

*Emerson de Albuquerque Seixas*

**FREQUÊNCIA, PREDITORES CLÍNICOS E  
SIGNIFICADO PROGNÓSTICO DA DOENÇA  
ARTERIAL CORONARIANA ANGIOGRÁFICA EM  
CANDIDATOS AO TRANSPLANTE RENAL**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Adjunto *Luis Cuadrado Martin*

Co-orientador: Prof. Titular *Fernando Antonio de Almeida*

Botucatu  
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Seixas, Emerson de Albuquerque.

Frequência, preditores clínicos e significado prognóstico da doença arterial coronariana angiográfica em candidatos ao transplante renal / Emerson de Albuquerque Seixas. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luis Cuadrado Martin

Coorientador: Fernando Antonio de Almeida

Capes: 40101002

1. Coronariopatias. 2. Transplante de rins. 3. Rins - Doenças. 4. Insuficiência renal crônica.

Palavras-chave: Cinecoronariografia; Doença coronariana; Insuficiência renal crônica; Transplante renal.

**DEDICATÓRIA**

A DEUS por todas as coisas.  
Ao meu querido pai ALMIR.  
À minha querida mãe MARTA.  
À minha esposa IONÁ.  
À minha filha MARIANA.  
Ao meu filho LUCAS.  
À minha filha BRUNA.

# **AGRADECIMENTOS**

A todos os FUNCIONÁRIOS DO SETOR DE NEFROLOGIA E TRANSPLANTE DO HOSPITAL SANTA LUCINDA - PUCSP e do HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU - UNESP.

Ao Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN, orientador científico desse trabalho, exemplo de simplicidade, humildade, conhecimento e profissionalismo.

Ao Prof. Dr. FERNANDO ANTÔNIO DE ALMEIDA, co-orientador científico desse trabalho, pelo incentivo.

Ao Prof. Dr. JOSÉ ROBERTO MAIELLO, pela ajuda inicial deste trabalho.

Ao Dr. VINÍCIUS PAULON DA COSTA.

Ao Prof. Dr. EDSON ANTONIO BREGAGNOLLO.

À Profa. Dra. MARIA FERNANDA CORDEIRO CARVALHO.

Ao Prof. Dr. FÁBIO CARDOSO DE CARVALHO.

Ao Prof. Dr. LUIZ GUSTAVO MODELLI DE ANDRADE.

À Dra. Beatriz LEONE CARMELLO.

À Dra. CHRISTIANE AKEMI KOJIMA.

À Dra. MARIANA MORAES CONTTI.

Ao Dr. FRANCISCO ANTÔNIO FERNANDES.

# SUMÁRIO

Lista de figuras.....	iii
Lista de tabelas e quadros .....	v
Lista de abreviaturas .....	viii
Resumo .....	1
Abstract .....	4
Introdução.....	7
Hipótese do estudo.....	19
Objetivos do Estudo .....	21
Material e Métodos .....	23
Análise Estatística.....	28
Resultados.....	31
Discussão .....	74
Limitações .....	82
Conclusão .....	84
Referências Bibliográficas.....	86

# **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b>	Mortalidade cardiovascular na população geral e em renais crônicos em diálise de acordo com idade, sexo e raça .....	10
<b>Figura 2.</b>	Distribuição das causas de mortalidade nos pacientes com doença renal terminal nos Estados Unidos entre 2003 e 2005 .....	11
<b>Figura 3.</b>	Associação entre a doença renal crônica e eventos cardiovasculares .....	12
<b>Figura 4.</b>	Sobrevida dos pacientes com doença renal em fase terminal avaliados para transplante renal de acordo com categorias de fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) .....	18
<b>Figura 5.</b>	Fluxograma de inclusão de pacientes .....	33
<b>Figura 6.</b>	Frequência de doença coronariana de acordo com a presença de diabetes e angina ou IAM prévio .....	38
<b>Figura 7.</b>	Frequência de doença coronariana obtida na presente casuística de acordo com o predito pela fórmula proposta previamente por Gowdak & cols., 2013 ..	39
<b>Figura 8.</b>	Curva ROC referente ao poder discriminatório de uma fórmula previamente desenvolvida (Gowdak & cols., 2013) aplicada à presente casuística .....	40
<b>Figura 9.</b>	Curvas de Cox com estimativas de sobrevida livre de evento cardiovascular em diálise de acordo com a presença de lesão coronariana significativa .....	64
<b>Figura 10.</b>	Curvas de Cox com estimativas de sobrevida livre de óbito de causa cardiovascular em diálise de acordo com o uso de estatinas .....	66
<b>Figura 11.</b>	Curvas de Cox para óbito por qualquer causa de pacientes que se mantiveram em diálise de acordo com a presença ou ausência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) .....	67
<b>Figura 12.</b>	Sobrevida livre de evento cardiovascular para pacientes em tratamento substitutivo da função renal .....	69
<b>Figura 13.</b>	Mortalidade de causa cardiovascular para pacientes em tratamento substitutivo da função renal .....	71
<b>Figura 14.</b>	Óbito por todas as causas em pacientes em tratamento substitutivo da função renal de acordo com a presença de insuficiência cardíaca (ICC) .....	72
<b>Figura 15.</b>	Curva de sobrevida cumulativa dos pacientes da casuística deste trabalho comparada a um grupo independente de 106 renais crônicos em diálise da cidade de Botucatu (comunicação pessoal) .....	73

