



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

NELSON MANUEL FERNANDES MACHADO

***ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR
PRÉ-TRANSPLANTE RENAL***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTORA MARIA JOÃO VIDIGAL FERREIRA
DRA JOANA SOFIA SILVA MOURA FERREIRA**

JANEIRO/2013

Índice

Índice.....	2
Índice de abreviaturas.....	4
Índice de Imagens e Tabelas	6
Resumo.....	7
Abstract	9
Introdução.....	11
Material e métodos.....	16
Doença cardiovascular em doentes pré-transplante renal.....	18
Epidemiologia.....	19
Fisiopatologia	23
A. Doença Vascular	24
B. Hipertrofia Ventricular Esquerda.....	25
1. DM	26
2. Dislipidemia	26
3. Pressão arterial	27
4. Idade e Tabagismo	27
5. Inflamação, disfunção endotelial e <i>stress</i> oxidativo.....	28
6. Calcificação vascular.....	33
7. Homocisteinémia.....	36
8. Anemia	36
9. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	38
10. Outros.....	38
Guidelines.....	40
Consenso 2012 AHA	41
ACC/AHA 2007.....	41
Conferência de Lisboa 2007	42
NKF/KDOQI 2005	43
Guidelines American Society of Transplantation 2001	43
Testes de avaliação cardiovascular pré-transplante	44
Ecocardiografia.....	47
Doença valvular.....	48
Hipertensão Pulmonar	49

Ecocardiograma de stress induzido por dobutamina (ESD)	50
Cintigrafia de perfusão miocárdica	53
<i>Comparação entre ESD e CPM</i>	56
Eletrocardiograma em repouso e Prova de esforço	57
Angiografia Coronária	59
Tomografia Computorizada com Score de cálcio.....	60
Biomarcadores	61
<i>BNP e NT-pro-BNP</i>	61
<i>Troponinas Cardíacas</i>	62
Ressonância Magnética.....	64
Conclusão	66
Agradecimentos	70
Bibliografia	71

Índice de abreviaturas

ACC – *American College of Cardiology*

ADMA – dimetil-arginina assimétrica

AHA – *American Heart Association*

AVC – acidente vascular cerebral

BNP – peptídeo natriurético cerebral

CPM – cintigrafia de perfusão miocárdica

cTnT – troponinas cardíacas

CV – cardiovasculares

DC – doença coronária

DCV – doença cardiovascular

DIC – doença isquémica coronária

DM – diabetes mellitus

DRC – doentes renais crónicos

DRET – doente renal em estágio terminal

EAM – enfarte agudo do miocárdio

ECD – exames complementares de diagnóstico

ECG – electrocardiograma

ESD – ecocardiografia de *stress* com dobutamina

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FHS – *Framingham Heart Study*

HDL – *high-density lipoprotein*

HTA – hipertensão arterial

HVE – hipertrofia ventricular esquerda

IC – insuficiência cardíaca

IR – insuficiência renal

LDL – *low-density lipoprotein*

MPO – mieloperoxidase

NAD(P)H – nicotinamida adenina dinucleotido reduzida

NT-proBNP – Fragmento N-terminal do próBNP

ON – óxido nítrico

PCR – proteína C-reativa

PMG – proteína matriz Gla

PMO – proteína morfogénicas ósseas

PSAP – pressão sistólica arterial pulmonar

SNS – sistema nervoso central

SON – sintetase do óxido nítrico

TC – tomografia computadorizada

TFG – taxa de filtração glomerular

VLDL – *very low-density lipoprotein*

VPP – valor preditivo positivo

VPN – valor preditivo negativo

Índice de Imagens e Tabelas

Figura 1 - Processo de aterosclerose acelerada nos doentes renais em estágio terminal..... 33

Figura 2 – Quadro-resumo. 65

Tabela 1 – Risco cardiovascular de acordo com o estágio da doença renal crónica 21

Tabela 2 – Estádios de doença renal crónica. 24

Tabela 3 - Fatores de risco cardiovascular em doentes urémicos 29

Resumo

A doença cardiovascular é a principal causa de morbi-mortalidade nos doentes portadores de transplante renal. Cerca de 40% dos transplantados sofre um evento cardiovascular nos primeiros 10 anos após a cirurgia. A mortalidade de causa cardiovascular representa 29,7% do total de mortes nos doentes transplantados com rim funcionante.

A estratégia ideal para avaliar o risco cardiovascular dos doentes renais em estágio terminal no período pré-operatório é controversa. As orientações clínicas atuais destacam a importância de uma boa estratificação clínica tendo em conta os fatores de risco e co-morbilidades apresentadas por estes doentes, no entanto, não estabelecem um algoritmo que englobe conjuntamente fatores de risco e exames complementares de diagnóstico. Neste contexto, para além dos fatores de risco cardiovascular tradicionais existem alguns fatores como a presença de um estado de inflamação e *stress* oxidativo crónico, a alteração do produto fosfo-cálcico, a hiperhomocisteinémia, o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a exposição a toxinas urémicas que têm vindo a assumir um papel cada vez mais importante.

A sensibilidade e especificidade dos testes não invasivos em doentes renais crónicos são significativamente inferiores às registadas para a população geral. Vários estudos mostram que nos doentes renais crónicos a ecocardiografia de *stress* com dobutamina e cintigrafia de perfusão miocárdica apresentam frequentemente sensibilidades e especificidades baixas, apesar de exibirem um valor preditivo positivo elevado para eventos cardiovasculares na população geral. A angiografia coronária é, nestes doentes, o exame com maior capacidade preditiva de eventos cardiovasculares após o transplante, com sensibilidade e especificidade de 86% e 65%, respetivamente. A sua

utilização encontra-se reservada para doentes com elevado risco cardiovascular, nomeadamente, doentes com angina instável, insuficiência cardíaca descompensada ou fração de ejeção deprimida (<35%), arritmia ventricular, doença valvular e em indivíduos com teste de *stress* positivo.

Esta revisão bibliográfica pretende descrever o papel da avaliação clínica de vários fatores de risco cardiovasculares assim como de diversos exames complementares de diagnóstico na avaliação cardiovascular dos doentes pré-transplante renal.

Palavras-chave: doença cardiovascular; transplante renal; fatores de risco cardiovascular;

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in renal transplant recipient. About 40% of the transplanted patients will suffer a cardiovascular event in the first 10 years after surgery. The cardiovascular mortality represents 29.7% of all deaths in patients with functioning kidney transplants.

The optimal strategy for assessing cardiovascular risk in end-stage renal disease patients in the preoperative period is controversial. The current clinical guidelines emphasize the importance of good clinical stratification taking into account the risk factors and co-morbidities presented by these patients, however, they don't establish an algorithm that include risk factors and diagnostic exams. In addition to traditional cardiovascular risk factors, there are some factors such as the presence of a state of chronic inflammation and oxidative *stress*, the change in phospho-calcium product, the hyperhomocysteinaemia, increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system and exposure to uremic toxins that have been increasingly important.

The sensitivity and specificity of noninvasive tests in chronic renal patients are significantly lower than for the general population. Several studies in chronic kidney disease patients show sensitivities and specificities often lower for the dobutamine *stress* echocardiography and myocardial perfusion scintigraphy, despite these exams show high positive predictive value for cardiovascular events in the general population. In these patients, coronary angiography is the test with greater positive predictive value for cardiovascular events after transplant, with sensitivity and specificity of 86% and 65%, respectively. Its use is reserved for patients at high cardiovascular risk, including patients with unstable angina, decompensated heart failure or depressed ejection fraction (<35%), ventricular arrhythmia, valvular disease and in those patients with a positive *stress* test.

This literature review aims to describe the role of the clinical evaluation of various cardiovascular risk factors as well as several complementary diagnostic tests in cardiovascular assessment of patient's pre-transplant kidney.

Key-words: cardiovascular disease; renal transplantation; cardiovascular risk factors.

Introdução

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em doentes renais em estágio terminal (DRET) e transplantados (1). Neste último grupo, 40% dos doentes sofre um evento cardiovascular agudo nos primeiros 10 anos após o transplante (2).

Estudos recentes mostram que doentes renais crónicos (DRC) em estádios iniciais têm uma baixa probabilidade de progressão para DRET, nomeadamente, nos estádios 2 e 3 a progressão para DRET é de 1.1% e 1.3%, respetivamente. Contudo estes doentes apresentam uma taxa de mortalidade cardiovascular que ascende aos 19.5% e 24.3% respetivamente para o estágio 2 e 3 (3,4). De facto, tanto a proteinúria como a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) têm sido frequentemente associadas a um aumento da morbi-mortalidade cardiovascular (5). *Go et al.* demonstraram que a diminuição da TFG estava associada a um risco aumentado de morte ou episódios cardiovasculares incluindo hospitalizações por doença coronária (DC), insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular cerebral (AVC) e doença vascular periférica (6). Esta associação é de tal modo sólida que as *Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification* consideram os DRC como doentes de alto risco cardiovascular independentemente da estratificação de acordo com os fatores de risco tradicionais (7).

O cenário agrava-se com a progressão da doença renal sendo que 38% dos DRET morrem devido a causas cardiovasculares (1). Este é um valor cerca de 15 a 30 vezes superior quando comparado com a população geral no mesmo grupo etário (8). Estes números tornam-se ainda mais preocupantes quando a população em estudo é jovem, nomeadamente em indivíduos com idades compreendidas entre os 25 e 34 anos, em que a mortalidade de causa CV é 500 vezes maior do que para a população geral no mesmo grupo etário (8).

Nos doentes que iniciam terapêutica de substituição renal dialítica, a mortalidade cardiovascular ascende aos 42%, sendo que a taxa de hospitalização por DCV atinge 1/3 dos doentes (1,9). Apesar de a DCV ser a principal causa de morte após o transplante, o risco CV a longo prazo é menor em doentes transplantados do que em doentes a realizar diálise cronicamente (10). A taxa de hospitalização por DCV é de 14,5% e 8,7%, respetivamente, no primeiro e segundo ano após a realização do transplante renal sendo que a mortalidade por DCV nos doentes com transplante funcionante atinge os 29,7% (1).

É de conhecimento geral que os órgãos para transplante são um bem escasso em medicina. Assim, e perante os dados acima descritos, torna-se evidente a necessidade de uma avaliação cardiovascular cuidada dos doentes em lista de espera para transplante renal, com o objetivo de diminuir a morbi-mortalidade no pós-transplante otimizando deste modo a gestão dos recursos disponíveis. Contudo, não existe atualmente consenso sobre quais os melhores métodos para estratificar o risco cardiovascular nestes doentes (11). Sabe-se todavia que a avaliação clínica assume particular importância neste contexto, especialmente a avaliação dos fatores de risco para DCV (12). Na população geral os fatores de risco cardiovasculares têm sido estudados durante várias décadas, nomeadamente, no estudo de coorte *Framingham Heart Study* (FHS) a partir do qual se elaborou um score que permite estimar o risco futuro de uma pessoa desenvolver DCV. Na base deste score estão os seguintes fatores de risco: idade, género, tensão arterial, colesterol total, colesterol LDL (*low-density lipoprotein*), diabetes e hábitos tabágicos, atualmente denominados fatores de risco cardiovasculares tradicionais (13). *Kasiske et al* realizaram um estudo em 1124 pacientes transplantados renais que consistia na aplicação do *score* de *Framingham* nestes doentes. Apesar dos resultados evidenciarem que em DRET a maioria dos fatores de risco englobados no FHS também têm valor

preditivo positivo na identificação da doença cardiovascular, verificou-se uma tendência para que alguns destes fatores se apresentassem subvalorizados entre os doentes pré-transplante renal (14). O caso mais flagrante de subvalorização dos fatores de risco foi a presença de DM. Entre os doentes diabéticos do FHS o risco relativo de doença isquêmica coronária (DIC) foi de 1,53 e 1,82 para homens e mulheres respetivamente, passando para 2,78 e 5,40 nos doentes diabéticos transplantados (14). Consequentemente o uso do score de Framingham tem demonstrado ser incapaz de prever a elevada taxa de mortalidade e a alta incidência de eventos cardiovasculares nesta população (15). A hipótese de existirem outros fatores de risco para doença cardiovascular que desempenhassem um papel preponderante nos doentes renais crónicos ou fossem mesmo específicos desta população de doentes tem ganho adeptos. Vários candidatos a fatores de risco foram sendo propostos desde há alguns anos nomeadamente a função do rim transplantado, o *stress* oxidativo, a inflamação crónica, a disfunção endotelial, a anemia, o grau de calcificação vascular, as alterações da coagulação, a homocisteínemia, a ativação do sistema nervoso simpático, o hipotiroidismo sub-clínico, a doença óssea urémica, o excesso de volume e toxinas urémicas (3). Para além disso, está documentado que o tratamento imunossupressor a que estes indivíduos estão sujeitos pode aumentar o risco cardiovascular por afetar a pressão arterial (PA), os níveis de colesterol e glucose (16).

