

Protocolo de Avaliação Cardiovascular pré-operatória em candidatos a Transplante Renal

Hospital Israelita Albert Einstein

Autores:

Fernando Bacal, Sandrigo Mangini, Fernando Reiche, Milena Curiati, Lucas Tachotti, Odilson Silvestre

1-Introdução:

O transplante renal é o tratamento de escolha para a doença renal terminal. Entretanto, para que seja bem sucedido, é necessário que o potencial receptor seja cuidadosamente avaliado, com o objetivo de diagnosticar e tratar condições clínicas que possam comprometer a sobrevida durante o procedimento e no pós-transplante.

A prevalência de doença cardiovascular e seus fatores de risco em pacientes candidatos ao transplante renal é significativa. Alguma forma de doença cardiovascular é encontrada em 40-80% dos pacientes conforme estudos de prevalência. Dentre as formas de apresentação da doença, podemos citar doença arterial periférica, acidente vascular encefálico ou histórico de doença arterial coronariana (infarto do miocárdio ou revascularização prévia), quadro atual de angina, insuficiência cardíaca de origem isquêmica. Na população diabética, a prevalência de doença arterial coronariana (DAC) é ainda mais importante. Até 80% dos diabéticos apresentam doença coronariana, considerando obstrução luminal maior que 50%¹.

Além disso, sabe-se que a insuficiência renal crônica pode ser considerada fator de risco independente para o desenvolvimento de DAC. Nefropatas têm maior prevalência da doença e evolução habitualmente mais acelerada^{2,3}.

O transplante renal reduz a mortalidade global e cardiovascular de pacientes com doença renal crônica em comparação àqueles que permanecem em regime de diálise. Apesar disso, a mortalidade cardiovascular nos transplantados renais ainda se mostra 2-5 vezes mais elevada quando comparada à população geral⁴.

Atualmente, perdem-se mais pacientes transplantados renais devido à doença cardiovascular, especialmente doença arterial coronariana, e com enxerto renal funcionando adequadamente, do que em decorrência de outras complicações, como por exemplo, rejeição do transplante. Aproximadamente metade dos óbitos que ocorrem nos primeiros 30 dias após o transplante é decorrente de infarto agudo do miocárdio⁵.

Portanto, a investigação de doença cardiovascular, especialmente DAC, é fundamental e uma das principais etapas da avaliação pré-operatória. Reduzir fatores de risco possíveis, identificar doença cardiovascular, determinar sua gravidade e tratar de maneira adequada, seja clinicamente ou através de outros procedimentos, é de fundamental importância para o sucesso do transplante e tem impacto inquestionável na sobrevida destes pacientes.

2-Avaliação cardiovascular

Consideramos que todos os pacientes candidatos ao transplante renal devem ser investigados para cardiopatia. A investigação mínima necessária inclui anamnese, exame físico, eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma transtorácico e exames laboratoriais básicos. Testes adicionais são solicitados de acordo com achados clínicos e probabilidade pré-teste de doença arterial coronariana (algoritmo 1).

Quando definimos por testes adicionais, ainda há controvérsias na literatura sobre qual a melhor estratégia de estratificação cardiovascular nestes pacientes. O problema decorre de dois fatores principais: alta probabilidade pré-teste de DAC desta população e menor sensibilidade e especificidade de testes não invasivos para detecção de doença arterial coronariana em pacientes com doença renal crônica. Além disso, os estudos que validam estes métodos para investigação de DAC na população geralmente excluem pacientes nefropatas, especialmente os terminais.

Infelizmente, cerca de 50% dos eventos cardiovasculares observados em pacientes submetidos a transplante renal ocorrem nos primeiros 90 dias após a cirurgia, o que demonstra fragilidade dos métodos atuais de detecção de pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares no período peri-operatório^{6,7}.

2.1-Investigação de isquemia por método não-invasivo

O teste ergométrico é um método de screening amplamente utilizado na população em geral. Porém, não é utilizado no contexto da avaliação de pacientes nefropatas terminais em fila de transplante. Um eletrocardiograma alterado é encontrado em cerca de 50% destes pacientes, comparado a menos de 10% na população geral^{8,9}. Dentre as alterações mais frequentes, encontramos critérios de sobrecarga de ventrículo esquerdo, alterações da onda T e bloqueios de ramo. Portanto, alterações encontradas em teste provocativo podem ser apenas exacerbações de alterações prévias ou de difícil diagnóstico devido às alterações basais.