# **LISTA DE TABELAS E QUADROS**

<b>Tabela 1.</b>	Dados clínicos comparando portadores de DRC em diálise com e sem lesões ateroscleróticas significativas em coronárias .....	34
<b>Tabela 2.</b>	Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em diálise com e sem lesões ateroscleróticas significativas em coronárias .....	35
<b>Tabela 3.</b>	Uso de medicamentos de acordo com a presença ou ausência de lesões ateroscleróticas significativas em coronárias de 87 pacientes da amostra, cujos dados estavam disponíveis .....	36
<b>Tabela 4.</b>	Análise de regressão logística múltipla .....	37
<b>Tabela 5.</b>	Anatomia das lesões coronarianas .....	40
<b>Tabela 6.</b>	Classificação para lesões coronárias moderadas a graves em relação ao número de artérias comprometidas e à função ventricular esquerda, e, para lesões discretas (<50%) ou ausência de lesão em relação à função ventricular .....	41
<b>Tabela 7.</b>	Dados clínicos dos portadores de DRC que participaram do estudo longitudinal .....	42
<b>Tabela 8.</b>	Dados clínicos comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram o desfecho evento cardiovascular.....	44
<b>Tabela 9.</b>	Dados da coronariografia comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram o desfecho evento cardiovascular .....	45
<b>Tabela 10.</b>	Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram o desfecho evento cardiovascular .....	45
<b>Tabela 11.</b>	Uso de medicamentos comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram o desfecho evento cardiovascular.....	46
<b>Tabela 12.</b>	Dados clínicos comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito de causa CV .....	47
<b>Tabela 13.</b>	Dados da coronariografia comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito de causa CV .....	48
<b>Tabela 14.</b>	Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito CV .....	48
<b>Tabela 15.</b>	Uso de medicamentos comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito CV .....	49
<b>Tabela 16.</b>	Dados clínicos comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito por todas as causas .....	50
<b>Tabela 17.</b>	Dados da coronariografia comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram o desfecho óbito por todas as causas .....	51
<b>Tabela 18.</b>	Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito por todas as causas .....	51
<b>Tabela 19.</b>	Uso de medicamentos comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito .....	52
<b>Tabela 20.</b>	Dados clínicos comparando pacientes com DRC em tratamento substitutivo que apresentaram evento CV .....	53
<b>Tabela 21.</b>	Dados da coronariografia comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram o desfecho evento cardiovascular .....	54
<b>Tabela 22.</b>	Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram evento CV .....	55
<b>Tabela 23.</b>	Uso de medicamentos comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram evento CV .....	56
<b>Tabela 24.</b>	Dados clínicos comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram óbito CV .....	57

<b>Tabela 25.</b>	Dados da coronariografia comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram o desfecho óbito cardiovascular .....	58
<b>Tabela 26.</b>	Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram óbito CV .....	58
<b>Tabela 27.</b>	Uso de medicamentos comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram óbito CV .....	59
<b>Tabela 28.</b>	Dados clínicos comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram óbito .....	60
<b>Tabela 29.</b>	Dados da coronariografia comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram o desfecho óbito .....	61
<b>Tabela 30.</b>	Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram óbito .....	61
<b>Tabela 31.</b>	Uso de medicamentos comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram óbito .....	62
<b>Tabela 32.</b>	Análise de Cox para avaliar a associação entre variáveis clínicas e ocorrência de eventos cardiovasculares em diálise, com seleção automática de variáveis (casos de transplante renal foram censurados no momento do transplante) .....	63
<b>Tabela 33.</b>	Análise de Cox para avaliar a associação entre variáveis clínicas e a ocorrência de óbito de causa cardiovascular em diálise, com seleção automática de variáveis (casos de transplante renal foram censurados no momento do transplante) .....	65
<b>Tabela 34.</b>	Análise de Cox para avaliar a associação entre variáveis clínicas e ocorrência de óbito por qualquer causa em diálise, com seleção automática de variáveis (casos de transplante renal foram censurados no momento do transplante) .....	67
<b>Tabela 35.</b>	Análise de Cox para avaliar a associação entre variáveis clínicas e ocorrência de evento cardiovascular para pacientes em tratamento substitutivo da função renal, com seleção automática de variáveis .....	68
<b>Tabela 36.</b>	Análise de Cox para avaliar a associação entre variáveis clínicas e ocorrência de óbito de causa cardiovascular para pacientes em tratamento substitutivo da função renal, com seleção automática de variáveis.....	70
<b>Tabela 37.</b>	Análise de Cox para avaliar a associação entre variáveis clínicas e ocorrência de óbito por todas as causas para pacientes em tratamento substitutivo da função renal, com seleção automática de variáveis .....	71
<b>Quadro 1.</b>	Prognóstico de DRC de acordo com a categoria do RFG e a albuminúria.....	8
<b>Quadro 2.</b>	Critérios de Framingham para diagnóstico de insuficiência cardíaca .....	26
<b>Quadro 3.</b>	Anatomia das lesões coronarianas .....	27
<b>Quadro 4.</b>	Classificação das lesões coronarianas para as estenoses iguais ou superiores a 50% (lesões moderadas e graves) de acordo com o número de artérias comprometidas e à função ventricular esquerda, e, para lesões discretas (<50%) ou ausência de lesão em relação à função ventricular .....	27

# **LISTA DE ABREVIATURA**

**RAC:** relação albumina-creatinina  
**AVE:** acidente vascular encefálico  
**BPM:** batimentos por minuto  
**CAD:** coronary artery disease  
**CKD:** chronic kidney disease  
**CKD-EPI:** chronic kidney disease Epidemiology Collaboration  
**CV:** cardiovascular  
**DAC:** doença arterial coronariana  
**DAP:** doença arterial periférica  
**DCV:** doença cardiovascular  
**DM:** diabetes melito  
**DRC:** doença renal crônica  
**GFR:** glomerular filtration rate  
**GN:** glomerulopatias  
**HAS:** hipertensão arterial sistêmica  
**HC UNESP:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista.  
**HDL:** lipoproteínas de alta densidade  
**HSL PUCSP:** Hospital Santa Lucinda de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo  
**HVE:** hipertrofia do ventrículo esquerdo;  
**IAM:** infarto agudo do miocárdio  
**IC:** insuficiência cardíaca  
**ICC:** insuficiência cardíaca congestiva  
**IMC:** índice de massa corpórea  
**IRC:** insuficiência renal crônica  
**Kt/V:** depuração fracional da ureia  
**LDL:** lipoproteínas de baixa densidade  
**LVEF:** left ventricular ejection fraction  
**NNT:** número necessário para tratar  
**PCR:** proteína c reativa  
**PTH:** paratormônio  
**ROC:** receiver operating characteristic  
**TCE:** tronco da coronária esquerda  
**TCLE:** termo de consentimento livre e esclarecido  
**TFG:** taxa de filtração glomerular  
**USA:** United States of America  
**VE:** Ventrículo esquerdo

**RESUMO**

**Introdução:** as doenças cardiovasculares representam a maior causa de mortalidade nos pacientes renais crônicos antes e após o transplante renal, dentre elas a doença coronariana apresenta destaque especial. Preditores de risco tem sido usados no seu diagnóstico que é desafiador. Poucos trabalhos validaram preditores clínicos de seleção para exames invasivos para o diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC) antes do transplante renal.

**Objetivo:** avaliar a frequência e poder discriminatório de preditores clínicos da presença da doença arterial coronariana em pacientes renais crônicos em programa de diálise candidatos ao transplante renal, avaliar a performance da fórmula de Gowdak e colaboradores de risco de doença arterial coronariana e verificar a associação entre doença arterial coronariana e desfechos no grupo estudado.