Existem atualmente várias *guidelines* que apontam para distintos modos na avaliação dos doentes pré-transplante renal, tanto a nível de estratificação do risco clínico do doente como na seleção dos exames complementares de diagnóstico (ECD) mais adequados (11). De salientar que os DRET apresentam “condições metabólicas” que os tornam ímpares e que promovem uma acuidade anómala aos ECD em comparação com a população geral (17). Não existe atualmente consenso sobre quais deverão ser os

exames de primeira linha nos DRET, sendo unânime, contudo, que o “*Gold Standard*” é a angiografia coronária (12). Os testes não invasivos têm vindo a ganhar o seu espaço na avaliação destes doentes, sendo a cintigrafia de perfusão miocárdica com dipiridamol ou adenosina (18–22) e a ecocardiografia de *stress* com dobutamina (12,20,23) aqueles que mais se têm destacado. Contudo, existe ainda um grupo de exames que também pode assumir um papel importante neste contexto, como é o caso da ressonância magnética, da angiografia cardíaca por Tomografia Computorizada (TC) (24), dos biomarcadores cardíacos (11,25), entre outros.

Esta revisão bibliográfica pretende descrever o papel da avaliação clínica de vários fatores de risco cardiovasculares e de diversos exames complementares de diagnóstico na avaliação cardiovascular dos doentes pré-transplante renal.

Material e métodos

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica, entre junho de 2012 e novembro de 2012, recorrendo à base de dados PubMed, disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. As palavras-chave utilizadas numa primeira fase foram: cardiovascular risk factors, pre-kidney transplant recipient assesement, chronic kidney disease e cardiovascular evaluation.

A seleção dos artigos baseou-se na escolha de estudos dentro do âmbito do nosso trabalho de revisão, tendo sido excluídos aqueles que, apesar de aparecerem no resultado da pesquisa, não abordavam o tema sob o ponto de vista pretendido. Os critérios de inclusão foram:

- Estudos realizados entre os anos de 2003 e 2012;
- Língua Portuguesa ou Inglesa;
- Estudos de caso-controlo, estudos transversais, estudos longitudinais, ensaios clínicos/estudos controlados e randomizados e revisões bibliográficas.

Posteriormente a esta primeira fase surgiu a necessidade de uma pesquisa bibliográfica mais dirigida e específica para permitir esclarecer alguns pontos particulares do trabalho.

Em alguns casos singulares fomos obrigados a recorrer a artigos anteriores a 2003 por estes serem artigos únicos e com um grande valor entre a comunidade científica.

Doença cardiovascular em doentes pré-transplante renal

Epidemiologia

A DRC é um problema de saúde pública Mundial e a sua incidência e prevalência tem vindo a aumentar (1).

Hallan et al., num estudo com 65,604 doentes, expuseram que embora doentes renais crónicos em estádios 2 e 3 tenham uma baixa probabilidade de progressão para DRET eles apresentam um risco muito elevado de morte de causa cardiovascular precoce (26). Mesmo com uma progressão diminuta de DRC para DRET, o registo destes últimos na *Medicare* aumentou de aproximadamente 10,000 doentes em 1973 para 547,982 doentes a 31 de dezembro de 2008, apesar da sua incidência apresentar apenas pequenas variações desde o ano 2000 (1).

Evidências de associação entre a diminuição da função renal e a presença de DCV terão sido reconhecidas, primeiramente, em doentes a realizar diálise uma vez que nestes indivíduos a incidência de DCV é extremamente elevada (9).

A DRC é um fator de risco cardiovascular independente que aumenta o risco de aparecimento de DC (8). De acordo com o estágio da DRC existe um risco cardiovascular associado que, no estágio terminal, pode ser de 20 a 1000 vezes superior em relação à população geral (Tabela 1) (27). *Levin et al* também demonstraram uma relação inversa entre a diminuição da função renal e o aparecimento de HVE. Neste estudo para uma clearance de creatinina superior a 50 mL/min a associação com HVE foi de 26,7% enquanto que para valores de clearance de creatinina inferiores a 25 mL/min este valor ascendia aos 45,2%. Com estes resultados podemos inferir que os doentes com disfunção renal, inclusivamente em estádios iniciais, apresentam níveis anormalmente aumentados de HVE (27).

Numa população com mais de 65 anos, sem DRC a prevalência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e enfarte agudo do miocárdio (EAM) é de 7,4% e 2,3% respectivamente, enquanto nos DRC este valor atinge os 32,1% no caso da ICC e os 9,7% no caso do EAM. Para além disso, também a doença arterial periférica e a doença cerebrovascular estão aumentadas nos DRC (1). Entre os doentes que iniciam diálise, 40% apresentam doença coronária, sendo que 85% destes exibem alterações, quer funcionais quer estruturais, do ventrículo esquerdo (28). A presença de DC sintomática e de IC no início da diálise são fatores preditivos de morte precoce (9).

No estudo DMMS *Wave 2* evidenciou-se que em doentes que iniciam diálise a prevalência de DCI é de 40% nos EUA e a prevalência de IC é de 36,1%. A elevada prevalência de DCV em doentes a iniciar diálise sugere que o período pré-diálise é um estado de elevado risco CV (9). Parte deste risco deve-se às etiologias da DRET, uma vez que a diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial (HTA) representaram, em 2009, respetivamente 43.3% e 28.4% das mesmas (1). *Foley RN et al.* realizaram um estudo ecocardiográfico em que se comparou doentes diabéticos a iniciar diálise com doentes não diabéticos e demonstraram uma maior frequência de HVE (50% vs 38%), de DCI sintomática (32% vs 18%), de IC (48% vs 24%) nos doentes diabéticos (9).

Tabela 1 – Risco cardiovascular de acordo com o estágio da doença renal crónica

Estádio	Risco Cardiovascular (odds ratio)
1	Dependente do grau de proteinúria
2	1.5
3	2 a 4
4	4 a 10
5	10 a 50
DRT	20 a 1000

O risco relativo vai aumentando com o agravamento da função renal. As grandes amplitudes verificadas estão associadas à idade da população uma vez que quanto mais jovem a população em estudo maior o risco relativo apresentado. Tabela adaptada de Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007 Jul 3;116(1):85–97.

No ano de 2009, entre os pacientes a realizar diálise a taxa de mortalidade por causa cardiovascular foi de 82,6 por 1000 pacientes/ano. A mortalidade cardiovascular nestes doentes tem vindo a diminuir 2 a 6 % em cada ano desde 2001, sendo que atingiu o seu pico em 1999 com 121,5 mortes por 1000 pacientes/ano. Este facto parece ser a principal causa para uma diminuição da taxa de mortalidade total dos doentes a realizar diálise que era, em 1999, de 237,8 por 1000 pacientes/ano e decaiu para 199,5 por 1000 pacientes/anos em 2009 (1). Embora a diálise tenha sido reconhecida como um fator de risco para DCV, a taxa de mortalidade devido a DCV tem vindo a diminuir progressivamente. Na população em diálise, a percentagem de óbitos por doença cardíaca baixou de 45% em 1997-1999 para 39% em 2007-2009, enquanto a mortalidade atribuível à doença cardiovascular diminuiu de 50% para 42%. A percentagem de óbitos por EAM também diminuiu de 8,8%-5,1% (1).

Nos doentes transplantados com rim funcionante, a taxa de mortalidade de causa cardiovascular tem vindo progressivamente a diminuir sendo que em 1998 encontrava-se com 8,6 por 1000 pacientes/ano passando para 5,4 por 1000 pacientes/ano em 2009

(1). Em transplantados renais, a doença cardiovascular é a principal causa de morte com enxerto funcionante exibindo uma percentagem de 29,7%. De destacar também que no primeiro ano após o transplante, a taxa de hospitalização por DCV é de 14,5% passando no segundo ano para 8,7% (1). Um transplante renal não deixa de ser um estado de insuficiência renal crónica e por isso os doentes transplantados apresentam um risco CV elevado. Nos transplantados a presença de HVE atinge entre 50 e 70% dos pacientes, a incidência de EAM é 3 a 5 vezes superior à verificada para a população geral e a DCI desenvolve-se em 20% dos doentes (9).

Fisiopatologia

A definição de DRC internacionalmente aceite (29) consiste:

- A presença de lesão renal durante ≥ 3 meses, definida como alteração funcional ou estrutural do rim, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), que pode levar a diminuição da TFG manifestando-se por:
 - Anomalias patológicas
 - Outros marcadores de lesão renal, incluindo alterações na composição sanguínea e urinária ou alterações em testes imagiológicos.

ou

- A presença de uma diminuição da TFG para valores $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ durante ≥ 3 meses, com ou sem sinais de lesão renal.

A DRC é atualmente classificada em 5 estádios, baseados na TFG e na presença de lesão renal (Tabela 2) (7). Como referido acima, a prevalência desta entidade clínica aumentou de 3.3% até 8.5% entre os anos de 1998 e 2009 (1).

Apesar da crescente evidência de que a diminuição da função renal está associada, de um modo independente, à morte por eventos cardiovasculares, o mecanismo fisiopatológico que está subjacente a esta constatação epidemiológica ainda não foi esclarecido. Assim continua a questionar-se se este facto é produto direto de alguma toxina urémica específica ou se é resultado de uma combinação de alterações metabólicas, celulares e hormonais (30).

Tabela 2 – Estádios de doença renal crónica.

Estádio	Descrição	TFG (mL/min por 1.73 m ²)
1	Lesão renal com TFG normal ou >90	>90
2	Lesão renal com ligeira diminuição da TFG	60 a 89
3	Diminuição moderada da TFG	30 a 59
4	Diminuição severa da TFG	15 a 29
5	Falência renal	<15 (ou diálise)

A doença renal crónica, quando baseada na TFG, é definida pela diminuição da taxa de filtração glomerular para valores inferiores a 60 mL/min por 1.73 m². Tabela adaptada de National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39:1–266.

Nestes doentes as duas principais formas de apresentação clínica da doença cardiovascular são a doença vascular, com envolvimento coronário, e a doença miocárdica, especialmente a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) (31).

A. Doença Vascular

Nos DRET a doença vascular manifesta-se por dois subtipos principais, aterosclerose e calcificação vascular, que podem promover a remodelação vascular de grandes vasos (32).

A calcificação vascular e valvular encontra-se associada à aterosclerose e à arteriosclerose em DRET. A calcificação da camada íntima arterial e da área da placa é característica da doença aterosclerótica e está associada a estenose luminal e isquémia distal. Por outro lado, a calcificação da camada média arterial, também conhecida como calcinose de *Monckeberg*, tem sido atribuída a uma hiperfosfatémia descontrolada e ao aumento do produto fosfo-cálcico que provocam uma perda da *compliance* vascular por endurecimento das artérias promovendo um aumento da velocidade e pressão do pulso e

hipertensão sistêmica (32). Em comparação com doentes não urêmicos que apresentam apenas calcificação da íntima os doentes renais apresentam ambos os tipos de calcificação em que a calcificação da íntima é normalmente mais extensa e grave (33).

A calcinose da média promove uma maior incidência de HVE pela diminuição da distensibilidade arterial e aumento do refluxo arterial levando conseqüentemente à necessidade de um maior trabalho cardíaco. Para além disso, a arteriosclerose também aumenta o risco de isquemia cardíaca pela diminuição da perfusão coronária subendocárdica (32).

B. Hipertrofia Ventricular Esquerda

A HVE é outra das principais complicações em DRET. *Foley et al.* demonstraram que 74% dos doentes que iniciam diálise apresentam HVE (28). A HVE nestes doentes pode ser concêntrica ou excêntrica sendo que não existe diferenças significativas na prevalência destas (31). Existem numerosos e bem conhecidos fatores de risco responsáveis pela HVE em DRET. Embora a patogénese da HVE em DRC seja considerada multifatorial, a hipertensão, as alterações hidroeletrólíticas e a anemia são identificadas como os fatores mais determinantes para o desenvolvimento de HVE em DRC e DRET (34). Enquanto o aumento do volume extracelular é, normalmente, a principal causa de HVE excêntrica, a hipertensão arterial e o aumento da pós-carga assumem maior protagonismo como causas de HVE concêntrica. Nesta última, a anemia, o hiperparatiroidismo e concentrações plasmáticas elevadas de angiotensina II exacerbam frequentemente a sintomatologia (31). Entre os fatores de risco hemodinâmicos, um aumento do endurecimento arterial tem sido frequentemente associado com HVE, bem como a um aumento da mortalidade CV (34). A HVE surge inicialmente como um fenómeno adaptativo para responder ao aumento de pressão e de

volume, mas posteriormente revela-se um mecanismo maladaptativo conduzindo à disfunção ventricular diastólica (35).

Os fatores de risco cardiovasculares apresentam-se como sendo preponderantes numa avaliação clínica inicial e por isso serão abordados pormenorizadamente em seguida.

1. DM

A nefropatia diabética é a principal causa de doença renal terminal atingindo cerca de 40% dos DRET (1). O aparecimento de DM “de novo” num período de 3 anos após o transplante é de 25% (36). Na tentativa de justificar esta incidência elevada de DM “de novo” as duas causas apontadas foram o ganho ponderal e o uso de fármacos imunossupressores, sendo que ambos aumentam a intolerância à glucose (36). *Hjelmsaeth et al* estudaram 201 pacientes por um período de 3 meses após o transplante. Neste estudo verificou-se que aqueles que apresentavam diabetes pré-transplante ostentavam uma mortalidade 5 vezes superior em comparação com indivíduos sem diabetes. Nos casos em que os pacientes desenvolveram diabetes “de novo” identificou-se um risco 3 vezes superior de eventos cardíacos relevantes (37).