Idealmente, neste grupo de pacientes, a avaliação cardiovascular não invasiva deve incluir um método de imagem. Dentre os métodos amplamente utilizados atualmente e disponível na maioria dos serviços, encontra-se a cintilografia de perfusão miocárdica. Porém, diversos estudos mostram que a sensibilidade e especificidade deste método na população em questão é bastante variável. Marwick et al mostraram que a cintilografia miocárdica com dipiridamol tem sensibilidade de 95% para detecção de DAC na população geral, porém apenas 37% no grupo de dialíticos¹⁰. Em outro estudo, Bourdreau et al encontraram sensibilidade de 86% e especificidade de 72% da cintilografia miocárdica com tálio para detecção de obstruções coronarianas maiores de 70% ao estudo angiográfico¹¹. Vandenberg et al mostraram sensibilidade de 62% e especificidade de 76% para o mesmo exame detectar obstruções angiograficamente superiores a 75%¹². Gowdak et al mostrou sensibilidade de 63% da cintilografia para detecção de DAC. Além disso, indicou que 32% dos pacientes com exame normal, sem evidência de isquemia, apresentavam lesão hemodinamicamente significativa à cineangiocoronariografia (estenose luminal maior que 70%)¹³.

O ecocardiograma sob estresse com dobutamina também possui acurácia diminuída nesta população. Herzog et al mostrou que em pacientes com doença renal crônica em fila de transplante

(destes, 80% eram diabéticos), o ecocardiograma sob estresse teve sensibilidade de 75% e especificidade de 71% para detecção de lesões com obstrução luminal maiores de 70%¹⁴. Quando avaliamos lesões com obstrução maior que 50%, que sabidamente tem potencial de provocar isquemia, os números são ainda mais baixos. Este estudo também mostrou que 20% dos pacientes com exame negativo para pesquisa de isquemia tiveram eventos cardiovasculares em seguimento de 2 anos. Gowdak et al mostrou que até 30% dos pacientes com ecocardiograma sob estresse negativo apresentam obstrução luminal crítica à cineangiocoronariografia¹³. Conclui-se então, que este método tem eficácia reduzida nesta população de alto risco. Porém, testes positivos na avaliação pré-operatória significam maior risco de eventos adversos (fator prognóstico). Outros estudos também revelam sensibilidade e especificidade intermediárias, sempre abaixo dos 80%.

A angiotomografia das artérias coronárias ainda não é bem estudada nesta população. Extrapolando dados de outro perfil de pacientes, sabemos que ela é útil para avaliação em pacientes com baixa probabilidade pré-teste. Desta forma, talvez tenha utilidade apenas em uma pequena parcela dos candidatos a transplante renal. A grande maioria dos pacientes apresenta alta taxa de calcificação coronária que dificulta em muito a análise através deste método.

2.2- Cineangiocoronariografia

Frente às limitações de estudos não invasivos na população de nefropatas, ganha destaque a cineangiocoronariografia. Sharma et al mostraram que 44% dos diabéticos em fila de transplante renal apresentavam doença coronariana severa, definida como estenose luminal maior que 70% em pelo menos uma das artérias epicárdicas principais⁸. Porém, dentre os não-diabéticos, apenas 20% tinham lesão severa. A cineangiocoronariografia mostra-se o principal preditor de mortalidade na população de nefropatas terminais. Considerando obstrução luminal maior ou menor que 70%, podemos prever com relativa segurança, qual o grupo que apresenta maior mortalidade geral peri-operatória¹³.

2.3- Conduta frente ao diagnóstico de DAC

Mediante o achado de uma obstrução luminal severa, algum tipo de conduta deve ser tomada. A revascularização coronária percutânea através de colocação de stents pode ser benéfica. Pacientes nefropatas tem alto risco de re-estenose, justificando assim o emprego de stents eluídos com drogas. Porém, nestes casos a antiagregação plaquetária dupla se faz necessária por, pelo menos, 12 meses, atrasando em muito o transplante. A interrupção precoce promove alto risco de trombose aguda ou subaguda de stent, com consequências possivelmente desastrosas. Assim, opções a serem consideradas neste contexto de perspectiva de transplante são os stents convencionais, que implicam em uso combinado de aspirina e clopidogrel por, no mínimo, 30 dias ou a angioplastia apenas com balão (com grande chance de re-estenose em curto período de tempo devido ao recuo elástico e remodelamento luminal negativo). A revascularização cirúrgica, quando possível, mostra-se melhor que o tratamento clínico (estudos mostram menos eventos ao longo de seguimento). Porém, estes dados proveem de estudos antigos que não utilizaram tratamento clínico otimizado com beta-bloqueadores, aspirina e estatinas. Grandes trials recentes (COURAGE,

DECREASE V, CARP), que não utilizaram pacientes com doença renal crônica terminal na randomização, não mostraram benefício da revascularização em pacientes com DAC estável.

