaliação de pacientes com doença renal crônica.....                                                                                                     | 26 |
| <b>Tabela 3</b> - Estratificação de risco de doença arterial coronariana.....                                                                                                                                     | 45 |
| <b>Tabela 4</b> - Valores de referência dos dados laboratoriais.....                                                                                                                                              | 47 |
| <b>Tabela 5</b> - Perfil demográfico e clínico de 94 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013.....                         | 50 |
| <b>Tabela 6</b> - Perfil clínico de 94 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013.....                                       | 51 |
| <b>Tabela 7</b> - Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas de 94 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013..... | 52 |
| <b>Tabela 8</b> - Análise univariada - grupos com e sem coronariopatia de 94 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013..... | 53 |

|                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 9</b> - Análise univariada - grupos com e sem coronariopatia de 94 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013.....                           | 54 |
| <b>Tabela 10</b> - Análise univariada - variáveis quantitativas - grupos com e sem coronariopatia de 94 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 201..... | 55 |
| <b>Tabela 11</b> - Análise univariada de 60 pacientes sem diabetes mellitos com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013.....                                      | 56 |
| <b>Tabela 12</b> - Análise univariada de 60 pacientes sem diabetes mellitos com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013.....                                      | 57 |
| <b>Tabela 13</b> - Análise univariada - variáveis quantitativas - de 60 pacientes sem diabetes mellitos com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013.....          | 58 |
| <b>Tabela 14</b> - Análise univariada - grupo revascularizáveis e sem coronariopatia - de 76 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013.....           | 59 |

|                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 15</b> - Análise univariada - grupo revascularizáveis e sem coronariopatia - de 76 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013.....                           | 60 |
| <b>Tabela 16</b> - Análise univariada - variáveis quantitativas - grupo revascularizáveis e sem coronariopatia - de 76 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013..... | 61 |
| <b>Tabela 17</b> - Regressão Logística - de 60 pacientes sem diabetes mellitos com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013.....                                                   | 62 |

# Abreviaturas

|         |                                                            |
|---------|------------------------------------------------------------|
| AAS     | Ácido acetilsalicílico                                     |
| AE      | Átrio Esquerdo                                             |
| ADA     | Artéria Descendente Anterior                               |
| AVC     | Acidente Vascular Cerebral                                 |
| BRA     | Bloqueador do Receptor da Angiotensina                     |
| CaR     | Receptor de Cálcio                                         |
| CEC     | Circulação Extracorpórea                                   |
| CRM     | Cirurgia de Revascularização Miocárdica                    |
| CV      | Calcificação Vascular                                      |
| DAC     | Doença Arterial Coronariana                                |
| DVP     | Doença Vascular Periférica                                 |
| DCV     | Doença Cardiovascular                                      |
| DM      | Diabetes Mellitos                                          |
| DMO     | Distúrbio do Metabolismo Mineral e Ósseo                   |
| DP      | Diálise Peritoneal                                         |
| DRC     | Doença Renal Crônica                                       |
| ECG     | Eletrocardiograma                                          |
| EUA     | Estados Unidos da América                                  |
| FAV     | Fístula Arteriovenosa                                      |
| FGF23   | Fator de Crescimento Fibroblástico 23                      |
| FEVE    | Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo                    |
| HAS     | Hipertensão Arterial Sistêmica                             |
| HC/UFPE | Hospital das Clínicas / Universidade Federal de Pernambuco |



|          |                                                                                  |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------|
| HDL - c  | <i>High density lipoprotein cholesterol</i>                                      |
| HPTS     | Hiperparatireoidismo Secundário                                                  |
| HVE      | Hipertrofia Ventricular Esquerda                                                 |
| IAM      | Infarto Agudo do Miocárdio                                                       |
| IC       | Intervalo de Confiança                                                           |
| ICC      | Insuficiência Cardíaca Congestiva                                                |
| IECA     | Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina                                  |
| IVAE     | Índice de Volume Atrial Esquerdo                                                 |
| LDL - c  | <i>Low density lipoprotein cholesterol</i>                                       |
| KDIGO    | <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>                                  |
| NKFKDOQI | <i>The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> |
| MIE      | Mamária Interna Esquerda                                                         |
| MS       | Morte Súbita                                                                     |
| ODR      | Osteodistrofia Renal                                                             |
| OR       | <i>Oddis Ratio</i>                                                               |
| PA       | Pressão Arterial                                                                 |
| PCI      | Intervenção Coronária Percutânea                                                 |
| PCR      | Proteína C Reativa                                                               |
| PTH      | Paratormônio                                                                     |
| PTX      | Paratiroidectomia                                                                |
| RR       | Razão de Risco                                                                   |
| SBN      | Sociedade Brasileira de Nefrologia                                               |
| SCA      | Síndrome Coronariana Aguda                                                       |

|      |                                                 |
|------|-------------------------------------------------|
| SRAA | Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona         |
| TCE  | Tronco de Artéria Coronária Esquerda            |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido      |
| TFG  | Taxa de Filtração Glomerular                    |
| VDR  | Receptor de Vitamina D                          |
| VE   | Ventrículo Esquerdo                             |
| VLDL | <i>Very low density lipoprotein cholesterol</i> |
| VS.  | Versus                                          |

# Sumário

## **Título - INDICAÇÃO DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA EM PACIENTES DIALÍTICOS COM DISTÚRBIOS MINERAIS E ÓSSEOS**

|                                                                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA.....</b>                                                                                 | <b>1</b>  |
| <b>2. DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA...</b>                                                          | <b>2</b>  |
| <b>3. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....</b>                                                                                    | <b>2</b>  |
| <b>4. FATORES DE RISCO E ATROSCLEROSE E ATROSCLEROSE<br/>ACELERADA.....</b>                                             | <b>4</b>  |
| <b>5.1 FISIOPATOLOGIA - DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL À<br/>CALCIFICAÇÃO VASCULAR.....</b>                                    | <b>8</b>  |
| <b>5.2 FISIOPATOLOGIA - CALCIFICAÇÃO VASCULAR - O EIXO<br/>CARDIOVASCULAR OSSO.....</b>                                 | <b>10</b> |
| <b>5.3 FISIOPATOLOGIA - DISTÚRBIOS DO METABOLISMO<br/>MINERAL.....</b>                                                  | <b>16</b> |
| <b>6. PARTICULARIDADES DA AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA NA<br/>DOENÇA RENAL CRÔNICA.....</b>                                   | <b>23</b> |
| <b>7. NOVA ÊNFASE NO ECODOPPLERCARDIOGRAMA.....</b>                                                                     | <b>28</b> |
| <b>8. A REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA NA DOENÇA RENAL<br/>CRÔNICA.....</b>                                                | <b>31</b> |
| <b>9. CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DE REVASCULARIZAÇÃO<br/>MIOCÁRDICA - RACIONALIZAÇÃO NA DOENÇA RENAL<br/>CRÔNICA.....</b> | <b>38</b> |
| <b>10. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>                                                                                 | <b>40</b> |
| <b>11. DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS</b>                                                                                      |           |
| 11.1 Objetivo geral.....                                                                                                | 40        |
| 11.2 Objetivos específicos.....                                                                                         | 40        |
| <b>12. MATERIAL E MÉTODOS</b>                                                                                           |           |
| 12.1 Desenho do estudo.....                                                                                             | 42        |
| 12.2 População do estudo.....                                                                                           | 42        |

|                                                                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 12.3 Local do estudo.....                                                                                                       | 42        |
| 12.4 Coleta de dados.....                                                                                                       | 42        |
| 12.5 Análise estatística.....                                                                                                   | 48        |
| <b>13. RESULTADOS.....</b>                                                                                                      | <b>49</b> |
| <b>14. DISCUSSÃO.....</b>                                                                                                       | <b>63</b> |
| <b>15. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                                                                                            | <b>68</b> |
| <b>16. CONCLUSÕES.....</b>                                                                                                      | <b>69</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>                                                                                                         | <b>70</b> |
| <b>ANEXOS</b>                                                                                                                   |           |
| <b>Anexo 1 - Aprovação no Comitê de Ética para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco.....</b> | <b>82</b> |
| <b>Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar do estudo.....</b>                                      | <b>83</b> |
| <b>Anexo 3 - Formulário para coleta de dados.....</b>                                                                           | <b>84</b> |
| <b>Anexo 4 - Artigos originais (citação).....</b>                                                                               | <b>86</b> |

## 1. APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

A doença renal crônica (DRC) é atualmente encarada como um fator preditivo isolado para ocorrência de eventos cardiovasculares adversos. A deterioração da função renal e progressão para terapias dialíticas associam-se com um progressivo aumento do risco cardiovascular. Apesar dos avanços das técnicas dialíticas, os pacientes inseridos em um contexto de terapia renal substitutiva (hemodiálise ou diálise peritoneal) apresentam taxas de mortalidade significativamente superiores, cerca de 10 a 20 vezes, às da população geral<sup>1, 2</sup>.

A DRC é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC) e está associada a resultados adversos incluindo aumento da mortalidade após uma síndrome coronariana aguda (SCA) e após revascularização do miocárdio por via cirúrgica ou percutânea. Os resultados nos procedimentos de revascularização também são afetados negativamente pelas particularidades na apresentação de sintomas atípicos e dificuldades no diagnóstico e manejo medicamentoso nessa população<sup>3</sup>.

A doença cardiovascular (DCV) é o maior preditor de mortalidade em pacientes dialíticos respondendo, por aproximadamente 50% das mortes. Dos óbitos por DCV, cerca de 20% pode ser atribuído às consequências da DAC<sup>3</sup>.

Em pacientes renais crônicos, a prevalência de DAC varia entre 20% a 60% dependendo de fatores como idade, presença de diabetes mellitos (DM) e de doença aterosclerótica em outros territórios<sup>4</sup>.

## 2. DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC é definida como uma redução da função renal caracterizada por uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> com evolução de três ou mais meses, independentemente da causa<sup>3</sup>.

A DRC é classificada em estágios:

Estágio 1 - TFG normal ou aumentada > 90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>;

Estágio 2 - DRC leve, TFG 60 a 89 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>;

Estágio 3 - DRC moderada, TFG 30 a 59 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>;

Estágio 4 - DRC grave, TFG 15 a 29 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>;

Estágio 5 - DRC com necessidade de terapia substitutiva renal, TFG < 15 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> ou diálise<sup>3</sup>.

### 3. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A DRC é um problema de saúde pública de âmbito mundial. Cerca de 10% a 15% da população adulta no mundo sofre de algum grau de DRC e a prevalência cresce devido à grave epidemia de DM e obesidade<sup>5</sup>.

Calcula-se que a DRC está presente em aproximadamente 50% dos pacientes na faixa etária ≥ 70 anos e em 33% a 50% dos doentes com SCA<sup>5</sup>.

Nos Estados Unidos da América (EUA) cerca de 13% da população é acometida por DRC estágios 3 e 4, com meio milhão de doentes no estágio 5. Nesse país, existe uma projeção de crescimento na incidência de DRC e no número de pacientes dialíticos, tanto pelo aumento da longevidade da população quanto pelo aumento da prevalência de diabéticos tipo 2 e obesos<sup>6</sup>.

Em 2007, existiam nos EUA cerca de 341.000 pacientes em diálise, 143.000 transplantados e 8% da população com DRC nos estágios 3 e 4. O *United States Renal Data System* calcula que o número de pacientes com DRC subirá para 534.000 no ano de 2020. Dados apontam que entre 18 e 24 meses após início da terapia dialítica, 12% dos pacientes irão evoluir com infarto agudo do miocárdio (IAM), 60% com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e 38% com morte súbita (MS) possivelmente secundária a causas cardiovasculares<sup>6</sup>.

Nos pacientes com DRC não dialítica o risco de morte por causa cardiovascular é maior de que o risco de evolução para dependência de diálise<sup>6</sup>.

Estima-se que a razão de risco (RR) para DCV é de 1,4 com uma TFG entre 45 e 59 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> comparado com 3,4 de RR para uma TFG < 15 ml/min./1,73 m<sup>2</sup><sup>7</sup>.

No Brasil, segundo dados do DATASUS/Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise vem aumentando significativamente. O aumento da prevalência

das doenças crônicas não transmissíveis, como a DRC, tem ocorrido devido ao envelhecimento e o aumento da expectativa de vida, decorrentes da transição demográfica nas últimas décadas no país. Observou-se um aumento significativo dos gastos com o programa de diálise brasileiro, que em 2012, atingiu cifras aproximadas a R\$ 2,2 bilhões de reais<sup>8</sup>.

O número estimado de pacientes em diálise no Brasil em 2011 foi 91.314. O tratamento foi pago com recursos do SUS em aproximadamente 85% dos pacientes. As estimativas de prevalência e incidência para 2011 foram de 475 e 149 pacientes em diálise por milhão da população, respectivamente<sup>8</sup>.

Entre prevalentes, 90,6% estavam em hemodiálise, 31,5% tinham idade  $\geq 65$  anos, 28% eram diabéticos e 35,5% estavam na fila de transplante renal. Em 2011, a taxa anual de mortalidade foi de 19,9%<sup>8</sup>.

Apesar da diálise de manutenção evitar a morte por uremia, a sobrevida dos pacientes continua a ser uma importante questão. Após o início da terapêutica dialítica a sobrevida esperada nos EUA é de aproximadamente 8 anos em pacientes com idades entre 40 a 44 anos e 4,5 anos para os entre 60 a 64 anos. Estes valores são apenas um pouco melhores do que a expectativa para aqueles com câncer de pulmão e são muito piores do que a população em geral (que é 30 a 40 anos para aqueles com idade de 40 a 44 anos e 17 a 22 anos para os indivíduos com idades compreendidas entre 60 e 64 anos)<sup>3</sup>.

Encontra-se bem estabelecido que a diálise inadequada é um fator que diminui a sobrevida global, o que pode ter importantes implicações em mudanças nos esquemas dialíticos, inclusive com a admissão de hemodiálise noturna e esquemas com maior número de sessões<sup>3</sup>.

Entre outros fatores, associados ao procedimento dialítico, relacionados à diminuição da sobrevida, citam-se: tempo do início da diálise, com um risco de morte cerca de 6 % para cada ano de tratamento; níveis de potássio  $< 4,0$  ou  $> 5,6$  mEq/l que estão associados com aumento da mortalidade; altos índices de infecções e nos EUA, alguns estudos têm relatado que a mortalidade pode ser menor entre os pacientes dialíticos com tratamento em instalações não lucrativas<sup>3</sup>.

Na DRC dialítica cerca de 40% a 50% dos indivíduos morrem por DCV, sendo a mortalidade cardiovascular de 15 - 30 vezes maior que a população geral ajustado para idade. Essa disparidade é mais evidente entre os pacientes jovens, onde a mortalidade pode ser 500 vezes maior. Aproximadamente 40% dos pacientes que iniciam a terapia dialítica apresentam DAC e 85% deles têm alterações na estrutura e função do ventrículo esquerdo (VE)<sup>2</sup>.

O estudo prospectivo *The United States Renal Data Systems Wave Study 2* que avaliou mais de 4.000 pacientes em diálise, revelou que 50% apresentavam DCV antes do início da diálise. A incidência de novos eventos, após 2,2 anos de período médio de acompanhamento, foi de 10,2% para SCA, 13,6% para ICC, 2,2% para acidente vascular cerebral (AVC) e 14% para doença vascular periférica (DVP)<sup>9</sup>.

Dado importante é que essa população é a que menos recebe intervenções efetivas cursando com maior mortalidade, devido à exclusão da maioria dos protocolos de estudos com drogas e procedimentos (niilismo terapêutico), refletindo em dados de mortalidade, como no primeiro ano após IAM, que no grupo dialítico chega a 60% comparada com menos de 20% na população geral<sup>9</sup>.

#### **4. FATORES DE RISCO E ATEROSCLEROSE ACELERADA**

A maior incidência da DCV nos pacientes dialíticos é só parcialmente explicada pela presença dos fatores de risco tradicionais como idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM, dislipidemia, tabagismo, obesidade e inatividade física<sup>2</sup>. Esses fatores tradicionais parecem estar associados com aumentos absolutos de risco muito maiores nos estágios iniciais da DRC<sup>3</sup>.

Fatores de risco ditos não tradicionais, inerentes ao processo urêmico, são característicos dessa população como: hiperhomocisteinemia, ativação excessiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), anemia, distúrbios do metabolismo mineral e ósseo (DMO), calcificações vasculares (CV), inflamação, aterosclerose,



arteriosclerose, desnutrição e estresse oxidativo. A maioria desses fatores são causas ou consequências da disfunção endotelial<sup>2</sup>.

Os DMO representados pela hiperfosfatemia, hipercalcemia e elevações ou diminuições do paratormônio (PTH) são fatores de risco potencialmente modificáveis, relacionados com a CV. A interação complexa e a lenta evolução desses distúrbios, desde estágios iniciais da doença renal até a diálise, expõem essa população ao maior risco de eventos cardiovasculares<sup>2</sup>.

Existe uma interação e concomitância entre os fatores de risco ditos tradicionais e os não tradicionais (urêmicos). Não está claro como os fatores urêmicos levam à progressão para DCV. Enquanto há uma associação consistente entre DRC com uma maior carga de calcificação coronária, nos DMO as associações entre fósforo, cálcio e PTH com essas mesmas calcificações, gerando aumento na mortalidade cardiovascular, não é totalmente consistente<sup>3</sup>. O efeito individual de um risco é amplificado pela presença de outros agregados em um mesmo paciente<sup>10</sup>.

Enquanto na população em geral ocorre um declínio no número de mortes cardiovasculares, tendência similar não tem sido observada em pacientes dialíticos. Esta discrepância é em parte devido aos dados demográficos dos pacientes incidentes em diálise: cerca de 40% são diabéticos, com idade média de aproximadamente 60 anos (20% com mais de 75 anos) e com muitos pacientes com doença cardíaca subjacente nos EUA<sup>3</sup>.

No Brasil, a DRC dialítica também apresenta elevada mortalidade, com as DCV responsáveis por cerca de 50% das causas de morte. Outras causas descritas incluem sepse, neoplasias, desnutrição, além daquelas ditas indeterminadas<sup>11</sup>. Assim, o manejo das DCV tem sido um grande desafio clínico nesse grupo<sup>12</sup>.

No entanto, a causa mais frequente de morte nos dialíticos é a ICC responsável por 25% dos óbitos e as SCA são manifestadas comumente com ICC nesse grupo. Estima-se que apenas 16% dos pacientes tem função cardíaca normal no início da terapêutica dialítica<sup>12</sup>.

Esses pacientes apresentam uma variedade de alterações cardíacas como isquemia miocárdica induzida por DAC obstrutiva e não obstrutiva, doença valvular, cardiopatia hipertensiva, cardiopatia urêmica, arritmias e pericardite. Ainda existem

fatores agravantes associados como o estresse hipervolêmico, que tem como causas mais comuns a sobrecarga na ingestão de sal dietético, anemia, fístula arteriovenosa (FAV) de alto fluxo e hiperglicemia. É estimado que 25% dos sintomas congestivos nos dialíticos sejam secundários a edema não cardiogênico secundário à hipervolemia<sup>12</sup>.

O comportamento de certos fatores de risco tradicionais nessa população também diverge. Estudos observacionais no Japão têm demonstrado uma relação diferente entre a dislipidemia típica do grupo dialítico (pequena elevação ou níveis normais do *Low density lipoprotein* colesterol (LDL-c), redução do *High density lipoprotein* colesterol (HDL-c) e hipertrigliceridemia) com a gravidade da aterosclerose e o risco de IAM. Dessa forma, a relação entre dislipidemia e DCV nessa população deve considerar o estado inflamatório. Pacientes com altos níveis de marcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR) evoluem com uma relação paradoxal entre os níveis de colesterol total e incidência de DCV em comparação com a população geral. A redução dos níveis lipêmicos está associado à inflamação e, conseqüentemente, pacientes inflamados são mais propensos a aceleração da aterosclerose<sup>12</sup>.

Uma das causas do alto risco de DCV na população dialítica é a avançada aterosclerose já presente antes do início da terapia substitutiva renal. Cerca de 50% dos pacientes tem DAC obstrutiva significativa, ou seja, superior a 50% de obstrução luminal, no início da terapia dialítica. A presença de DAC prévia é um forte preditor de eventos cardiovasculares após o início da diálise<sup>12</sup>.

Os DMO estão associados à calcificação arterial e aterosclerose acelerada. Em uma análise retrospectiva de uma base de dados de mais de 40.000 pacientes hemodialíticos, após ajustes multivariados, foram observados menores RR de morte entre os pacientes com concentrações séricas de fosfato entre 3 a 5 mg/dl, concentrações de cálcio inferiores a 8,0 mg/dl, produto cálcio-fósforo menor que 45 a 50 e níveis PTH intacto inferiores a 600 pg/ml<sup>13</sup>.

Entre 25.588 pacientes que participaram do *Practice Patterns Study*, a maior taxa de mortalidade foi observado naqueles com níveis de cálcio acima de 10,0 mg/dl, níveis de fósforo superiores a 7,0 mg/dl, e os níveis de PTH acima de 600 pg/ml<sup>14</sup>.

Entre 1.629 pacientes dialíticos na Holanda, a RR de morte aumentou nos grupos que não atingiram as metas do *The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) tanto para o fósforo, quanto para do produto cálcio-fósforo<sup>15</sup>.

Para melhor avaliar a associação entre mortalidade e DMO ao longo do tempo, dois estudos foram realizados para avaliar a sobrevida com mudanças nos elementos minerais ósseos. Um estudo prospectivo realizado com 1.006 incidentes em hemodiálise e diálise peritoneal (DP), após o ajuste de comorbidades e outras variáveis de confusão, revelou um aumento da RR de morte com o quartil mais alto para os níveis de fosfato (RR de 1,57 IC 95% 1,07 - 2,30). O risco aumentado de morte com o quartil mais alto de cálcio, produto cálcio-fósforo e os níveis de PTH foi observado apenas com os valores dependentes do tempo<sup>16</sup>.

Estes dados sugerem que as intervenções utilizadas para manter o cálcio, fósforo e níveis de PTH alvo devem ser adequadamente avaliadas em ensaios rigorosos para determinar o seu efeito na sobrevida dos pacientes com DRC dialítica. Estas intervenções incluem dietas com baixo teor de fosfato, aglutinantes de fósforo baseados em não análogos de cálcio, vitamina D e/ou calcimiméticos<sup>16-20</sup>.