**Métodos:** foram analisadas as cinecoronariografias de candidatos ao transplante renal de dois centros de transplante renal do estado de São Paulo, realizadas entre março de 2008 e abril de 2013. Foi realizado estudo transversal para verificar o poder preditivo de parâmetros clínicos para a presença de doença coronária significativa (estenose  $\geq 70\%$  em uma ou mais artérias epicárdicas ou  $\geq 50\%$  no tronco da coronária esquerda). Adicionalmente, verificou-se o poder discriminatório de um escore clínico de risco previamente estabelecido (que leva em conta presença de diabetes melito (DM), idade e manifestações clínicas de doença cardiovascular). Foi realizado também estudo longitudinal observacional e traçaram-se curvas de sobrevida de acordo com o diagnóstico angiográfico para verificar a associação entre a presença de doença coronária e desfechos.

**Resultados:** foram rastreados 128 pacientes, dos quais, 23 foram excluídos. A prevalência de aterosclerose coronária de qualquer grau foi de 60/105 (57%) e aterosclerose coronária significativa foi de 30/105 (29%) no total da casuística. Os 105 pacientes restantes realizaram coronariografia, dois foram excluídos por falha de registro dos desfechos, portanto 103 foram incluídos em análise longitudinal. Dos 105 pacientes, em seis, a análise dos dados clínicos se mostrou incompleta. Estes foram excluídos do estudo transversal que foi realizado com 99 pacientes. Análise de regressão logística univariada identificou presença de DM, angina e/ou infarto prévio, clínica de doença arterial periférica e dislipidemia

como preditores de DAC. Regressão logística múltipla identificou apenas diabetes e angina e/ou infarto prévio como preditores independentes. O escore clínico previamente desenvolvido apresentou associação estreita com o diagnóstico de DAC, o que valida seu uso nos pacientes estudados. A mortalidade foi menor do que à esperada entre os pacientes em diálise. A presença de DAC foi associada à ocorrência de eventos cardiovasculares, porém não se associou à mortalidade.

**Conclusão:** a DAC foi frequente em pacientes renais crônicos em programa de diálise candidatos ao transplante renal, pode ser identificada por dados clínicos e sua identificação por angiografia pode prever evento cardiovascular.

**Palavras-chaves:** insuficiência renal crônica, transplante renal, doença coronariana, cinecoronariografia.

# ABSTRACT

**Introduction:** cardiovascular diseases are major causes of mortality in chronic renal failure patients before and after renal transplantation. Among them, coronary disease presents a special emphasis. Predictors of risk for coronary artery disease has been used for its diagnosis. Few studies have validated clinical predictors to selection patients for invasive procedures for the diagnosis of coronary artery disease (CAD) before renal transplantation.

**Objective:** this study evaluated the frequency and discriminatory power of clinical predictors of coronary artery disease in chronic renal failure patients undergoing dialysis who were renal transplant candidates, assessed a previously developed scoring system (Gowdak *et al.*) for coronary artery disease, and we also checked the association between coronary artery disease and outcomes of the study group.

**Methods:** coronary angiographies conducted between March 2008 and April 2013 from candidates for renal transplantation from two transplant centers in São Paulo state were analyzed. Cross-sectional study was conducted to verify the predictive power of clinical parameters for the presence of significant coronary artery disease ( $\geq 70\%$  stenosis in one or more epicardial artery or  $\geq 50\%$  in the left main coronary artery). In addition, the discriminating power of a previously established clinical risk score was assessed (which takes account of *diabetes mellitus* (DM), age and clinical manifestations of cardiovascular disease). It was also conducted observational longitudinal study and drew up survival curves according to the angiographic diagnosis to verify the association between the presence of coronary heart disease and outcomes.

**Results:** we screened 128 patients, of which 23 were excluded. The prevalence of coronary atheromatosis of any grade was 60/105 (57%) and significant coronary atheromatosis was 30/105 (29%) in the total sample. The remaining 105 patients underwent coronary angiography, two were excluded because of recording outcomes failures, so 103 were included in the longitudinal analysis. Of the 105 patients, in six, the analysis of clinical data showed incomplete. These were excluded from the cross-sectional study that was conducted with 99 patients. Univariate logistic regression analysis identified the presence of DM, angina and / or previous infarction, clinical peripheral artery disease and

hyperlipidemia as predictors of CAD. Multiple logistic regression identified only diabetes and angina and / or previous infarction as independent predictors. The previously developed scoring system showed a close association with the diagnosis of CAD, which validates its use in the patients studied. Mortality was lower than expected among patients on dialysis. The presence of CAD was associated with cardiovascular events and was not a predictor of mortality.

**Conclusion:** the CAD was frequent in renal failure patients on dialysis candidates to kidney transplantation, can be identified by clinical data and identification by angiography can predict cardiovascular events

**Keywords:** chronic renal failure, renal transplantation, coronary artery disease, coronary angiography.

# INTRODUÇÃO

Doença renal crônica (DRC) é definida pela presença ou de dano renal ou de redução da taxa de filtração glomerular (TFG) a menos de 60 ml/minuto/1,73m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea por mais de 3 meses. Dano renal é definido como anormalidades patológicas ou marcadores de dano, incluindo anormalidades em exames de sangue ou urina ou exames de imagem (KDIGO, 2013).

Os estágios de insuficiência renal são baseados no nível da TFG e montante da albuminúria e estão representados no quadro 1 (VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial). Consideramos falência renal quando a TFG é menor que 15ml/minuto/1,73m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea. Desta faixa para baixo começamos a indicar programa de diálise quando a clínica impuser.

**Quadro1.** Prognóstico de DRC de acordo com a categoria do TFG e a albuminúria. Verde: baixo risco; Amarelo: risco moderadamente aumentado; Laranja: risco alto; Vermelho: risco muito alto.

Prognóstico de DRC de acordo com a categoria do RFG e a albuminúria: KDIGO 2012				Categorias de albuminúria persistente		
				Descrição e intervalos		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Gravemente aumentada
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Categorias de RFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) Descrição e intervalo	E1	Normal ou alto	≥ 90			
	E2	Levemente diminuído	60-89			
	E3a	Leve a moderadamente diminuído	45-59			
	E3b	Moderado a extremamente diminuído	30-44			
	E4	Extremamente diminuído	15-29			
	E5	Doença renal terminal	≤ 15			

Tem-se como certo a associação da redução da TFG com risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV), mortalidade geral e hospitalização (GO & cols., 2004; REINECKE & cols., 2016).