A terapia medicamentosa protetora isoladamente é empregada na população de nefropatas terminais em avaliação para transplante renal e com DAC diagnosticada ou presumível, porém sem indicação de terapia intervencionista ou cirúrgica. Consiste em beta-bloqueadores, ácido acetil salicílico (AAS) e estatinas, baseada em evidências adquiridas de estudos que avaliaram a população em geral. Visto que a doença renal crônica é considerada um equivalente de doença coronariana e associada a diversos outros fatores de risco clássicos, recomendamos o uso destas medicações como proteção, o que parece ser racional e bastante razoável, porém ainda sem evidência científica contundente. (Tabela 1)

O papel da aspirina na prevenção de eventos aterotrombóticos é bastante conhecido. Estudo que considerou apenas indivíduos em regime de hemodiálise mostrou que a antiagregação provocada pela aspirina diminuiu em 41% o número de infartos, acidentes vasculares encefálicos e mortes de origem vascular¹⁵. Porém, conforme há declínio da função renal, aumentam os níveis de uréia e a disfunção plaquetária por ela induzida. Portanto, esta população específica apresenta maior risco de sangramento. Estudo inglês mostrou risco três vezes maior de sangramento menor, sem aumento de risco de sangramento maior¹⁶. Com isso, as evidências suportam a indicação de AAS como prevenção primária na dose de 81-100mg/d.

A ideia de prescrever beta-bloqueadores também parte do princípio que estas são medicações comprovadamente efetivas para prevenção de eventos no peri-operatório de cirurgia não cardíaca em pacientes de risco. As indicações são semelhantes às feitas para população geral. Devem ser iniciados em pacientes com alto risco de doença cardiovascular, pacientes com isquemia comprovada e opção de manutenção em tratamento clínico, pacientes já em uso da medicação ou prevenção secundária. Devem ser iniciados ao menos 1 semana antes da cirurgia, titulados para manter frequência cardíaca entre 60 e 65 batimentos por minuto e mantidos por pelo menos 30 dias. Nos casos de suspensão posterior da medicação, esta não deve ser realizada de forma abrupta.

Atualmente recomenda-se estatinas para pacientes com DAC documentada, com objetivo de LDL-c menor que 70mg/dl. Pacientes nefropatas sem evidência de DAC devem manter níveis de LDL-c abaixo de 100mg/dl. Além disso, mesmo em pacientes com LDL-c baixo, as estatinas podem ser introduzidas com base em seus efeitos pleotrópicos e de estabilização de placa. As melhores opções atualmente são atorvastatina e fluvastatina por ter excreção renal limitada.

Recomendações terapêuticas para prevenção primária de DAC nos pacientes em fila do Transplante renal:
<ul style="list-style-type: none">▪ AAS 100mg/dia▪ Beta-bloqueador (manter frequência entre 60-65 bpm)▪ Atorvastatina 20mg/dia ou Fluvastatina 20mg/dia (objetivo de LDL <100mg/dl)

Tabela 1- prevenção primária

2.4-Doença arterial coronariana e elegibilidade ao transplante renal

Angina nesta população não necessariamente significa lesão coronariana grave. Rostand et al mostrou que 27% dos pacientes em regime de hemodiálise que apresentavam angina, não tinham lesão grave à cineangiocoronariografia. A sensibilidade e especificidade da presença de angina em predizer lesão angiograficamente significativa foi, respectivamente, de 65% e 66%. Dentre os pacientes com angina e sem lesão em artéria epicárdica principal, todos apresentavam hipertrofia do ventrículo esquerdo (presente em cerca de 70% dos pacientes dialíticos). Outras situações relatadas que podem provocar angina nestes pacientes sem doença coronariana significativa são anemia, diminuição da reserva vasodilatadora e doença microvascular^{17,18,19}.

Atualmente, os principais preditores de DAC no portador de doença renal terminal são a presença de diabetes mellitus e a evidência clínica de doença cardiovascular atual ou progressa^{5,13}. Além disso, fatores de risco tradicionais para doença coronariana, com maior prevalência na população de nefropatas em programação de diálise, também são utilizados. Maior destaque para idade acima de 50 anos, que mostrou tratar-se de um dos principais preditores individuais de DAC significativa e eventos no pós-operatório¹³.