2. Dislipidemia

Os pacientes com insuficiência renal são mais suscetíveis de desenvolver uma dislipidemia secundária com alterações quer a nível quantitativo quer qualitativo das lipoproteínas séricas. As principais alterações lipídicas nestes doentes são: 1) níveis elevados de partículas ricas em triglicédeos, como o VLDL (*very low-density lipoprotein*) e o IDL (*intermediate-density lipoprotein*); 2) níveis reduzidos de colesterol HDL (*high density lipoprotein*); 3) aumento da prevalência das LDL pequenas e densas; 4) níveis aumentados de lipoproteína (a) (38). Apesar da

controvérsia, um número crescente de estudos tem vindo a provar que a dislipidémia é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença aterosclerótica em DRC (38). Enquanto *Booth et al* demonstraram uma associação entre os níveis elevados de colesterol pré-transplante e a mortalidade total (39), *Kasiske et al* não encontraram qualquer associação entre o colesterol total, HDL ou LDL e a mortalidade global em doentes transplantados (14).

3. Pressão arterial

A pressão arterial é um importante fator de risco cardiovascular na população geral e esta relação parece manter-se também em doentes transplantados renais. A pressão arterial média tem sido associada a um aumento do risco cardiovascular em doentes transplantados, sendo que para um aumento de 10 mm Hg o risco aumenta 25% (36). Contudo, tal como acontece no caso da dislipidémia, *Kasiske et al* não encontraram evidências que o risco apresentado pelos doentes pré-transplante esteja significativamente mais elevado em relação à população geral (14).

4. Idade e Tabagismo

O risco atribuível à idade e consumo tabágico em doentes transplantados está aumentado em comparação com a população geral.

Assim, *Kasiske et al* afirmam que doentes transplantados jovens, não diabéticos e não fumadores apresentam um risco semelhante à população em geral (14).

Nos DRET a alta prevalência de fatores de risco tradicionais contribui indubitavelmente para uma aterosclerose acelerada e conseqüentemente uma taxa mais elevada de eventos CV. Apesar de alguns dos fatores de risco tradicionais mencionados acima apresentarem um risco acrescido em relação à população geral esta situação por si só não justifica o incremento de mortalidade cardiovascular nos DRET. Estes doentes apresentam algumas condições especiais que favorecem uma maior incidência de eventos CV. Nos doentes urémicos, a morbi-mortalidade cardiovascular estão substancialmente aumentadas em relação à população geral. Este facto levou à formulação da hipótese de existir uma aterosclerose acelerada nestes doentes, tendo as várias alterações metabólicas relacionadas com a urémia sido estudadas neste contexto (Tabela 3) (40).

5. Inflamação, disfunção endotelial e *stress* oxidativo

A doença aterosclerótica é atualmente considerada uma condição inflamatória (41). Segundo a teoria de Ross, a disfunção endotelial é o mecanismo indutor da aterosclerose. A agressão endotelial pode apresentar várias causas, nomeadamente, causas metabólicas, físicas e infecciosas. Como manifestação desta disfunção, o endotélio sintetiza e liberta moléculas adesivas e vasoativas, citocinas e fatores de crescimento. Os macrófagos aderem posteriormente ao endotélio disfuncional, migrando para o interior da parede arterial tornando-se assim o elemento chave na formação e evolução da placa aterosclerótica (41).

A disfunção endotelial, afetando artérias de médio e pequeno calibre, está presente na IRC. Estudos mostram que a disfunção endotelial microvascular a nível do rim leva a uma progressão para doença renal crónica que irá agravar ainda mais a disfunção endotelial e contribuir para a aceleração do processo de aterosclerose (27). O estudo de

Hoorn et al mostrou que a disfunção endotelial contribui para uma maior mortalidade cardiovascular mesmo em indivíduos com uma IR ligeira (42).

Tabela 3 - Fatores de risco cardiovascular em doentes urémicos

Fatores de risco tradicionais	Idade
	Sexo masculino
	Diabetes
	Hipertensão
	Obesidade
	Inactividade física
	História familiar de DCV
	Hábitos tabágicos
	Elevação do colesterol LDL
	Redução do colesterol HDL
	Alterações da coagulabilidade
	Menopausa
	Stress psicossocial
	Predisposição genética
Hipertrofia ventricular esquerda	
Fatores de risco relacionados com a uremia	Excesso de volume
	Anemia crónica
	Albuminúria
	Hiperhomocisteinémia
	Hiperfosfatémia
	Hipercalcémia
	Aumento do produto cálcio x fosfato
	Níveis elevados de paratohormona
	Terapia com vitamina D
	Calcificação cardiovascular e espessamento arterial
	Inflamação crónica
	Elevação da PCR
	Stress Oxidativo
	Malnutrição
	Alteração do balanço oxido-nitrico – endotelina
	Tempo de Diálise

A IR causa mudanças nos componentes do plasma e na função e estrutura do endotélio que funcionam a favor da lesão vascular desencadeando uma resposta inflamatória. Na IRC, a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (ON) parece ser um dos fatores envolvidos na promoção da disfunção endotelial, em larga medida, por um aumento do *stress* oxidativo na parede vascular. O ON tem um valor protetor do sistema cardiovascular porque inibe a proliferação das células da musculatura vascular, a agregação plaquetar e a adesão de monócitos ao endotélio. A sintetase do óxido nítrico (SON) pode ser inibida pela dimetil-arginina assimétrica (ADMA), um inibidor competitivo da NOS, que é segregada em parte pelo rim (3). Em DRET, níveis plasmáticos elevados de ADMA parecem estar associados a um aumento da mortalidade de 52% e um risco de eventos cardiovasculares 34% mais elevado (43). A sua concentração está aumentada em situações de disfunção endotelial e/ou redução da produção de ON, particularmente na IR. Um aumento da ADMA condiciona um aumento da resistência renovascular e induz hiperplasia da íntima que afeta pequenos e grandes vasos sendo considerada um forte marcador de aterosclerose (27). *Ravani et al* verificaram que em pacientes com DRC ligeira a grave, a ADMA apresenta uma relação inversa com a TFG e é também um marcador de risco independente de progressão para DRET e mortalidade (44).

Níveis elevados de marcadores inflamatórios têm sido identificados nos DRET, sendo de destacar que 30 a 50% dos DRC têm uma elevação sérica dos níveis dos marcadores inflamatórios como: proteína C-reativa (PCR), fibrinogénio, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral α (TNF- α), fator VIIc, fator VIIc, complexo plasmina-antiplasmina, D-dímeros e moléculas de adesão (E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1).(27,38)

Em doentes a realizar diálise, a PCR apresenta um forte valor preditivo de morte e complicações cardiovasculares. De destacar que cerca de 30-50% dos DRET têm

evidências de uma resposta inflamatória ativa com elevação dos níveis de PCR, acima de 8-10 mg/L (45,46). O estado urémico está claramente associado a uma resposta imunitária modificada. Neste estado um conjunto vasto de fatores é capaz de induzir a liberação de citocinas pro-inflamatórias pelos monócitos/macrófagos originando assim um estado inflamatório com uma resposta de fase aguda mantida (38).

As causas para o aumento de mediadores inflamatórios nestes doentes têm sido atribuídas à redução da clearance de citocinas pró-inflamatórias, ao estado urémico, ao *stress* oxidativo e à presença de outras co-morbilidades como: insuficiência cardíaca, diabetes e doenças inflamatórias. Nos doentes que realizam hemodiálise, a exposição repetida a membranas de diálise bioincompatíveis, a possível má qualidade bacteriológica do fluido de diálise e a presença de corpos estranhos, como os cateteres, em conjunto com infecções, contribuem para um permanente estado inflamatório, que permite justificar a elevada taxa de mortalidade de causa CV nesta população específica (35). Por esta razão, a duração da terapêutica de substituição dialítica é também considerado um fator de risco importante a ter em conta (47). Os efeitos adversos da terapêutica dialítica nos resultados pós-transplante são duração-dependentes. Um estudo retrospectivo avaliou a sobrevivência dos transplantados renais aos 10 anos pós-cirurgia tendo em conta a origem do órgão (dador vivo ou morto) e o tempo de diálise a que foram sujeitos. No caso dos transplantes de dadores mortos a sobrevivência era de 69% para aqueles que não realizaram diálise (ou períodos muito reduzidos) e de 39% para aqueles que realizaram mais de 2 anos de diálise. No caso de dadores vivos a sobrevivência para os que não realizaram diálise foi de 75% e nos que realizaram diálise num período de tempo superior a 2 anos foi de 49% (47).

Os baixos níveis de albumina, pré-albumina e transferrina evidenciados num número elevado de DRC permitem deduzir que frequentemente estes doentes apresentam um estado de malnutrição, que pode também desencadear a ativação de processos inflamatórios (48). Para além desta situação, doenças como a DM e HTA que se apresentam com carácter inflamatório crónico estão presentes frequentemente em DRC.

Os mecanismos de *stress* oxidativo em situações de urémia podem envolver a ativação da oxidase da nicotinamida adenina dinucleotido reduzida (NAD(P)H), da xantina oxidase, da sintetase de ON endotelial desacoplada, da mieloperoxidase (MLO) e das oxidases mitocondriais (27). A NAD(P)H oxidase é provavelmente a principal fonte de *stress* oxidativo a nível vascular sendo ativada principalmente pela angiotensina II mas também por outros fatores. O aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) pela NOS endotelial desacoplada bem como a reduzida inativação de ROS pelos sistemas anti-oxidantes, como a superóxido dismutase, também têm um papel importante (27). A mieloperoxidase (MPO) está presente em neutrófilos e monócitos/macrófagos, e tem sido encontrada em grau significativo em ateromas humanos (49). A MPO ativa é libertada pela linha branca durante a hemodiálise e este pode ser o mecanismo pelo qual a MPO tem um papel importante na lesão vascular em indivíduos com DRET (27).

A figura 1 resume o modo como os fatores de risco promovem uma aterosclerose mais acelerada nestes doentes.

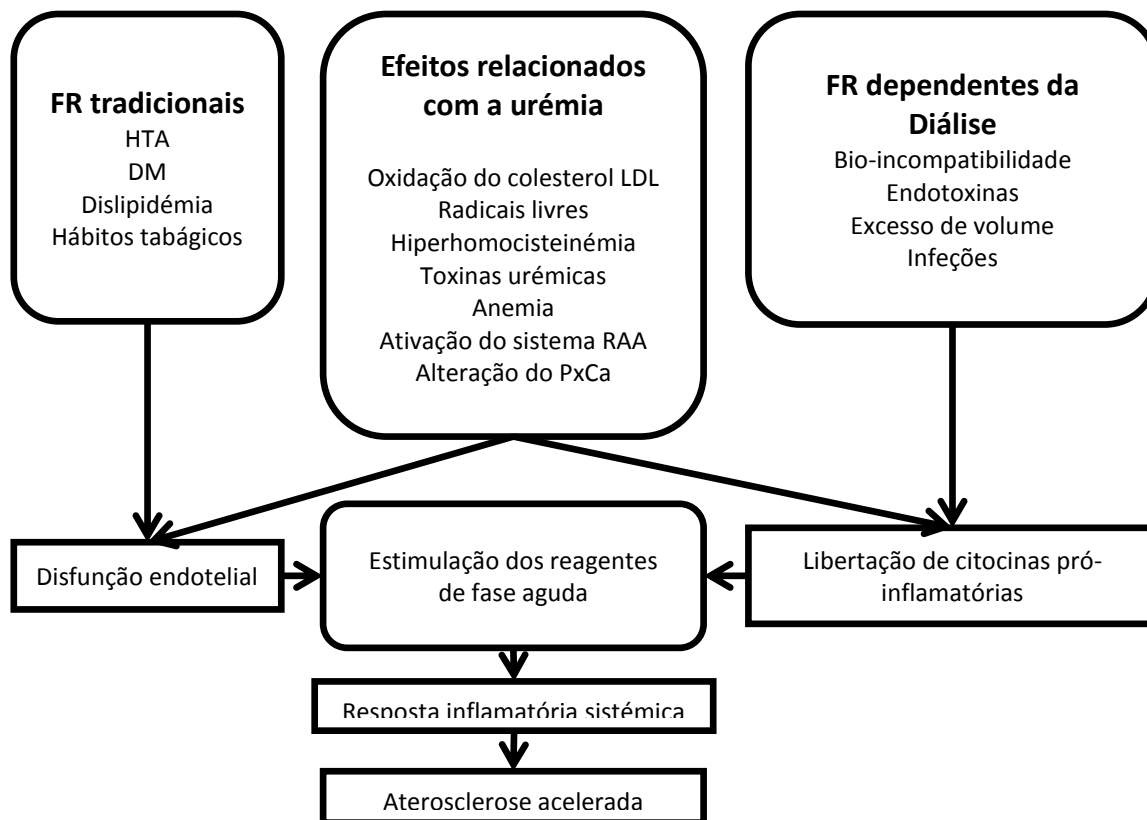


Figura 1 - Processo de aterosclerose acelerada nos doentes renais em estágio terminal.

Este esquema resume as relações existentes entre os fatores de risco tradicionais, os efeitos provocados pela urémia e os fatores de risco dependentes da diálise. Estes três grupos distintos promovem a disfunção endotelial e a liberação de citocinas pró-inflamatórias que asseguram uma resposta inflamatória sistêmica aumentada e conseqüentemente um meio favorável a uma aterosclerose acelerada. Adaptado de Nusair MB, Rajpurohit N, Alpert MA: Chronic Inflammation and Coronary Atherosclerosis in Patients with End-Stage Renal Disease. *Cardiorenal Med* 2012;2:117-124.