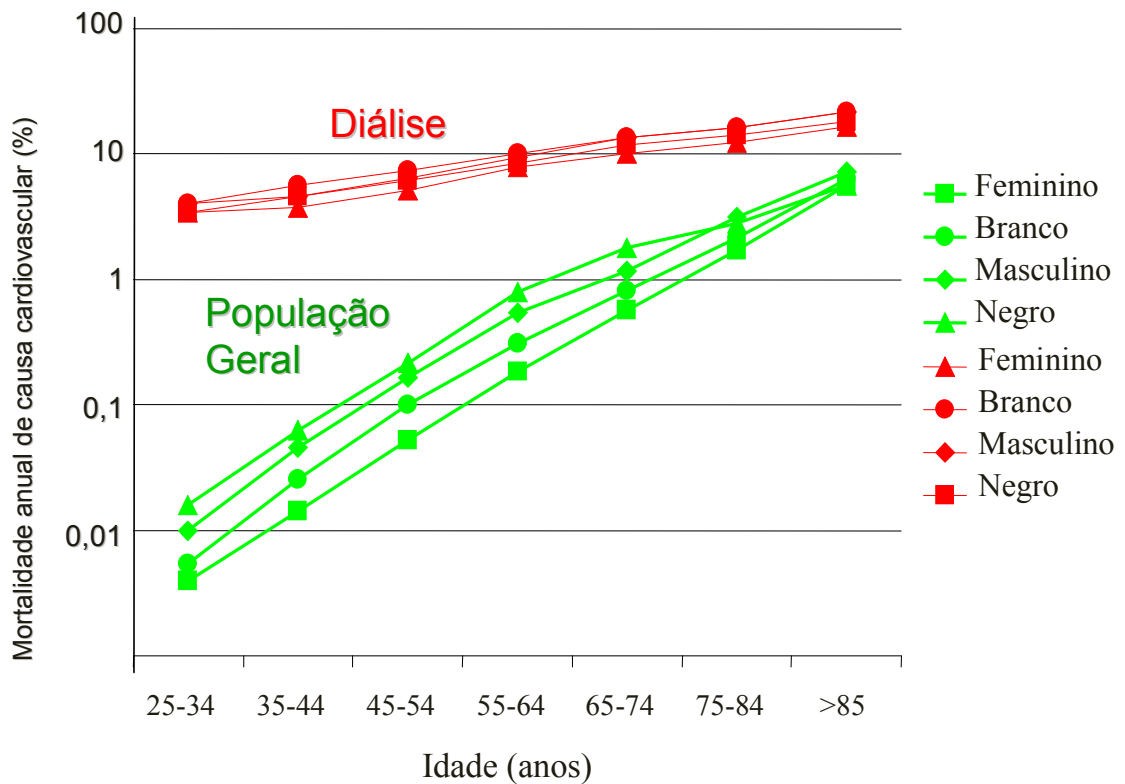
A DRC é um problema mundial de saúde pública. Há na literatura descrição de aumento na incidência e prevalência da insuficiência renal em escala mundial com reflexos diretos em desfechos clínicos destes pacientes e nos altos custos para o sistema de saúde (GO & cols., 2004). A DRC afeta aproximadamente 13% da população nos Estados Unidos (HAGE & cols., 2009). No final de 2009 havia 398861 pacientes em diálise e 172553 pacientes transplantados renais nos Estados Unidos ([www.niddk.nih.gov](http://www.niddk.nih.gov)). Em 2013 havia 1439 pacientes em diálise por milhão de habitantes e 593 pacientes com transplante renal funcionando por milhão de habitantes nos Estados Unidos (<http://www.cdc.gov/ckd>)

A DRC com necessidade de diálise é uma situação clínica cuja prevalência no Brasil é de aproximadamente 500 indivíduos por 1000000 de habitantes ([www.sbn.org.br](http://www.sbn.org.br)).

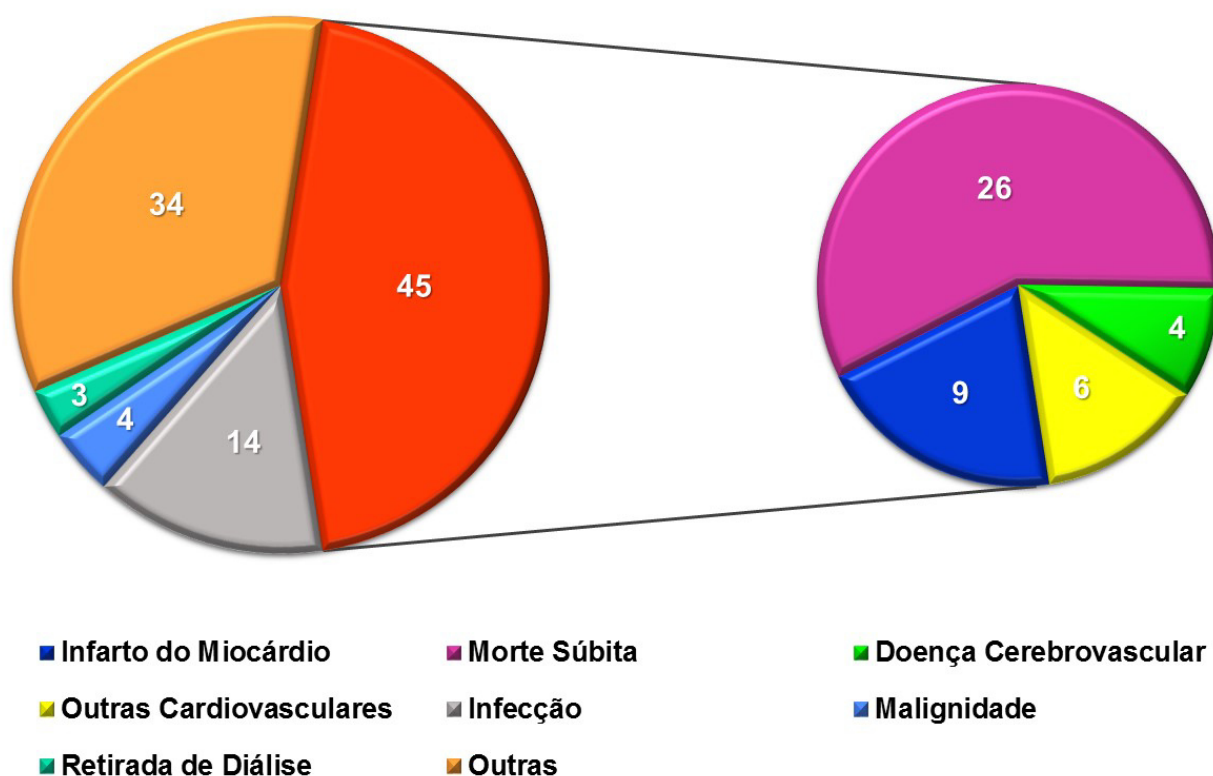
A DCV é associada com DRC, e esta é um fator de risco para DCV (LINDLEY & cols., 2016). Ainda mais, os indivíduos com DRC tem probabilidade maior de morrer de DCV do que evoluir para doença renal terminal propriamente dita (HAGE & cols., 2009). A mortalidade devido à doença cardiovascular é 10 a 30 vezes mais frequente nos pacientes em diálise do que na população geral (SARNAK & cols., 2003) (figura 1). Nos pacientes com insuficiência renal terminal a mortalidade por DCV responde por 45% de todas as causas de morte, dentre estas a morte súbita responde por 62% da mortalidade cardiovascular ou um quarto da mortalidade total. Há uma estimativa que os pacientes em diálise apresentem taxa de 7% de morte súbita ao ano e boa parte destas é explicada pela DAC (HAGE & cols., 2009) (figura2). Tanto a mortalidade quanto a taxa de eventos cardiovasculares aumentam de acordo com a queda da TFG abaixo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (hazard ratio ajustada: 1,2; 1,8; 3,2; e 5,9 para morte e 1,4; 2,0; 2,8; e 3,4 para evento cardiovascular para as categorias de TFG de 45 a 59, 30 a 44, 15 a 29, e <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente) (HAGE & cols., 2009).