## 5.1 FISIOPATOLOGIA - DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL À CALCIFICAÇÃO VASCULAR

A contribuição da aterosclerose para a DCV no paciente com DRC permanece mal compreendida. A partir de 1970, iniciou-se a hipótese que a aterosclerose era a principal causa da DCV nesse grupo e que sua evolução seria acelerada pelo estado urêmico<sup>21, 22</sup>.

Posteriormente, surgiram evidências a favor da participação de outros mecanismos como a arteriosclerose, caracterizada por espessamento da parede vascular, alteração de permeabilidade capilar, com consequente cardiopatia congestiva e morte súbita (MS). A prevalência da aterosclerose aumenta com a idade e é agravada, mas não necessariamente induzida, pela DRC<sup>22</sup>.

Dessa forma, no âmbito das complicações vasculares na DRC teríamos duas alterações interrelacionadas: a aterosclerose e a arteriosclerose. Esta última é

caracterizada por espessamento, remodelamento e alterações das propriedades viscoelásticas da parede arterial, responsável por alterações como a hipertensão sistólica, característica dos pacientes com DRC, os quais, usualmente, apresentam pressão arterial (PA) diastólica normal ou baixa. A arteriosclerose também é causa de elevação da pós-carga, com o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e consequente aumento da demanda de oxigênio do miocárdio, alterações na perfusão e distribuição do fluxo coronariano promovendo isquemia subendocárdica<sup>23</sup>.

Na chave do processo fisiopatológico está a disfunção endotelial. Na DRC ocorre uma desproporção entre fatores vasodilatadores a favor do estresse oxidativo, ou seja, pró-oxidação, pró-inflamação e inibição da reparação endotelial. Essa lesão endotelial é induzida por produtos urêmicos, pouco removidos pela diálise, com notada toxicidade como a dimetil-arginina-assimétrica, homocisteína, produtos avançados da glicolização, p-cresil sulfato e indoxil-sulfato<sup>24</sup>.

A lesão endotelial ocorre já nas fases iniciais da disfunção renal e independentemente dos fatores de risco tradicionais para aterosclerose, mesmo em faixas pediátricas<sup>24</sup>.

Esse estresse oxidativo, particularmente nos pacientes hemodialíticos, também pode ser resultado de perdas de produtos anti-oxidantes durante a diálise e de interações entre o sangue e a membrana do filtro dialítico, potencialmente contaminada com bactérias, com consequente reação neutrofílica. A redução da ingestão dietética de anti-oxidantes como a vitamina C ou carotenóides também contribui no processo<sup>25</sup>.

O aumento generalizado na resposta inflamatória na DRC ocorre por mecanismos diversos como diminuição da depuração de citocinas pró-inflamatórias como a PCR, interleucina-6 e ácido hialurônico. Secundário a hipervolemia é gerada uma alteração de permeabilidade do trato gastrointestinal, levando ao acúmulo de endotoxinas (endotoxemia), tais como lipopolissacáridos e bactérias, que também estimulam monócitos e o aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias<sup>3</sup>.

Outros fatores que contribuem para o microambiente inflamatório crônico são: uma condição autoimune sistêmica como colagenoses (muitas vezes a causa da

DRC), fatores genéticos, infecções persistentes como as periodontais, infecções de cateteres intravenosos, peritonites e em foco não determinado<sup>3</sup>.

A presença de um de rim transplantado não funcionando também pode gerar um estado inflamatório crônico<sup>3</sup>.

Devido à compreensão da importância da inflamação, na DRC um dos pilares para o uso racional de estatinas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) está relacionado a um efeito anti-inflamatório dessas drogas, independentemente da redução da PA<sup>3</sup>.

A presença de DRC implica na aceleração do processo de aterosclerose por meio da deposição gradiente dependente de LDL-c, recrutamento de monócitos, conversão de macrófagos em células espumosas, mobilização das células musculares lisas e desenvolvimento do ateroma. Porém, o principal componente da aterosclerose influenciado pela DRC é o processo de CV<sup>4</sup>.

## **5.2 FISIOPATOLOGIA - CALCIFICAÇÃO VASCULAR - O EIXO CARDIOVASCULAR - OSSO**

A natureza das interações entre o sistema cardiovascular e o osso não é completamente compreendida<sup>26</sup>. Pode resultar de fatores comuns que agem na remodelação óssea e CV, da redução do suprimento sanguíneo ósseo devido à arteriosclerose e/ou da ação direta de células como osteoclastos e osteoblastos na biologia e estrutura vascular. Inflamação e acúmulo de espécies reativas de oxigênio são as vias comuns na conexão das patologias vasculares e ósseas<sup>3</sup>.

A CV é um processo patológico caracterizado por espessamento e perda de elasticidade das paredes musculares das artérias devido à calcificação da camada média e/ou íntima<sup>2</sup>. É um processo ativo e complexo, que envolve não só a simples precipitação de fosfato saturado e cálcio no meio extracelular (etapa mineral), mas também, de um processo fortemente regulado e mediado por células, incluindo a apoptose, diferenciação osteocondrogênica e degradação da elastina (etapa celular) equivalente à ossificação<sup>3</sup>.

A calcificação da íntima ocorre tipicamente dentro da placa aterosclerótica nas artérias coronárias e outras artérias de grande porte como a aorta. É um

indicador de fases avançadas de aterosclerose. A calcificação da média, frequentemente encontrada em pacientes com DRC, DM e síndrome metabólica, é caracterizada pela deposição mineral difusa ao longo das fibras elásticas em ambas as artérias, do tipo elástica e de resistência (tipo muscular). Dessa forma, a CV intimal acarreta a calcificação das placas ateroscleróticas podendo assumir caráter circunferencial e oclusivo. A CV medial de caráter não oclusivo leva ao espessamento vascular<sup>27</sup>.

No entanto, os promotores e os fatores de risco para ambos os tipos de CV não são necessariamente os mesmos<sup>3</sup>.

É notório que existe uma grande semelhança entre a ossificação e CV. As células musculares lisas alteram seu fenótipo para uma célula semelhante ao osteoblasto capaz de induzir a formação de matriz óssea e atrair fatores locais envolvidos no processo de mineralização. Esta transformação celular parece ser a chave na patogênese da CV<sup>27</sup>.

Tudo isso ocorre em um ambiente com sobrecarga de fósforo, cálcio e na presença de um desequilíbrio entre fatores estimuladores ou proteínas osteogênicas (vesículas de matriz, matriz colágena, colágeno I, osteocalcina, osteonectina, espécies reativas de oxigênio, vitamina D, fosfatase alcalina) e inibidores da calcificação vascular ou fatores osteoclásticos (osteoprotegerina, fetuína A, osteopontina, pirofosfato, proteína GLA da matriz). Um processo que envolve a síntese de uma matriz que, em seguida, torna-se calcificada<sup>3</sup>.

Dessa forma, a CV medial está relacionada com o excesso de cálcio e fósforo e os danos para a elastina, enquanto a CV intimal é observada como uma parte da aterosclerose avançada tem caráter inflamatório e está associada com a deposição de colesterol<sup>3</sup>.

Das alterações bioquímicas, possivelmente associadas com CV na DRC temos:

- Hiperfosfatemia - o maior estímulo para a CV parece ser a hiperfosfatemia, que pode induzir diretamente a injúria vascular ou indiretamente estimular a diferenciação osteoblástica através da estimulação do co-transportador tipo III de fosfato sódio-dependente. O aumento da atividade do co-transportador leva ao estímulo de diversos genes relacionados com a mineralização da matriz. Como

demonstrado em modelos animais, prevenindo hiperfosfatemia pode-se diminuir a CV<sup>3</sup>.

- Hiperparatireoidismo e vitamina D - a administração exógena de vitamina D em excesso pode funcionar como uma potencial toxina vascular, pois leva frequentemente a uma hipercalcemia e um produto cálcio-fósforo elevado. Essas anomalias podem acelerar a calcificação extra-óssea. A 1,25-di-hidroxi-vitamina D (calcitriol) pode estimular a CV, como sugerido por estudos *in vitro*, através da inibição direta da expressão do peptídeo relacionado ao PTH, o qual é um inibidor endógeno de CV. Além disso, a vitamina D aumenta a atividade da fosfatase alcalina e da osteopontina, promotores de CV. Assim, o nível de vitamina D que é mantido é extremamente importante<sup>3</sup>.

Grandes variações nos níveis séricos de PTH também estimulam a CV. Existem dois tipos de distúrbios da remodelação óssea e em ambos ocorre uma sobrecarga extracelular de cálcio e fósforo que favorece a calcificação extra-óssea<sup>3</sup>.

Alta remodelação, com altos níveis de PTH, denominada doença óssea hiperdinâmica, onde existe aumento da reabsorção óssea e a baixa remodelação, com níveis de PTH baixos, denominada doença óssea adinâmica, onde ocorre perda da capacidade tampão do tecido ósseo. Altos níveis de PTH são responsáveis pelo estímulo no número e na atividade de osteoclastos aumentando a reabsorção óssea. Pacientes com baixo *turnover* ósseo não são capazes de controlar os níveis de cálcio séricos e o excesso se deposita nas paredes dos vasos<sup>3</sup>.

- Lipídes - lipídes oxidados podem induzir a inflamação endotelial vascular, dano de células do músculo liso, como parte integrante da aterosclerose, com a calcificação sendo o resultado final de um processo inflamatório. O HDL-c regula a diferenciação dos osteoblastos e a CV. Na DRC, a redução do HDL-c permite o aumento da calcificação arterial com menores níveis de LDL-c oxidada<sup>3</sup>.

Outros fatores urêmicos estão associados a CV como o eixo do estresse oxidativo-inflamação. Quando o balanço é positivo para os fatores pró-mineralizantes, como elevação dos níveis de cálcio e fósforo sobre os fatores inibidores ocorre a calcificação com incorporação de cálcio e fósforo na forma de hidroxiapatita em vesículas na parede vascular iniciando a mineralização<sup>28</sup>.

O impacto da CV na mortalidade cardiovascular não está apenas nas complicações das lesões ateroscleróticas, mas também no aumento da rigidez da parede das artérias devido à calcificação medial gerando aumento da velocidade da onda de pulso e da pressão de pulso<sup>2</sup>.

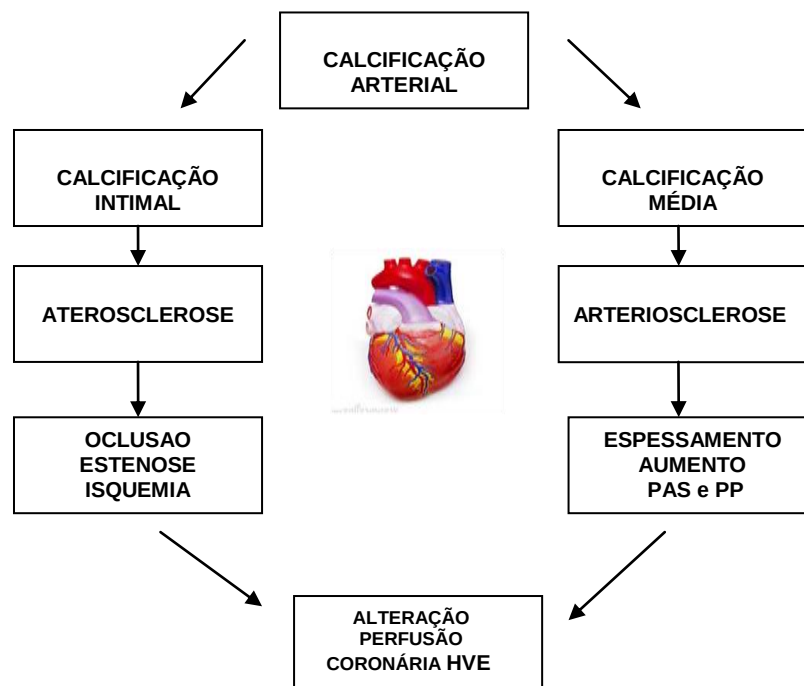
Em cascata, ocorre redução na perfusão coronariana (secundária à desproporção oferta-demanda gerada pelo aumento da massa ventricular e pela redução da reserva de fluxo coronário), com consequente isquemia miocárdica<sup>29,30</sup>.

Figura 1.

A aterosclerose também afeta a circulação óssea e pode comprometer o suprimento sanguíneo do osso. A redução na perfusão óssea poderia estar associada com anormalidades como osteoporose e osteonecrose. A conexão entre a circulação intraóssea comprometida e osteoporose também é sugerida pela observação da redução da densidade óssea e a arteriopatia periférica. Muitos achados experimentais suportam que a fisiologia óssea e osteoblástica está envolvida no controle do metabolismo do tecido adiposo, liberação de adipoquinas, gasto energético, secreção e sensibilidade à insulina, fatores diretamente relacionados à função e saúde cardiovascular<sup>31</sup>.

A prevalência da CV em pacientes dialíticos é alta, acometendo cerca de 50% dos pacientes no início da terapêutica substitutiva renal<sup>32</sup>.





**Figura1.** Representação esquemática da calcificação vascular. HVE: hipertrofia ventricular esquerda, PAS: pressão arterial sistólica, PP: pressão de pulso, Baseado em Kosaku Nitta. Vascular Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2011<sup>29</sup>.

Entre as complicações cardiovasculares da DRC a CV destaca-se pela associação com aumento da mortalidade. O tempo do tratamento dialítico está relacionado com a progressão da CV<sup>32</sup>.

A calcificação da placa aterosclerótica na DRC parece ocorrer mais precoce e intensamente, cerca de 2 a 5 vezes, que na população geral, com o pareamento para sexo e idade. A aterosclerose acelerada implica em isquemia e fibrose miocárdica manifestas como arritmias, ICC e MS. Dessa forma, o entendimento da grande frequência da MS nessa população passa diretamente pela integração rim-osso-coração<sup>33</sup>.

É cada vez mais aceito que a MS pode ser devido, em parte, à presença das CV, particularmente sob a forma de calcificação arterial coronária, que pode ser observada mesmo em pacientes dialíticos muito jovens<sup>33</sup>.

A relação entre resultados cardiovasculares adversos e o tipo de deposição de cálcio é relevante. A CV intimal tem se demonstrado de pior prognóstico do que a medial<sup>3</sup>.

A incidência de MS nos pacientes dialíticos é alta e de aproximadamente 55 mortes/1.000 pacientes - ano, comparada a 1,9 mortes/1.000 pacientes - ano na população geral. O alto risco de MS na DRC é consistente com o alto risco cardiovascular nesse grupo e 1 em cada 4 óbitos de todas as causas é causado por MS<sup>34</sup>. A incidência anual desses eventos fatais é de cerca de 7% ao ano<sup>35</sup>.

A predisposição exacerbada para MS na DRC é multifatorial, associada a alterações estruturais como HVE e cardiopatia isquêmica, juntamente com alterações específicas da diálise como distúrbios eletrolíticos, alterações na volemia e hiperatividade simpática que culminam com o gatilho para arritmias malignas<sup>34</sup>.

Em uma coorte de 476 pacientes hemodialíticos, a análise multivariada revelou que os fatores de risco para MS foram a presença de fibrilação atrial, DM, hipercalemia pré-dialítica, tipo de hemodiálise e níveis de PCR, associados respectivamente com RR de 2,9 (IC 95% 1,3 - 6,4), 3,0 (IC 95% 1,3 - 7,2), 2,7 (IC 95% 1,3 - 5,8), 4,5 (IC 95% 1,3 - 15,5) e 3,3 (IC 95% 1,2 - 8,8). A MS foi significativamente mais frequente durante as primeiras 24 horas do primeiro intervalo interdialítico mais curto e durante as últimas 24 horas do intervalo interdialítico mais longo, ou seja, imediatamente antes e imediatamente após a primeira hemodiálise da semana ( $p = 0,02$ )<sup>36</sup>.

Existem também especulações se a MS estaria associada a modificações abruptas da concentração de eletrólitos, principalmente cálcio e potássio, que afetariam a automaticidade e levariam a anormalidades na repolarização ventricular<sup>37</sup>.

O diagnóstico clínico de CV medial é muito difícil apenas com exame físico. Métodos não invasivos de imagem representam o padrão ouro no diagnóstico. Entre os disponíveis para a detecção e quantificação da calcificação arterial, a tomografia computadorizada de feixe de elétrons e a tomografia *multislice* são os mais utilizados. Uma séria limitação é a incapacidade de distinguir entre calcificação da íntima e da média<sup>27</sup>.

Além disso, o início precoce da CV permanece invisível mesmo com essas técnicas quantitativas e uma pontuação de Agatston zero não exclui a presença de calcificação coronariana incipiente<sup>27</sup>.

A diretriz *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2009, sugere a utilização de radiografia abdominal lateral, um exame de baixo custo, para a avaliação semi-quantitativa da CV e um EcoDopplercardiograma para detecção de calcificação valvar em pacientes com DRC estágios 3 - 5<sup>27</sup>.

Outros métodos como de Kauppila *et al.* que desenvolveram um sistema de pontuação da gravidade da calcificação da aorta abdominal, usando imagens lombares laterais, embora métodos semi-quantitativos, com capacidade limitada para distinguir a extensão e gravidade da calcificação, são mais disponíveis e de menor custo podendo ser utilizados para a estratificação do risco cardiovascular<sup>38</sup>.

Existem outros sistemas de pontuação como o desenvolvido por Adragao *et al.*, utilizando imagens da pélvis para as artérias ilíacas e femorais e imagens da mão para as artérias radiais e digitais. Eles dividiram as imagens em oito seções e as classificaram de 0 a 8 (máximo), dependendo da presença ou ausência de CV<sup>39</sup>.

A CV, uma vez presente, raramente regride. Portanto, o principal objetivo do tratamento deve ser a prevenção e a estabilização da CV já existente, através do controle dos fatores de risco modificáveis<sup>40</sup>.

Entre os fatores de risco tradicionais modificáveis, recomenda-se controle rigoroso dos níveis pressóricos, glicemia, lípidos, abandono do tabagismo, realização de atividades físicas regulares e controle rigoroso das concentrações de cálcio e fósforo<sup>40</sup>.

O papel da hiperfosfatemia deve ser enfatizado como o principal fator de risco associado à CV. O uso de quelantes a base de cálcio, altos níveis de PTH sérico e altas doses de derivados de vitamina D, também estão associados à CV. O conceito de um “produto cálcio-fósforo seguro” ainda é empírico. Quando se analisa determinado produto cálcio-fósforo deve-se levar em consideração a presença de doença vascular pré-existente, de outros distúrbios do metabolismo mineral e de outros fatores como o estado inflamatório do paciente<sup>2</sup>.

## 5. 3 FISIOPATOLOGIA - DISTÚRBIOS DO METABOLISMO MINERAL

Os DMO abrangem um espectro de anormalidades que progridem com a disfunção renal e incluem alterações nos níveis de fósforo, cálcio, PTH, vitamina D e distúrbios do remodelamento ósseo, com o desenvolvimento de fraturas lineares ou perda do crescimento ósseo em crianças e calcificação extra-óssea de tecidos moles como artérias<sup>3</sup>.

Os DMO apresentam uma evolução lenta no paciente com DRC, podendo estar presentes desde estágios iniciais da doença até à fase dialítica. O KDIGO sugere dois termos distintos para doença óssea decorrente da DRC: a Osteodistrofia Renal (ODR) - antes usado para descrever a doença óssea da DRC - e os Distúrbios Minerais e Ósseos da DRC (DMO-DRC). A ODR define as alterações na morfologia óssea associadas à DRC e os DMO referem-se a uma síndrome clínica com alterações sistêmicas, bioquímicas (relativas ao cálcio, fósforo, PTH, vitamina D) e ósseas (relativas à remodelação, mineralização e volume ósseo), além das calcificações extra-ósseas presentes na DRC<sup>17</sup>.

O rim é responsável pela manutenção dos níveis de cálcio e fósforo séricos em condições normais. Na presença de disfunção renal estágios 2 e 3 ocorrem mecanismos compensatórios com elevação do PTH e do fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23) e redução dos níveis de vitamina D, resultando na manutenção da normalidade dos níveis de cálcio e fósforo. Com a progressão da disfunção renal os mecanismos compensatórios falham resultando nos DMO<sup>3</sup>.

Com a evolução da DRC ocorre a redução da excreção renal de fosfato (radical consistindo de um átomo de fósforo e quatro de oxigênio) e da hidroxilação da 25-hidroxivitamina D em calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D, forma ativa da vitamina D). A queda dos níveis de calcitriol começa quando a TFG é inferior a 40 ml/ min./ 1,73 m<sup>2</sup>. A progressão da disfunção renal leva à redução na síntese de calcitriol decorrente da hiperfosfatemia e do aumento nos níveis de FGF23. A hiperfosfatemia e deficiência de calcitriol resultam em hipocalcemia. Estas anomalias aumentam os níveis de PTH via mecanismos diferentes<sup>3</sup>.

O fósforo desempenha um papel central na fisiopatologia dos DMO da DRC<sup>41</sup>. O rim, inicialmente, tenta compensar a hiperfosfatemia com um aumento na

excreção de fosfato (fosfatúria) em resposta às elevações dos níveis de PTH e FGF23. Com a progressão da lesão renal, a habilidade excretora renal é perdida resultando em hiperfosfatemia<sup>7</sup>. O fósforo, por sua vez, contribui para a DCV através da CV promovida pela estimulação da transformação osteoblástica de células da neointima vascular de placas ateroscleróticas<sup>7</sup>.

Com a disfunção renal, além da perda da capacidade de excreção de fosfato, ocorre um aumento do FGF23 que leva à redução da atividade da alfa-1-hidroxilase, enzima responsável pela síntese do calcitriol. A queda dos níveis de calcitriol afeta a absorção intestinal de cálcio e a hipocalcemia resultante promove a estimulação da liberação de PTH. No osso, o PTH estimula a liberação de cálcio e fósforo, no rim estimula a reabsorção de cálcio e inibe a reabsorção de fósforo. O PTH também aumenta a expressão da alfa-1- hidroxilase favorecendo a síntese de calcitriol, que por sua vez, aumenta a absorção intestinal de cálcio e de fósforo<sup>42</sup>.

Com a incapacidade renal de filtrar todo o fósforo, a hiperfosfatemia estimula diretamente as glândulas paratireóides e o PTH liberado estimula a síntese de FGF23 e sua secreção pelos osteócitos. A princípio o FGF23 foi descrito como inibidor da produção de calcitriol, efeitos sinérgicos e contrários aos efeitos do PTH<sup>42</sup>.