6. Calcificação vascular

Em DRC, com frequência, ocorre uma acelerada calcificação das placas ateroscleróticas e doença valvular cardíaca. Em resultado da disfunção renal, a hiperfosfatemia mobiliza o cálcio ósseo através da ação da paratormona. Esta estimulação crônica das paratiroides resulta num aumento destas levando a um estado de funcionamento independente dos níveis de cálcio sanguíneos. Esta situação é agravada quando se verifica também um déficit nutricional de vitamina D (35). Um estudo recente

demonstrou que 40% dos DRC apresentavam calcificações coronárias em contraste com os 13% exibidos pela população sem disfunção renal.(50) As calcificações podem ser encontradas nas placas ateroscleróticas, na camada média arterial, células de músculo liso e em válvulas cardíacas (27).

Os mecanismos envolvidos na calcificação vascular em DRC incluem a precipitação passiva do cálcio e fosfato na presença de concentrações extracelulares excessivamente elevadas, efeitos dos indutores de transformação osteogénica e formação de hidroxiapatite e deficiência dos inibidores da calcificação (27,51).

A calcificação da artéria aorta associada a perda de elasticidade favorece o aparecimento de HVE aumentando o risco CV nestes doentes (52). Um aumento do fosfato sérico também está normalmente associado a um aumento do risco cardiovascular por agravamento da calcificação vascular (53). A precipitação conjunta do produto fosfo-cálcico aumentado pode promover a calcificação dos tecidos moles. Níveis elevados de fosfato induzem uma diferenciação osteogénica das células de músculo liso através da ativação de transportadores de sódio dependentes do fosfato que posteriormente ativam a via Runx2/Cbfa1 (54).

Existe um tipo específico de calcificação vascular em doentes a realizar diálise denominada calcifilaxia ou arteriopatia urémica calcificada que é caracterizada por trombose e uma calcificação difusa da camada média das pequenas e médias artérias que pode complicar com lesões ulceradas da pele. A calcifilaxia é o resultado de um produto cálcio-fosfato elevado sem a presença de um processo osteogénico ativo (54). Este é um processo raro, que afeta até 4% dos doentes a realizar hemodiálise, tipicamente mulheres obesas e diabéticas. Está frequentemente associada a

hiperparatiroidismo secundário, hipercalcemia, hiperfosfatemia, malnutrição e por vezes em doentes a realizar terapêutica com varfarina ou hipercoagulabilidade (27).

Entre os inibidores de calcificação destacam-se a fetuin-A e a proteína matriz Gla (PMG) (27). Níveis reduzidos da primeira têm sido associados a uma aumento da calcificação vascular e um aumento da mortalidade cardiovascular (55). A PMG é também um inibidor da calcificação e por isso quando se encontra em níveis elevados parece proteger contra a calcificação coronária (27).

Osteoprotegerina regula a ativação dos osteoclastos. Os DRET apresentam níveis elevados de osteoprotegerina, correlacionando-se com a calcificação vascular e permitindo prever a mortalidade em doentes a realizar hemodiálise, em particular naqueles que apresentam níveis de PCR elevados (56).

A presença de níveis elevados de pirofosfato previne a formação de cristais de hidroxiapatites e a calcificação. Em pacientes a realizar diálise ocorre frequentemente uma diminuição do pirofosfato devido à sua remoção durante a diálise o que pode ser mais um dos mecanismos que contribui para uma calcificação vascular acelerada em doentes a realizar hemodiálise (57).

Algumas proteínas morfogénicas ósseas (PMO), nomeadamente PMO-2 e PMO-4, têm efeitos importantes na calcificação vascular. De destacar a capacidade de indução da diferenciação osteogénica das células de músculo liso vascular, a indução da apoptose, inibição dos efeitos da MGP, aumento do *stress* oxidativo e agravamento da função endotelial. O PMO-7, ao contrário das duas anteriores, protege contra a calcificação vascular. A sua expressão a nível renal diminui com a progressão da doença renal o que reduz a capacidade de inibição da calcificação. Níveis reduzidos deste promovem um aumento do fosfato sérico, que adversamente afeta o produto fosfo-cálcico e induz

alterações nas células vasculares de músculo liso com “metastização” da calcificação (27).

A leptina, em resultado da sua menor eliminação renal, exhibe níveis elevados que induzem uma calcificação heterotópica devido à sua atuação nos recetores hipotalâmicos provocando um aumento da atividade simpática que conseqüentemente estimula os recetores B-adrenérgicos dos osteoblastos (58).

7. Homocisteinemia

A homocisteína é outro fator de risco que tem sido bastante estudado existindo vários mecanismos plausíveis para que este aminoácido induza disfunção endotelial e doença vascular. A hiperhomocisteinemia está associada a uma maior incidência de eventos cardiovasculares em DRET e DRC (59). Apesar de a hiperhomocisteinemia ser observada em 60-70% dos DRC e mais de 90% em DRET alguns estudos apontam para que este não seja um fator de risco tão importante como a inflamação, *stress* oxidativo e calcificação vascular (3). Contudo, o estudo de *Heinz et al* mostrou que um aumento de 5 mol/L do nível de homocisteína pode levar a um aumento da taxa de mortalidade em doentes que não tomem ácido fólico (OR, 1.07) e também pode aumentar o risco de DCV em DRET (OR, 1.09) (60). *Shishehbor et al* demonstraram que DRC com níveis de homocisteína <10 µmol/L têm uma mortalidade semelhante aos que não têm doença renal (61).

8. Anemia

A prevalência de anemia normocrômica e normocítica aumenta com a diminuição da TFG. A anemia surge quando a clearance de creatinina é igual ou inferior a 30-40 mL/min sendo agravada com a progressão da doença (35). A patogénese desta

enfermidade é multifactorial. Contudo, o défice em eritropoietina é apontado como o fator mais preponderante. Para além deste, a deficiência de ferro e o processo de hemodiálise parecem desempenhar também um papel importante (62).

A anemia é geralmente bem tolerada porque o organismo apresenta vários mecanismos de compensação capazes de manter a oxigenação dos tecidos. Todavia, se esta não for compensada pode apresentar consequências severas para vários órgãos e sistemas (35).

A anemia tem um impacto negativo não apenas na qualidade de vida mas também na sobrevivência. Entre as várias alterações fisiológicas associadas com a anemia em DRET as mais importantes são: o aumento do débito cardíaco, a cardiomegália, a HVE e a insuficiência cardíaca congestiva (35). A presença de anemia é um dos principais fatores promotores da HVE, sendo que estudos mostram uma regressão parcial da HVE após a correção da anemia, sendo que esta é mais evidente quanto mais grave for a anemia (63). De acordo com os dados do *Study of Left Ventricular Dysfunction* um hematócrito reduzido e uma diminuição da TFG têm um efeito sinérgico na taxa de mortalidade (35).

Pacientes com uma anemia severa (hematócrito (Hto) < 27%) têm uma mortalidade total aumentada em mais de 60% em relação aos doentes com anemia moderada (Hto entre 31% e 33%) (45).

Apesar das evidências que demonstram a estreita relação entre o risco cardiovascular e os níveis reduzidos do Hto, estudos recentes mostram que uma correção deste para níveis normais (42%) está associada a uma elevada mortalidade. Assim o alvo recomendado nesta situação passa por uma manutenção do Hto de 33% a 36% (45).

9. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Na DRC a ativação do sistema renina-angiotensina ocorre de vários modos. A angiotensina II estimula a NAD(P)H oxidase que provoca a formação de anião superóxido contribuindo para a disfunção endotelial e remodelação e crescimento vascular (27). Quando a angiotensina II atua através do recetor AT1 estimula a formação de ROS, através da NAD(P)H oxidase e outros sistemas enzimáticos, que promovem uma elevação dos mediadores inflamatórios (incluindo citocinas, quemoquinas, moléculas adesivas e o inibidor do ativador do plasminogénio 1). Em conjunto, todos estes mecanismos de ação da angiotensina II promovem a disfunção endotelial, remodelação vascular e progressão para aterosclerose.(27)

10.Outros

O papel das adipocinas, adiponectina e visfatina ainda não está bem definido porque apesar de se esperar que em indivíduos obesos a libertação de adipocinas pro-aterogénicas agravasse o prognóstico, o que se evidenciou, em alguns estudos, foi precisamente o contrário (3).

Outros factores que têm merecido a atenção como indicadores de prognóstico em DRC são os marcadores cardíacos volume-dependentes. Em doentes a realizar diálise tanto os níveis de terminal N do pró-peptídeo natriurético cerebral como a troponina T têm valor preditivo positivo em relação aos eventos CV (3).

A hiperatividade simpática apresenta um papel importante na DRC associada a hipertensão. A isquémia renal, níveis elevados de angiotensina II e supressão do óxido nítrico cerebral contribuem para a estimulação da atividade simpática. Uma hiperatividade simpática mantida leva ao desenvolvimento de HVE por mecanismos

relacionados com o aumento da pressão arterial. De destacar que o SNS para além das funções no sistema cardiovascular apresenta também um papel importante nos mecanismos de controlo da resposta imune e inflamatória (35,45).

Uma boa estratificação clínica permite obter uma boa noção do risco apresentado pelos doentes pré-transplante. *De Lima et al* mostrou que a estratificação pelos fatores de risco apresentava uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de 61%, 66%, 59%, 69%, respetivamente, para prever a presença de doença coronária nestes doentes. Para além disso a capacidade de prever o aparecimento de eventos cardiovasculares pré-transplante também foi avaliada sendo que esta estratégia apresentou uma sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 76%, 56%, 23% e 93%, respetivamente. Este estudo também demonstrou que uma boa avaliação dos fatores de risco cardiovasculares tem um valor preditivo semelhante à ESD e CPM (12).

Guidelines

Existe um conjunto de orientações que pretendem otimizar a avaliação do risco cardiovascular em candidatos a transplante renal. O consenso científico realizado pela *American Heart Association* (AHA) e pelo *American College of Cardiology* (ACC) em 2012 (11), as *guidelines* pré-operatórias de cirurgia não cardíaca de 2007 das ACC/AHA (64), o consenso adquirido na conferência de Lisboa (65), as *guidelines* de 2005 da NKF/KDOQI (66) e as *guidelines* da *American Society of Transplantation* de 2001 (67) são as orientações com maior destaque na atualidade.

Consenso 2012 AHA

Estas orientações referem que a utilização de testes de *stress* não invasivos deve ser equacionada em candidatos a transplante renal sem doença cardíaca, com base apenas na presença de múltiplos fatores de risco para DC independentemente do estado funcional do doente. Os fatores de risco considerados relevantes entre os candidatos a transplante incluem: DM, doença cardiovascular prévia, >1 ano de diálise, HVE, idade >60 anos, hábitos tabágicos, hipertensão e dislipidémia. O número específico de fatores de risco a ser considerado ainda não está determinado mas pensa-se que 3 ou mais seja um número razoável. Estas orientações referem ainda que apenas os doentes com doença cardíaca estabelecida devem realizar uma avaliação inicial com o recurso a angiografia coronária (11).

ACC/AHA 2007

As *guidelines* da ACC/AHA 2007 definem 4 patologias cardíacas que indicam risco clínico major: síndromes coronárias instáveis, IC descompensada, arritmia significativa e doença cardíaca valvular severa. A presença destas é indicação para a realização de angiografia coronária. Na ausência destas, as *guidelines* supracitadas propõem uma estratificação do risco tendo em conta a capacidade funcional dos doentes. Se o doente

se apresenta com um estado funcional ≥ 4 METS (METS é a capacidade para subir um lance de escadas) e não apresenta patologia cardíaca conhecida este é classificado como de baixo risco e não tem indicação para a realização de exames. Os pacientes assintomáticos devem ser estratificados de acordo com a presença ou ausência de marcadores de risco como: DCI, IC prévia, DM, IR e doença cerebrovascular. Em doentes com baixo estado funcional (<4 METS) a presença de um destes fatores aumenta a probabilidade de DC. Para evitar testar todos os doentes com baixo estado funcional, a ACC/AHA recomenda a avaliação por testes de *stress* apenas naqueles com um certo número de fatores de risco de acordo com o risco específico da cirurgia. Os testes não invasivos devem ser realizados se 3 ou mais fatores de risco estiverem presentes e podem ser considerados se existirem 1-2 fatores (64). A avaliação pré-transplante tendo em conta apenas o estado funcional tem algumas limitações. Num estudo com 204 candidatos a transplante renal sem doença cardíaca grave, 80% dos indivíduos apresentaram ≥ 4 METS não sendo, por isso, um fator discriminatório para DC (68).

Conferência de Lisboa 2007

Estas orientações apontam para que testes não invasivos ou invasivos devam ser considerados em doentes de alto risco com as seguintes condições: DM; Antecedentes de DCV; >1 ano de diálise, HVE, idade >60 anos, hábitos tabágicos, hipertensão e dislipidémia.(65) A utilização destas orientações parece apresentar uma maior sensibilidade e especificidade em relação à proposta pela ACC/AHA (sensibilidade 94% vs 77% e especificidade 33% vs 24%) (68).

NKF/KDOQI 2005

Estas *guidelines* indicam que testes de *stress* não invasivos estão recomendados em: todos os doentes com diabetes, todos os doentes com DC prévia, e em doentes não diabéticos de alto risco (≥ 2 fatores de risco tradicionais; história de DCV; fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$).⁽⁶⁶⁾ Contudo, estudos atuais demonstram que não se justifica a realização de um teste não invasivo a todos os doentes diabéticos.