Estudos mostram que pacientes com doença renal crônica sem evidência de doença cardiovascular, diabetes mellitus (especialmente de longa data) ou idade acima de 50 anos representam menos de 20% do contexto geral. Porém, nesta população, a incidência de eventos é menor que 20% em 8 anos¹³. Desta forma, estes pacientes são considerados um subgrupo de baixo risco dentro da população referida, porém ainda assim, de alto risco de eventos com relação à população geral.

Portanto, conclui-se que pacientes portadores de DAC são elegíveis para o transplante renal quando: pacientes de risco intermediário assintomáticos e com teste não invasivo negativo, pacientes submetidos à intervenção, cirúrgica ou percutânea, com sucesso, ou pacientes com lesão angiográfica não-crítica e em tratamento clínico apropriado.

2.5- Seguimento e reavaliações do candidato ao transplante renal em fila

Os pacientes com cardiopatia isquêmica devem ser reavaliados com intervalos regulares. Orienta-se reavaliação a qualquer momento caso torne-se sintomático (e neste momento, fica temporariamente fora da lista de transplante), anualmente em pacientes diabéticos, a cada dois anos em pacientes de alto risco e a cada três anos em pacientes de baixo risco. A reavaliação inclui aplicação novamente do algoritmo 1. A indicação de realizar cineangiocoronariografia no seguimento deve ser considerada em pacientes com DAC já diagnosticada e piora dos sintomas enquanto aguardam em fila ou pacientes que apresentem no seguimento, teste não invasivo positivo para pesquisa de isquemia.

2.6- Avaliação de Insuficiência Cardíaca, Valvopatias e cardiopatia congênita

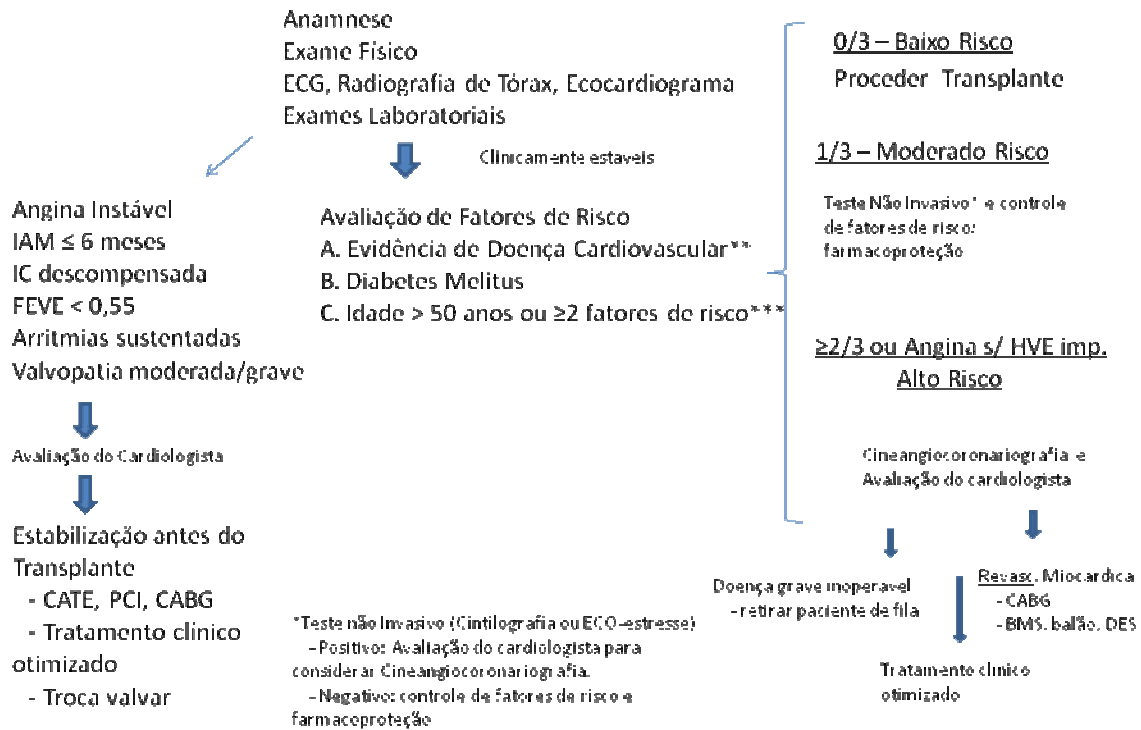
Além da coronariopatia, outras condições que devem ser avaliadas são disfunção ventricular esquerda e presença de valvopatias. A disfunção sistólica de ventrículo esquerdo (VE), presente em cerca de 20% dos nefropatas terminais em regime de hemodiálise, deve ser determinada e corrigida se possível. A insuficiência cardíaca (IC) não é necessariamente uma contra-indicação ao transplante renal. Inclusive a disfunção de VE secundária à insuficiência renal pode ser revertida após o transplante. Porém, IC avançada (Fração de Ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35%) e de etiologia irreversível consiste em contra-indicação ao transplante renal isolado. Neste caso, o paciente pode ser avaliado para transplante combinado coração-rim²⁰.