As glândulas paratireóides são os principais órgãos responsáveis pela homeostase do cálcio, sensíveis às concentrações séricas desse eletrólito via receptor de cálcio (CaR), e também a níveis séricos de vitamina D via receptor específico (VDR). Cálcio iônico extracelular é o principal regulador das paratireóides. Hipocalcemia estimula a secreção de PTH, enquanto níveis altos de cálcio inibem a secreção do hormônio, favorecendo sua degradação no ambiente intracelular dessas glândulas<sup>42</sup>.

Na DRC, o incorreto controle da secreção do PTH pode ser em parte atribuído à redução da expressão do VDR e do CaR, que ocorre paralelamente ao crescimento das glândulas paratireóides (hiperplasia). Esta hiperplasia e o consequente aumento da secreção do PTH são responsáveis pelo hiperparatireoidismo secundário (HPTS) observado na DRC<sup>42</sup>.

Na forma moderada do HPTS, a glândula paratireóide ainda é capaz de responder aos principais estímulos regulatórios como cálcio, fósforo e FGF23. Em

estágios mais avançados, especialmente no hiperparatireoidismo terciário, uma forma irreversível de hiperparatireoidismo comum em pacientes com longo tempo de diálise ou transplantados renais, a glândula apresenta um alto grau de autonomia com resposta fraca ou nula aos estímulos usuais<sup>42</sup>.

O nível de PTH considerado adequado está situado entre 150 a 300 pg/ml ou duas a nove vezes o valor limite do método de dosagem. O HPTS representa uma resposta adaptativa à DRC, na qual os pacientes apresentam redução da disponibilização do calcitriol<sup>17</sup>.

Nesta complexa regulação da homeostase do cálcio e fósforo, tanto o PTH quanto a vitamina D estimulam a secreção do FGF23, o contra-regulador da vitamina D. Existem dados a favor para supor que a alteração do FGF23 é o mais precoce nesta cascata regulatória<sup>43,44</sup>.

Altos níveis de FGF23 têm sido associados com hipertrofia miocárdica e disfunção endotelial. A redução farmacológica do FGF23 poderá ser uma via, no futuro, do tratamento da DCV na DRC<sup>7</sup>.

O calcitriol demonstrou ser um contra-regulador hormonal do SRAA, que tem importante papel na regulação do sistema cardiovascular por modulação da volemia e homeostase eletrolítica. Apesar de doses supra-fisiológicas de calcitriol terem sido associadas à indução de CV, doses adequadas podem ser fator protetor de calcificação aórtica em modelos animais<sup>7</sup>.

Nos pacientes com DRC, além da redução da hidroxilação da 25-hidroxivitamina D, os níveis de calcitriol caem pela redução da exposição solar e pelo aumento da perda urinária de metabólitos da vitamina D e da própria alfa-1-hidroxilase<sup>7</sup>.

A tabela 1 apresenta um resumo das alterações dos principais componentes dos DMO na DRC.

**Tabela 1.** Alterações no distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica

| Componente        | Sem DRC                                                                                                       | Com DRC | Resultado na DRC                                |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------|
| <b>PTH</b>        | aumenta a fosfatúria<br>aumenta FGF23<br>estimula síntese de calcitriol                                       | aumenta | aumenta reabsorção óssea                        |
| <b>FGF23</b>      | reduz co-transporte tubular proximal de sódio e fósforo<br>reduz PTH<br>reduz atividade da alfa-1-hidroxilase | aumenta | reduz a fosfatúria e massa renal funcional      |
| <b>Calcitriol</b> | aumenta absorção intestinal de cálcio e fosfato                                                               | diminui | reduz a absorção intestinal de fosfato e cálcio |

DRC: doença renal crônica, PTH: paratormônio, FGF23: fator de crescimento fibroblástico 23.

O PTH atua como um dos fatores urêmicos implicados na gênese das alterações cardíacas. É provável que o PTH atue na potencialização dos estados de hipercalemia e hiperfosfatemia e também na remodelação cardíaca, com efeitos inotrópico e cronotrópico através de receptores próprios nos miócitos e células endoteliais<sup>2</sup>. Estudos experimentais demonstraram que o PTH participa do desenvolvimento de fibrose intersticial através da ativação de fibroblastos<sup>2</sup>.

O PTH afeta diretamente células da musculatura vascular e miócitos, alterando o metabolismo energético e promovendo acúmulo de cálcio no miocárdio. Um estado de hiperparatireoidismo foi sugerido como participante na patogênese da fibrose e hipertrofia miocárdica, disfunção da vasodilatação mediada pelo endotélio e alterações na função diastólica<sup>2,45</sup>.

Os mecanismos pelos quais níveis aumentados de PTH poderiam afetar a mortalidade também incluem alterações na sensibilidade à insulina com intolerância à glicose, alterações no metabolismo lipídico, além de fibrose da medula óssea com prejuízo na eritropoese e disfunção imune. O PTH é relatado como um fator de resistência na terapia com eritropoietina. No diverso contexto clínico do HPTS, além da hiperfosfatemia, estão presentes: dores ósseas, artralgias, osteíte fibrosa, doença óssea mista, deformidades ósseas, aumento do risco de fraturas e de rupturas de tendões, anemia refratária, imunodeficiência, HAS de difícil controle e calcificações extra-esqueléticas<sup>17,46-48</sup>.

As tentativas de corrigir os DMO podem melhorar a sobrevida dos pacientes com DRC. Foram avaliadas prospectivamente as metas do KDIGO em 8.377 pacientes prevalentes que receberam a terapia de hemodiálise intermitente na França, a partir de julho de 2007 a dezembro de 2009. Os resultados desse estudo confirmam a observação da existência de uma zona cinzenta, em que os alvos bioquímicos precisos são de difícil definição, com exceção de se evitar valores extremos<sup>49, 50</sup>.

Em um estudo foi analisada a associação entre cálcio, fósforo, PTH e mortalidade (geral e cardiovascular) em 16.173 pacientes com hemodiálise de duração acima de 54 meses na América Latina. Níveis de cálcio corrigido por albumina baixos (<9,5 mg/dl) e altos (>10,5 mg/dl) aumentaram as RR de mortalidade geral. Níveis baixos de cálcio (<9,0 mg/dl) aumentaram a mortalidade cardiovascular. Fósforo alto (>5,5 mg/dl) e baixo (<4,0 e <3,0 mg/dl) aumentaram as RR de ambas as mortalidades. Níveis de PTH baixos (<150 pg/ml) e altos (>500 e >300 pg/ml) aumentaram as RR de ambas as mortalidades. Unicamente, fósforo >6,0 mg/dl aumenta a RR para internações por causa cardiovascular<sup>51</sup>.

A prevalência de níveis anormais de PTH em pacientes com DRC é cerca de 40%. Existe urgência em responder a questão se o estado de hiperparatireoidismo pode afetar o prognóstico cardiovascular nesse grupo. No aguardo de maiores evidências seria recomendada dosagem de níveis de PTH já na da DRC estágio 3<sup>52 - 54</sup>.

Uma metanálise de 47 coortes incluindo 327.644 pacientes analisou as evidências de associação entre níveis de fósforo, PTH e cálcio com os riscos de morte, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares não fatais em pacientes com DRC. A conclusão foi que as evidências para associação entre os desfechos acima e níveis de PTH e cálcio são fracas, enquanto que foi observada maior associação com os níveis de fósforo. O risco de morte aumenta 18% para cada 1 mg/dl de aumento sérico no fósforo com RR 1,18 ( IC 95% 1,12 - 1,25)<sup>55</sup>.

Outra análise com 13.000 pacientes em diálise nos EUA, mostrou que a hiperfosfatemia (>6,5mg/dl) estava associada ao risco de morte por DAC com RR 1,41. A MS foi associada ao aumento do produto cálcio-fósforo com RR 1,07, com hiperfosfatemia na RR 1,20 e com elevação do PTH >495pg/ml com RR 1,25<sup>56</sup>.



Já a associação entre DAC, PTH e níveis de cálcio e fósforo na ausência de DRC também foi estudada, sem associação significativa. Em estudo transversal incluindo 178 pacientes com suspeita de DAC submetidos a cateterismo cardíaco, as dosagens de PTH, cálcio e fósforo não apresentaram diferenças significativas entre os grupos com e sem DAC<sup>57</sup>.

Os mecanismos pelos quais o cálcio sérico promove CV não estão completamente esclarecidos. Não só os quelantes de fósforo a base de cálcio, mas também os altos níveis de cálcio no dialisato podem ter impacto na mortalidade. Estudos usando tomografia computadorizada mostraram calcificações coronárias com prevalência de 67% a 69% em pacientes no início da terapêutica hemodialítica e de 83% em pacientes na hemodiálise de manutenção. Dessa forma, estudos de prevenção primária de CV são dificultados pela alta prevalência das calcificações coronárias já nas fases mais precoces de disfunção renal<sup>58, 59</sup>.

O HPTS também pode ocorrer na ICC como consequência da ativação do SRAA, hiperaldosteronismo crônico e um estado inflamatório com efeitos adversos na remodelação miocárdica e complicações sistêmicas. Níveis de PTH têm sido associados com elevações dos níveis de péptidos natriuréticos do tipo B, porém ainda não há utilidade na prática clínica a dosagem de PTH como marcador na ICC<sup>60</sup>.

Atualmente vem se dando ênfase ao uso de agentes calcimiméticos para o controle do HPTS. Agentes calcimiméticos, como o cinacalcet, atuam aumentando a sensibilidade dos receptores sensíveis ao cálcio nas glândulas paratireóides. Ao aumentar a sensibilidade destes receptores, ocorre uma diminuição da produção de PTH, a qual promove uma redução da calcemia<sup>61</sup>.

Um estudo clínico randomizou 3.883 pacientes hemodialíticos com HPTS de moderado a severo (mediana de PTH de 693 pg/ml) para receber cinacalcet ou placebo com seguimento de 64 meses. A duração média da exposição ao fármaco foi de 21,2 meses no grupo cinacalcet e 17,5 meses no grupo placebo. O cinacalcet não reduziu significativamente o risco de morte ou eventos cardiovasculares maiores (morte, IAM, hospitalização por angina instável, ICC ou um evento vascular periférico). Eventos adversos gastrointestinais e hipocalcemia foram significativamente mais frequentes no grupo com cinacalcet<sup>61</sup>.

Apesar dos avanços no tratamento clínico do HPTS a falência terapêutica ocorre em parcela significativa dos pacientes. Nesses casos, a paratiroidectomia (PTX) é indicada. Um estudo observacional brasileiro foi realizado com dados obtidos de questionário enviado a 660 centros de diálise, 34% dos quais respondidos, totalizando 32.264 pacientes em hemodiálise. A prevalência de pacientes com PTH > 1.000pg/ml foi de 10,7%. Em 21,7% dos centros de diálise não foi possível encaminhar os pacientes para PTX e cerca de 40% dos serviços que realizam esta cirurgia são ligados a centros universitários<sup>62</sup>.

A PTX é reservada para HPTS refratário. Redução drástica dos níveis de PTH e cálcio após essa cirurgia pode levar a uma melhora da PA e rigidez arterial. Em pacientes com DRC, o aumento da rigidez arterial pode ter um impacto negativo na estabilidade hemodinâmica devido à resposta ineficaz a reduções de volume intravascular, especialmente durante a ultrafiltração, elo importante com a hipotensão intra-dialítica (HID)<sup>63 - 65</sup>.

Episódios frequentes de HID podem causar inadequada ultrafiltração e aumento do "peso seco". O aumento gerado na pré-carga com prejuízo da função cardíaca pode levar a mais episódios de HID, criando assim um ciclo vicioso. A HID frequentemente perturba a eficiência da hemodiálise, e está associada a uma maior morbidade e mortalidade. Em geral, hipotensão sintomática ocorre em 20% a 30% das sessões de diálise<sup>63</sup>.

Os doentes submetidos à PTX apresentam significativa redução da calcemia e aumento do nível de albumina sérica, que podem estar associados à melhora de sobrevida, provavelmente pela redução da mortalidade cardiovascular no grupo<sup>66, 67</sup>.

## **6. PARTICULARIDADES DA AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

O doente com DRC dialítica apresenta características peculiares na apresentação clínica e na evolução da DAC, que o torna um paciente de exceção, no que diz respeito ao risco cardiovascular<sup>68</sup>.

Apesar da alta prevalência de DAC em pacientes dialíticos ser parcialmente explicada pela significativa concomitância de fatores de risco tradicionais como DM, HAS e dislipidemia, existem evidências que apontam para a DRC como um fator de risco independente para DAC<sup>69</sup>.

Devido às evidências que demonstram que já a partir de estágios mais precoces de doença renal existem alterações no prognóstico cardiovascular, o *National Kidney Foundation* e o *American College of Cardiology/American Heart Association* recomendam que a DRC seja considerada um equivalente de DCV<sup>3</sup>.

Entretanto, como pacientes com o mesmo grau de disfunção renal podem não ter o mesmo risco de doença cardiovascular, a avaliação adequada do risco cardiovascular global em pacientes com DRC requer uma análise da presença e importância dos outros fatores de risco, além da uremia<sup>3</sup>. Dessa forma, é categorizar os doentes de mais alto risco em um grupo já de risco.

O conhecimento da DRC como fator de risco independente refletiu na recomendação da *National Cholesterol Education Program Guidelines* e do NKF-KDOQI em metas mais agressivas, LDL-c para < 100 mg/dl em pacientes com DRC, equiparando esses com aqueles pacientes com DAC estabelecida<sup>69</sup>.

Dessa forma, a DRC poderia ser considerada o mais importante preditor de eventos cardíacos em pacientes sem DAC conhecida. O início da terapia dialítica contribui para a instabilização de coronariopatia já existente<sup>69</sup>.

A população dialítica é caracterizada por uma alta prevalência de DAC “assintomática”, porém a ausência de sintomas no dialítico deve ser encarada diferentemente da DAC assintomática da população sem DRC<sup>69,70</sup>.

A dor torácica não é bom indicador de coronariopatia nessa população, possivelmente devido à alta frequência de disfunção microvascular e HVE. Nesse grupo é descrito que uma prevalência de angina sem DAC relevante varia de 30% a 44%, em comparação a 17% na população geral. Em contrapartida, a ausência de angina não descarta DAC, o que tem sido atribuído à disautonomia e à uremia<sup>68</sup>. A presença de isquemia silente é substrato para ICC, arritmias e MS<sup>69</sup>. A prevalência de DAC em diabéticos, assintomáticos, pré-transplante renal varia de 30% a 50%<sup>3</sup>.

Devido aos frequentes episódios de HID, desconforto torácico intradialítico e dispneia são talvez as manifestações clínicas mais comuns de DAC nesta população<sup>3</sup>.

O objetivo principal da triagem para DAC é identificar os pacientes dialíticos, cujo prognóstico pode ser melhorado com a terapia medicamentosa e/ou revascularização miocárdica. Dessa forma, pode ser defendida a realização de avaliação cardiológica nos pacientes dialíticos assintomáticos, principalmente na avaliação inicial para um possível transplante renal, onde os pacientes devem ser rastreados para a presença de DAC<sup>4</sup>.

A princípio a avaliação cardiológica nesses pacientes se inicia com uma história detalhada e interpretação da relação dos sintomas com o período intradialítico, no caso dos pacientes em hemodiálise. Esse dado é de suma importância, pois a maioria dos pacientes dialíticos apresentam limitações às atividades físicas até habituais, tanto por limitações orgânicas como desnutrição e DMO, quanto por limitações psicológicas com altos índices de depressão. Segue-se o exame físico, o eletrocardiograma de repouso de 12 derivações (ECG) e um EcoDopplercardiograma de repouso. Com base nos resultados dessa avaliação, estudos adicionais são indicados<sup>3</sup>.

Caso a avaliação inicial seja negativa para alterações cardíacas, os pacientes em lista de espera de transplantes renais assintomáticos devem ser reavaliados para DAC em intervalos regulares, os quais variam com base na percepção de risco de cada paciente em questão. Alguns protocolos sugerem que os diabéticos com uma avaliação inicial negativa devem passar por uma triagem anual e os não diabéticos poderiam ser reavaliados a cada 24 meses<sup>3</sup>.

Fica claro que a qualquer momento, a avaliação para DAC deverá ser realizada naqueles pacientes com sintomatologia sugestiva ou uma mudança nos sinais e sintomas, incluindo hipotensão recorrente, ICC que não responde a mudanças no peso seco e HID que impeça alcançar os objetivos das sessões dialíticas<sup>4</sup>.

Vários testes não invasivos para detecção de isquemia miocárdica são disponíveis no arsenal da investigação cardiológica, porém sua utilização na

população com DRC apresenta limitações, principalmente com redução da sensibilidade e especificidade<sup>4</sup>.

Entre os problemas na avaliação não invasiva nesse grupo notam-se frequentes anormalidades no ECG devido ao alto índice de HVE; teste ergométrico com baixo índice de alcance da frequência cardíaca submáxima e baixa tolerância ao esforço; cintilografia miocárdica com dipiridamol alterada pelo ambiente metabólico anormal urêmico, com maior número de falsos positivos pela alta prevalência de HVE. Há relatos de redução de sensibilidade e especificidade para valores em torno de 80% com a cintilografia, portanto, inferiores a da população sem disfunção renal<sup>3</sup>.

Um estudo analisando isoladamente o ECG em pacientes hemodialíticos mostrou que a presença de depressão do segmento ST durante as sessões apresentou uma sensibilidade de 67% e uma especificidade de 52%. Na utilização da ergometria, dados revelam que até 44% dos pacientes não atingem a frequência cardíaca submáxima prevista<sup>71</sup>.

O NKF-KDOQI recomenda um ECG e um EcoDopplercardiograma em todos os pacientes no início da terapia dialítica (nível de evidência A). O encontro de mudanças nesses exames pode aumentar a acurácia no diagnóstico inclusive de SCA nesse grupo<sup>3</sup>.

O ecoDopplercardiograma sob estresse farmacológico por dobutamina ou dipiridamol parece ser o mais sensível dos testes não invasivos, apesar de associado com um risco relativamente maior de fibrilação atrial transitória e crises hipertensivas do que na população geral, quando a dobutamina é utilizada<sup>3</sup>. A sensibilidade e especificidade desse exame nos pacientes com DRC foi de aproximadamente 75%, ou seja, inferior às observadas em pacientes sem disfunção renal significativa<sup>3, 72</sup>.

A tabela 2 apresenta um resumo das principais limitações nos testes não invasivos na avaliação de isquemia miocárdica nos pacientes com DRC.

**Tabela 2.** Limitações dos testes não invasivos na avaliação de pacientes com doença renal crônica

| Teste                                                            | Limitação na DRC                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Troponina</b>                                                 | Significado prognóstico ainda não determinado                                                                                       |
| <b>Teste ergométrico</b>                                         | Baixa performance em exercícios<br>Grande proporção de alterações do ECG de base                                                    |
| <b>Cintilografia miocárdica</b>                                  | Baixa sensibilidade                                                                                                                 |
| <b>EcoDopplercardiograma com estresse farmacológico</b>          | Operador dependente<br>Inadequada janela acústica pode ocorrer em 20% dos pacientes<br>Maior risco de FA e pico hipertensivo        |
| <b>Escore de cálcio coronário por tomografia computadorizada</b> | Inadequada associação do escore de calcificação com DAC obstrutiva<br>Não diferencia calcificação de camada média da íntima do vaso |
| <b>Ressonância Magnética miocárdica</b>                          | Problemas técnicos no uso do gadolínio pelo risco de fibrose sistêmica nefrogênica                                                  |

ECG: eletrocardiograma, FA: fibrilação atrial, DAC: doença arterial coronária. Baseado em De Vriese AS et al. Should we screen for coronary artery disease in asymptomatic chronic dialysis patients? Kidney Int. 2012<sup>72</sup>.

Alteração na faixa etária da lista de espera do transplante renal em direção a pacientes mais idosos, também está aumentando a complexidade médica e a carga de comorbidades entre os candidatos. Dados americanos revelam que em 2011, 62% dos candidatos a transplante renal tinham idade  $\geq 50$  anos em comparação com 28,7% dos candidatos a transplante de rim na mesma faixa etária em 1991<sup>73</sup>.

Dados observacionais sugerem frequências particularmente altas de eventos cardiovasculares nos primeiros meses após o transplante renal. As DCV são a principal causa de morte em pacientes com enxertos funcionando em todos os momentos do pós-transplante renal, sendo responsável por 30% da mortalidade geral<sup>73</sup>.

Dados demonstram que os principais fatores de risco entre os candidatos ao transplante renal incluem DM, DCV prévia, intervalo de tempo  $> 1$  ano em diálise, HVE, idade  $> 60$  anos, tabagismo, HAS e dislipidemia. Presença de 3 ou mais destes fatores indica maior risco<sup>73</sup>.

A relativa baixa utilização de revascularização coronária, após avaliação pré-transplante renal aumenta a preocupação com custo-efetividade da avaliação cardiológica pré-transplante atualmente utilizada<sup>73</sup>.

As evidências sugerem que os únicos pacientes assintomáticos nos quais a revascularização miocárdica pode ser útil no pré-transplante são aqueles com

anatomia coronária de alto risco como lesões de tronco de coronária esquerda (TCE), triarteriais com lesão proximal na artéria coronária descendente anterior (ADA), especialmente na presença da função sistólica do VE reduzida<sup>73</sup>.

Em pacientes com estado funcional pobre, como os pacientes com DRC, o rendimento diagnóstico dos testes de estresse não invasivos teoricamente melhora à medida que se adquire mais fatores de risco. Os pacientes em avaliação pré-transplante renal têm pelo menos um marcador de risco clínico, a uremia. Dessa forma, escores de risco propostos para a população geral subestimam o risco do paciente renal crônico que já é um doente de alto risco<sup>73</sup>.

Assim, pela gravidade e alto risco de DAC na população com DRC tem-se optado pela cineangiocoronariografia na avaliação cardiológica de pacientes de alto risco como os diabéticos acima de 50 anos de idade, portadores de aterosclerose e/ou DAC prévia, ou em situações com evidência de isquemia miocárdica, espontânea ou induzida. Segundo relato de De Lima e col., a DAC obstrutiva esteve presente em 42% dos candidatos a transplante renal submetidos à cineangiocoronariografia indicada independentemente de sintomas<sup>74</sup>.