Guidelines American Society of Transplantation 2001

A realização de um teste de *stress* não invasivo está indicado em pacientes de “alto risco” definidos como: doentes com nefropatia diabética, doentes com antecedentes de DIC ou doentes com ≥ 2 fatores de risco tradicionais. Estas *guidelines* alertam também para a possibilidade de realizar uma angiografia coronária, com intuito de revascularização pré-transplante, em doentes com teste de *stress* anormal ⁽⁶⁷⁾.

Testes de avaliação cardiovascular pré-transplante

O principal objetivo da avaliação pré-operatória é apurar a existência de doença cardíaca. Esta avaliação deverá ser realizada numa fase inicial e novamente imediatamente antes da transplantação para nos certificarmos que não houve alteração da situação do doente.

Consideram-se doenças cardíacas graves ou instáveis as síndromes coronárias, a IC descompensada, as arritmias significativas e a doença valvular severa. A presença de pelo menos uma das patologias enunciadas está associada a elevadas taxas de morbimortalidade cardiovascular e pode mesmo levar à prorrogação da cirurgia. A presença de doenças cardíacas crónicas também tem indicação para uma investigação pré-transplante, nomeadamente, a angina crónica limitativa, o EAM com <30 dias mas sem sintomas de angina instável, a história de intervenção coronária percutânea (PCI) e/ou *bypass* de artéria coronária (CABG), a IC, a doença valvular moderada ou cirurgia valvular anterior e as arritmias.

Durante as décadas de 1970 a 1990 foram realizados estudos angiográficos que identificaram uma alta proporção de doença coronária estenosante em doentes a realizar diálise por longos períodos (11). Em estudos mais recentes, foi identificada DC significativa em 53% numa amostra de 30 DRET, sem doença cardíaca prévia conhecida. Neste estudo demonstrou-se também que 83% dos doentes com DM apresentavam lesões coronárias obstruindo >50% das coronárias (69). Novos trabalhos apontam que os doentes propostos para transplante renal apresentam taxas de doença coronária entre os 42% e os 90%, sendo a prevalência mais alta em grupos classificados como de “alto risco” pela utilização de critérios clínicos e critérios angiográficos de DC mais abrangentes (12,70,71).

A transplantação renal é normalmente considerada uma cirurgia de risco intermédio, contudo, poucos estudos avaliam a utilidade dos marcadores clínicos de risco para eventos cardíacos adversos *major* (MACE) no pós-operatório imediato e nos 30 dias após a cirurgia. Num estudo retrospectivo com 2187 transplantados, *Aalten et al.* identificaram associações independentes entre a idade, a nefropatia diabética, a claudicação e os eventos cardíacos anteriores e o risco aumentado de eventos cardíacos nos 3 primeiros meses após o transplante renal (72).

Em candidatos a transplante renal o FHS apresenta uma fraca/moderada capacidade para prever o acontecimento de eventos coronários a longo prazo. Num estudo que englobou transplantados renais com transplantes funcionais ao fim de 1 ano, o score de FHS apenas previu 59% dos eventos coronários (73). Um estudo prospetivo com 540 transplantados seguidos, em média, 4,7 anos permitiu encontrar que o rácio entre os casos observados e os esperados segundo o score de FHS foi de 1.64 (15).

Ecocardiografia

A NFK/KDOKI recomenda a realização de um ecocardiograma em repouso a todos os doentes que iniciem diálise logo que estes se apresentem com o “peso seco” (idealmente 1 a 3 meses após o início de diálise) (66). Vários estudos têm demonstrado o valor preditivo dos achados ecocardiográficos para eventos adversos em doentes a realizar diálise, sendo que a realização do ecocardiograma apresenta-se com um grau de recomendação forte (28,74). Nos dialisados, estudos demonstram a alta prevalência de doenças estruturais cardíacas como HVE, valvulopatias e calcificação valvular que estão associadas a IC como causa de morte (74). A realização da ecocardiografia é recomendada uma vez que esta permite averiguar com elevado grau de certeza a existência destas patologias.

Yamada et al. recorreram à realização de ecocardiografia para examinarem 1,254 doentes no primeiro mês de tratamento hemodialítico tendo identificado uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\leq 50\%$ em 13,2% da população em estudo. A diminuição da FEVE associa-se a um aumento da mortalidade de causa cardiovascular chegando a atingir 9 vezes mais doentes (*odds ratio* 9.42) entre aqueles que se apresentam com FEVE ≤ 30 em comparação com aqueles que têm FEVE ≥ 60 (75).

Zoccali et al realizaram um estudo em 250 indivíduos a realizar hemodiálise e verificaram que uma diminuição de 1% da FEVE se associava a um risco relativo de 1.04 para eventos cardiovasculares fatais ou não (76).

Num estudo com 485 pacientes com doença renal avançada foram incluídos como preditores de mortalidade a FEVE em repouso e a presença de isquémia no ecocardiograma de *stress*. A sobrevivência ao fim de 3 anos para doentes com um ecocardiograma de *stress* normal foi superior a 70%, enquanto que para doentes com

lesões fixas ou isquêmicas em menos de 25% dos segmentos do ventrículo esquerdo foi de 57%. Em doentes com lesões atingindo mais de 25% dos segmentos do ventrículo esquerdo a sobrevivência ainda foi menor, situando-se nos 48% (77).

A evidência de que a FEVE tem valor preditivo na sobrevivência dos doentes a longo prazo apoia a necessidade de tentar identificar causas de diminuição da FEVE reversíveis, e se possível tratá-las antes do transplante.

A presença de HVE é um achado ecocardiográfico frequente em doentes a realizar terapia de substituição renal atingindo 70% a 80% desta população.

A prevalência de insuficiência cardíaca na população geral encontra-se entre 1% e 5% enquanto nos doentes a realizar diálise este número ascende aos 30% (74).

A introdução do ecocardiograma 3D permitiu uma determinação mais precisa da massa, volumes e FEVE. Este método específico, na população geral, apresenta uma acuidade superior ao modo M e bidimensional perdendo apenas para a ressonância magnética cardíaca (78).

Doença valvular

As orientações para avaliação da doença valvular em candidatos a transplante renal é idêntica à da população geral e encontra-se descrita em detalhe no *2008 Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease*, contudo existem algumas especificidades às quais é preciso estar atento nestes doentes.

A calcificação valvular, como vimos anteriormente, está aumentada nos DRET e por isso estes são considerados um grupo de risco para uma estenose aórtica de progressão rápida. A ecocardiografia permitiu identificar calcificação valvular em 50% dos doentes

a realizar diálise contrastando com 5% a 10% detetados nos doentes com função renal normal. Para além disso, nos doentes a realizar terapêutica de substituição renal a prevalência de calcificações na aorta chega a atingir os 55% e a calcificação valvular pode alcançar os 37.1% (74).

O ecocardiograma deve ser realizado em DRET com estenose aórtica pelo menos uma vez por ano. No caso da estenose mitral a ecocardiografia deve ser realizada imediatamente após a diálise, e com condições hemodinâmicas ótimas (frequência cardíaca e pressão arterial), uma vez que, frequentemente a regurgitação mitral presente é “funcional” (devido ao excesso de volume) e melhora após o transplante (11).

Hipertensão Pulmonar

A importância da hipertensão pulmonar (HTP) em doentes em lista de espera para transplante renal ainda não é bem conhecida, no entanto, estudos sugerem que a presença de HTP está associada a eventos adversos após o transplante.

Num estudo que englobou 215 candidatos a transplante verificou-se que a pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP) ≥ 50 mmHg está associada a um risco aumentado de morte pós-transplante (*OR*, 3.75) sendo que a duração do tratamento de substituição renal realizado pelo doente foi o fator de risco que melhor se relacionou com o aumento da PSAP (79).

Apesar de serem necessários mais dados para confirmar estes achados é recomendada a realização de um ecocardiograma em doentes a iniciar a diálise (nos 3 primeiros meses) e no momento da realização do transplante (11).

Ecocardiograma de stress induzido por dobutamina (ESD)

O ESD apresenta-se como um meio de diagnóstico importante na deteção e prognóstico de doença cardíaca isquémica.

De Lima et al realizaram um estudo em candidatos a transplante renal sujeitando-os a uma angiografia coronária, estratificação clínica e dois testes não invasivos, ESD e CPM com tecnécio 99 MIBI e dipiridamol, seguindo posteriormente estes doentes por um período médio de 26 meses. Os pacientes selecionados apresentavam pelo menos um dos seguintes fatores de risco: idade >50 anos, DM, angina, antecedentes de EAM ou AVC, disfunção do ventrículo esquerdo e aterosclerose extra-cardíaca. Na tentativa de diagnosticar DC com estenose de 70% nestes doentes, a ESD apresentou uma sensibilidade de 44%, uma especificidade de 87%, um VPP de 72% e um VPN de 68% (12,80).

Herzog et al compararam o resultado do ESD e da angiografia coronária (AC) em 50 doentes pré-transplante renal para a deteção de estenoses >50%, >70% e >75%. Dos 50 doentes, 20 apresentaram positividade para isquémia induzida. A sensibilidade e especificidade para estenoses $\geq 50\%$ foram respetivamente 52% e 74% enquanto que para estenoses $\geq 75\%$ foram de 75% e 76%, respetivamente. Num seguimento a longo-prazo (22.5 ± 10.1 meses) 20% dos doentes que apresentaram valores negativos para a ESD e 55% dos que apresentaram uma ESD positivo sofreram eventos cardíacos (EAM, revascularização miocárdica ou morte de causa cardíaca) o que evidencia que um resultado positivo no ESD tem valor prognóstico nestes doentes (81).

Tita C. et al realizaram um estudo retrospectivo de 149 doentes em que efetuaram ESD antes do transplante renal. Neste estudo foi possível concluir que a ESD apresentava uma sensibilidade de 37.5%, uma especificidade de 95.3%, um VPP de 33.3% e um

VPN de 96.1% para eventos cardíacos major no primeiro ano após o transplante renal. A taxa de incidência de eventos no primeiro ano após o transplante foi de 4% para os indivíduos com ESD negativo e de 30% nos indivíduos com ESD positivo. Tal como os estudos anteriores já vinham demonstrando, podemos assim concluir que um ESD positivo permite identificar indivíduos com elevado risco para eventos cardíacos independentemente dos resultados da AC (82).

Qiangjun Cai et al demonstraram que a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da ESD era de 88%, 62%, 65% e 87% respetivamente, para a deteção de estenoses $\geq 70\%$ (83).

Neste exame é importante destacar o seu elevado valor preditivo negativo o que é especialmente adequado para a avaliação destes doentes. A associação de novas técnicas, como o *Doppler*, pode melhorar a capacidade deste exame detetar DC num único vaso, nomeadamente ao nível do território da circunflexa esquerda.

Este método tem vindo a tornar-se num dos métodos preferidos na avaliação dos candidatos a transplante renal. Em primeiro lugar, a angiografia coronária (*Gold standard*) para além de ser um exame invasivo e com o risco de desenvolvimento de nefropatia de contraste é também um exame dispendioso. Em segundo lugar a utilização da TC para “marcar o cálcio coronário” é também de utilidade limitada uma vez que estes indivíduos apresentam uma extensa, prematura e rapidamente progressiva calcificação coronária. Em terceiro lugar a ressonância magnética também se apresenta como um método limitado para uma avaliação pré-transplante devido à possibilidade dos DRET desenvolverem fibrose nefrogénica progressiva, secundária ao gadolínio. Em quarto lugar, a CPM apresentou em alguns estudos uma sensibilidade extremamente inferior à registada pela ESD, sendo esta atribuída aos níveis elevados de adenosina nos

DRET e uma resposta limitada aos vasodilatadores (dipiridamol e adenosina) em doentes diabéticos, com HVE e com calcificações extensas. Contudo, o ESD não é perfeito e também apresenta as suas limitações. As limitações da ESD passam pela presença de HVE de base, muito frequente nesta população, resultando num volume intracavitário reduzido durante o pico de *stress* provocado pela dobutamina o que pode diminuir a acuidade na deteção de pequenos defeitos da parede. Neste contexto, a hipertrofia concêntrica é a principal causa de falsos negativos da ESD. Outro fator que induz falsos negativos é a incapacidade de atingir a frequência cardíaca máxima (toma de fármacos, por exemplo bloqueadores beta) o que leva a uma menor capacidade de deteção de DC. Por outro lado, a dobutamina pode, por vezes, levar a crises hipertensivas graves e impedir a realização completa do teste de *stress*.

Cintigrafia de perfusão miocárdica

A cintigrafia de perfusão miocárdica é frequentemente utilizada na estratificação do risco cardiovascular na população geral (84). Contudo, em DRC a sua utilidade tem sido questionada devido a uma reduzida sensibilidade nesta população específica (12,85).

Sete estudos avaliaram a sensibilidade e especificidade da cintigrafia de perfusão miocárdica para deteção de doença coronária em DRET. A sensibilidade da cintigrafia de perfusão miocárdica nestes doentes varia entre os 29%-92% e a especificidade apresenta variações entre os 50%-88% (21).