Dentre as doenças cardiovasculares destaca-se a doença aterosclerótica que pode apresentar-se clinicamente como cardiopatia isquêmica (angina, infarto agudo do miocárdio e morte súbita), doença cerebrovascular e doença arterial periférica. A mortalidade no primeiro e no segundo ano após infarto do miocárdio é 59% e 73%, respectivamente, nos pacientes em diálise, que

é muito maior do que a mortalidade após infarto do miocárdio na população não urêmica mesmo em pessoas com comorbidades como o diabetes (SARNAK & cols., 2003).



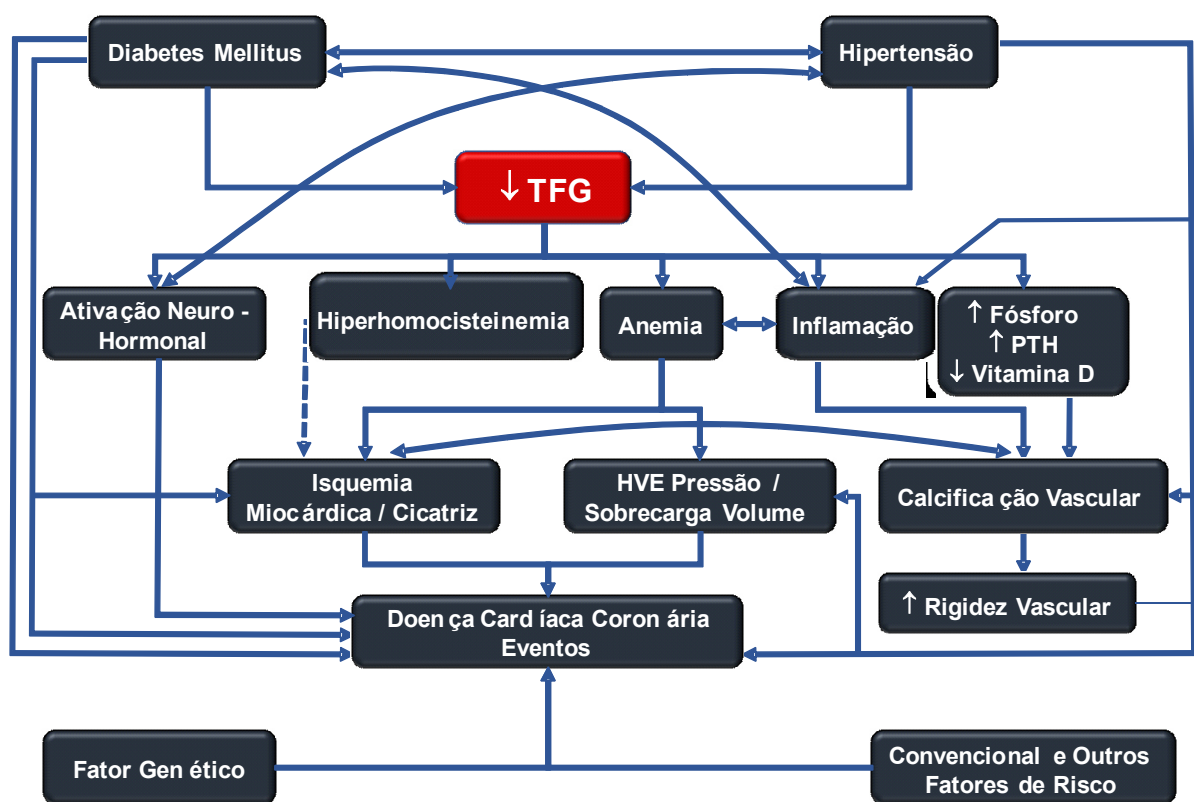
**Figura 1.** A mortalidade cardiovascular na população geral e em renais crônicos em diálise de acordo com idade, sexo e raça. A diferença de mortalidade entre os jovens é muito mais acentuada do que nos idosos comparando-se os dois grupos (Eknoyan, 1998)



**Figura 2.** Distribuição das causas de mortalidade nos pacientes com doença renal terminal nos Estados Unidos entre 2003 e 2005. Doença cardiovascular responde por 45% da mortalidade total (U.S. Renal Data System) (HAGE & cols., 2009).