## 7. NOVA ÊNFASE NO ECODOPPLERCARDIOGRAMA

O diagnóstico ecoDopplercardiográfico das anormalidades do VE é um importante passo para a caracterização de indivíduos com maior risco cardiovascular. O ecoDopplercardiograma é um exame complementar, não invasivo, amplamente utilizado na avaliação da estrutura e função cardíacas. A HVE é altamente prevalente na DRC e associa-se a um prognóstico francamente desfavorável. Existem relatos que mais de dois terços dos pacientes em diálise com HVE podem morrer de ICC ou MS, razão pela qual é um dos principais alvos de intervenções terapêuticas, em conjunto com a DAC<sup>75</sup>.

A incidência de HVE aumenta com o declínio da função renal atingindo valores de 60% a 75% naqueles iniciando terapia dialítica. Fato a ser ressaltado é que o indivíduo hemodialítico está sujeito a grandes variações do peso corporal pelas alterações da volemia e pelo comprometimento do estado nutricional, o que pode levar a erros de avaliação baseados na indexação pela superfície corpórea<sup>75</sup>.

Assim, a indexação pela altura elevada à potência de 2,7 proposta por de Simone et al. parece ser a mais acurada para a estimativa da massa do VE nesse grupo de pacientes<sup>76</sup>. Aplicando esse conceito em pacientes de hemodiálise, demonstrou-se que o método baseado na altura tem valor ligeiramente superior para a predição da mortalidade geral e cardiovascular do que aquele baseado na superfície corpórea<sup>75</sup>.

É importante reconhecer que parte das alterações na geometria ventricular em pacientes urêmicos pode estar relacionada ao momento em que se faz o EcoDopplercardiograma o que pode ser minimizado realizando-se o exame em um dia interdialítico<sup>75</sup>.

Em modelos multivariados, fração de ejeção do VE (FEVE) se associou com o risco de morte cardiovascular e por todas as causas. A RR de morte cardiovascular chegou a 9,42 (IC 95% 3,82 - 23,3) entre aqueles com FEVE < 30% em comparação com FEVE  $\geq$  60%<sup>73</sup>.

Outro dado importante oferecido pelo ecoDopplercardiograma é a avaliação de valvopatias. Estudos observacionais na população com DRC têm demonstrado



um aumento da incidência de calcificação das valvas aórtica e mitral, possivelmente relacionada a alterações do metabolismo do cálcio e fósforo<sup>73</sup>.

O aumento da taxa de progressão da estenose aórtica é cerca de duas vezes o normal, estimada em 0,23 cm<sup>2</sup>/ano em comparação com 0,05 a 0,1 cm<sup>2</sup>/ano para a população geral. Isso potencialmente classifica os pacientes com DRC com estenose aórtica em um subgrupo com uma alta probabilidade de rápida progressão, que pode ser considerado para a substituição da valva aórtica, mesmo na ausência de sintomas<sup>73</sup>.

Também na valvar mitral, o processo de calcificação pode começar no anel valvar com acometimento de ambos os folhetos, levando à insuficiência mitral, estenose mitral, ou dupla lesão valvar<sup>73</sup>.

A disfunção diastólica ventricular esquerda, tão bem avaliada pela ecoDopplercardiografia, é caracterizada por alterações do relaxamento e complacência. Estudos de necrópsia e uremia experimental apontaram a presença de fibrose inter-miocardiocitária difusa específica, não observada em hipertensos não nefropatas, o que poderia implicar em instabilidade elétrica e alteração das propriedades diastólicas do miocárdio, predispondo à elevação das pressões de enchimento ventricular<sup>75</sup>.

Assim, mesmo em pacientes com FEVE normal, um pequeno aumento no volume do VE poderia gerar congestão pulmonar, enquanto a depleção volêmica poderia induzir a diminuição no enchimento da câmara, ocasionando hipotensão arterial e instabilidade hemodinâmica. Configura-se, então, a importância de se estimar adequadamente não somente a função sistólica do VE, mas também a função diastólica<sup>75</sup>.

Embora as alterações do enchimento ventricular esquerdo sejam frequentemente detectadas nos pacientes em hemodiálise, a prevalência da disfunção diastólica e seu significado prognóstico não são totalmente conhecidos nesse grupo. Existem estudos que relataram uma prevalência de disfunção diastólica do VE em pacientes urêmicos variando de 50% a 65%, incluindo populações pré-diálise, em diálise e pós-transplante<sup>75</sup>.

As condições mais comumente associadas à disfunção diastólica do VE são comuns no paciente com DRC como HAS, idade avançada, DM, HVE, DAC e cardiomiopatia infiltrativa<sup>77</sup>.

Existem evidências que apontam a dilatação do átrio esquerdo (AE) como um robusto preditor de desfechos cardiovasculares na população geral e em diversas outras condições clínicas. O volume do AE está relacionado à gravidade e duração da disfunção diastólica do VE. Diferentemente dos índices derivados do Doppler convencional (fluxo mitral) ou tecidual (anel mitral), os quais nos fornecem informação momentânea e transitória a respeito do enchimento do VE, o volume do AE funciona como um marcador crônico da função diastólica, refletindo a média das pressões de enchimento aumentadas<sup>78,79</sup>.

O achado do volume do AE indexado  $> 32 \text{ ml/m}^2$  forneceu informação complementar aos dados clínicos e ecoDopplercardiográficos tradicionais. Embora novos estudos sejam necessários para a validação desse achado como marcador de prognóstico no grupo com DRC dialítica, a aferição do volume do AE é altamente recomendável nessa população. Como a função diastólica do VE parece estar cronicamente comprometida na maioria dos pacientes hemodialíticos, mesmo nos assintomáticos, o volume do AE pode oferecer a oportunidade de vislumbrar os indivíduos sob maior risco de manifestar ICC, arritmias atriais e má evolução clínica<sup>78</sup>.

## 8. A REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Com o aumento do uso da terapia de substituição renal seja por hemodiálise, DP ou transplante, e com o aumento na faixa etária dos pacientes estão sendo feitos esforços para melhorar a sobrevida a longo prazo. Por essas razões, os pacientes com DRC dialítica são cada vez mais considerados para procedimentos de revascularização miocárdica<sup>80</sup>.

A maioria dos estudos comparativos avaliando resultados de intervenções de revascularização miocárdica, em geral, excluem pacientes com DRC moderada, ou seja, com TFG inferior a 59 ml/min./1,73m<sup>2</sup> <sup>3,81</sup>.

Entretanto, a viabilidade econômica do tratamento cirúrgico cardíaco no grupo com DRC foi investigada pela *Duke University Medical Center, Durham/ EUA*, e se mostrou viável em pacientes com lesões de TCE e pacientes biarteriais<sup>82</sup>.

As morbimortalidades dos procedimentos de revascularização miocárdica em pacientes dialíticos são significativamente maiores que na população geral. Dados americanos em 121.446 pacientes submetidos à revascularização e 162.417 controles, mostrou que no grupo com DRC apenas 1,8% dos pacientes estavam com terapia dialítica de longo tempo<sup>83</sup>.

A taxa de morte em 30 meses nos doentes dialíticos foi estimada em 48,9% para intervenção coronária percutânea (PCI) com *stents* farmacológicos e 56,4% para *stents* metálicos ( $p < 0,001$ ) vs.(versus) 12,2% e 14,7% respectivamente ( $p < 0,001$ ) para o grupo controle. Esse estudo também demonstrou que entre os pacientes dialíticos o risco para reinfarto é maior (2,1 vezes), é maior necessidade de repetição da revascularização e é maior o sangramento (2,3 vezes). Nessa investigação foi observado que o uso de *stents* farmacológicos reduziu as taxas de infarto em 30 meses, com exceção no grupo dialítico<sup>83</sup>.

Importante consideração é que no grupo de pacientes dialíticos indicados para cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) a DAC é mais avançada, com aterosclerose difusa, artérias coronárias muito calcificadas, lesões de TCE e DAC triarterial. Algumas variáveis clínicas podem ser utilizadas para a estratificação de maior risco nos pacientes com DRC de moderada a grave incluindo: cirurgia de urgência ou emergência, CRM prévia, cirurgia valvar associada, choque no pré-operatório e AVC prévio. O aumento do risco de morte com a urgência foi da ordem de 10% vs. 3,9% e com cirurgia de emergência 17% contra 6,8 % em relação ao grupo controle<sup>84</sup>.

Outras causas de elevação do risco cirúrgico no grupo dialítico são comprometimento da função sistólica do VE (um dos mais importantes preditores independentes de mortalidade cirúrgica), aumento na faixa etária e associação com DVP<sup>85</sup>.

Existem outros parâmetros associados com a mortalidade cirúrgica como: IAM no pós-operatório (aumento na mortalidade); uso de únicos ou múltiplos enxertos de artéria mamária interna esquerda (MIE), associado a uma maior taxa de permeabilidade do enxerto e uma mortalidade perioperatória menor comparados com enxertos de veia safena; diâmetro da artéria coronária, a mortalidade perioperatória é aumentada com diâmetros menores, o que pode explicar o aumento do risco observado em mulheres e nas pessoas de baixa estatura. É possível que as artérias coronárias com menores diâmetros tenham maior probabilidade de trombose e levem a dificuldades técnicas reduzindo a permeabilidade do enxerto a curto prazo<sup>3</sup>.

Existem dados que apontam para um risco de óbito hospitalar cirúrgico de 3,9 vezes maior do que em pacientes não dialíticos. O grupo dialítico também tem um risco aumentado de sepse no pós-operatório (*Odds ratio* (OR) 2,7  $p < 0,001$ ) e falência respiratória (OR 2,0  $p < 0,001$ ). A DVP é um fator preditor independente de mortalidade hospitalar nos pacientes com DRC (OR 2,5  $p < 0,001$ ), assim como AVC prévio (OR 4,37  $p < 0,001$ ). Existe uma redução da sobrevida a longo prazo nos pacientes com DRC dialítica no pós-operatório da CRM, em relação a um grupo não dialítico em 1 e em 5 anos 72,3 %  $\pm$  3,3% e 39,0%  $\pm$  4,5% vs. 94,2%  $\pm$  0,3% e 83,2%  $\pm$  0,6%  $p < 0,001$ <sup>86</sup>.

Apesar do grupo com DRC, em especial o dialítico, ser frequentemente relatado com um fator de risco independente para complicações nos procedimentos de revascularização cirúrgica ou percutânea, não existem muitos dados sobre a conduta de revascularizar ou não os dialíticos. Um estudo com 662 pacientes dialíticos submetidos à revascularização entre janeiro de 1995 e dezembro de 2001, com média de segmento de 2,1 anos, demonstrou uma sobrevida ajustada para 8 anos de 44% com revascularização cirúrgica, 41% com angioplastia e 30,4% com tratamento medicamentoso, sugerindo uma potencial vantagem para a CRM. Os mecanismos que poderiam explicar o excesso de morbimortalidade nessa população após os procedimentos de revascularização miocárdica são multifatoriais. Esse grupo de pacientes é mais propício a sangramentos com dupla agregação plaquetária e apresenta maior risco de complicações como mediastinite pós cirúrgica<sup>87</sup>.

Uma maneira mais eficaz de se estratificar esses pacientes para a cirurgia cardíaca, de acordo com o risco operatório, é usar um dos vários algoritmos de previsão de risco que incorporam múltiplas variáveis e um dos mais utilizados é o *EuroSCORE*. Em uma revisão de 19 algoritmos de risco em 4.351 pacientes submetidos à CRM isolada, *EuroSCORE* teve o maior poder discriminatório, tanto para a mortalidade de 30 dias quanto para a de um ano, seguido pelos algoritmos do Estado de Nova York e da *Cleveland Clinic*. O *EuroSCORE* inclui DRC subjacente (creatinina sérica > 2,3 mg/dl (200 mmol/l)) como um fator de risco para mortalidade cirúrgica<sup>88-90</sup>.

O advento dos *stents* farmacológicos renovou o otimismo para a melhora dos resultados com PCI nos pacientes dialíticos. Abdel-Latif et al. em uma metanálise de sete estudos, relataram uma redução significativa na indicação de revascularização e uma tendência para a redução da mortalidade com os *stents* farmacológicos em comparação com os *stents* metálicos nesse grupo de pacientes<sup>91</sup>.

Existem poucos dados publicados em relação a sobrevida a longo prazo dos pacientes dialíticos submetidos à CRM, comparados com a PCI na era dos *stents* farmacológicos. Foram identificados 23.033 pacientes dialíticos usando dados do *United States Renal Data System*, submetidos à revascularização miocárdica de 2004 a 2009 (6.178 CRM, 5.011 *stents* convencionais, 11.844 *stents*

farmacológicos). Os pacientes elegíveis receberam terapia dialítica em intervalo de tempo  $\geq 90$  dias antes do procedimento de revascularização. O tempo médio de acompanhamento foi de 1,63 anos para CRM, 1,60 anos para *stents* farmacológicos e 0,99 anos para *stents* metálicos<sup>92</sup>.

Uma maior proporção de pacientes mais jovens foi submetida a procedimentos de CRM do que procedimentos percutâneos ( $p < 0,0001$ ). A proporção de pacientes com ICC e DM foram comparáveis no grupo cirúrgico e percutâneo. Preditores independentes de mortalidade foram semelhantes em ambos os grupos: idade  $> 65$  anos, raça branca, duração da diálise, DP e ICC, mas não DM. A sobrevida foi significativamente maior para a CRM nos pacientes que receberam enxertos de MIE (RR 0,83  $p < 0,0001$ ). A probabilidade de nova revascularização foi de 18% com *stent* metálico, 19% com *stent* farmacológico e 6% com CRM, em 1 ano. Raça negra foi associada com um risco significativamente reduzido de mortalidade em todos os três grupos: CRM RR 0,88 ( $p = 0,0009$ ); *stent* farmacológico RR 0,87 ( $p < 0,0001$ ) e *stent* metálico RR 0,86 ( $p = 0,0006$ ). O DM foi um preditor independente de mortalidade apenas no grupo dos *stents* metálicos<sup>92</sup>.

Em conclusão, nos pacientes dialíticos submetidos à revascularização miocárdica, a mortalidade intra-hospitalar foi maior após CRM, mas a sobrevida a longo prazo foi superior com enxertos de MIE. A mortalidade hospitalar foi menor para os pacientes que foram submetidos à PCI com dispositivos farmacológicos, porém a necessidade de nova revascularização foi maior e comparável a de pacientes que receberam *stents* convencionais. Assim, a vantagem inicial dos PCI, embora mais duradoura com *stents* farmacológicos do que com os metálicos, é ultrapassada por revascularização cirúrgica após 18 meses de evolução<sup>92</sup>.

O sucesso inferior de procedimentos percutâneos pode ser explicada devido à aterosclerose nesse grupo ser caracterizada por intensa calcificação e associação com espessamento da média arterial, resultando em uma proporção maior de lesões angiograficamente complexas. Além disso, ocorre uma taxa de hiperplasia neointimal tardia, resultando em um risco quase quatro vezes maior, de reestenose intra-*stent* e uma maior taxa de eventos cardíacos adversos, incluindo a mortalidade correspondente<sup>92</sup>.

É importante ressaltar que o padrão de reestenose no grupo dialítico é frequentemente difuso (vs. focal em pacientes não dialíticos), que pode estar associada ao maior risco de revascularização. A relativa maior mortalidade dos pacientes em diálise submetidos à PCI com *stents* metálicos poderia refletir um viés de seleção, ou seja, os pacientes para essa opção terapêutica podem ter condições (como diátese hemorrágica e necessidade de cirurgia não cardíaca), que impedem a colocação de *stents* farmacológicos (devido à necessidade de dupla agregação prolongada), que afetaria a sobrevida. Outra explicação alternativa poderia se relacionar a própria reestenose intra-*stent* e a resultante necessidade de repetição da revascularização com *stents* convencionais<sup>92</sup>.

O prognóstico da CRM em dialíticos apresenta bons resultados, inclusive comparando pacientes diabéticos e não diabéticos. Em estudo realizado no Departamento de Cirurgia Cardiovascular do *National Cardiovascular Center*, Suíça/Japão, a mortalidade precoce foi 6.9% no grupo diabético e 16.7% no grupo não diabético ( $p = 0,349$ ). A curva de sobrevida no grupo diabético foi de 85% em 1 ano, 45% em 3 anos e 30% em 5 anos e no grupo não diabético foi de 71%, 49%, e 49%, respectivamente ( $p = 0,789$ ). Nesse estudo, arteriopatia obstrutiva e idade acima de 65 anos apresentaram-se como fatores de risco para mortalidade tardia, a nefropatia diabética não foi fator de piora no prognóstico<sup>93</sup>.

Hemmelgarn et al. também demonstraram resultados pobres a longo prazo (sobrevida média,  $44,3 \pm 1,5$  meses) entre os pacientes com SCA com DRC dialítica, que foram tratados com cuidados médicos conservadores. As taxas de sobrevida em 8 anos nos pacientes que não foram encaminhados para revascularização após cateterismo foram inferiores<sup>87</sup>.

Pacientes dependentes de diálise submetidos à CRM ou substituição valvar têm maior morbidade, mas os resultados são aceitáveis. Há algumas evidências que mostram que os resultados sem circulação extracorpórea (CEC) são melhores e que os resultados são piores em pacientes com nefropatia diabética. Pacientes submetidos a procedimentos combinados têm uma mortalidade mais elevada<sup>94-96</sup>.

A relação gradual entre o grau de disfunção renal e mortalidade operatória foi observada em um relatório da *Society of Thoracic Surgeons National Adult* dos EUA,

com aproximadamente 500 mil pacientes submetidos à CRM isolada. Após o ajuste multivariável, TFG pré-operatória foi um dos preditores mais poderosos de mortalidade operatória (OR ajustada de mortalidade 1,55 e 3,82 com doença renal moderada e grave, respectivamente)<sup>97</sup>.

Em análise multivariada realizada com 25.018 pacientes submetidos à PCI em quatro hospitais de *New York City* incluindo 474 pacientes hemodialíticos, a DRC mostrou-se preditor independente de eventos cardíacos maiores (OR 3,65 IC 95% 1,89 - 7,04) e para mortalidade hospitalar (OR 3,68 IC 95% 1,62 - 8,36), pós-procedimento de revascularização miocárdica percutânea<sup>98</sup>.

Em pacientes dialíticos existem problemas adicionais nos procedimentos percutâneos, além do maior risco de sangramentos, a rigidez e a calcificação arteriais dificultam o acesso às lesões e a expansão dos dispositivos, aumentando os índices de reestenose e trombose pós-procedimento. Esses pacientes também apresentam menores complacências de VE que, associadas ao alto índice de hipertrofia e a osmolaridade do contraste endovenoso, aumentam o risco de congestão venocapilar pulmonar durante o procedimento hemodinâmico<sup>73</sup>.

Outra particularidade em pacientes dialíticos é o acesso vascular para o procedimento. Como os pacientes possuem alta prevalência de arteriopatia periférica associada (estenoses em artérias ilíacas e femorais), o cardiologista intervencionista pode ter dificuldade adicional, pois o uso de artérias radiais e/ ou braquiais deveria ser evitado, pela necessidade de confecções de acessos vasculares para hemodiálise<sup>73</sup>.

Em termos de durabilidade do resultado e a necessidade de terapia antiplaquetária dupla prolongada, nos casos de intervenção percutânea, a CRM continua a ser o procedimento de revascularização de escolha, para pacientes transplantados renais<sup>73</sup>.

O recomendável é que as decisões sobre revascularização coronária se baseiem num contexto de sintomas, carga isquêmica, anatomia coronária, complexidade da DAC, função cardíaca e estado funcional do paciente dialítico, direcionando a opção terapêutica<sup>73,99</sup>.



Assim, a CRM é recomendada em detrimento à PCI para melhorar a sobrevivência em pacientes com DAC e DM (Classe IIa, Nível de evidência B ). A revascularização miocárdica cirúrgica para melhorar a sobrevida e/ou para aliviar a angina, apesar da terapêutica médica otimizada, pode ser razoável para pacientes com DRC terminal com estenose significativa ( $> 50\%$ ) do TCE ou estenoses significativas ( $\geq 70\%$ ) em três grandes vasos ou na ADA proximal, independentemente da função sistólica ventricular esquerda (Classe IIb, Nível de evidência B)<sup>73,100</sup>.

Os resultados indicam que o risco perioperatório em pacientes dialíticos é maior do que o normal, mas não é proibitivo e que bons candidatos à cirurgia podem ser identificados no pré-operatório<sup>94</sup>.

## 9. CRITÉRIOS PARA A INDICAÇÃO DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA - RACIONALIZAÇÃO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Existe uma racionalização nas indicações de revascularização miocárdica, atualmente categorizadas por classe de recomendação e nível de evidência, como descritas:

- Grau/Classe de recomendação - refletindo o tamanho do efeito do tratamento:

Classe I - benefício muito maior que o risco; o tratamento/procedimento deve ser indicado/administrado;

Classe IIa - benefício maior que o risco; a opção pelo tratamento/procedimento pode ajudar o paciente;

Classe IIb - benefício maior ou igual ao risco; não está definido se o tratamento/procedimento pode ajudar o paciente;

Classe III - risco maior ou igual ao benefício; o tratamento/procedimento não deve ser realizado, uma vez que não ajuda e pode prejudicar o paciente.

- Níveis de evidência:

A - evidências em várias populações, derivadas de ensaios clínicos randomizados e metanálises;

B - evidências em limitado grupo de populações, derivadas de único ensaio clínico randomizado ou estudos clínicos não randomizados;

C - evidências em grupo muito limitado de populações, derivadas de consensos e opiniões de especialistas, relatos e séries de casos<sup>100, 101</sup>.

O *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* recomenda que em pacientes dialíticos: Classe IIb: CRM com lesões de TCE (lesões iguais ou superiores a 50%) (nível de evidência C) e com lesão maior ou igual a 70%, triarteriais ou biarteriais com lesão proximal da ADA, independentemente da FEVE (nível de evidência B)<sup>100</sup>.

O *The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* também fez considerações semelhantes quanto a conduta cirúrgica nos pacientes com DRC dialítica, mencionando que a CRM confere melhores taxa de sobrevida a longo prazo, livre de sintomas, apesar da maior mortalidade intra-hospitalar. A seleção mais apropriada para a estratégia de revascularização deverá considerar as condições gerais do paciente e sua expectativa de vida. Uma abordagem menos invasiva poderá ser vantajosa em pacientes com o estado geral mais comprometido<sup>102</sup>.