Crianças com evidência de cardiopatia congênita ou miocardiopatia ao ecocardiograma transtorácico devem ser avaliadas por cardiopediatra.

Estenose aórtica por calcificação é a anormalidade valvar mais encontrada em pacientes com doença renal. Calcificação da valva aórtica ocorre com maior frequência e com progressão mais rápida nesta população. Em pacientes dialíticos, a incidência de estenose aórtica importante é de 3,3%²¹. O prognóstico peri-operatório é bastante desfavorável para qualquer tipo de cirurgia de médio a grande porte quando realizada em paciente com valvopatia aórtica grave. Recomenda-se que todos os pacientes com estenose aórtica moderada a importante sejam avaliados por cardiologista e considerada a possibilidade de troca valvar aórtica pré-transplante.

Algoritmo 1:

Candidatos à Transplante Renal



Evidência de Doença Cardiovascular
<ul style="list-style-type: none"> ▪ História de DAC ▪ Alterações de ECG compatíveis com DAC ▪ Sinais ou Sintomas de Insuficiência Cardíaca ▪ Evidência de Doença Aterosclerótica Periférica

** Tabela 2

Fatores de risco
<ul style="list-style-type: none">▪ Hipertensão Arterial Sistêmica▪ Dislipidemia▪ Tabagismo ativo ou abstinência < 10 anos▪ História familiar positiva para DAC precoce▪ Obesidade▪ Tempo de diálise > 5 anos

***** Tabela 3**

3- Referências Bibliográficas

1. Karthikeyan V, Ananthasubramaniam K. Coronary Risk Assessment na Management Options in Chronic Kidney Disease Patients Prior to Kidney Transplantation. *Current Cardiol Reviews*, 2009, 5, 177-186.
2. Sernak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J. 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, Epidemiology and Prevention. Circulation* 2003; 108: 2154.
3. Ix JH, Shipack MG, Liu HH, Schiller NB. Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3233.
4. US Renal Data System. 2010 Annual Report Data. Disponível em www.usrds.org
5. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, Rush D, Cole E for The Kidney Transplant Working Group of the Canadian Society of Transplantation. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* 2005, 173: S1-25.
6. Stewart G, Jardine AG, Brigs JS. Ischemic heart disease following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 269-77.
7. Ghods AJ, Ossareh S. Detection and treatment of coronary artery disease in renal transplant candidates. *Transplant Proc* 2002; 34: 2415-7.
8. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC. Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary disease in renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2207-14.
9. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 1 (Suppl 2): 3-95.
10. Marwick TH, Steinmuller DR, Underwood DA. Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation* 1990; 49: 100-3.
11. Bourdreau RJ, Strony JT, duCret RP. Perfusion thallium imaging of type I diabetes patients with end-stage renal disease: comparison of oral and intravenous dipyridamole administration. *Radiology* 1990; 175: 103-5.
12. Vandenberg BF, Rossen JD, Grover-McKay M. Evaluation of diabetic patients for renal and pancreas transplantation: noninvasive for coronary artery disease using radionuclide methods. *Transplantation* 1996; 62: 1230-5.
13. Gowdak LHW, Lima JG. Avaliação da doença arterial coronária no nefropata. *Rev Bras Hipertens* 2008; 15(3): 144-146.

14. Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM. Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(6): 1080-90.
15. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
16. Baigent C, Landray M, Leaper C. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 473-84.
17. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int*, 1984, 25: 653-9.
18. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. The epidemiology of coronary artery disease in patients on maintenance hemodialysis: implications for management. *Contrib Nephrol* 1986; 52: 34-41.
19. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients with chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 56-63.
20. Burk RK, Gupta-Burt S, Suki WN. Reversal of left ventricular dysfunction after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1989; 111(8): 635-40.
21. Umana E, Ahmed W, Alpert MA. Valvular and peri-valvular abnormalities in endstage renal disease. *Am J Med Sci* 2003; 325(4): 237-42.