A DCV na DRC é tratável e potencialmente previsível e a identificação e o entendimento de fatores de risco para a doença cardiovascular são importantes, pois podem identificar mecanismos peculiares da doença, levando ao entendimento da história natural e desenvolvimento de estratégias terapêuticas que podem reduzir o risco de morbidade e mortalidade (LEVEY & cols., 1998; FOLEY & cols., 1998; CHEUNG & cols., 2000; TONELLI & cols., 2001; TZANATOS & cols., 2009). Da mesma forma, fatores de risco cardiovascular específicos da DRC indicam um formato de investigação próprio para este grupo de pacientes, que desenvolvem uma arteriopatia e miocardiopatia de características peculiares (BUCHARLES & cols., 2010). A patogênese da doença cardiovascular nessa população é complexa (figura 3) e pode ser atribuída a fatores de riscos tradicionais para a aterosclerose tais como o diabetes e os fatores identificados no estudo de Framingham, que foram utilizados para estimar o risco de

desenvolver doença cardíaca isquêmica sintomática, a saber: idade avançada, hipertensão arterial, tabagismo e dislipidemia, que são fatores presentes em pacientes com DRC. Ainda há fatores de riscos não tradicionais próprios do paciente renal crônico: hiperhomocisteinemia, estresse oxidativo, aumento de marcadores inflamatórios, anemia, anormalidades do metabolismo do cálcio, fósforo e hormônio da paratireóide, desnutrição, albuminúria e distúrbios hidroeletrólíticos (KASISKE & cols., 1988; SARNAK & cols., 2003; CACHOFEIRO & cols., 2008; HAGE & cols., 2009; DI LULLO & cols., 2015).



**Figura 3.** Associação entre a DRC e eventos cardiovasculares. HVE = hipertrofia do ventrículo esquerdo; PTH = hormônio da paratireóide; TFG= taxa de filtração glomerular

A concentração de proteína C-reativa (PCR) tem sido correlacionada com o risco de evento arterial coronariano. Ela aumenta proporcionalmente com a queda da TFG, principalmente no estágio de função renal terminal, na qual um terço a metade dos pacientes têm concentração de PCR na categoria de muito

alto risco. Ademais a PCR representa um excelente preditor de evento coronariano nestes pacientes (HAGE & cols., 2009).

A patogênese da elevação da PCR, que é várias vezes maior na doença renal terminal (SNAEDAL & cols., 2016) do que na população geral sem disfunção renal, não foi completamente elucidada. Várias explicações têm sido propostas, incluindo algumas que são diretamente relacionadas à diálise (contacto do sangue com a membrana dialisadora, contaminantes do dialisato, infecções do acesso vascular), outras relacionadas à uremia, que levam ao aumento do stress oxidativo (HAGE & cols., 2009), à retenção renal de sódio (BEDUSCHI & cols., 2013), doença periodontal e infecções subclínicas (AKAR & cols., 2011).

A inflamação está intimamente ligada à calcificação vascular em pacientes com DRC. Além disso, existe evidência que a PCR pode estar relacionada à progressão da DRC, fechando assim o ciclo entre inflamação, DRC e aterosclerose (HAGE & cols., 2009).

A hipoalbuminemia também tem sido associada à morte súbita e está presente nos pacientes renais crônicos não apenas desnutridos, mas principalmente nos que tem elevação da PCR (NASCIMENTO & cols., 2002). A hipoalbuminemia, principalmente albumina inferior a 3,15g/dl, constitui importante preditor de doença coronariana avançada em pacientes que iniciaram programa de diálise, provavelmente associado ao contexto da síndrome de desnutrição, inflamação e estresse oxidativo desses pacientes (JOKI & cols., 2006). Os níveis de albumina e PCR demonstraram ser independentemente associados com anemia. Mediadores inflamatórios inibem a maturação de eritrócitos e a inflamação resulta em aumento da produção hepática de hepcidina, um fator que regula a absorção de ferro da dieta e sua mobilização das reservas hepáticas, com menor quantidade de ferro disponível para eritropoiese, apesar de estoques eventualmente adequados.

A anemia é outro importante fator de risco. Ela piora progressivamente com a queda da TFG e apresenta uma patogênese multifatorial. Fatores relacionados à deficiência de ferro, hemólise e deficiência de eritropoetina justificam a anemia. Na coorte de mais de 37000 indivíduos da National Kidney Foundation's Kidney Early Evaluation Program (2002), anemia e TFG estavam

independentemente associadas à doença cardiovascular e à sobrevida (MCCULLOUGH & cols., 2007). A anemia está ainda relacionada ao aumento de infarto e procedimentos de revascularização coronária.

O metabolismo do cálcio e fósforo que também está alterado nos pacientes renais crônicos está intimamente relacionado à calcificação vascular e ao risco de desenvolvimento de doença coronariana e morte súbita (GANESH & cols.,2001).

Block e cols. (1998) analisaram dados de duas grandes coortes que incluíram mais de 6000 pacientes dependentes de diálise e observaram que o risco de mortalidade aumentou muito quando o nível de fósforo era maior que 6,5 mg/dl. O risco relativo de morte para aqueles com fósforo acima de 6,5 era 27% maior quando comparado com aqueles com fósforo entre 2,4 a 6,5mg/dl. De modo semelhante ao fósforo isolado, o produto cálcio-fósforo quando maior que 72 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, aumentava o risco relativo de morte em 34% quando comparado com níveis de 42 a 52 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> desse produto.

Homocisteína está elevada nos pacientes com DRC devido à deficiência do seu metabolismo pelos rins. Tem-se associado à hiperhomocisteïnemia a risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, porém estudos com suplementação de vitamina B e ácido fólico, que diminuem o nível de homocisteína, não foram eficazes em demonstrar benefício na redução de evento coronariano, tanto na população com doença cardiovascular estabelecida (HOPE 2 Investigators, 2006) como entre os portadores de DRC (HOUSE & cols., 2010).

Identificar e entender como estes fatores de risco para doença cardiovascular e coronariana propriamente dita interferem no prognóstico do paciente renal crônico e como o processo pelo qual a disfunção renal influencia essa evolução pode ter impacto no uso racional dos métodos de tratamento e consequente melhora na sobrevivência e qualidade de vida desses pacientes.

De fundamental importância é o reconhecimento da doença arterial coronariana nos pacientes renais crônicos terminais (MANSKE & cols., 1993) que são candidatos ao transplante renal e encontram-se em diálise ou próximos do início desta, uma vez que esses doentes tem alta probabilidade de eventos

coronários e óbito por infarto (LEWIS & cols., 2002; HAGE & cols., 2009). Como a doença arterial coronariana é uma das maiores causas de morte nos pacientes candidatos ao transplante renal (STEWART & cols., 2000; LEWIS & cols., 2002), identificar a sua presença, nestes pacientes, deve fazer parte da rotina pré-transplante.

Há na literatura discussão a respeito dos melhores métodos de detecção da doença arterial coronariana e estratificação do risco clínico em pacientes candidatos ao transplante renal. Esses métodos podem basear-se na angiografia coronária ou em estudos não invasivos tais como o teste ergométrico, ecocardiograma com stress farmacológico e a cintilografia do miocárdio de acordo, inicialmente, com estudos originados da população não urêmica (DE LIMA & cols., 2003).