A sociedade europeia refere que os *stents* farmacológicos não podem ser utilizados indiscriminadamente, já que não se provaram superiores aos *stents* convencionais, pois está estabelecido que a DRC é um preditor independente de trombose tardia em dispositivos farmacológicos com RR entre 3,1 a 6,5. Candidatos a transplante renal deverão ser tratados com *stents* metálicos, em caso do transplante ser considerado ainda no primeiro ano pós PCI<sup>102</sup>.

## 10. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A tese apresentada justifica-se pela carência de dados na população de pacientes com DRC dialítica com DMO associados, os quais poderiam interferir na indicação de revascularização miocárdica.

## 11. DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS

### 11.1 Objetivo geral

Investigar coronariopatia obstrutiva e indicação de revascularização miocárdica em pacientes com DRC dialítica com DMO associados.

### 11.2 Objetivos específicos

- Avaliação de características clínicas (idade, sexo, tempo de terapia dialítica, causa da DRC, antecedentes pessoais de HAS, DM, dislipidemia, tabagismo, DAC prévia, DAC precoce em parentes de primeiro grau, AVC, DAP, doença estenótica de carótidas e doença estenótica ou aneurismática de aorta), uso prévio de drogas (IECA, BRA, betabloqueador, ácido acetilsalicílico (AAS), vastatina e bloqueador de canal de cálcio), motivo da consulta (estado de pré-PTX, pré-transplante renal ou sintomas) na amostra dos doentes elegíveis (amostra total); no grupo com DAC; no grupo sem DAC; no grupo de pacientes após exclusão do fator DM (com e sem DAC) e no grupo de pacientes com DAC para os quais foi indicado procedimento de revascularização miocárdica (revascularizáveis) comparados aos sem DAC.
- Avaliação de parâmetros laboratoriais dos DMO: PTH, cálcio e fósforos séricos, na amostra total; no grupo com DAC; no grupo sem DAC; no grupo de pacientes após exclusão do fator DM (com e sem DAC) e no grupo de pacientes revascularizáveis comparados aos sem DAC.

- Avaliação de parâmetros ecoDopplercardiográficos (massa do VE, índice de massa do VE, presença de HVE, avaliação das funções sistólica (FEVE) e diastólica do VE) na amostra total; no grupo com DAC; no grupo sem DAC; no grupo de pacientes após exclusão do fator DM (com e sem DAC) e no grupo de pacientes revascularizáveis comparados aos sem DAC.
- Avaliação do número de artérias coronárias epicárdicas com obstrução luminal significativa ( $\geq 50\%$ ) e da presença de calcificação parietal nas artérias coronárias à cineangiocoronariografia.
- Avaliação do percentual de revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) realizada no grupo de pacientes revascularizáveis e o percentual em relação ao total de cirurgias cardíacas, no período do estudo, no Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE).

## **12. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **12.1 Desenho do estudo**

Estudo descritivo, transversal, tipo série de casos.

### **12.2 População do estudo**

Pacientes oriundos do ambulatório de Doença Óssea e do ambulatório de Nefrologia Geral do Serviço de Nefrologia do HC/UFPE.

#### **Critérios de inclusão:**

- Idade acima de 18 anos;
- DRC dialítica.

#### **Critérios de exclusão:**

- Cirurgia cardíaca prévia;
- Intervenção percutânea prévia;
- Paratiroidectomia prévia;
- Recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

### **12.3 Local do estudo**

Ambulatório de Doença Cardiorrenal do Serviço de Cardiologia do HC/UFPE.

### **12.4 Coleta de dados**

A formação de um banco de dados foi iniciada em outubro de 2008 com a aprovação do projeto de mestrado da autora pelo Comitê de Ética em Pesquisa/UFPE intitulado: “Síndrome malnutrição, inflamação e aterosclerose em coronariopatas com doença renal crônica”. O banco de dados foi continuado, após

a aprovação do projeto da tese de doutorado pelo mesmo comitê CAAE 0269.0.172.000 - 11; protocolo 244/11 (anexo 1).

A Coleta de dados ocorreu em cinco etapas:

- **Primeira etapa** - abordagem do paciente e inclusão após assinatura do TCLE (anexo 2). Para cada paciente incluído foi solicitado: radiografia de tórax (póstero-anterior e perfil esquerdo); exames bioquímicos realizados no laboratório do HC/UFPE: PCR ultrasensível, albumina sérica, lipidograma, glicemia em jejum, hemograma, PTH ultrasensível, cálcio, fósforo, sódio e potássio séricos; ECG e ecoDopplercardiograma transtorácico com mapeamento de fluxo a cores em repouso, realizado no Setor de Ecocardiografia do HC/UFPE em dia interdialítico, conforme as orientações do Departamento de Ecocardiografia da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>103</sup>.
- **Segunda etapa** - preenchimento do formulário individual para coleta de dados (anexo 3). Dados pessoais (nome, sexo, registro geral do HC/UFPE, data de nascimento); tipo (hemodiálise ou diálise peritoneal) e tempo de diálise; causa da DRC; história da doença com interrogatório sintomatológico e motivo da consulta (avaliação de sintomas, pré-PTX ou pré-transplante renal); coleta dos antecedentes pessoais: HAS, DM, dislipidemia, tabagismo, DAC prévia (IAM conhecido, angina do peito, procedimento de revascularização miocárdica anterior), antecedente familiar de DAC precoce em parentes de primeiro grau (idade menor que 55 anos para sexo masculino e menor que 65 anos para sexo feminino), AVC prévio (isquêmico ou hemorrágico), acidente isquêmico cerebral transitório, DAP, doença arterial carotídea (estenose igual ou maior que 50%) e doença aneurismática ou estenótica de aorta e seus ramos.
- **Terceira etapa** - exame físico geral com registro do peso seco (peso ideal calculado pela nefrologia) em kilogramas e altura (centímetros) em balança calibrada (Filizola® modelo 31 patrimônio UFPE 73087) e exame físico cardiovascular com inspeção, palpação e ausculta precordial. Duas medidas consecutivas da PA foram realizadas (paciente em decúbito dorsal após cinco minutos em repouso com temperatura ambiente em torno de 21 graus centígrados) em membro superior que não possuía FAV com esfigmomanômetro digital (EOA OMRON modelo HEM-742INT®) e em membro inferior ipsilateral.

- **Quarta etapa** - registro dos dados laboratoriais e exames complementares. Foi procedida a categorização (normal ou anormal) para a radiografia de tórax e para o ECG. Considerados anormais os casos que apresentassem pelo menos uma das alterações: cardiomegalia pela avaliação do índice cardio-torácico (relação entre os diâmetros transversos do coração e do tórax ao nível da cúpula diafragmática direita, normal  $< 0,5$ ); congestão venocapilar pulmonar; calcificação aórtica e aumento do diâmetro da raiz da aorta para a radiografia de tórax; e para o ECG, ritmo cardíaco não sinusal; distúrbios de condução atrioventriculares e/ou intraventriculares; presença de sobrecarga de câmaras e/ou alterações na repolarização ventricular. Análise do ecoDopplercardiograma com registro de massa do VE em gramas, FEVE em percentual. Disfunção sistólica foi caracterizada com FEVE inferior a 55%. HVE foi diagnosticada quando o índice de massa do VE (massa/área de superfície corporal) foi  $> 115 \text{ g/m}^2$  para homens e  $> 95 \text{ g/m}^2$  para mulheres. A função diastólica do VE foi classificada em quatro padrões: normal, alteração do relaxamento (disfunção diastólica leve ou tipo I), pseudonormal (disfunção diastólica moderada ou tipo II) e restritivo (disfunção diastólica grave ou tipo III).
- **Quinta etapa** - categorização e investigação dos pacientes de acordo com o risco cardíaco, conforme a tabela 3. Os pacientes foram investigados respectivamente com: baixo risco - EcoDopplercardiograma em repouso, médio risco - EcoDopplercardiograma em repouso e cintilografia miocárdica de estresse e repouso com dipiridamol, alto e altíssimo risco - EcoDopplercardiograma em repouso e cinangiocoronariografia<sup>104</sup>.



Tabela 3 - Estratificação do risco de doença arterial coronariana

| Risco     | Características                                                                              |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Altíssimo | Sintomas de DAC*, DAC prévia,<br>FEVE < 45% NO ECO,<br>Cintilografia miocárdica com isquemia |
| Alto      | > 50 anos e DM como causa DRC,<br>> 50 anos e dois ou mais FR                                |
| Médio     | Assintomático sem DM e com único FR                                                          |
| Baixo     | Assintomáticos sem FR                                                                        |

DAC: doença arterial coronariana, DM: diabetes mellitos, DRC: doença renal crônica, ECO: EcoDopplercardiograma, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, FR: fator de risco para aterosclerose; \* presença de precordialgia. Baseado em Gowdak LHW et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. Coron Artery Dis. 2007<sup>104</sup>.

As cineangiocoronariografias foram realizadas por médicos cardiologistas intervencionistas, conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista utilizadas pelo Serviço de Hemodinâmica do HC/UFPE<sup>105</sup>.

Nessa fase foi realizada uma pesquisa nos prontuários do ambulatório de Doença Óssea da Nefrologia do HC/UFPE, registrando o resultado da pesquisa visual de CV do inquérito radiológico (radiografia simples) de crânio, mãos, abdômen lateral e bacia. Esse inquérito é rotina do mencionado ambulatório para os pacientes em investigação de doença óssea. Foi registrada presença ou ausência de CV em quaisquer das áreas radiografadas.

A definição de HAS seguiu a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia: PA sistólica maior ou igual a 140 mmHg e PA diastólica maior ou igual a 90 mmHg<sup>106</sup>. O paciente foi classificado hipertenso caso houvesse uso prévio de medicação anti-hipertensiva.

A definição de DM utilizada foi a da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia: pelo menos duas glicemias de jejum maiores ou iguais a 126 mg/dl, uma medida isolada maior ou igual a 200 mg/dl no teste oral de tolerância à glicose ou uso prévio de insulino terapia e/ou hipoglicemiante oral<sup>107</sup>.

A definição de tabagismo utilizada foi a da *World Health Organization*<sup>108</sup>.

[...] Fumante é todo o indivíduo que por ocasião da entrevista fumasse qualquer tipo ou quantidade de tabaco, diariamente, por pelo menos, seis meses; como ex-fumante todo o indivíduo que tendo sido fumante, não tenha fumado qualquer tipo ou quantidade de tabaco nos últimos 6 meses; e como não fumante o indivíduo que nunca tenha fumado ou que tenha fumado tão pouco ou de forma esporádica, qualquer tipo ou quantidade de tabaco, em qualquer período da vida, não sendo, portanto, considerado ex-fumante.

O sintoma de dor precordial foi categorizado como típico caso preenchesse critérios de definição: dor em aperto, opressão, pressão ou queimação com 5 a 20 minutos de duração, precipitada pelo esforço físico, estresse emocional, após uma refeição mais copiosa, aliviada pelo repouso, espontaneamente ou com uso de nitratos. Podendo ter sintomas associados como dispneia, sudorese, náuseas, palpitações e palidez<sup>109</sup>.

Os critérios de coronariopatia obstrutiva considerados nesse estudo incluíram lesões iguais ou superiores a 50% de obstrução luminal da artéria coronária e/ou que apresentassem complexidade anatômica (placas ateroscleróticas excêntricas, longas, ulceradas, ostiais ou em bifurcações). A coronariopatia foi classificada quanto ao grau da lesão: moderada - lesão de 50% a 70%; grave - lesão acima de 70% e quanto à localização e ao número de coronárias acometidas em: lesão de TCE, uniarteriais, biarteriais e triarteriais. O diâmetro de referência da artéria coronária epicárdica foi analisado considerando a média dos diâmetros proximal e distal à lesão. A gravidade da estenose coronariana foi avaliada visualmente em pelo menos duas projeções ortogonais, em diástole máxima e considerada aquela de maior gravidade.

Na avaliação da cineangiocoronariografia também foi registrada a presença ou não de calcificação parietal na árvore das artérias epicárdicas, em fase pré-injeção de contraste. Nota-se que essa análise foi feita antes da injeção do contraste, sem conhecimento da existência ou não de obstrução coronariana intraluminal. Essa calcificação é visualizada como uma imagem radiopaca, de densidade óssea, ao longo do trajeto das coronárias (parede da artéria). O método

é o mesmo utilizado na visualização de CV de artérias das mãos, bacia, crânio e aorta abdominal no inquérito por radiografia simples. Dessa forma, o exame era categorizado com uni, bi ou triarterial e com presença ou não de calcificação parietal.

Os valores de referência dos dados laboratoriais utilizados são encontrados na tabela 4.

Tabela 4 - Valores de referência dos dados laboratoriais

| Dado laboratorial | Valor normal            | Método                             |
|-------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Glicemia          | 70-99 mg/dl             | enzimático                         |
| Colesterol total  | até 200 mg/dl           | enzimático colorimétrico           |
| Colesterol HDL    | maior que 40 mg/dl      | enzimático                         |
| Colesterol LDL    | até 115 mg/dl           | enzimático                         |
| Triglicérides     | menor que 150 mg/dl     | enzimático                         |
| Cálcio            | 8,5 -10,1 mg/dl         | cresolftaleína                     |
| Fósforo           | 2,5 - 4,9 mg/dl         | fosfomolibdato modificado          |
| Hematócrito       | 47% ± 5 (H) 42% ± 5 (M) | automação aparelho Beckman Coulter |
| PTH               | 15,0 - 68,3 pg/ml       | quimioluminescência                |

HDL: *high density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*, PTH: paratormônio, H: homem, M: mulher.

Os casos com coronariopatia obstrutiva encaminhados para revascularização miocárdica foram discutidos em reunião clínica do Serviço de Cardiologia do HC/UFPE, com a presença de pelo menos três cardiologistas clínicos experientes, conforme as diretrizes vigentes de indicação cirúrgica, baseadas nas recomendações expostas no item 6 (Critérios para a indicação de revascularização miocárdica - racionalização na doença renal crônica).

As CRM foram realizadas pela equipe de cirurgia cardíaca do HC/ UFPE e os PCI no laboratório de hemodinâmica do mesmo hospital. Os pacientes permaneceram em acompanhamento no ambulatório cardiorrenal do HC/UFPE. Foi procedido o cálculo do Euroscore logístico para toda amostra<sup>110</sup>.

## 12.5. Análise estatística

Uma análise descritiva foi realizada com a apresentação das variáveis através de tabelas, apresentando as frequências relativas (percentuais) e absolutas das classes de cada variável qualitativa. Para as variáveis quantitativas foram utilizadas médias (desvios-padrão) e medianas (mínimo e máximo). Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05. Os cálculos estatísticos foram realizados no software SPSS for Windows versão 18.0 - *Statistical Package for the Social Sciences*.

Com o objetivo de identificar as principais variáveis que aumentam a chance do paciente ter lesão, realizou-se uma análise univariada. No caso de variáveis qualitativas, usamos o teste Qui-Quadrado de Pearson. Para as variáveis quantitativas, primeiramente foi testada a normalidade dos dados através do teste de Bonferroni. Nos casos onde houve distribuição normal aplicou-se o teste t-Student. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado nas situações onde a normalidade foi rejeitada. Foram incluídas na regressão logística todas as variáveis que apresentaram p-valor < 0,20 na análise univariada. As variáveis selecionadas tiveram suas eventuais interações examinadas em uma matriz de correlação, sendo incorporadas no modelo todas as interações com coeficiente de correlação  $\geq 0,5$ .

### 13. RESULTADOS

Durante o período de outubro de 2008 a junho de 2013 foram avaliados 298 pacientes no ambulatório cardiorrenal, dos quais 97 pacientes foram submetidos à cineangiocoronariografia. Da amostra foram excluídos 2 pacientes por falta de dados laboratoriais e/ou hemodinâmicos e um doente por paratiroidectomia prévia. Dessa forma, 94 pacientes apresentaram-se elegíveis para o estudo.

Do total de 94 pacientes, 57,4% eram do sexo masculino, com média de idade de  $53,9 \pm 10,1$  anos, 95,7% em tratamento hemodialítico e 4,3% em DP. A mediana do tempo diálise foi de 60,0 meses (mínimo 1,0 - máximo 228,0 meses). As causas mais frequentes de DRC foram: HAS em 47,9%, DM isolada e/ou em associação à HAS em 27,7% e causa indeterminada em 11,7%. Entre os fatores de risco para doenças cardiovasculares 92,6% tinham HAS; 36,2% eram diabéticos; 16% sabidamente dislipidêmicos; 18,1% fumantes ativos, 38,3% ex-fumantes e 43,6% não fumantes.

Na amostra, 9,6%; 11,7%; 11,7% apresentavam antecedente de DAC prévia, DAC familiar precoce e AVC, respectivamente. DAP foi evidenciada em 5,3% dos pacientes.

Em relação ao uso prévio de drogas cardioprotetoras: 46,8% faziam uso prévio à consulta de AAS; 41,5% de betabloqueadores; 29,8% de vastatinas; 24,5% de IECA; 12,8% de BRA; 12,8% de bloqueadores de canais de cálcio.

Do grupo analisado 18,1% estavam em avaliação pré-transplante renal e 30,9% pré-PTX.

Apenas 16% dos pacientes eram assintomáticos. O sintoma de precordialgia foi o mais frequente e ocorreu em 39,3% dos pacientes elegíveis, sendo 22,3% de precordialgia atípica e 17% de precordialgia típica, seguido por dispneia em 20,2% e palpitações em 16%. HID ocorreu em 7,5%.

No EcoDopplercardiograma de repouso ( $n = 84$ ), a média da FEVE foi de  $61,07 \pm 12,06\%$ . A HVE esteve presente em 80,1% dos pacientes. A função diastólica foi normal em 16,9%, disfunção diastólica tipo I foi a mais frequente (63,9%), tipo II em 12,0% e tipo III em 7,2% dos pacientes.

A investigação hemodinâmica foi realizada em 32,6% dos casos encaminhados para avaliação cardiológica no período. Dos 94 pacientes elegíveis para o estudo, 50% (n = 47) apresentaram lesões significativas (grupo A, com lesão) e 50% (n = 47) não apresentaram coronariopatia obstrutiva (grupo B, sem lesão). Dos pacientes do grupo A, 27,7% (n = 26) eram triarteriais, 12,8% (n = 12) uniarteriais e 9,6% biarteriais (n = 9).

O inquérito radiológico de CV periférica foi localizado em apenas 36 pacientes da amostra, dos quais 21 (58,3%) apresentavam CV positiva e 15 (41,7%) CV não visualizada pelo método. Dos pacientes com CV positiva 47,6 % tinham coronariopatia e 52,4% não apresentavam doença coronariana obstrutiva significativa à cineangiocoronariografia.

As tabelas 5, 6 e 7 apresentam o perfil demográfico e clínico da amostra estudada.

**Tabela 5** - Perfil demográfico e clínico de 94 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013

| Características           | N = 94      |
|---------------------------|-------------|
| <b>Idade (anos)</b>       |             |
| Média (DP)                | 53,9 (10,1) |
| Mínimo - Máximo           | 26 - 79     |
| <b>Sexo Masculino</b>     | 54 (57,4%)  |
| <b>GRUPO</b>              |             |
| Com lesão (A)             | 47 (50,0%)  |
| Sem lesão (B)             | 47 (50,0%)  |
| <b>DM</b>                 | 34 (36,2%)  |
| <b>HAS</b>                | 87 (92,6%)  |
| <b>Dislipidemia</b>       | 15 (16,0%)  |
| <b>Fumo</b>               |             |
| Não                       | 41 (43,6%)  |
| Ex-tabagista              | 36 (38,3%)  |
| Ativo                     | 17 (18,1%)  |
| <b>DAC prévia</b>         | 9 (9,6%)    |
| <b>DAC familiar</b>       | 11 (11,7%)  |
| <b>AVC</b>                | 11 (11,7%)  |
| <b>DAP</b>                | 5 (5,3%)    |
| <b>Doença de carótida</b> | 1 (1,1%)    |
| <b>Doença de aorta</b>    | 1 (1,1%)    |

DP: Desvio Padrão, DM: diabetes mellitos, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DAC: doença arterial coronariana, AVC: acidente vascular cerebral, DAP: doença arterial periférica.

**Tabela 6** - Perfil clínico de 94 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013

| Características         | N = 94     |
|-------------------------|------------|
| IECA                    | 23 (24,5%) |
| B.canais cálcio         | 12 (12,8%) |
| Betabloqueador          | 39 (41,5%) |
| AAS                     | 44 (46,8%) |
| Vastatina               | 28 (29,8%) |
| BRA                     | 12 (12,8%) |
| Calcificação parietal * | 41 (43,6%) |
| ECO função diastólica   |            |
| Normal                  | 14 (16,9%) |
| Disfunção tipo I        | 53 (63,9%) |
| Disfunção tipo II       | 10 (12,0%) |
| Disfunção tipo III      | 6 (7,2%)   |
| DAC                     |            |
| Não                     | 47 (50,0%) |
| Uniarterial             | 12 (12,8%) |
| Biarterial              | 9 (9,6%)   |
| Triarterial             | 26 (27,7%) |
| HVE ECO (n=84)          | 68 (80,1%) |
| Pré-paratiroidectomia   | 29 (30,9%) |
| Pré-transplante         | 17 (18,1%) |

IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina, B. canais cálcio: bloqueador de canais de cálcio, AAS: ácido acetil salicílico, BRA: bloqueador de receptor da angiotensina, ECO: EcoDopplercardiograma, DAC: doença arterial coronariana, HVE: hipertrofia ventricular esquerda, \*na cineangiocoronariografia.