Marwick et al realizaram um estudo em que testaram a sensibilidade da cintigrafia de perfusão miocárdica com tálio-201 e dipiridamol para deteção de DC. Para isso recorreram a dois grupos, um grupo controlo em que a cintigrafia apresentou uma sensibilidade de 95% e um grupo de doentes a realizar diálise que apresentou uma sensibilidade de 37% com uma especificidade modesta de 73% para a deteção de estenoses de 50%. *Boudreau et al* reportaram uma sensibilidade de 86% e especificidade de 72% para a cintigrafia com tálio-201 e dipiridamol para lesões com redução do diâmetro coronário superiores a 70%. *Vandenberg et al* testaram a cintigrafia definindo dois níveis distintos de diagnóstico, ou seja, estenoses >50% ou estenoses >75%. Nos primeiros a sensibilidade foi de 53% e a especificidade de 73% enquanto nos últimos a sensibilidade foi de 63% e a especificidade de 75% (80).

De Lima et al, em 2003, apresentaram um trabalho em que a sensibilidade do CPM para identificar DC foi de 64% e a especificidade de 53% para estenoses superiores a 70%. Neste trabalho *De Lima* tentou também identificar qual a eficácia deste teste para prever a incidência de eventos cardíacos, assumindo que a prevalência dos eventos cardíacos

era de 15%, e os resultados obtidos traduziram-se numa sensibilidade de 63% e especificidade de 58% (12).

A baixa sensibilidade da cintigrafia de perfusão do miocárdio em DRC tem sido atribuída a vários fatores. Os doentes com DRC têm níveis basais elevados de adenosina o que resulta em níveis elevados de fluxo coronário mesmo em repouso. A cintigrafia de perfusão miocárdica recorre ao dipiridamol (que aumenta os níveis de adenosina endógena) ou adenosina como vasodilatadores de modo a induzir *stress* por diminuição do fluxo de reserva coronário provocando, deste modo, a isquémia miocárdica. Contudo, nos doentes com DRC o alto débito sanguíneo de reserva pode mascarar o *stress* provocado pelos vasodilatadores comprometendo assim a sensibilidade da CPM devido a uma menor heterogeneidade da marcação pelo radioisótopo que é a base para o diagnóstico neste exame. A utilização de anti-anginosos também reduz a sensibilidade da CPM por diminuírem a isquémia (80). Outras razões para a existência de tantos falsos negativos incluem: a existência de lesão isquémica global, a presença de colaterais que previnem o aparecimento de zonas heterogéneas do fluxo e a prevalência elevada de HVE nestes indivíduos (21,86).

Apesar das limitações da CPM na população de doentes com DRC esta mostrou recentemente fornecer informações importantes na abordagem pré-transplante renal. *Patel et al* estudaram 600 pacientes que realizaram uma avaliação pré-transplante renal sendo que 174 deles realizaram CPM. Nestes pacientes uma CPM patológica permitiu prever o acontecimento de eventos adversos posteriores enquanto um resultado normal no CPM associou-se a uma ausência de doença em 97% dos doentes num período de 42 meses. Assim, uma CPM negativa permite afirmar um prognóstico favorável a curto e longo prazo com uma taxa de eventos cardíacos baixa. Pelo contrário, uma CPM positiva apresenta-se com uma taxa de eventos cardíacos elevada sendo importante

considerar uma medicação agressiva e/ou uma revascularização em casos de isquemia severa (87).

Rabbat et al referem que em comparação com os indivíduos com testes normais aqueles que apresentam evidência de isquemia induzida têm um risco 6 vezes superior de apresentar um EAM e 4 vezes mais risco de morte de causa cardíaca. Em indivíduos que exibem defeitos fixos verifica-se um aumento do risco de morte cardíaca (*OR*, 4.7) apesar de não estar aumentado o risco de EAM (*OR*, 1.1) (88).

De Lima et al mostraram que embora o uso de CPM permita identificar pacientes com alto risco de apresentarem DCV não oferece vantagens em relação à estratificação clínica rigorosa. Os resultados apontam para que em indivíduos com baixo risco a realização da CPM não traga benefícios (12).

Num estudo com 126 pacientes com DRET que realizaram uma cintigrafia de perfusão com tecnécio-99m como parte integrante da avaliação pré-transplante dos doentes, a presença de um defeito reversível apresentava um risco relativo de 3 para eventos cardíacos pós-transplante e um risco de morte 2 vezes superior quando comparados com os doentes com resultados normais (89).

Comparação entre ESD e CPM

Nos doentes com insuficiência renal a sensibilidade e especificidade dos testes não-invasivos para DC são insuficientes. Contudo, tanto a ESD como a CPM parecem apresentar VPP e VPN elevados para eventos cardiovasculares.

Vários estudos têm sido realizados com o intuito de se perceber qual a sensibilidade e especificidade dos vários exames não invasivos na identificação de lesões coronárias em DRC no estágio 5 (11). Entre estes estudos, o ESD e a CPM têm sensibilidades que variam entre os 44% a 89% e 29% a 92%, respetivamente, e especificidades entre 71% a 94% e 67% a 89% respetivamente, para identificar uma ou mais estenoses coronárias com >70% (11). Apesar das grandes variações na especificidade e sensibilidade para estes dois exames, os resultados anormais para CPM e ESD têm sido associados a um valor prognóstico para eventos cardíacos e mortalidade em DRET (20,22,82,83,87,88,90).

Eletrocardiograma em repouso e Prova de esforço

O ECG é um exame que segundo as *guidelines* deve ser realizado num período inferior a 30 dias antes da cirurgia (64). Vários estudos demonstram que a realização pré-operatória de um ECG de 12 derivações apresenta capacidade de predizer a ocorrência de eventos adversos tanto na população geral como nos candidatos a transplante (11).

Sharma et al. mostraram que um ECG anormal foi encontrado em cerca de 46% dos doentes com DRC, apresentando uma sensibilidade de 77% mas uma especificidade de apenas 58% na detecção de DC severa (70). A alta prevalência de doenças do miocárdio de base (principalmente HVE), DC, doença microvascular, arritmias e alterações eletrolíticas nos DRET justificam o número de ECG's alterados (70).

Abe et al realizaram um ECG de rotina a 221 doentes a realizar hemodiálise e compararam esses resultados com os obtidos para DRC não dependes de diálise e indivíduos saudáveis. A incidência de ECG anormais foi de 65% para o grupo a realizar diálise, 41% para os DRC e apenas 5% para os doentes sem doença renal. Neste mesmo estudo conseguiu-se apurar quais as principais alterações eletrocardiográficas que afetam os doentes a realizar diálise: HVE (19%), alterações sugestivas de isquémia (7.2%), contrações ventriculares prematuras (6.8%), alterações inespecíficas do segmento ST-T (6%), fibrilação auricular (5.4%), alargamento da aurícula esquerda (2.7%) e EAM antigo (1.4%) (91).

Uma análise isolada do ECG em pacientes submetidos a hemodiálise mostrou que a presença de depressão do segmento ST durante as sessões foi um marcador da presença de DC (92).

A prova de esforço tem uma fraca acuidade de diagnóstico para DC em doentes com DRET apresentando uma sensibilidade de 35% e uma especificidade de 64%, ou seja, muito mais baixa do que na população sem doença renal. A prova de esforço encontra as suas maiores limitações na reduzida capacidade física destes doentes e consequente incapacidade de atingir a frequência cardíaca necessária mas também na existência de um número significativo de alterações no ECG em repouso (70).

Outros autores não encontraram qualquer capacidade preditiva tanto no ECG em repouso como na prova de esforço (85).

Apesar da existência de resultados inconsistentes nesta área, parece ser razoável a realização de um ECG em todos os candidatos a transplante renal pelo seu baixo custo e também pelo seu valor na estratificação global do risco quando se encontram ECG's anormais.

Angiografia Coronária

A AC é considerada o meio complementar de diagnóstico *Gold standard* para o diagnóstico de doença coronária em pacientes com e sem doença renal avançada (12).

De Lima et al demonstraram que a angiografia era o exame com melhor capacidade preditiva para a ocorrência de eventos cardíacos em candidatos a transplante renal. Neste estudo a angiografia coronária apresentava uma sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 86%, 65%, 30% e 96%, respectivamente, para prever a ocorrência de eventos cardíacos. Foi possível apurar também que cerca de 42% dos indivíduos apresentavam, na avaliação pré-transplante, estenoses coronárias significativas ($\geq 70\%$) (12).

Atualmente considera-se que a realização deste exame deve ser ponderada em pacientes a realizar diálise que apresentem um teste de *stress* positivo ou exibam sinais de doença arterial coronária e que são candidatos a eventual tratamento de revascularização. As principais razões para se preferir a realização de um teste não invasivo numa abordagem inicial estão relacionadas com os riscos inerentes ao procedimento nomeadamente o risco de desenvolver uma nefropatia de contraste e os custos elevados do procedimento. A nefropatia de contraste é definida como um aumento da creatinina sérica superior a 25% após 48h da exposição ao contraste, podendo atingir um aumento de 50% em doentes com nefropatia diabética (80).

Tomografia Computorizada com Score de cálcio

A tomografia computadorizada sem contraste para detecção e quantificação das calcificações coronárias mostrou uma capacidade de prever o risco cardiovascular melhor do que o score de FHS em doentes assintomáticos e sem doença renal (93). Apesar desta associação positiva entre um *score* de cálcio e a presença de doença coronária na população geral, nos DRET esta parece ter algumas limitações devido à elevada prevalência de deposição de cálcio nas artérias coronárias nestes doentes. *Raggi et al* mostraram uma elevação do score de cálcio por TC em mais de 83% dos 205 doentes a realizar hemodiálise. Outros estudos mostraram em DRET uma maior incidência de calcificações intra-coronárias do que em doentes sem doença renal.

Apesar de um estudo, em doentes a realizar diálise, demonstrar a capacidade da quantificação do score de cálcio por TC em prever a mortalidade de causa cardiovascular a longo prazo, outros estudos demonstraram uma baixa correlação entre o estudo por TC e a probabilidade de DC em pacientes com doença renal avançada. Este achado pode refletir a alta prevalência e calcificação vascular da média em DRET em comparação com a calcificação da camada íntima encontrada na população não-DRET.

A angiografia cardíaca por TC é um método altamente sensível para a avaliação de doentes sintomáticos com uma baixa ou intermédia probabilidade para doença coronária obstrutiva. No entanto, ainda não existem estudos sobre a sua capacidade de detecção de lesões em DRET, sendo que a sua capacidade poderá ser limitada tendo em conta a alta incidência de lesões ateroscleróticas calcificadas. Para além disso, a necessidade de utilização de contraste iodado pode levar a lesão renal (24).

Biomarcadores

As troponinas T e I, o peptídeo natriurético cerebral (BNP), o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo pro-B (NT-pro-BNP), a PCR ultra sensível e a albumina modificada por isquémia estão aumentadas nos portadores de DRET e têm a capacidade para prever a mortalidade cardiovascular numa análise pré-transplante (94–97).

BNP e NT-pro-BNP

Os níveis de BNP e NT-pro-BNP encontram-se frequentemente elevados nesta população devido a uma elevada prevalência de alterações estruturais e funcionais do ventrículo esquerdo e isquémia miocárdica. A disfunção renal está também associada a uma elevação dos níveis destes marcadores, sendo que esta é o maior viés na utilização do BNP e NT-pro-BNP, sugerindo-se por isso uma interpretação destes valores à luz do grau de insuficiência renal (98).

O estudo de *Apple et al* analisou os níveis de NT-pro-BNP em 399 doentes antes destes iniciarem hemodiálise. Após um seguimento de 24 meses, a análise do terceiro quartil permitiu verificar que este era capaz de prever significativamente a mortalidade cardiovascular (95). Outros estudos têm vindo a confirmar a capacidade de prever eventos cardiovasculares e a mortalidade do BNP e NT-pro-BNP. Um estudo recente demonstrou que o nível de NT-pro BNP apresentava uma maior capacidade de predição de disfunção cardíaca e mortalidade global e de causa cardiovascular relativamente aos níveis de TnT (99).

Troponinas Cardíacas

Dentro das aplicações dos níveis séricos das troponinas em candidatos a transplante renal incluem-se a estratificação do risco numa abordagem inicial da doença, a vigilância após a colocação em lista de espera e como uma referência caso surjam sintomas de uma síndrome coronária aguda (11).

Uma elevação e queda rápida do nível das troponinas com sinais clínicos e sintomas adequados são indicadores de DC aguda, no entanto, uma elevação persistente destas sugere um *stress* cardíaco como, excesso de volume, hipertensão descontrolada ou hipertrofia ventricular esquerda.

A elevação persistente da cTnT correlaciona-se com a mortalidade total e mortalidade cardíaca em pacientes assintomáticos em diálise. Uma meta-análise de 28 estudos demonstrou que uma concentração de cTnT > 0.10 ng/mL em pacientes com DRET aumenta o risco de mortalidade para o dobro relativamente a DRET com baixos níveis de cTnT (96).

Apesar do uso do doseamento das troponinas para estratificação do prognóstico da mortalidade em doentes com DRC avançada já ter sido aceite por algumas entidades, o seu uso na prática clínica ainda não é suportado pelas *guidelines* da NFK/KDOQI (11).

Sharma et al, em 2006, mostraram que uma elevação concomitante de cTnT > 0.06 ng/mL e albumina modificada por isquémia > 95 kU/L em 144 potenciais transplantados estava associada a um risco de mortalidade cardiovascular acrescido de 7 vezes num período médio de 2.3 anos (97).

Hickson et al estudaram 644 candidatos a transplante renal definindo 4 níveis distintos para a cTnT (< 0.01, 0.01-0.03, 0.04-0.09 e > 0.10 ng/mL) e verificaram que um aumento

no nível das cTnT estava associado a um risco de mortalidade acrescido de 64%. Num seguimento médio de 28 meses cada aumento de nível das cTnT estava associado a um risco acrescido de 58% para MACE após o transplante (71).