Em pacientes selecionados para cateterismo cardíaco da população geral a sensibilidade do teste ergométrico em pacientes com doença coronariana é aproximadamente 68% e a especificidade 77%. O ecocardiograma com stress farmacológico apresenta sensibilidade de 85% e especificidade de 88% para detecção de doença coronariana e a cintilografia do miocárdio apresenta sensibilidade de 85% e especificidade de 81% (LIBBY & cols., 2008).

Uma metanálise revelou que estudos de perfusão miocárdica com estresse apresentam valor preditivo de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes em diálise candidatos ao transplante renal (RABBAT & cols., 2003). Permanece menos estudada, porém, se a acurácia do diagnóstico destes testes, conforme definido por um "padrão ouro" de coronariopatia obstrutiva angiográfica, é diferente da população não renal crônica. Além disso, não se sabe se os exames de cintilografia miocárdica ou ecocardiograma com estresse apresentam diferentes performances em pacientes com DRC.

Outro estudo em renais crônicos revelou que a estratificação de risco baseada em estudos de perfusão miocárdica é útil somente em pacientes com presença de um fator de risco, dentre os seguintes: idade maior ou igual a 50 anos, presença de diabetes e doença cardiovascular pré-existente. Esses estudos de perfusão seriam desnecessários na ausência de todos esses fatores e em pacientes

assintomáticos (baixo risco clínico) e, portanto evitaríamos testes desnecessários em 60% dos pacientes em lista de espera para transplante renal. Também, parece improvável que exames de perfusão miocárdica acrescentariam valor diagnóstico nos pacientes de alto e muito alto risco (presença de dois ou três dos fatores acima) (GALVÃO DE LIMA & cols., 2012), que deveriam necessariamente realizar exames invasivos.

Há como estratificar o risco da doença arterial coronariana nos candidatos ao transplante renal baseados no risco clínico cardiovascular de acordo com a sintomatologia, idade, risco cumulativo pela presença de outros fatores de riscos e exames não invasivos (LINDLEY & cols., 2016). De Lima e colaboradores (2003) sugerem que a angiografia coronária, no pré-transplante renal, deva ser realizada para a detecção de doença arterial coronariana nos pacientes com idade igual ou maior que 50 anos e que apresentem numerosos fatores de risco para doença coronariana, pois a angiografia coronária é melhor preditora de eventos cardíacos que métodos não invasivos como o ecocardiograma com estresse farmacológico com dobutamina e a cintilografia do miocárdio com estresse com dipiridamol.

Atualmente no Brasil há um aumento no investimento, pela saúde pública, em campanhas para transplante de órgãos. Existem incentivos à doação em campanhas na mídia, bem como incentivos aos hospitais à realização de transplantes, investimentos na capacitação de profissionais envolvidos no transplante e na detecção de pacientes potencialmente doadores. Relacionados ao transplante renal além dos incentivos ao mesmo, precisa-se detectar a presença de comorbidades e principalmente da doença arterial coronariana a fim de tratar estes pacientes e melhorar o prognóstico e sobrevida dos mesmos, pois a principal causa de mortalidade está relacionada à doença cardiovascular, mormente a doença coronária.

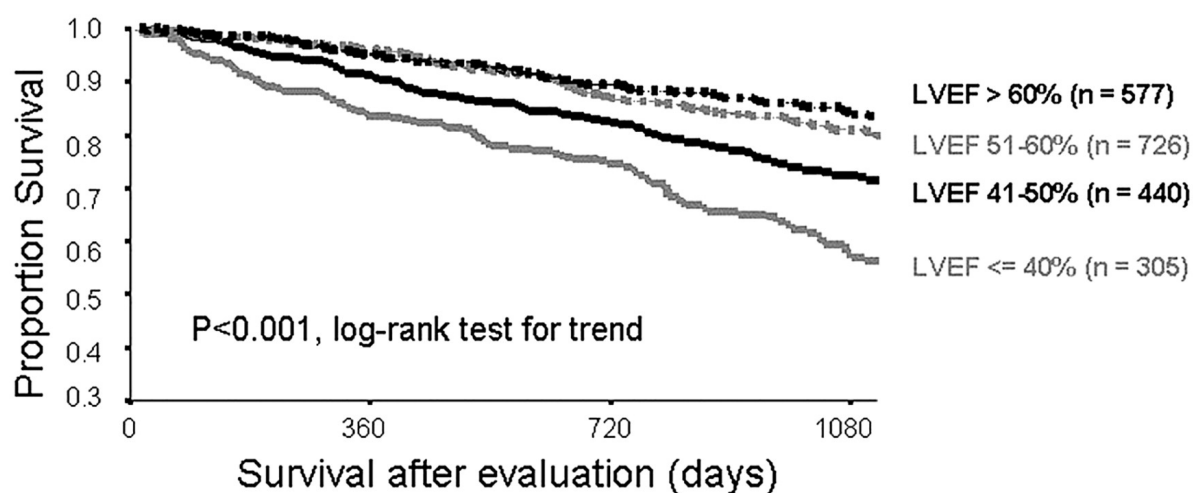
A importância de determinar a prevalência e o grau de gravidade da doença arterial coronariana e do comprometimento da função ventricular esquerda visa determinar a melhor maneira de tratamento dos mesmos a fim de diminuir a incidência de eventos coronarianos e nortear a indicação da melhor abordagem clínica destes pacientes melhorando o prognóstico dos mesmos no pré

e no pós-transplante renal. (LEWIS & cols., 2002). O controle da doença cardiovascular dos pacientes em diálise é o primeiro passo a ser resolvido para melhorar a sobrevida de pacientes submetidos a essa modalidade terapêutica (EKNOYAN & cols., 1998; MARTIN & cols., 2005). O cateterismo cardíaco é o exame essencial e padrão ouro para a determinação da doença arterial coronariana e deve ser considerado no pré-transplante renal a fim de determinarmos a morbidade cardiovascular destes pacientes (DE LIMA & cols., 2003).

Entretanto, a cinecoronariografia é um método invasivo, de alto custo e está associada a riscos como nefrotoxicidade, arritmia, acidente vascular cerebral, ateroembolia, infarto do miocárdio e lesões arteriais relacionadas ao sítio de punção arterial. Portanto, esse exame deveria ser evitado nos pacientes de baixo risco.