**Tabela 7** - Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas de 94 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013

| Variáveis          | N  | Média  | Mediana | Desvio Padrão | Mínimo | Máximo  |
|--------------------|----|--------|---------|---------------|--------|---------|
| Idade (anos)       | 94 | 53,89  | 56,00   | 10,14         | 26,00  | 79,00   |
| Tempo diálise*     | 94 | 67,00  | 60,00   | 53,60         | 1,00   | 228,00  |
| IMC                | 94 | 25,05  | 24,23   | 5,01          | 16,61  | 45,65   |
| ECO FEVE           | 90 | 61,07  | 64,00   | 12,06         | 27,00  | 83,00   |
| ECO massa VE (g)   | 85 | 244,72 | 226,00  | 84,56         | 97,00  | 496,00  |
| ASC/m <sup>2</sup> | 93 | 1,68   | 1,67    | 0,20          | 1,15   | 2,03    |
| ECO Índice massa   | 84 | 145,91 | 137,00  | 51,79         | 61,35  | 344,72  |
| Albumina           | 83 | 4,09   | 4,20    | 0,58          | 2,60   | 5,50    |
| Colesterol Total   | 89 | 161,78 | 155,00  | 47,62         | 64,00  | 274,40  |
| HDL colesterol     | 86 | 42,49  | 40,00   | 14,68         | 19,00  | 109,00  |
| LDL colesterol     | 86 | 86,70  | 82,00   | 39,34         | 6,60   | 180,88  |
| VLDL colesterol    | 83 | 30,04  | 25,00   | 15,61         | 9,00   | 73,40   |
| Triglicerídes      | 87 | 156,97 | 126,00  | 96,56         | 45,00  | 689,00  |
| Glicemia jejum     | 89 | 112,21 | 91,00   | 57,17         | 58,30  | 380,00  |
| Cálcio             | 93 | 9,70   | 9,80    | 1,21          | 6,60   | 13,00   |
| Fósforo            | 92 | 5,37   | 5,43    | 1,43          | 2,10   | 8,94    |
| Sódio              | 82 | 137,92 | 138,45  | 4,41          | 126,00 | 148,60  |
| Potássio           | 90 | 5,09   | 5,10    | 0,79          | 3,60   | 6,90    |
| Paratormônio       | 94 | 810,54 | 494,20  | 747,34        | 35,60  | 2947,00 |
| Hemoglobina        | 94 | 11,45  | 11,58   | 1,99          | 7,20   | 15,98   |
| Hematócrito        | 94 | 34,87  | 35,45   | 6,10          | 21,30  | 50,20   |

\*Tempo diálise em meses, g: gramas, IMC: índice de massa corpórea, ECO: EcoDopplercardiograma, FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo, ASC: área de superfície corporal, HDL: *high density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*, VLDL: *very low density lipoprotein*, PTH: paratormônio.

Na análise univariada, comparando os grupos com lesão (A) e sem lesão (B), observamos que a presença de DAC prévia (17,0% vs. 2,1%;  $p = 0,003$ ), calcificação parietal à cineangiocoronariografia (76,6% vs. 10,6%;  $p < 0,001$ ) e o uso prévio de



betabloqueadores (55,3% vs. 27,7%;  $p = 0,007$ ) foram significativamente mais frequentes no grupo com coronariopatia.

Ocorreu diferença estatística significativa, porém mais frequente no grupo sem lesão coronária: no número de doentes pré-PTX, na média de cálcio sérico e na mediana do tempo de diálise em meses (maiores no grupo B), conforme as tabelas 8, 9 e 10.

**Tabela 8** - Análise univariada - grupos com e sem coronariopatia de 94 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013

| Variáveis                 | GRUPO                |                       | p-valor |
|---------------------------|----------------------|-----------------------|---------|
|                           | COM LESÃO<br>(n= 47) | SEM LESÃO<br>(n = 47) |         |
| <b>Sexo Masculino</b>     | 28 (59,6%)           | 26 (55,3%)            | 0,677   |
| <b>Idade - Média (DP)</b> | 54,3 (9,5)           | 53,5 (10,8)           | 0,687   |
| <b>HAS</b>                | 44 (93,6%)           | 43 (91,5%)            | > 0,999 |
| <b>DM</b>                 | 19 (40,4%)           | 15 (31,9%)            | 0,391   |
| <b>Dislipidemia</b>       | 10 (21,3%)           | 5 (10,6%)             | 0,159   |
| <b>Fumo</b>               |                      |                       |         |
| <b>Não</b>                | 20 (42,6%)           | 21 (44,7%)            | 0,959   |
| <b>Ex-tagabista</b>       | 18 (38,3%)           | 18 (38,3%)            |         |
| <b>Ativo</b>              | 9 (19,1%)            | 8 (17,0%)             |         |
| <b>DAC prévia</b>         | 8 (17,0%)            | 1 (2,1%)              | 0,030*  |
| <b>DAC familiar</b>       | 7 (14,9%)            | 4 (8,5%)              | 0,336   |
| <b>AVC</b>                | 6 (12,8%)            | 5 (10,6%)             | 0,748   |
| <b>DAP</b>                | 4 (8,5%)             | 1 (2,1%)              | 0,361   |
| <b>Doença de carótida</b> | 1 (2,1%)             | 0 (0%)                | > 0,999 |
| <b>Doença de aorta</b>    | 1 (2,1%)             | 0 (0%)                | > 0,999 |

DP: Desvio Padrão \* estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), HAS: hipertensão arterial sistêmica, DAC: doença arterial coronariana, DM: diabetes mellitos, AVC: acidente vascular cerebral, DAP: doença arterial periférica.

**Tabela 9** - Análise univariada - grupos com e sem coronariopatia de 94 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013

| Variáveis              | GRUPO                |                       | p-valor  |
|------------------------|----------------------|-----------------------|----------|
|                        | COM LESÃO<br>(n= 47) | SEM LESÃO<br>(n = 47) |          |
| IECA                   | 10 (21,3%)           | 13 (27,7%)            | 0,472    |
| B.canais cálcio        | 7 (14,9%)            | 5 (10,6%)             | 0,536    |
| Betabloqueador         | 26 (55,3%)           | 13 (27,7%)            | 0,007*   |
| AAS                    | 26 (55,3%)           | 18 (38,3%)            | 0,098    |
| Vastatina              | 17 (36,2%)           | 11 (23,4%)            | 0,176    |
| BRA                    | 8 (17,0%)            | 4 (8,5%)              | 0,216    |
| Calcificação parietal† | 36 (76,6%)           | 5 (10,6%)             | < 0,001* |
| ECO função diastólica  |                      |                       |          |
| Normal                 | 6 (14,3%)            | 8 (19,5%)             | 0,281    |
| Disfunção tipo I       | 30 (71,4%)           | 23 (56,1%)            |          |
| Disfunção tipo II      | 5 (11,9%)            | 5 (12,2%)             |          |
| Disfunção tipo III     | 1 (2,4%)             | 5 (12,2%)             |          |
| HVE ECO (n=84)         | 34 (79,1%)           | 34 (82,9%)            | 0,653    |
| Pré-paratiroidectomia  | 10 (21,3%)           | 19 (40,4%)            | 0,044*   |
| Pré-transplante        | 8 (17,0%)            | 9 (19,1%)             | 0,789    |

\* estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina, B. canais cálcio: bloqueador de canais de cálcio, AAS: ácido acetil salicílico, BRA: bloqueador de receptor da angiotensina, ECO: EcoDopplercardiograma, DAC: doença arterial coronariana, HVE: hipertrofia ventricular esquerda, † na cineangiocoronariografia.

**Tabela 10** - Análise univariada - variáveis quantitativas - grupos com e sem coronariopatia de 94 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013

| Variáveis                                                | GRUPO          |                |         |
|----------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------|
|                                                          | Com Lesão      | Sem lesão      | p-valor |
| T. Diálise† - Med (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )   | 44 (12-120)    | 72 (36-120)    | 0,045*  |
| IMC - Média (DP)                                         | 24,9 (4,2)     | 25,1 (5,8)     | 0,906   |
| ECO FEVE - Média (DP)                                    | 62,6 (10,6)    | 59,6 (13,3)    | 0,248   |
| ECO massa (g) - Med (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> ) | 249 (191-289)  | 213 (181-289)  | 0,314   |
| ASC/m <sup>2</sup> - Média (DP)                          | 1,7 (0,2)      | 1,6 (0,2)      | 0,234   |
| ECO IM - Med (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )        | 142 (118-170)  | 137 (115-162)  | 0,356   |
| Albumina - Média (DP)                                    | 3,9 (0,6)      | 4,2 (0,5)      | 0,222   |
| Colesterol Total - Média (DP)                            | 166,6 (48,9)   | 157,1 (46,4)   | 0,351   |
| HDL-c - Média (DP)                                       | 41,6 (14,5)    | 43,3 (14,9)    | 0,584   |
| LDL-c - Média (DP)                                       | 90,1 (39,9)    | 83,6 (39,9)    | 0,451   |
| VLDL-c - Média (DP)                                      | 30,9 (16,9)    | 29,1 (14,3)    | 0,591   |
| Triglicérides - Med (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> ) | 134 (89-209)   | 123 (90-175)   | 0,209   |
| Glicemia jejum - Média (DP)                              | 116,0 (56,5)   | 108,5 (58,2)   | 0,535   |
| Cálcio - Média (DP)                                      | 9,2 (1,0)      | 10,2 (1,2)     | 0,001*  |
| Fósforo - Média (DP)                                     | 5,1 (1,3)      | 5,6 (1,6)      | 0,213   |
| Sódio - Média (DP)                                       | 137,4 (4,3)    | 138,4 (4,5)    | 0,286   |
| Potássio - Média (DP)                                    | 5,1 (0,8)      | 5,1 (0,7)      | 0,844   |
| PTH - Med (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )           | 516 (215-1278) | 625 (298-1552) | 0,127   |
| Hemoglobina - Média (DP)                                 | 11,4 (2,1)     | 11,5 (1,9)     | 0,682   |
| Hematócrito - Média (DP)                                 | 34,3 (6,2)     | 35,4 (5,9)     | 0,386   |

\* estatisticamente significante (p<0,05), DP: Desvio Padrão, P<sub>25</sub>: Percentil 25; P<sub>75</sub>: Percentil 75, † em meses, Med: mediana, g: gramas, IM: índice massa, IMC: índice de massa corpórea, ECO: EcoDopplercardiograma, FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo, ASC: área de superfície corporal, HDL: *high density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*, VLDL: *very low density lipoprotein*, PTH: paratormônio.

Foi procedida uma avaliação excluindo a variável DM, reconhecidamente de alto impacto como fator causal de coronariopatia obstrutiva. Nessa análise (n = 60) observamos que a calcificação parietal na cineangiocoronariografia permaneceu

significativamente mais frequente no grupo com DAC (78,6% vs. 12,5%;  $p < 0,001$ ), assim como o uso prévio de AAS, BRA e níveis de cálcio sérico. Já a mediana do tempo de diálise permaneceu maior no grupo sem coronariopatia, conforme tabelas 11,12 e 13.

**Tabela 11** - Análise univariada de 60 pacientes sem diabetes mellitos com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013

| Variáveis                 | GRUPO                |                       | p-valor |
|---------------------------|----------------------|-----------------------|---------|
|                           | COM LESÃO<br>(n= 28) | SEM LESÃO<br>(n = 32) |         |
| <b>Sexo Masculino</b>     | 16 (57,1%)           | 18 (56,3%)            | 0,944   |
| <b>Idade - Média (DP)</b> | 53,9 (10,0)          | 52,6 (11,2)           | 0,653   |
| <b>HAS</b>                | 26 (92,9%)           | 29 (90,6%)            | > 0,999 |
| <b>Dislipidemia</b>       | 4 (14,3%)            | 3 (9,4%)              | 0,695   |
| <b>Fumo</b>               |                      |                       |         |
| <b>Não</b>                | 11 (39,3%)           | 14 (43,8%)            | 0,663   |
| <b>Ex-tagabista</b>       | 10 (35,7%)           | 13 (40,6%)            |         |
| <b>Ativo</b>              | 7 (25,0%)            | 5 (15,6%)             |         |
| <b>DAC prévia</b>         | 3 (10,7%)            | 1 (3,1%)              | 0,331   |
| <b>DAC familiar</b>       | 5 (17,9%)            | 4 (12,5%)             | 0,721   |
| <b>AVC</b>                | 4 (14,3%)            | 2 (6,3%)              | 0,404   |
| <b>DAP</b>                | 1 (3,6%)             | 0 (0%)                | 0,467   |
| <b>Doença de carótida</b> | 0 (0%)               | 0 (0%)                | -       |
| <b>Doença de aorta</b>    | 1 (3,6%)             | 0 (0%)                | 0,467   |

DP: Desvio Padrão, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes mellitos, DAC: doença arterial coronariana, AVC: acidente vascular cerebral, DAP: doença arterial periférica.

**Tabela 12** - Análise univariada de 60 pacientes sem diabetes mellitos com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013

| Variáveis              | GRUPO                |                       | p-valor  |
|------------------------|----------------------|-----------------------|----------|
|                        | COM LESÃO<br>(n= 28) | SEM LESÃO<br>(n = 32) |          |
| IECA                   | 2 (7,1%)             | 8 (25,0%)             | 0,088    |
| B.canais cálcio        | 5 (17,9%)            | 3 (9,4%)              | 0,454    |
| Betabloqueador         | 15 (53,6%)           | 10 (31,3%)            | 0,080    |
| AAS                    | 14 (50,0%)           | 8 (25,0%)             | 0,045*   |
| Vastatina              | 7 (25,0%)            | 6 (18,8%)             | 0,558    |
| BRA                    | 6 (21,4%)            | 1 (3,1%)              | 0,043*   |
| Calcificação parietal† | 22 (78,6%)           | 4 (12,5%)             | < 0,001* |
| ECO Função Diastólica  |                      |                       |          |
| Normal                 | 3 (11,5%)            | 7 (25,9%)             | 0,126    |
| Disfunção tipo I       | 18 (69,2%)           | 11 (40,7%)            |          |
| Disfunção tipo II      | 4 (15,4%)            | 4 (14,8%)             |          |
| Disfunção tipo III     | 1 (3,8%)             | 5 (18,5%)             |          |
| HVE ECO (n=55)         | 26 (89,7%)           | 20 (76,9%)            | 0,281    |
| Pré-paratiroidectomia  | 8 (28,6%)            | 15 (46,9%)            | 0,146    |
| Pré-transplante        | 2 (7,1%)             | 3 (9,4%)              | > 0,999  |

\* estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina, B. canais cálcio: bloqueador de canais de cálcio, AAS: ácido acetil salicílico, BRA: bloqueador de receptor da angiotensina, ECO: EcoDopplercardiograma, DAC: doença arterial coronariana, HVE: hipertrofia ventricular esquerda, †na cineangiocoronariografia.

**Tabela 13** - Análise univariada - variáveis quantitativas - de 60 pacientes sem diabetes mellitos com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013

| Variáveis                                                | GRUPO          |                 | p-valor |
|----------------------------------------------------------|----------------|-----------------|---------|
|                                                          | Com Lesão      | Sem lesão       |         |
| T. Diálise† - Med (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )   | 66 (14 – 120)  | 108 (66-132)    | 0,044*  |
| IMC - Média (DP)                                         | 23,8 (5,0)     | 23,7 (3,3)      | 0,937   |
| ECO FEVE - Média (DP)                                    | 57,5 (13,9)    | 63,4 (10,8)     | 0,065   |
| ECO massa (g) - Med (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> ) | 239 (189-342)  | 228 (190-318)   | 0,599   |
| ASC/m <sup>2</sup> - Média (DP)                          | 1,6 (0,2)      | 1,7 (0,2)       | 0,370   |
| ECO IM - Med (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )        | 141 (110-197)  | 144 (120-171)   | 0,876   |
| Albumina - Média (DP)                                    | 4,2 (0,5)      | 4,1 (0,7)       | 0,302   |
| Colesterol Total - Média (DP)                            | 158,0 (41,5)   | 156,4 (50,4)    | 0,895   |
| HDL- c - Média (DP)                                      | 44,2 (14,4)    | 43,6 (16,8)     | 0,886   |
| LDL - c - Média (DP)                                     | 86,1 (33,8%)   | 80,4 (40,0%)    | 0,570   |
| VLDL- c - Média (DP)                                     | 28,0 (14,0)    | 27,3 (15,8)     | 0,863   |
| Triglicérides - Med (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> ) | 116 (81-224)   | 116 (87-166)    | 0,977   |
| Glicemia jejum - Média (DP)                              | 86,6 (13,1)    | 91,0 (21,3)     | 0,372   |
| Cálcio - Média (DP)                                      | 10,4 (1,2)     | 9,3 (1,1)       | 0,001*  |
| Fósforo - Média (DP)                                     | 5,5 (1,6)      | 5,1 (1,4)       | 0,372   |
| Sódio - Média (DP)                                       | 138,6 (3,9)    | 136,8 (4,6)     | 0,145   |
| Potássio - Média (DP)                                    | 5,1 (0,8)      | 5,2 (0,9)       | 0,554   |
| PTH - Mediana (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )       | 691 (167-1519) | 1036 (317-1925) | 0,084   |
| Hemoglobina - Média (DP)                                 | 11,3 (2,1)     | 11,5 (2,1)      | 0,733   |
| Hematócrito - Média (DP)                                 | 34,9 (6,4)     | 34,8 (6,2)      | 0,950   |

\* estatisticamente significativa (p<0,05), DP: Desvio Padrão, P<sub>25</sub>: Percentil 25, P<sub>75</sub>: Percentil 75, † em meses, Med: mediana, g: gramas, IM: índice massa, IMC: índice de massa corpórea, ECO: EcoDopplercardiograma, FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo, ASC: área de superfície corporal, HDL: *high density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*, VLDL: *very low density lipoprotein*, PTH: paratormônio.

Na análise univariada realizada entre o grupo de pacientes coronariopatas em que foi indicada a revascularização miocárdica (revascularizáveis, n = 29) comparada ao grupo sem lesão (grupo B) observamos que a calcificação parietal

permaneceu significativamente mais frequente no grupo revascularizáveis, ou seja, com lesão (79,3% vs. 10,6%;  $p < 0,001$ ). Houve maior frequência, também nesse grupo, do antecedente de DAC prévia (24,1% vs. 2,1%;  $p = 0,004$ ) e o uso de betabloqueador (58,6% vs. 27,7%;  $p = 0,007$ ). As variáveis de pré-PTX, níveis de cálcio e fósforo foram significativamente mais frequentes no grupo sem lesão. Observa-se que o Euroscore logístico, calculado para o grupo de pacientes revascularizáveis, não diferenciou esse grupo, conforme observado nas tabelas 14,15 e 16.

**Tabela 14** - Análise univariada - grupo revascularizáveis e sem coronariopatia - de 76 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013

| Variáveis                 | GRUPO                         |                       | p-valor |
|---------------------------|-------------------------------|-----------------------|---------|
|                           | Revascularizáveis<br>(n = 29) | Sem Lesão<br>(n = 47) |         |
| <b>Sexo Masculino</b>     | 18 (62,1%)                    | 26 (55,3%)            | 0,563   |
| <b>Idade - Média (DP)</b> | 54,9 (10,1)                   | 53,5 (10,8)           | 0,559   |
| <b>HAS</b>                | 27 (93,1)                     | 43 (91,5%)            | > 0,999 |
| <b>DM</b>                 | 9 (31,0%)                     | 15 (31,9%)            | 0,936   |
| <b>Dislipidemia</b>       | 7 (24,1%)                     | 5 (10,6%)             | 0,194   |
| <b>Fumo</b>               |                               |                       |         |
| Não                       | 11 (37,9%)                    | 21 (44,7%)            | 0,865   |
| Ex-tabagista              | 13 (44,8%)                    | 18 (38,3%)            |         |
| Ativo                     | 5 (17,2%)                     | 8 (17,0%)             |         |
| <b>DAC prévia</b>         | 7 (24,1%)                     | 1 (2,1%)              | 0,004*  |
| <b>DAC familiar</b>       | 7 (24,1%)                     | 4 (8,5%)              | 0,092   |
| <b>AVC</b>                | 5 (17,2%)                     | 5 (10,6%)             | 0,492   |
| <b>DAP</b>                | 3 (10,3%)                     | 1 (2,1%)              | 0,152   |
| <b>Doença de carótida</b> | 1 (3,4%)                      | 0 (0%)                | 0,382   |
| <b>Doença de aorta</b>    | 1 (3,4%)                      | 0 (0%)                | 0,382   |

\* estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). DP: Desvio Padrão, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes mellitus, DAC: doença arterial coronariana, AVC: acidente vascular cerebral, DAP: doença arterial periférica.

**Tabela 15** - Análise univariada - grupo revascularizáveis e sem coronariopatia - de 76 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013

| Variáveis              | GRUPO                         |                       | p-valor  |
|------------------------|-------------------------------|-----------------------|----------|
|                        | Revascularizáveis<br>(n = 29) | Sem Lesão<br>(n = 47) |          |
| IECA                   | 5 (17,2%)                     | 13 (27,7%)            | 0,299    |
| B. canais cálcio       | 4 (13,8%)                     | 5 (10,6%)             | 0,725    |
| Betabloqueador         | 17 (58,6%)                    | 13 (27,7%)            | 0,007*   |
| AAS                    | 17 (58,6%)                    | 18 (38,3%)            | 0,084    |
| VASTATINA              | 13 (44,8%)                    | 11 (23,4%)            | 0,051    |
| BRA                    | 5 (17,2%)                     | 4 (8,5%)              | 0,290    |
| Calcificação parietal† | 23 (79,3%)                    | 5 (10,6%)             | < 0,001* |
| ECO Função Diastólica  |                               |                       |          |
| Normal                 | 3 (12,0%)                     | 8 (19,5%)             | 0,513    |
| Alterada               | 22 (88,0%)                    | 33 (80,5%)            |          |
| Tempo de diálise       |                               |                       |          |
| 1 a 12 meses           | 6 (20,7%)                     | 6 (12,8%)             | 0,387    |
| 13 a 24 meses          | 6 (20,7%)                     | 6 (12,8%)             |          |
| > 24 meses             | 17 (58,6%)                    | 35 (74,5%)            |          |
| HVE ECO                | 18 (75,0%)                    | 34 (79,1%)            | 0,702    |
| Pré-paratiroidectomia  | 5 (17,2%)                     | 19 (40,4%)            | 0,035*   |
| Pré-transplante        | 5 (17,2%)                     | 9 (19,1%)             | 0,835    |

\* estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ), IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina, B. canais cálcio: bloqueador de canais de cálcio, AAS: ácido acetil salicílico, BRA: bloqueador de receptor da angiotensina, ECO: EcoDopplercardiograma, DAC: doença arterial coronariana, HVE: hipertrofia ventricular esquerda, † na cineangiocoronariografia.