Apesar destes estudos apontarem para uma boa capacidade das troponinas predizerem eventos cardiovasculares existe a necessidade de se realizar mais estudos para que se possam tirar conclusões mais adequadas.

Ressonância Magnética

Esta técnica é atualmente o *Gold standard* para a análise de massa, volumes e função cardíaca, além de detetar a presença e extensão de fibrose miocárdica. Em comparação com a ecocardiografia esta é menos afetada pelas variações de volume após uma sessão de hemodiálise. No entanto, a ampla utilização desta técnica é limitada por vários fatores nomeadamente baixa disponibilidade, custos elevados, contraindicações formais (claustrofobia e dispositivos cardíacos implantáveis) e pelo risco de fibrose nefrogénica progressiva, secundária ao gadolínio, em portadores de DRC avançada (78).

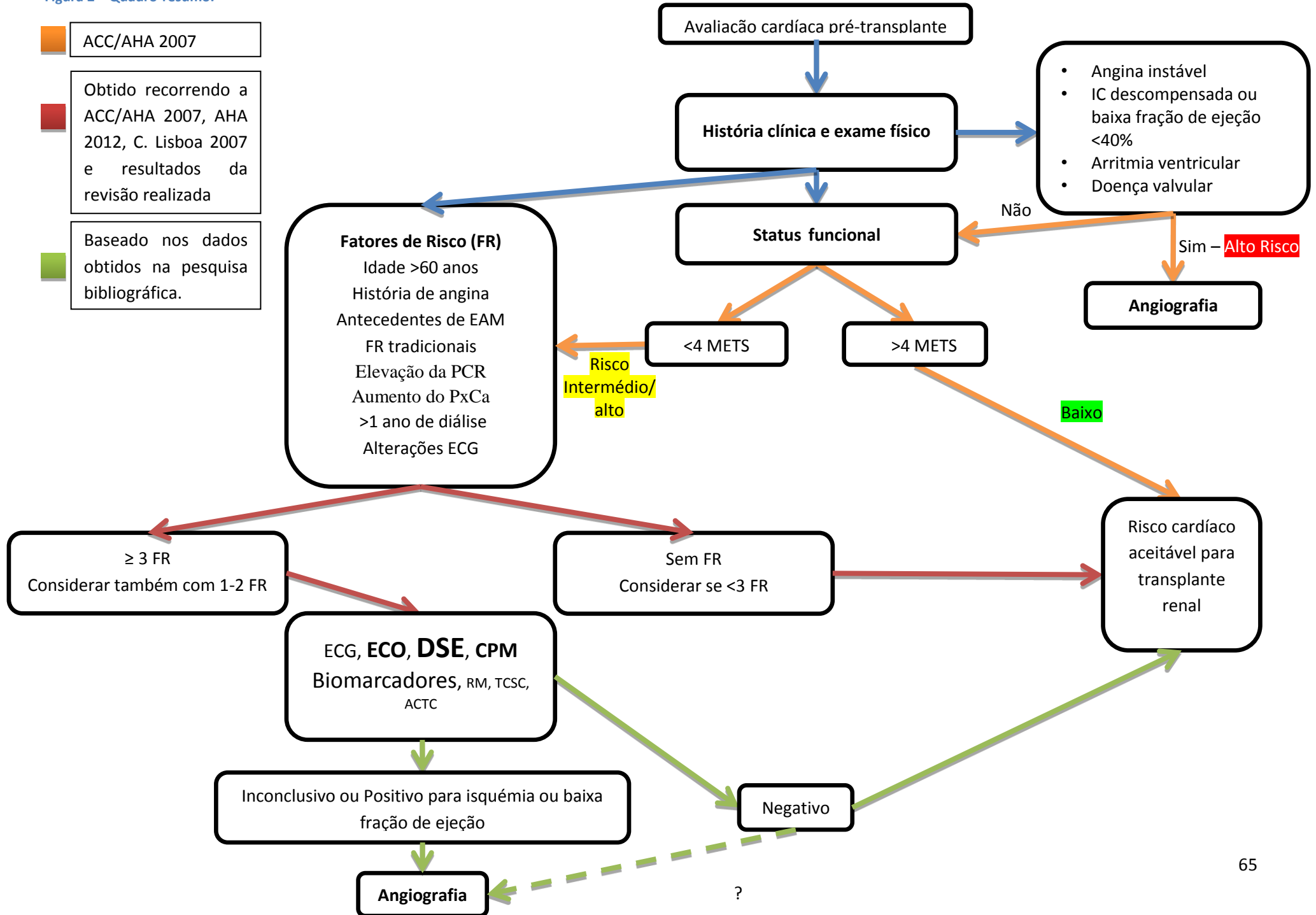
Em conclusão e tendo em conta todas as evidências expostas, apresentamos um algoritmo baseado no exposto. (Figura 2).

Figura 2 – Quadro-resumo.

ACC/AHA 2007

Obtido recorrendo a ACC/AHA 2007, AHA 2012, C. Lisboa 2007 e resultados da revisão realizada

Baseado nos dados obtidos na pesquisa bibliográfica.



Conclusão

Nesta revisão bibliográfica propusemo-nos a averiguar quais seriam as melhores estratégias para estratificar o risco cardiovascular nos doentes pré-transplante renal.

Atualmente a estratificação clínica inicial de que são alvo os candidatos a transplante renal baseia-se essencialmente nos fatores de risco tradicionais, o que se provou ser ineficaz na avaliação pré-cirúrgica. O meio interno destes doentes é único, apresentando um conjunto de fatores de risco cardiovasculares que não são frequentes na população geral. Porém, não está disponível qualquer informação que recomende uma avaliação cardiovascular baseada nos fatores de risco não tradicionais, nomeadamente a hiperhomocisteinémia, o aumento do produto fosfo-cálcico, aumento da PCR, toxinas urémicas e a duração do tratamento de substituição renal. Perante as evidências descritas ao longo desta revisão bibliográfica recomenda-se a incorporação progressiva de alguns destes fatores na avaliação pré-transplante desta população.

Baseando-nos nas evidências disponíveis, doentes com idade superior a 60 anos, história de angina, antecedentes de EAM, diabetes e outros fatores de risco tradicionais têm indicação para iniciar a sua avaliação por um teste não invasivo. Entre os testes não invasivos habitualmente mais utilizados encontram-se a ESD e a CPM. A ESD parece ser o teste não invasivo mais indicado a realizar numa primeira fase, uma vez que para além de demonstrar uma maior sensibilidade, nos vários estudos realizados, detém a possibilidade de avaliar também as cavidades cardíacas, as válvulas e a existência de HVE. A CPM nestes doentes apresenta sensibilidades que variam entre 29%-92% e uma especificidade entre 50%-88%. Estes resultados são em parte justificados por um aumento dos níveis de adenosina. Em comparação com a ESD este exame demonstra em vários estudos comparativos uma menor acuidade. Independentemente do tipo de

teste de *stress* não invasivo é necessário atingir níveis de *stress* suficientemente elevados para evitar falsos negativos.

No estudo pré-transplante renal, a execução de uma ecocardiografia é recomendada devido à sua elevada capacidade de detetar patologias como HVE e valvulopatias. Para além disso, uma diminuição da FEVE demonstrou ser um fator preditivo de eventos cardiovasculares no período pós-transplante.

O ECG em repouso apresenta uma sensibilidade razoável para detetar alterações a nível cardíaco. Contudo, vários autores não encontraram qualquer capacidade preditiva tanto no ECG em repouso como na prova de esforço. Apesar da existência de resultados divergentes nesta área, parece ser razoável a realização de um ECG em todos os candidatos a transplante renal.

A revisão bibliográfica evidencia que as troponinas têm capacidade de prever eventos cardiovasculares no pós-transplante, existindo contudo, a necessidade de se realizar mais estudos para que se possam tirar conclusões mais adequadas. Níveis elevados de BNP e NT-pro-BNP parecem também ter uma boa capacidade para prever DCV pré-transplante. A sua utilização no processo de avaliação destes doentes parece justificar-se, no entanto, é necessário um maior suporte científico com base em mais estudos prospetivos.

Demonstrou-se uma associação positiva entre um score de cálcio determinado por tomografia computadorizada e a presença de doença coronária na população geral, porém, nos DRET a TC tem algumas limitações devido à elevada prevalência de deposição de cálcio nas artérias coronárias nestes doentes. A angiografia cardíaca por TC é um exame altamente sensível para deteção de doença coronária obstrutiva, no entanto, a escassa bibliografia do seu uso em DRET não permite tirar conclusões sobre a sua utilização.

A ressonância magnética é um bom exame na população geral mas a necessidade de administração de gadolínio limita a sua utilização nos candidatos a transplante renal.

A angiografia coronária estará indicada apenas em situações de doença cardíaca ativa, ou seja doentes de alto risco, e quando existir um teste de *stress* positivo. Contudo, a sensibilidade insatisfatória dos testes não invasivos leva a que se pondere a realização de uma angiografia em doentes com elevado número de fatores de risco apesar de um teste de *stress* negativo. A realização desta faz-se unicamente com intuito terapêutico.

Pensamos que urge a necessidade de realizar estudos prospetivos bem estruturados para identificarmos qual a melhor estratégia na estratificação do risco cardiovascular dos doentes pré-transplante renal.

Agradecimentos

Quero mencionar aqui algumas pessoas que contribuíram, de uma forma direta ou indireta, para que este trabalho fosse concluído com sucesso. Agradeço assim:

À Professora Doutora Maria João pela orientação rigorosa e séria, pela disponibilidade e prontidão para ajudar, pela crítica construtiva e pela simpatia que sempre apresentou ao longo da elaboração deste trabalho.

À Dra Joana Moura, coorientadora desta tese, pelo trabalho incansável e o muito tempo despendido na revisão deste trabalho e pelas críticas construtivas e sinceras.

À Vanessa Mendes pela ajuda na elaboração deste trabalho, pelo apoio permanente e pela paciência demonstrada nos momentos difíceis.

Por último, mas não menos importante, à minha família, em particular aos meus Pais e Irmão, pelo apoio incondicional e por me oferecerem todas as condições necessárias para que este trabalho fosse possível.

Bibliografia

1. u.s. Renal Data System, usrds 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End- Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, md, 2011.
2. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler M a. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 Feb [cited 2012 Nov 13];16(2):496–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15615820>
3. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2012 Nov 2];3(2):505–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184879>
4. Keith D, Nichols G, Gullion C. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004. (164:659).
5. Pateinakis P, Papagianni A. Cardiorenal syndrome type 4-cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, and management. *Int J Nephrol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Nov 13];2011(Cvd):938651. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3038631&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Sep 23;351(13):1296–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385656>
7. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kid- ney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:1–266.
8. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* [Internet]. 2003 Oct 28 [cited 2012 Nov 1];108(17):2154–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581387>
9. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1999 Jul;10(7):1606–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10405218>
10. Lentine KL, Schnitzler M a, Brennan DC, Snyder JJ, Hauptman PJ, Abbott KC, et al. Cardiac evaluation before kidney transplantation: a practice patterns analysis in Medicare-insured dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2012 Jul 30];3(4):1115–24. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2440280&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

11. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher L a, 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. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Jul 31 [cited 2012 Nov 2];60(5):434–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763103>
12. De Lima JGG, Sabbaga E, Vieira MLC, De Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* [Internet]. 2003 Sep [cited 2012 Jul 30];42(3):263–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913060>
13. Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, Belanger a M, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* [Internet]. 1998 May 12;97(18):1837–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9603539>
14. Kasiske BL, Chakker a H, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2000 Sep;11(9):1735–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966499>
15. Kiberd B, Panek R. Cardiovascular outcomes in the outpatient kidney transplant clinic: the Framingham risk score revisited. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 May [cited 2012 Jul 30];3(3):822–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2386708&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Banas MC, Banas B, Orth SR, Langer V, Reinhold SW, Weingart C, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors and estimated risk for coronary artery disease in renal transplant recipients: a single-center experience. *Nephron. Clinical practice* [Internet]. 2011 Jan [cited 2012 Nov 13];119(3):c227–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849798>
17. Cortigiani L, Desideri A, Gigli G, Vallebona A, Terlizzi R, Giusti R, et al. Clinical, resting echo and dipyridamole *stress* echocardiography findings for the screening of renal transplant candidates. *Int J Cardiol* [Internet]. 2005 Aug 18 [cited 2012 Nov 13];103(2):168–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16080976>
18. Yoda S, Nakanishi K, Tano A, Kasamaki Y, Kunimoto S, Matsumoto N, et al. Risk stratification of cardiovascular events in patients at all stages of chronic kidney disease using myocardial perfusion CPM. *J Cardiol* [Internet]. Japanese College of Cardiology; 2012 Nov [cited 2012 Nov 13];60(5):377–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22890072>
19. Hatta T, Nishimura S, Nishimura T. Prognostic risk stratification of myocardial ischaemia evaluated by gated myocardial perfusion CPM in patients with chronic kidney disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2009 Nov [cited 2012 Nov 13];36(11):1835–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19471925>