**Tabela 16** - Análise univariada - variáveis quantitativas - grupo revascularizáveis e sem coronariopatia - de 76 pacientes com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013

| Variáveis                                                | Grupo             |                | p-valor |
|----------------------------------------------------------|-------------------|----------------|---------|
|                                                          | Revascularizáveis | Sem Lesão      |         |
| EUROSCORE - Med (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> )     | 2,3 (1,7-2,4)     | 2,3 (1,7-3,1)  | 0,339   |
| IMC - Média (DP)                                         | 25,5 (4,7)        | 25,1 (5,8)     | 0,770   |
| ECO FEVE - Média (DP)                                    | 61,7 (10,6)       | 59,6 (13,3)    | 0,474   |
| ECO massa (g) – Med (P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub> ) | 249 (186-323)     | 213 (181-289)  | 0,573   |
| ASC/m <sup>2</sup> - Média (DP)                          | 1,7 (0,2)         | 1,6 (0,2)      | 0,333   |
| ECO IM – Med (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> )        | 137 (107-183)     | 137 (115-162)  | 0,981   |
| Albumina - Média (DP)                                    | 4,0 (0,7)         | 4,2 (0,5)      | 0,280   |
| Colesterol Total - Média (DP)                            | 162,7 (45,5)      | 157,1 (46,4)   | 0,621   |
| HDL- c - Média (DP)                                      | 42,1 (16,9)       | 43,3 (14,9)    | 0,753   |
| LDL- c - Média (DP)                                      | 81,9 (31,8)       | 83,6 (39,9)    | 0,844   |
| VLDL- c - Média (DP)                                     | 29,9 (19,4)       | 29,1 (14,3)    | 0,859   |
| Triglicérides - Med (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> ) | 119 (81-246)      | 123 (90-175)   | 0,305   |
| Glicemia jejum - Média (DP)                              | 117,5 (63,8)      | 108,5 (58,2)   | 0,542   |
| Cálcio - Média (DP)                                      | 9,1 (1,0)         | 10,2 (1,2)     | <0,001* |
| Fósforo - Média (DP)                                     | 4,9 (1,4)         | 5,6 (1,6)      | 0,048*  |
| Sódio - Média (DP)                                       | 136,3 (4,3)       | 138,4 (4,5)    | 0,073   |
| Potássio - Média (DP)                                    | 5,1 (0,8)         | 5,1 (0,7)      | 0,761   |
| PTH - Med (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> )           | 488 (157-1622)    | 625 (298-1552) | 0,093   |
| Hemoglobina - Média (DP)                                 | 11,3 (1,7)        | 11,5 (1,9)     | 0,563   |
| Hematócrito - Média (DP)                                 | 34,4 (5,3)        | 35,4 (5,9)     | 0,443   |

\* estatisticamente significativa (p<0,05), DP: Desvio Padrão, P<sub>25</sub>: Percentil 25, P<sub>75</sub>: Percentil 75, Med: mediana, g: gramas, IM: índice massa, IMC: índice de massa corpórea, ECO: EcoDopplercardiograma, FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo, ASC: área de superfície corporal, HDL: *high density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*, VLDL: *very low density lipoprotein*, PTH: paratormônio.

No entanto, após a realização da regressão logística na amostra, observamos que apenas na análise dos pacientes excluindo a variável DM, aqueles que apresentaram a função diastólica alterada tiveram aproximadamente 4 vezes mais chance de ter coronariopatia do que os com função diastólica normal, conforme

tabela 17. As demais variáveis levadas à análise multivariada não apresentaram associações estatisticamente significativas.

**Tabela 17** - Regressão Logística - de 60 pacientes sem diabetes mellitos com doença renal crônica - Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco - outubro de 2008 a junho de 2013

| Variável independente      | Odds Ratio | I.C.95% OR   | p      |
|----------------------------|------------|--------------|--------|
| Sódio                      | 0,92       | 0,75 - 1,11  | 0,375  |
| Função diastólica alterada | 4,26       | 1,03 - 23,55 | 0,048* |
| FEVE-ECO                   | 1,11       | 1,02 - 1,19  | 0,059  |
| Pré-paratiroidectomia      | 0,52       | 0,05 - 7,52  | 0,681  |
| PTH                        | 1,02       | 0,79 - 1,12  | 0,927  |

\* estatisticamente significativa, FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo, ECO: EcoDopplercardiograma, PTH: paratormônio.

No período do estudo, foram realizadas no HC/UFPE 293 cirurgias cardíacas, entre as quais, 12 cirurgias em pacientes com DRC dialítica (11 CRM e 1 troca valva aórtica sem coronariopatia associada). Observa-se que a proporção de 4,1% do total de cirurgias no período foram realizadas em pacientes dialíticos.

Do número de pacientes com diagnóstico de DAC na amostra (n = 47), em 61,7% (n = 29) deles foram indicados procedimentos de revascularização, dos quais 15 indicações cirúrgicas (51,7%) e 14 (48,3%) PCI. Das 15 indicações cirúrgicas, 4 pacientes foram a óbito no pré-operatório (1 MS domiciliar, 1 MS após pico hipertensivo no repouso pós-imediato da cineangiocoronariografia, 1 no pré-operatório com endocardite infecciosa, 1 de septicemia 48 horas após a cineangiocoronariografia), ou seja, conseguiu-se efetivamente a realização cirúrgica em 73,3% dos casos.

Dos pacientes com coronariopatia para os quais não foi indicada ou realizada revascularização miocárdica e permaneceram em tratamento medicamentoso (38,3% n = 18): 9 pacientes eram uniaxiais (50%), 3 pacientes biaxiais (16,7%) e 6 triaxiais (33,3%). Dos pacientes triaxiais não submetidos a procedimento de revascularização, 2 recusaram-se a quaisquer procedimentos e 4 não apresentavam viabilidade técnica pela má condição dos leitos distais das artérias coronárias.

## 14. DISCUSSÃO

Nessa pesquisa, observa-se que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (57,4%) e esse dado está de acordo com o censo 2011 da SBN, o qual identificou maior prevalência de homens na população dialítica (57%). O presente estudo também identificou como principal causa de DRC dialítica a nefropatia hipertensiva, seguida do DM, em semelhança aos achados do censo<sup>8</sup>.

Apesar da média de idade na amostra ter sido baixa ( $53,9 \pm 10,1$  anos), ou seja, uma população jovem, com uma mediana do tempo diálise de 5 anos, também pequena, a DAC se mostrou significativa em 50% dos pacientes elegíveis no estudo. Esses dados são congruentes com estudos que mostram prevalências alarmantes de DAC entre 40% a 50% nos pacientes incidentes na terapia dialítica, o que gera uma expectativa de vida significativamente menor nessa população<sup>1,2</sup>.

Em relação ao uso prévio de drogas cardioprotetoras, observou-se uma baixa frequência na utilização de drogas importantes no arsenal terapêutico como betabloqueadores, IECA e BRA. O que claramente demonstra o niilismo medicamentoso, pois se na amostra 92,6% eram hipertensos, o esperado era que a frequência do uso dessas medicações fosse maior.

A despeito da melhora dos níveis pressóricos com adequado controle volêmico com a diálise, esse controle na prática é de difícil obtenção, tanto pela má adesão dos pacientes à sobrecarga dietética hidrossalina, quanto pela impossibilidade de sessões dialíticas eficazes na ultrafiltração, pois os pacientes evoluem com muitas intercorrências, como HID, que prejudicam muito o andamento “normal” das sessões<sup>111, 112</sup>.

Independentemente da menor utilização de drogas cardioprotetoras, observa-se que o relato de uso prévio de betabloqueador esteve estatisticamente mais frequente no grupo com coronariopatia (grupo A e no grupo revascularizáveis). Como a população analisada foi predominantemente de pacientes mais jovens, com uma mediana de 5 anos de diálise, 91% dos quais referindo ser a primeira consulta cardiológica, especula-se o porquê desses pacientes estarem em uso de uma droga antiarrítmica, antisquêmica, sem avaliação cardiológica prévia. Como as palpitações são queixas comuns em

sessões de hemodiálise, e 95,7% dos pacientes estavam em tratamento hemodialítico, é possível que essas drogas tenham sido prescritas de forma empírica. Também se pode especular se o sintoma palpitações não pudesse ser de alerta, para uma melhor triagem quanto à presença de DAC, nesses pacientes.

Na amostra geral, 9,6% dos pacientes apresentavam antecedente de DAC prévia, o que também se mostrou estatisticamente significativo em frequência no grupo com coronariopata e no grupo revascularizáveis. Esse fato sugere que na triagem cardiológica do paciente renal crônico é de grande importância a consideração de algum evento cardíaco prévio, já na abordagem da história clínica.

A presença de calcificação parietal nas artérias coronárias, avaliadas pela cineangiocoronariografia, apresentou associação estatisticamente significativa com a presença de coronariopatia na amostra geral, no grupo revascularizáveis e no grupo de coronariopatas sem DM.

Esse fato leva a especular que o processo de arteriosclerose (medial) e de aterosclerose (intimal) estão associados nessa população, o que poderia estimular o uso na avaliação cardiológica de exame de imagem não invasivo como angiotomografia coronária, que poderia ser viável no grupo dialítico<sup>113</sup>.

É possível que o valor preditivo negativo da angiotomografia coronária pudesse ser de grande valor para se evitar a investigação hemodinâmica. A cineangiocoronariografia, apesar de padrão ouro no diagnóstico de DAC obstrutiva, é um procedimento invasivo e consequentemente não isento de riscos nessa população, que apresenta problemas clínicos adicionais como: acessos vasculares difíceis, imunossupressão com aumento do risco infeccioso, anemia, maior risco a arritmias decorrentes de frequentes distúrbios eletrolíticos, maior tendência a sangramentos e picos hipertensivos resultantes do contato entre contrastes endovenosos e ventrículos hipertróficos com disfunção diastólica.

Nguyen et al. realizaram um estudo transversal em receptores de transplante renal e relataram que o escore de cálcio coronário, avaliado por tomografia computadorizada de tórax *multislice*, poderia melhorar a avaliação de risco cardiovascular nesses pacientes. Essas calcificações, assim como na população geral, poderiam ter impacto semelhante como preditor de mortalidade,

principalmente cardiovascular, na população hemodialítica, na qual a DCV ocorre de forma tão precoce, podendo ser muito útil na estratificação de risco<sup>113</sup>.

A ocorrência no estudo de maior tempo de diálise no grupo sem DAC (amostra geral e amostra sem DM) poderia ser parcialmente explicado por um viés que selecionaria os doentes mais precocemente atingidos pela DCV, e consequentemente, com menor tempo de evolução na diálise. Na verdade, com menor tempo de diálise, já se teria o diagnóstico da DCV, ou seja, possivelmente teriam uma evolução mais agressiva da DAC, que se manifestaria mais precocemente.

Conforme observado pela análise dos dados, o grupo estudado apresenta distúrbios de metabolismo mineral e ósseo, a ser ressaltado pelas altas medianas do PTH sérico na amostra geral (494,20 pg/ml), no grupo com lesão coronariana (516 pg/ml) e no grupo sem lesão (625pg/ml), apesar de apresentar calcemia muito próxima da normalidade nos grupos com e sem DAC e uma hiperfosfatemia leve.

Observa-se que a calcemia apresentou diferença estatística significativa sendo mais frequente no grupo sem doença coronária, exceto quando se excluiu o fator DM, onde foi mais frequente no grupo com DAC. Como os níveis séricos de cálcio estavam próximos da normalidade, a interpretação da associação com a evolução da DAC fica prejudicada. Observa-se ainda que os níveis de PTH apresentaram uma grande dispersão, o que associado ao pequeno tamanho da amostra, possivelmente contribuíram para a não associação com DAC.

Também na interpretação do grupo revascularizáveis, que apresentou níveis de fósforo e cálcio séricos significativamente menores que o grupo sem DAC, a análise fica prejudicada diante de pacientes com calcemia quase normal e hiperfosfatemia leve.

A relação entre as diversas alterações no metabolismo mineral nos níveis de cálcio, fósforo e PTH não são lineares como causa e efeito. Recente metálise realizada por Palmer et al. incluindo 327.644 pacientes, analisou as evidências de associação entre níveis de fósforo, PTH e cálcio, com os riscos de morte, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares não fatais em pacientes com DRC. Concluíram que as evidências para associação entre os desfechos acima e

níveis de PTH e cálcio são fracas, enquanto que foi observada maior associação com os níveis de fósforo<sup>55</sup>.

Dessa forma, a relação dos níveis séricos do PTH com mortalidade não é linear, sendo elevada tanto nos níveis altos (HPTS) quanto nos baixos (doença óssea adinâmica). Os estudos que avaliaram a relação entre a elevação da remodelação óssea com CV na DRC são pouco conclusivos. Isso é, talvez, devido ao fato de não se saber, exatamente, o que se deve à própria doença ou ao seu tratamento, pois o uso de quelantes de fósforo a base de cálcio e o excesso de derivados da vitamina D podem induzir, eles próprios, à sobrecarga de cálcio e fósforo e à supressão do PTH<sup>2</sup>.

Assim, é possível que cada doente responda de maneira particular a esses distúrbios minerais de acordo com seu genótipo, favorecendo o aparecimento de CV que levariam à DCV.

Na amostra estudada, 30,9% dos pacientes estavam em avaliação pré-PTX e esse dado mostrou-se significativamente mais frequente no grupo sem DAC, o que possivelmente está associado ao pequeno tamanho da amostra (erro tipo I ou alfa).

Não foi possível a análise estatística dos dados do inquérito radiológico para CV periférica, pois apenas 38,3% dos pacientes na amostra tinham inquérito realizado.

No presente estudo ocorreu, após exclusão do fator DM na análise multivariada, uma maior chance de DAC nos pacientes com disfunção diastólica (OR 4,26). Apesar da função diastólica ter sido normal em apenas 16,9% dos pacientes, o encontro de disfunção diastólica no ecoDopplercardiograma em pacientes sabidamente não diabéticos, nos quais a chance de DAC é menor, mesmo nos dialíticos, poderia auxiliar na estratificação não invasiva do risco cardiovascular nessa população.

Atualmente, vem se dando ênfase à incorporação de novos parâmetros ao tão útil e não invasivo ecoDopplercardiograma em repouso, exame recomendado pela KDIGO em todos os pacientes incidentes em terapia dialítica<sup>27</sup>. Entre esses parâmetros estão a correta avaliação da função diastólica do VE com a utilização do índice de volume atrial esquerdo (IVAE).

Barberato et al., em coorte brasileira com 118 pacientes dialíticos, acompanhados por  $19 \pm 8$  meses, pesquisaram desfecho composto de mortalidade geral e eventos cardiovasculares não fatais. Os pacientes que sofreram os eventos eram mais velhos ( $56 \pm 15$  anos vs.  $45 \pm 13$  anos;  $p < 0,001$ ), estavam por mais tempo sob hemodiálise (mediana de 24 vs. 11 meses;  $p = 0,014$ ), tinham maior prevalência de sexo masculino (67% vs. 48%;  $p = 0,047$ ), de cardiopatia prévia (soma de ICC, IAM e angina: 73% vs. 12%;  $p < 0,001$ ) e de DM (35% vs. 12%;  $p = 0,004$ ), além de menor dosagem de albumina sérica ( $3,4 \pm 0,4$  mg/l vs.  $3,9 \pm 0,6$  mg/l;  $p = 0,02$ ). Não houve diferenças quanto ao índice de massa corporal, PA diastólica, hemoglobina e produto cálcio-fósforo<sup>78</sup>.

No citado estudo, o subgrupo de pacientes com desfecho apresentou maiores: diâmetro diastólico do VE, índice de massa do VE, dimensão ântero-posterior do AE e IVAE. A taxa do desfecho foi significativamente maior naqueles com IVAE  $> 32$  ml/m<sup>2</sup> e na análise multivariada esse índice foi o único preditor ecoDopplercardiográfico independente de morte e eventos cardiovasculares não fatais combinados, associando-se a RR de 1,03 por ml/m<sup>2</sup><sup>78</sup>.

Existem especulações que podem ser feitas para entender o poder prognóstico do IVAE como o fato de existir associação positiva entre o tamanho do AE e as propriedades passivas do VE. A deterioração progressiva das propriedades diastólicas do miocárdio gera elevação das pressões de enchimento do VE e, por consequência, promove aumento do volume da câmara atrial esquerda, secundário a um aumento de pressão. É provável, portanto, que o tamanho do AE funcione como marcador da cronicidade da disfunção diastólica, ao contrário de outros índices derivados do fluxo mitral, reconhecidamente volume-dependentes e fornecedores de informação momentânea a respeito do enchimento ventricular<sup>78</sup>.

Apesar do pequeno número de cirurgias cardíacas realizadas durante o período do estudo no HC/UFPE, a proporção em pacientes com DRC de 4,1% é até um pouco superior a dados que indicam que do total de cirurgias realizadas o percentual em dialíticos é baixo, da ordem de 1,8%<sup>83</sup>.

---

## 15. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, é de extrema importância a individualização da avaliação cardiológica com a utilização de recursos como valorização da história clínica, antecedentes do uso de medicações, avaliação de comorbidades como as relativas aos DMO e uso de parâmetros de exames não invasivos, como o ecoDopplercardiograma, para que decisões clínicas sobre a forma de tratamento da doença cardíaca isquêmica tenha resultados otimizados, nessa população de tão alto risco cardiovascular.

Como o perfil dos pacientes dialíticos é um espelho da pirâmide demográfica nacional, que está em mudança devido à redução da taxa de natalidade e aumento progressivo da expectativa de vida, com aumento do número de diabéticos, obesos e idosos, pode-se antecipar um novo desafio para o futuro próximo na avaliação cardiológica e na melhora da sobrevida dos pacientes dialíticos.



## 16. CONCLUSÕES

Conforme respaldo estatístico considerando significantes os resultados cujos níveis descritivos (valores de p) foram inferiores a 0,05 temos:

1. Dentro das características clínicas, a presença de DAC prévia e uso prévio de betabloqueadores apresentou frequência maior no grupo com coronariopatia obstrutiva e no grupo revascularizáveis, o que não ocorreu ao se retirar o fator DM da análise.
2. A situação pré-PTX e níveis de cálcio sérico foram, respectivamente, mais frequente e maiores no grupo sem DAC, quando comparados aos com lesão coronariana, e também na comparação com os revascularizáveis, o que também não ocorreu ao se retirar o fator DM.
3. Os níveis de fósforo sérico foram maiores no grupo sem DAC na comparação com o grupo revascularizáveis.
4. A análise dos parâmetros ecoDopplercardiográficos demonstrou elevada frequência de HVE e após exclusão do fator DM, a presença de disfunção diastólica ao ecoDopplercardiograma em repouso foi o único preditor independente para DAC.
5. A presença de calcificação parietal à cineangiocoronariografia foi mais frequente em todos os grupos com DAC, inclusive após a retirada do fator DM.
6. No grupo com DAC, as lesões triarteriais ocorreram em maior número de pacientes.
7. A indicação de revascularização miocárdica nos pacientes elegíveis para o estudo ocorreu em alto percentual dos doentes diagnosticados com DAC (61,7%). A indicação cirúrgica ocorreu em 51,7% dos pacientes revascularizáveis, sendo realizada em 73,3% dos casos.

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

1. Canziani ME. Doenças cardiovasculares na doença renal crônica. J Bras Nefrol. 2004; 23 (3): 20 - 1.
2. Neves CL, Custódio MR, Neves KR, Moysés RM, Jorgetti V. O hiperparatireoidismo secundário e a doença cardiovascular na doença renal crônica. J Bras Nefrol. 2008; 30 (1): 18 - 22.
3. UPTODATE 2013 [acesso 19/05/2013]. Disponível em: <<http://www.uptodate.com> © 2013 UpToDate.html>.
4. Camazzola FE, Scatola RP. Avaliação de Doença Coronária em Assintomáticos com Insuficiência Renal. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul. 2011; 23.
5. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F et al. Effects of Antiplatelet Therapy on Mortality and Cardiovascular and Bleeding Outcomes in Persons With Chronic Kidney Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 156: 445 - 59.
6. Ashrith G, Elayda MA, Wilson JM. Revascularization Options in Patients with Chronic Kidney Disease. Tex Heart Inst J. 2010; 37(1): 9 -18.
7. Hajhosseiny R, Khavandi K, Goldsmith DJ. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: untying the Gordian knot. Int J.Clin Pract. 2013; 67(1): 14 - 31.
8. Sesso RCC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon RJ, Watanabe Y, Santos DR. Diálise Crônica no Brasil - Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. J Bras Nefrol 2012; 34(3): 272 - 77.
9. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: The United States Renal Data Systems Wave 2 study. Kidney Int. 2003; 63:1462 - 67.
10. Bakkaloglu SA. Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney. Endothelium: Molecular Aspects of Metabolic Disorders, CRC Press. 2013.

11. Peres LAB, Matsuo T, Ann HY, Camargo MTA, Rohde NRS, Uscocovich VSM et al. Causas de óbitos em pacientes renais crônicos em programa dialítico. Rev Bras Clin Med. São Paulo. 2010; 8(6): 495 - 9.
12. Hirakata H, Nitta K, Inaba M, Shoji T, Fujii H, Kobayashi S et al. Japanese Society for Dialysis Therapy Guidelines for Management of Cardiovascular Diseases in Patients on Chronic Hemodialysis. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2012; 16(5): 387- 435.
13. McDonald SP, Collins JF, Johnson DW. Obesity is associated with worse peritoneal dialysis outcomes in the Australia and New Zealand patient populations. J Am Soc Nephrol. 2003; 14: 2894 - 901.
14. Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, Boeschoten EW, Dekker FW, Bossuyt PM et al. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 2513 - 20.
15. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. J Am Soc Nephrol. 2005; 16 (6): 1788 - 93.
16. Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24 (5): 1506 - 23.
17. Portal da Saúde [acesso 2/2/2013]. Disponível em:  
<[http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio\\_cinacalcete\\_HPTS\\_CP\\_74.pdf](http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_cinacalcete_HPTS_CP_74.pdf). html>.
18. Titapiccolo JI, Ferrario M, Cerutti S, Barbieri C, Mari F, Gatti E et al. Artificial intelligence models to stratify cardiovascular risk in incident hemodialysis patients. Expert Systems with Applications. 2013; 40(11): 4679 - 86.
19. European Renal Association (ERA). European Dialysis and Transplant Association (EDTA). Registry Annual Report 2009: Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam (The Netherlands). 2011.
20. United States Data System. 2010 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. 2010.

21. Castro FD, Chaves PC, Moreira AFL. Síndrome cardiorenal e suas implicações fisiopatológicas. *Rev Port Cardiol*. 2010; 29 (10): 1535 - 54.

22. Drüeke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol*. 2010; 6 (12): 723 - 35.

23. Pannier B and London GM. Effects of Aortic Stiffness Abnormalities on the Heart. *Seminars in Dialysis*. 2011; 24(3): 282 - 85.

24. Chiche NJ, Dou L, Cerini C, George FG, Brunet P. Vascular Incompetence in Dialysis Patients-Protein-Bound Uremic Toxins and Endothelial Dysfunction. *Seminars in Dialysis*. 2011; 24 (3): 327- 37.

25. Taylor EN, Rimm EB, Stampfer MJ and Curhan GC. Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, phosphorus, and risk of coronary heart disease. *Am Heart J*. 2011; 161: 956-62.

26. Leonard O, Spaak J e Goldsmith D. Regression of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease - Feasible or Fantasy? A review of the clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76 (4): 560 - 72.

27. Oliveira RB, Okazaki H, Stinghen AEM, Drüeke TB, Massy ZA, Jorgetti V. Calcificação vascular em doença renal crônica: uma revisão *J Bras Nefrol*. 2013; 35 (2): 147- 61.

28. Moorthi RN and Moe SM. CKD—Mineral and Bone Disorder: Core Curriculum 2011. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58(6): 1022 - 36.

29. Kosaku Nitta. Vascular Calcification in Patients With Chronic Kidney Disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2011; 15(6): 513 - 21.

30. Caliskan Y, Demirturk M, Ozkok A, Yelken B, Sakaci T, Oflaz H et al. Coronary artery calcification and coronary flow velocity in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 2685 - 90.

31. Gérard M. London. Bone-vascular cross-talk. *Journal of Nephrology*. 2012; 25(05): 619 - 25.

32. Fensterseifer DM, Karohl C, Schwartzman P, Costa CAR and Veronese FJV. Coronary calcification and its association with mortality in haemodialysis patients. *Nephrology*. 2009; 14, 164 - 70.

33. Canziani ME, Moysés RM. Calcificação vascular na DRC. J Bras Nefrol. 2008; 30 (2): 23 - 6.
34. O'Shaughnessy MM, Lappin DW and Reddan DN. Sudden Cardiac Death in Dialysis: Do Current Guidelines for Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy Apply to Patients with End-stage Kidney Disease? Seminars in Dialysis. 2012; 25(3): 272 - 76.
35. Schiller B and Moran J. The Heart of the Matter – Cardiac Adequacy in Hemodialysis. 2011; 24 (3): 286 - 87.
36. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, Pogliani D, Acquistapace I, De Cristofaro V et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients .Nephrol. Dial. Transplant. 2009; 24 (8): 2529 - 36.
37. John P. Middleton. Predisposition to Arrhythmias: Electrolytes, Uremic Fibrosis, Other Factors. Seminars in Dialysis. 2011; 24 (3):287 - 89.
38. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. Atherosclerosis. 1997; 132: 245 - 50.
39. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19: 1480 - 88.
40. Canziani MEF e Moysés RMA. Calcificação vascular na DRC. J Bras Nefrol. 2011; 33(1): S26 - S30.
41. Slatopolsky E and Moe S. 50 Years of Research and Discovery in Chronic Kidney Disease and Mineral & Bone Disorder: The Central Role of Phosphate. Kidney International. 2011; 79 (121): S1 - S2.
42. Mejía N, García PR, Miar AB, Távira B, Andía JBC. Chronic kidney disease - mineral and bone disorder: a complex scenario Nefrologia. 2011; 31 (5): 514 - 19.
43. Evenepoell P and Wolf M. A balanced view of calcium and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. Kidney International. 2013; 83: 789 - 91.

44. Mohammed Shawkat Razzaque. National Institute of Health. Osteo-Renal Regulation of Systemic Phosphate Metabolism. *IUBMB Life*. 2011; 63(4): 240 - 47.
45. Sampaio EA, Lugon JR, Barreto FC. Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário. *J Bras Nefrol*. 2008; 30 (1): 6 - 10.
46. Drechsler C, Krane V, Grootendorst DC, Ritz E, Winkler K, März W et al. The association between parathyroid hormone and mortality in dialysis patients is modified by wasting. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: (10); 3151 - 57.
47. Lacativa SPG, Patricio Filho PJM, Gonçalves MDC, Farias MLF. Indicações de paratireoidectomia no hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003; 47 (6): 644 - 53.
48. Cruz J, Cruz HMM, Kirsztajn GM, Barros RT. Tratamento do hiperparatireoidismo secundário: atualização. *Atualização em nefrologia*. São Paulo: SARVIER. 2008: 256 - 62.
49. Fouque D, Roth H, Pelletier S, London G M, Hannedouche T, Jean G et al. Control of mineral metabolism and bone disease in haemodialysis patients: which optimal targets? *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(2): 360 - 67.
50. Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, Bair TL, May HT, Lappé DL et al. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction and cardiovascular disease: Dependent or independent risk factors? *Am Heart J*. 2011; 162: 331- 39.
51. Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernández-Martín JL, Rodríguez-Puyol D et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011; 26 (6): 1938 - 47.
52. Angel L.M. de Francisco. Secondary hyperparathyroidism: Review of the disease and its treatment. *Clinical Therapeutics*. 2004; 26 (12): 1976 - 93.
53. Optimising Chronic Kidney Disease management in primary care. Is shared care the answer? The SHARING study Dutch Kidney Foundation [acesso em 20/3/2013]. Disponível em: <[http://www.stats.uci.ru.nl/~wvgerwen/koploper/Proefschrift\\_NynkeScherpbier-deHaan.pdf](http://www.stats.uci.ru.nl/~wvgerwen/koploper/Proefschrift_NynkeScherpbier-deHaan.pdf). html>.

54. Grangé S, Hanoy M, Le Roy F, Guerrot D, Godin M. Monitoring of hemodialysis quality-of-care indicators: why is it important? BMC Nephrology. 2013, 14: 109.
55. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ et al. Serum Levels of Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium and Risks of Death and Cardiovascular Disease in Individuals With Chronic Kidney Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2011; 305(11): 1119 - 27.
56. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO (4), Ca x P (4) product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2001; 12: 2131 - 38.
57. Parsa A F Z, Larimi NG, Esteghamati A, Motevalli M. Correlation between parathormone and coronary artery calcium scoring and coronary artery disease. Tehran University Medical Journal. 2013; 71(2): 109 - 13.
58. Bommer J, Ketteler M and Ritz E. Impact of oral calcium on mortality of dialysis patients – an underestimated risk? Nephrol Dial Transplant. 2012: 1 - 6.
59. Dukkipati R, Kovesdy CP, Colman S, Budoff MJ, Nissenson AR, Sprague SM et al. Association of Relatively Low Serum Parathyroid Hormone With Malnutrition - Inflammation Complex and Survival in Maintenance Hemodialysis Patients. Journal of Renal Nutrition. 2010; 20(4): 243 - 54.
60. Gandhi S, Myers RBH. Can parathyroid hormone be use as a biomarker for heart failure? Heart Failure Reviews [acesso: 2/3/2013]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875486>. html>.
61. Chertow GM, Alto P, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J et al. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. N Engl J Med. 2012; 367:2482 - 94.
62. Oliveira RB, Silva EM, Charpinel DMF, Gueiros JEB, Neves CL, Sampaio EA et al. Situação do hiperparatireoidismo secundário autônomo no Brasil: dados do censo brasileiro de paratireoidectomia. J. Bras. Nefrol. 2011; 33 (4): 457 - 62.
63. Shih CJ, Tarng DC, Yang WC, Yang CY. Parathyroidectomy Reduces Intradialytic Hypotension in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. Kidney Blood Pressure Research. 2013; 37: 323 - 31.

64. Agarwal G, Nanda G, Kapoor A, Singh KR, Chand G, Mishra A et al. Cardiovascular dysfunction in symptomatic primary hyperparathyroidism and its reversal after curative parathyroidectomy: Results of a prospective case control study. 2013. Surgery [acesso: 2/6/2013]. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606013003693.html>>
65. Lima J, Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LHW, Moyses RMA, Krieger EM. Parathyroidectomy Reduces Cardiovascular Events And All-cause Mortality In Renal Hyperparathyroidism [acesso: 2/5/2013]. Disponível em: <[http://www.circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/116/16\\_MeetingAbstracts/II\\_191-b.html](http://www.circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/116/16_MeetingAbstracts/II_191-b.html)>.
66. Belozeroff V, Cooper K, Hess G, Chang CL. Healthcare use and costs before and after parathyroidectomy in patients on dialysis. BMC Health Services Research. 2013; 13 (248): 2 - 7
67. Iwamoto N, Sato N, Nishida M, Hashimoto T, Kobayashi H, Yamasaki S et al. Total parathyroidectomy improves survival of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. J Nephrol. 2012; 25(5): 755 - 63.
68. Lordsleem A, Gueiros APS, Gueiros JEB, Markman Filho B, Victor EG. Avaliação cardiológica de pacientes portadores de doença renal crônica: quais as lições? J Bras Nefrol. 2012; 34(1): 8 - 15.
69. Costa SP, Jayne JE, Friedman SE, Lentine KL. Cardiac Catheterization in the Dialysis Population in 2012: We Know More, but Much Remains Unknown. Seminars in Dialysis. 2012; 25(3): 257- 62.
70. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 1141 - 48.
71. Buchares SGE, Varela AM, Barberato SH, Pecoits-Filho R. Avaliação e manejo da doença cardiovascular em pacientes com doença renal crônica. J Bras Nefrol. 2010; 32 (1): 120 - 127.
72. De Vriese AS, Vandecasteele SJ, Van den Bergh B and De Geeter FW. Should we screen for coronary artery disease in asymptomatic chronic dialysis patients? Kidney Int. 2012; 81: 143 - 51.
73. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL 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 Endorsed by



the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. JACC. 2012; 60 (5): 434 - 80.

74. De Lima JJG, Sabbaga E, Vieira ML, De Paula FJ, Ianhez LE, Kriger EM et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. Hypertension. 2003; 42: 263 - 8.

75. Barberato SH e Pecoits-Filho. Alterações Ecocardiográficas em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica em Programa de Hemodiálise. Arq Bras Cardiol. 2010; 94 (1): 140 - 46.

76. Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. J Am Coll Cardiol. 1992; 20: 1251 - 60.

77. Pecoits-Filho R, Bucharles S and Barberato SH. Diastolic Heart Failure in Dialysis Patients: Mechanisms, Diagnostic Approach, and Treatment. Seminars in Dialysis. Semin Dial. 2012; 25(1): 35 - 41.

78. Barberato SH e Pecoits-Filho R. Valor Prognóstico do Índice do Volume do Átrio Esquerdo em Pacientes em Hemodiálise. Arq Bras Cardiol. 2007; 88(6): 643 - 50.

79. Linefsky JP, O'Brien KD, Katz R, Boer IH, Barasch E, Jenny NS et al. Association of Serum Phosphate Levels With Aortic Valve Sclerosis and Annular Calcification. The Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 2011; 58: 291 - 97.

80. Liu JY, Birkmeyer NJO, Sanders JH, Morton JR, Henriques HF, Lahey SJ et al. Risks of Morbidity and Mortality in Dialysis Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. Circulation. 2000; 102: 2973 - 77.

81. Van Straten AH, Hamad MAS, van Zundert AA, Martens EJ, Schönberger JP and de Wolf AM. Preoperative renal function as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 138 (4): 971 - 6.

82. Eisenstein EL, Sun JL, Anstrom KJ, DeLong ER, Szczech LA and Mark DB. Assessing the economic attractiveness of coronary artery revascularization in chronic kidney disease patients. J Med Syst. 2009; 33 (4): 287 - 97.

83. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM, Patel UD, Dai D, Piana RN et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in older patients with chronic kidney disease a report from the linked CathPCI Registry-CMS claims database. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(18): 1859 - 69.
84. Berger AK and Herzog CA. CABG in CKD: untangling the letters of risk. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3477 - 79.
85. Trainor D, Borthwick and Ferguson A. Perioperative Management of the Hemodialysis Patient. *Seminars in Dialysis.* 2011; 24 (3): 314 - 26.
86. Rahmanian PB, Adams DH, Castillo JG, Vassalotti J, Filsoufi F. Early and late outcome of cardiac surgery in dialysis-dependent patients: Single-center experience with 245 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135: 915 - 22.
87. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML and Ghali WA. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation.* 2004; 110 (14): 1890 - 95.
88. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 15: 816 - 22.
89. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9 - 13.
90. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 101 - 05.
91. Abdel-Latif A, Mukherjee D, Mesgarzadeh P, Ziada KM. Drug-eluting stents in patients with end-stage renal disease: meta-analysis and systematic review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; 76: 942 - 48.
92. Shroff GR, Solid CA, Herzog CA. Long-Term Survival and Repeat Coronary Revascularization in Dialysis Patients After Surgical and Percutaneous Coronary Revascularization With Drug-Eluting and Bare Metal Stents in the United States. *Circulation.* 2013; 127: 1861 - 69.
93. Oyamada S, Kobayashi J, Tagusari O, Nakajima H, Nakamura S, Yagihara T et al. Is diabetic nephropathy a predicted risk factor? Kaplan-

- Meier and multivariate analysis of confounding risk factors in off-pump coronary artery bypass grafting for chronic dialysis patients. *Circ J.* 2009; 73 (11): 2056 - 60.
94. Bechtel JFM, Detter C, Fischlein T, Krabatsch T, Osswald BR, Rieß F-C et al. Cardiac Surgery in Patients on Dialysis: Decreased 30-Day Mortality, Unchang Overall Survival. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85: 147 - 53.
95. Vohra HA, Armstrong LA, Modi A and Barlow CW. Outcomes following cardiac surgery in patients with preoperative renal dialysis. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg.* 2013 [acesso 4/3/2013]. Disponível em: <<http://www.icvts.oxfordjournals.org/content/early/2013/09/19/icvts.ivt407.full#.html>>.
96. Kar S, Coats W, Aggarwal K. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft in chronic kidney disease: Optimal treatment options. *Hemodialysis International.* 2011; 15 (S1): S30 - S36.
97. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RA, Bridges CR, Szczech LA et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation.* 2006; 113:1063 - 70.
98. Parikh P, Gruberg L, Jeremias A, Naidu SS, Shlofmitz RA, Brenner SJ et al. Impact of dialysis-dependent end stage renal disease and advanced chronic kidney disease on in hospital outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55; A140. E1313.
99. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007; (15): 1503 - 16.
100. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: Executive summary. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2012; 143 (1): 4 - 34.
101. Gualandro DM, Yu PC, Calderaro D, Marques AC, Pinho C, Caramelli B et al. II Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96 (3 supl.1): 1 - 68.
102. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the

European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2010; 31: 2501 - 55.

103. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2013 [acesso 03/02/2013]. Disponível em: <<http://www.departamentos.cardiol.br/SBC-depeco/publicacoes/consenso.asp/2009.html>>.

104. Gowdak LHW, de Paula FJ, Cesar LA, Martinez Filho EE, Ianhez LE, Kriger EM et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. Coron Artery Dis. 2007; 18 (7): 553 - 8.

105. Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista [acesso 4/5/2009]. Disponível em: <<http://www.sbhci.org.br/2009.html>>.

106. VI Diretriz brasileira sobre Hipertensão Arterial Sistêmica. 2006 [acesso 08/05/2009]. Disponível em: <[http://www.publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz\\_hipertensao\\_as\\_sociados.asp.html](http://www.publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_as_sociados.asp.html)>.

107. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. 2009 [acesso 08/05/2009]. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/2009.html>>.

108. World Health Organization. Guidelines for the conduct of the tobacco smoking surveys of the general population: report of a meeting. Geneva, 1992 [acesso 09/05/2009]. Disponível em: <<http://www.who.int/2009.html>>.

109. Medconsult . 2013 [acesso 01/03/2013]. Disponível em: <<http://www.mdconsult.com/books/page.do?eid=4-u1.0-B978-1-4377-0398-6..00053-6--s0045&isbn=978-1-4377-0398-6&type=bookPage&from=content&uniqlid=427858420-421.html>>.

110. Euroscore [acesso 5/4/2013]. Disponível em: <<http://www.euroscore.org/calcold.html>>.

111. Siqueira TMA, Ferreira PAM, Monteiro Júnior FC, Salgado Filho N, Ferreira ASP, Santos Neto E et al. Parâmetros Ecocardiográficos como Preditores de Eventos Cardiovasculares em Pacientes em Hemodiálise. Arq Bras Cardiol. 2012; 99 (2): 714 - 23.

112. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DA, Díez J, Hart RG et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int .2011; 80: 572 - 86.

- 
113. Nguyen PTH, Henrard S, Coche E, Goffin E, Devuyst O and Jadoul M. Coronary artery calcification: a strong predictor of cardiovascular events in renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25 (11): 3773 - 78.

---

<sup>1</sup> De acordo com o Estilo Vancouver.

## ANEXOS

### Anexo 1 - Aprovação no Comitê de Ética para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 243/2011 - CEP/CCS

Recife, 03 de junho de 2011

Registro do SISNEP FR – 427321  
CAAE – 0269.0.172.000-11  
Registro CEP/CCS/UFPE N.º 294/11

Título: Associação do paratormônio e revascularização miocárdica na doença renal crônica dialética.  
Pesquisador Responsável: Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem

Senhor (a) Pesquisador (a):

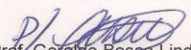
Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, liberando-o para início da coleta de dados em 01 de junho de 2011.

Ressaltamos que a aprovação definitiva do projeto será dada após a entrega do relatório final, conforme as seguintes orientações:

- Projetos com, no máximo, 06 (seis) meses para conclusão: o pesquisador deverá enviar apenas um relatório final;
- Projetos com períodos maiores de 06 (seis) meses: o pesquisador deverá enviar relatórios semestrais.

Dessa forma, o ofício de aprovação somente será entregue após a análise do relatório final.

Atenciosamente

  
Prof. Geraldo Basso Lindoso Couto  
Coordenador do CEP/CCS/UFPE



Ivan Santiago da Silva  
Assistente em Administração  
SIAPE 1733109  
UFPE Diretoria do CCS/UFPE

A  
Doutoranda Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem  
Serviço de Cardiologia- HC/UFPE

## Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar do estudo

### **Título: CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS DE PARATORMÔNIO E SOBREVIVÊNCIA CIRÚRGICA PÓS-REAVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Orientador interno: Prof. Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Orientador externo: Brivaldo Markman Filho

Investigadora: Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem

Unidade: Ambulatório de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Avenida Prof. Moraes Rego s/n Cidade Universitária-Recife Pernambuco. Fone: (81) 21263714

Eu Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem, médica cardiologista, venho solicitar sua colaboração voluntária no projeto de pesquisa que tem o objetivo de estabelecer a correlação de altos níveis de paratormônio no sangue e problemas de coração após a cirurgia cardíaca de "ponte de safena". Será necessário o seu retorno para avaliação com 30 dias, 60 dias, 90 dias, 1 ano e 2 anos após sua cirurgia cardíaca no ambulatório de cardiologia do HOSPITAL DAS CLÍNICAS.

Sua participação é voluntária e a qualquer momento você tem a liberdade de comunicar que não tem mais interesse de participar do estudo, sem qualquer prejuízo para o seu acompanhamento na instituição. Declaro que dados do seu prontuário poderão ser utilizados e que sua identidade será preservada. Em caso de qualquer dúvida sobre o estudo poderá ser usado o número de telefone da investigadora (81) 92346311.

Por meio do que aqui está escrito declaro que fui informado em detalhes sobre o estudo e resolvi participar do mesmo. Concordo ainda em seguir as instruções das pessoas que estão conduzindo e monitorizando o estudo.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_



### Anexo 3 - Formulário para coleta de dados

#### AMBULATÓRIO DE CARDIOLOGIA HC/UFPE PACIENTES NEFROPATAS

Nome \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Idade \_\_\_\_\_ Data nasc. \_\_\_\_\_ Sexo (M) (F)  
Tipo diálise (H) (P) Tempo diálise \_\_\_\_\_ Causa DRC \_\_\_\_\_  
QPD: \_\_\_\_\_ HDA: \_\_\_\_\_

Sintomas Edema \_\_\_\_\_ Tosse \_\_\_\_\_ Dispneia \_\_\_\_\_  
Dor precordial \_\_\_\_\_  
Palpitações \_\_\_\_\_ Síncope/Lipotímia \_\_\_\_\_  
Outro sintomas \_\_\_\_\_

Fatores de risco HAS \_\_\_\_\_  
DM \_\_\_\_\_  
Dislipidemia \_\_\_\_\_  
Obesidade \_\_\_\_\_  
Fumo \_\_\_\_\_  
DAC prévia \_\_\_\_\_  
DAC família \_\_\_\_\_  
AVC \_\_\_\_\_  
DAP \_\_\_\_\_  
Dcarótida \_\_\_\_\_  
Daorta \_\_\_\_\_

Medicações em uso IECA( ) BRA( ) BB( ) AAS( ) BCCálcio( ) Vastatina ( )

Outras \_\_\_\_\_

Exame físico Peso \_\_\_\_\_ kg, Alt. \_\_\_\_\_ cm, IMC \_\_\_\_\_, Circ Abd. \_\_\_\_\_ cm  
Geral \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ AR \_\_\_\_\_ ACV \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ Pulsos \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ bpm

|        |    |
|--------|----|
|        |    |
| PA MSD |    |
| MID    |    |
| MSE    |    |
| MIE    |    |
| ITB    | PP |

Rx tórax \_\_\_\_\_

ECG \_\_\_\_\_

Conduta: \_\_\_\_\_

ECO \_\_\_\_\_

CINEANGIO Calcificação parietal \_\_\_\_\_

TCE \_\_\_\_\_ ADA \_\_\_\_\_ ACX \_\_\_\_\_ ACD \_\_\_\_\_ VE \_\_\_\_\_

Laboratório PCR \_\_\_\_\_ Alb \_\_\_\_\_ CT \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_ LDL \_\_\_\_\_ Tgl \_\_\_\_\_ Na \_\_\_\_\_

K \_\_\_\_\_ Gli \_\_\_\_\_ Ca \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ PTH \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_ Ht \_\_\_\_\_





Indicação de Revascularização Miocárdica em  
Pacientes Dialíticos com Distúrbios Minerais e Ósseos

CRM data \_\_\_\_\_ enxertos \_\_\_\_\_

CEC: S N Intercorrências pós-operatório \_\_\_\_\_

**Angioplastia** data/stent \_\_\_\_\_

Evolução \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Anexo 4 - Artigos originais

A partir do presente estudo foram elaborados dois artigos originais:

- 1- Indicação de revascularização miocárdica em pacientes dialíticos, submetido e aprovado para publicação na Revista Brasileira de Cardiologia. ISSN *on line*: 2177 - 7772, ISSN Impresso: 2177 - 6024.
  
- 2- Importância da disfunção diastólica em pacientes dialíticos coronariopatas, a ser submetido aos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. ISSN: 0066 - 782X.