20. Bart B a, Cen Y-Y, Hendel RC, Lee R, Marwick TH, Missov ED, et al. Comparison of dobutamine *stress* echocardiography, dobutamine CPM, and adenosine CPM myocardial perfusion imaging in patients with end-stage renal disease. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2009 [cited 2012 Nov 13];16(4):507–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19308650>
21. Galvão De Lima JJ, Wolff Gowdak LH, De Paula FJ, Franchini Ramires JA, Bortolotto L a. The role of myocardial scintigraphy in the assessment of cardiovascular risk in patients with end-stage chronic kidney disease on the waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 Jul [cited 2012 Nov 13];27(7):2979–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22302207>
22. Furuhashi T, Moroi M, Joki N, Hase H, Masai H, Kunimasa T, et al. Impact of chronic kidney disease and *stress* myocardial perfusion imaging as a predictor of cardiovascular events. *Ann Nucl Med* [Internet]. 2011 Nov [cited 2012 Nov 13];25(9):616–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720779>
23. Dobutamine *stress* echocardiography and cardiac troponin T for the detection of significant coronary artery disease and predicting outcome in renal transplant candidates. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6(5):327–35.
24. Mao J, Karthikeyan V, Poopat C, Song T, Pantelic M, Chattahi J, et al. Coronary computed tomography angiography in dialysis patients undergoing pre-renal transplantation cardiac risk stratification. *Cardiol J* [Internet]. 2010 Jan;17(4):349–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20690090>
25. Baig SZ, Coats WC, Aggarwal KB, Alpert M a. Assessing cardiovascular disease in the dialysis patient. *Adv Perit Dial* [Internet]. 2009 Jan;25(6):147–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19886337>
26. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ (Clinical research ed.)* [Internet]. 2006 Nov 18 [cited 2012 Nov 14];333(7577):1047. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1647344&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* [Internet]. 2007 Jul 3 [cited 2012 Jul 25];116(1):85–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606856>
28. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* [Internet]. 1995 Jan;47(1):186–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7731145>
29. AL K, YT A. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney int* [Internet]. 2005 [cited 2012 Dec 6];67:2089–100. Available from: <http://www.nature.com/ki/journal/v67/n6/abs/4495286a.html>

30. Castro FDDC, Paulo Castro, Leite-Moreira AF. Síndrome cardiorenal e suas implicações fisiopatológicas. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(10):1535–54.
31. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2012 Nov 15];1(1):8–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699186>
32. Wang AY-M, Chan DT-M, Lai K-N. Cardiovascular Disease in End-stage Renal Disease. *Hong Kong J Nephrol* [Internet]. The Hong Kong Society of Nephrology; 2006 Apr [cited 2012 Nov 11];8(1):10–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1561541309602246>
33. Ketteler M, Gross M-L, Ritz E. Calcification and cardiovascular problems in renal failure. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2005 Apr;67(94):S120–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752228>
34. Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *J Nephrol* [Internet]. 2011 Dec 21 [cited 2012 Nov 22];24(1):1–10. Available from: <http://www.jnephrol.com/Navigator.action?cmd=navigate&urlkey=Abstract&t=JN&UIdArticle=989CA00C-2F12-46BF-9EA7-43A40EC55A4B>
35. Fort J. Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor. *Kidney Int* [Internet]. 2005 [cited 2012 Dec 6];68:25–9. Available from: <http://www.nature.com/ki/journal/v68/n99s/full/4495664a.html>
36. Wolfgang CW, MD, SCD, MPH, FASN. Cardiovascular Risk In Adult Kidney Transplant Patients. 2007;5(3).
37. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* [Internet]. 2006 Feb [cited 2012 Nov 26];69(3):588–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16395250>
38. Madore F. Uremia-related metabolic cardiac risk factors in chronic kidney disease. *Semin Dial* [Internet]. 2003;16(2):148–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12641880>
39. Booth JC, Joseph JT, Jindal RM. Influence of hypercholesterolemia on patient and graft survival in recipients of kidney transplants. *Clin Transplant* [Internet]. 2003 Apr;17(2):101–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709074>
40. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* [Internet]. 2001 Feb;59(2):407–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11168922>
41. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26.
42. Stam F, Van Guldener C, Becker A, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol* [Internet].

- 2006 Feb [cited 2012 Nov 26];17(2):537–45. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382015>
43. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* [Internet]. 2001;358(9299):2113–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784625>
 44. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 Aug [cited 2012 Nov 26];16(8):2449–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15944335>
 45. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* [Internet]. 2003 [cited 2012 Dec 6];63:105–10. Available from: <http://www.nature.com/ki/journal/v63/n85s/full/4493831a.html>
 46. Stenvinkel P, Alvestrand A. Review Articles: Inflammation in End Stage Renal Disease: Sources, Consequences, and Therapy. *Semin Dial* [Internet]. 2002 [cited 2012 Dec 6]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1525-139X.2002.00083.x/full>
 47. Meier-Kriesche HU KB. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation*. 2002;74(10):1377–88.
 48. Stenvinkel P, Heimbürger O. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2000 [cited 2012 Dec 6];953–60. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/15/7/953.short>
 49. Daugherty A, Dunn J. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* [Internet]. 1994 [cited 2012 Dec 6];94(November 1993):437–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC296328/>
 50. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM AV. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:1024–30.
 51. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O’neill K, Duan D, Koczman J, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney international* [Internet]. 2005 Jun;67(6):2295–304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882271>
 52. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* [Internet]. 2005 Apr [cited 2012 Nov 27];45(4):592–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753232>

53. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* [Internet]. 2005 Oct 25 [cited 2012 Oct 26];112(17):2627–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246962>
54. Karwowski W, Naumnik B. The mechanism of vascular calcification—a systematic review. *Med Sci Monit* [Internet]. 2012 [cited 2012 Dec 6];18(1):1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22207127>
55. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney international* [Internet]. 2005 Jun;67(6):2383–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882283>
56. Morena M, Terrier N, Jausse I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory J-P, et al. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2012 Nov 27];17(1):262–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280472>
57. Lomashvili K a, Khawandi W, O'Neill WC. Reduced plasma pyrophosphate levels in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 Aug [cited 2012 Nov 27];16(8):2495–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958726>
58. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* [Internet]. 2002 [cited 2012 Dec 6];111:305–17. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867402010498>
59. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation*. 1998;97:138–41.
60. Heinz J, Kropf S, Luley C DJ. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease in patients treated by dialysis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:478–89.
61. Shishehbor MH, Oliveira LPJ, Lauer MS, Sprecher DL, Wolski K, Cho L, et al. Emerging cardiovascular risk factors that account for a significant portion of attributable mortality risk in chronic kidney disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2008 Jun 15 [cited 2012 Nov 27];101(12):1741–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3354958&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
62. Santoro A. Anemia in renal insufficiency. *Rev Clin Exp Hematol*. 2002;1:12–20.
63. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2012 Nov 27];4(4):755–62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2666431&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
64. Fleisher L a, Beckman J a, Brown K a, Calkins H, Chaikof EL, Chaikof E, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac

surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guideline. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2007 Oct 23 [cited 2012 Nov 5];50(17):e159–241. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950140>

65. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberú J, Cardella C, Chapman J, Cochat P, Cosio F, Danovitch G, Davis C, Gaston RS, Humar A, Hunsicker LG, Josephson MA, Kasiske B, Kirste G, Leichtman A, Munn S, Obrador GT, Tibell A, Wadström J, Zeier M DF. A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation*. 2007;83(8).
66. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2005 Apr;45(4 Suppl 3):S1–153. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15806502>
67. Bertram LK, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The Evaluation of the Renal Transplant Candidates: Clinical Practice Guidelines. *Am J Transplant* [Internet]. 2001 Feb;1(s2):1–95. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/rd.asp?code=AJT&vol=1&page=1&goto=abstract>
68. Friedman SE, Palac RT, Zlotnick DM, Chobanian MC, Costa SP. A call to action: variability in guidelines for cardiac evaluation before renal transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* [Internet]. 2011 May [cited 2012 Jul 30];6(5):1185–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3087787&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
69. 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* [Internet]. 2005 Apr [cited 2012 Nov 27];16(4):1141–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15743997>
70. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Gregson H, Streater CP, Collinson PO, et al. Dobutamine *stress* echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2005 Oct [cited 2012 Nov 27];20(10):2207–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030034>
71. Hickson LJ, Cosio FG, El-Zoghby ZM, Gloor JM, Kremers WK, Stegall MD, et al. Survival of patients on the kidney transplant wait list: relationship to cardiac troponin T. *Am J Transplant* [Internet]. 2008 Nov [cited 2012 Nov 27];8(11):2352–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18785956>
72. Aalten J, Hoogeveen EK, Roodnat JJ, Weimar W, Borm GF, De Fijter JW, et al. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int* [Internet]. 2008 Oct [cited 2012 Nov 13];21(10):985–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564985>

73. Ducloux D, Kazory A, Chalopin J-M. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney international* [Internet]. 2004 Jul;66(1):441–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15200454>
74. Arjona Barrionuevo JD, Gonzáles Vargas-Machuca MF, Gómez Pulido F, Gil Sacaluga L, Gentil Govantes M a, Martínez-Martínez A. Transthoracic echocardiographic findings in patients with chronic kidney disease awaiting kidney transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Oct [cited 2012 Nov 13];42(8):3123–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20970624>
75. Yamada S, Ishii H, Takahashi H, Aoyama T, Morita Y, Kasuga H, et al. Prognostic value of reduced left ventricular ejection fraction at start of hemodialysis therapy on cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2012 Nov 29];5(10):1793–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2974379&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
76. Zoccali C, Benedetto F a, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, et al. Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2004 Apr;15(4):1029–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034106>
77. Bergeron S, Hillis GS, Haugen EN, Oh JK, Bailey KR, Pellikka P a. Prognostic value of dobutamine *stress* echocardiography in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* [Internet]. 2007 Mar [cited 2012 Nov 29];153(3):385–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307417>
78. Mark PB, Patel RK, Jardine AG. Are we overestimating left ventricular abnormalities in end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2007 Jul [cited 2012 Dec 2];22(7):1815–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17438003>
79. Issa N, Krowka MJ, Griffin MD, Hickson LJ, Stegall MD CF. Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation. *Transplantation*. 2008;86:1384–8.
80. Karthikeyan V, Ananthasubramaniam K. Coronary risk assessment and management options in chronic kidney disease patients prior to kidney transplantation. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2009 Aug;5(3):177–86. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2822140&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
81. Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM, White CW, Rao VK DC. Dobutamine *stress* echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:1080–90.
82. Tita C, Karthikeyan V, Stroe A. *Stress* echocardiography for risk stratification in patients with end-stage renal disease undergoing renal transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2008 [cited 2012 Dec 6]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0894731707004786>

83. Cai Q, Serrano R, Kalyanasundaram A, Shirani J. A preoperative echocardiographic predictive model for assessment of cardiovascular outcome after renal transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Elsevier Inc; 2010 May [cited 2012 Nov 13];23(5):560–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381999>
84. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. *Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD.* *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2012 Nov 29];43(2):200–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109703014268>
85. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E MG. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1):56–63.
86. Sharma R. Screening for cardiovascular disease in patients with advanced chronic kidney disease. *J Ren Care* [Internet]. 2010 [cited 2012 Dec 6];68–76. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-6686.2010.00167.x/full>
87. Patel AD, Abo-Auda WS, Davis JM, Zoghbi GJ, Deierhoi MH, Heo J, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging in predicting outcome after renal transplantation. *Am J Cardiol* [Internet]. 2003 Jul [cited 2012 Nov 13];92(2):146–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914903005290>
88. Rabbat CG. Prognostic Value of Myocardial Perfusion Studies in Patients with End-Stage Renal Disease Assessed for Kidney or Kidney-Pancreas Transplantation: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2012 Nov 13];14(2):431–9. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1097/01.ASN.0000047560.51444.3A>
89. Wong CF, Little M a, Vinjamuri S, Hammad A, Harper JM. Technetium myocardial perfusion scanning in prerenal transplant evaluation in the United kingdom. *Transplant Proc* [Internet]. 2008 Jun [cited 2012 Nov 28];40(5):1324–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18589097>
90. Venkataraman R, Hage FG, Dorfman T, Heo J, Aqel R a, De Mattos AM, et al. Role of myocardial perfusion imaging in patients with end-stage renal disease undergoing coronary angiography. *The American journal of cardiology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2008 Dec 1 [cited 2012 Nov 13];102(11):1451–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19026294>
91. Abe S. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J* [Internet]. 1998 Aug;136(2):364. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704704>
92. Tavares M. Assessment and management of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2011 [cited 2012 Dec 6];(41):120–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002011000100015&script=sci_arttext

93. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 May 8 [cited 2012 Nov 10];49(18):1860–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17481445>
94. Apple FS. Predictive Value of Cardiac Troponin I and T for Subsequent Death in End-Stage Renal Disease. *Circulation* [Internet]. 2002 Nov 11 [cited 2012 Nov 9];106(23):2941–5. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000041254.30637.34>
95. Apple FS, Murakami MM, Pearce L a, Herzog C a. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* [Internet]. 2004 Dec [cited 2012 Dec 2];50(12):2279–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364888>
96. Khan N a, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation* [Internet]. 2005 Nov 15 [cited 2012 Nov 29];112(20):3088–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286604>
97. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, Collinson PO BS. Ischemia-modified albumin predicts mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(3):493–502.
98. Wang AY-M, Lai K-N. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2012 Nov 19];19(9):1643–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322158>
99. Satyan S, Light R, Agarwal R. Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2007 [cited 2012 Dec 6];50(6):1009–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2408379/>