Alguns estudos têm proposto algoritmos clínicos a fim de selecionar candidatos a transplante renal para realizar cinecoronariografia. Entretanto a validação destes algoritmos em casuísticas diversas das originárias é escassa.

A sobrevida relacionada à doença arterial coronariana é progressivamente menor de acordo com o número de artérias coronárias comprometidas, porém a sobrevida é maior após o transplante renal independentemente da extensão da doença coronária (JONES & cols., 2009) e ainda mais importante, a sobrevida é progressivamente menor de acordo com a piora do grau de disfunção ventricular esquerda (figura 4) (HAGE & cols., 2009).



**Figure 4.** Sobrevida dos pacientes com doença renal em fase terminal avaliados para transplante renal de acordo com categorias de fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF). Existe um aumento progressivo na mortalidade de acordo com a queda da fração de ejeção (HAGE & cols., 2009)

Vários trabalhos avaliaram o poder discriminatório de diferentes exames complementares, invasivos e não invasivos, como preditores de lesões coronarianas e de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em pacientes de diálise candidatos ao transplante renal (RABBAT & cols., 2003;). Alguns encontraram resultados positivos (RABBAT & cols., 2003; LEWIS & cols., 2002), outros resultados neutros ou negativos (DE LIMA & cols., 2003). Entretanto, poucos estudos avaliaram o poder discriminatório de preditores puramente clínicos (GOWDAK & cols., 2007; GOWDAK & cols., 2013). Assim, fica evidenciada a importância da realização de mais estudos para verificação da performance de parâmetros clínicos como ferramenta diagnóstica e prognóstica entre estes pacientes.

# **HIPÓTESE DO ESTUDO**

Hipótese: a doença aterosclerótica coronariana é frequente em candidatos ao transplante renal, preditores clínicos podem ajudar a selecionar pacientes para a realização de coronariografia e esta pode prever desfechos clínicos.

## **OBJETIVOS DO ESTUDO**

- Avaliar, por coronariografia, a frequência e o grau de acometimento da doença coronariana, em pacientes renais crônicos em diálise candidatos ao transplante renal.
- Avaliar a frequência e a associação de preditores clínicos da presença de doença arterial coronariana nestes pacientes.
- Validar o poder discriminatório da fórmula de Gowdak e colaboradores de risco de doença coronariana.
- Verificar se a presença de lesões ateroscleróticas evidenciadas por coronariografia associa-se à sobrevida e ao risco de eventos cardiovasculares nesses pacientes.

# **MATERIAL E MÉTODOS**

Este trabalho constitui estudo observacional transversal, seguido de estudo observacional longitudinal que incluiu pacientes de dois centros de transplante renal que realizaram coronariografia no período de março de 2008 a abril de 2013 e que foram seguidos até junho de 2015. Estes pacientes foram encaminhados para o serviço de hemodinâmica e cardiologia invasiva do Hospital Santa Lucinda de Sorocaba-PUCSP (HSL - Unidade de transplante A) e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (HC da UNESP - Unidade de Transplante B) para angiografia coronária, oriundos do setor de transplante renal dos próprios hospitais. Para os pacientes que foram avaliados de maneira prospectiva todos foram submetidos à angiografia coronária, os pacientes retrospectivos foram submetidos à angiografia coronária de acordo com o julgamento clínico dos seus médicos assistentes.

O estudo foi parte prospectivo, para os pacientes do Hospital Santa Lucinda-PUCSP nos anos de 2011, 2012, 2013 e parte retrospectivo. Os pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, que realizaram o cateterismo cardíaco nos anos de 2009 a 2012, foram analisados retrospectivamente e tiveram seus dados coletados dos prontuários. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HSL (CEP/HSL: 09.11.2010) e pelo CEP do HC da UNESP (número no CAAE 15264713.2.0000.5411 em 03.06.2013) (Anexo). Foi obtido dispensa do Termo de Consentimento Informado e Esclarecido (TCLE) para os pacientes que foram analisados de maneira retrospectiva. Todos os pacientes analisados de forma prospectiva assinaram o TCLE.

Os critérios de inclusão foram: pacientes em programa de diálise (peritoneal ou hemodiálise), candidatos ao transplante renal, com mais de 18 anos. Critérios de exclusão foram: recusa em assinar o TCLE para aqueles que participaram de forma prospectiva, dados incompletos analisados neste estudo para os que foram avaliados de forma retrospectiva e falecimento antes da realização da angiografia coronária.

A casuística do estudo foi dividida em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de doença arterial coronariana. Estes grupos foram comparados quanto às características clínicas. Foram avaliadas as associações dos

achados angiográficos com as seguintes variáveis: hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, sedentarismo, tabagismo definidos pela história clínica, obesidade ou sobrepeso pelo índice de massa corpórea (IMC), tipo de diálise e tempo em diálise. Foi avaliada também a presença de antecedente de doença cardiovascular, definida como segue: doença arterial periférica (ausência de pulsos distais em membros inferiores, história de amputação e arteriopatia progressiva), acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM) ou angina, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) definida como presença de sinais e sintomas compatíveis segundo critérios de Framingham (HUNT & cols., 2009. MAESTRE & cols., 2009) (Quadro 2) ou disfunção ventricular esquerda (VE) pelo ecocardiograma ou ventriculografia esquerda com fração de ejeção menor que 50%. Foram analisados ainda a idade, gênero, raça, dose de eritropoetina semanal, presença de hipertrofia ventricular esquerda, fração de ejeção e os seguintes dados laboratoriais: fosfatase alcalina, albumina, paratormônio (PTH), cálcio, fósforo, produto cálcio x fósforo, potássio, hemoglobina e hematócrito, ferritina, Kt/V, colesterol total, triglicérides, lipoproteínas de alta densidade (HDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL).

**Quadro 2.** Critérios de Framingham para diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC): o diagnóstico de IC requer a presença simultânea de pelo menos dois critérios maiores ou um critério maior com dois critérios menores.

**Critérios maiores:**

- a) Dispneia paroxística noturna;
- b) Turgência jugular;
- c) Crepitações pulmonares;
- d) Cardiomegalia (à radiografia de tórax);
- e) Edema agudo de pulmão;
- f) Terceira bulha (galope);
- g) Aumento da pressão venosa central (> 16 cm de água no átrio direito);
- h) Refluxo hepatojugular;
- i) Perda de peso > 4,5 kg em 5 dias em resposta ao tratamento.

**Critérios menores:**

- a) Edema de tornozelos bilateral;
- b) Tosse noturna;
- c) Dispneia a esforços ordinários;
- d) Hepatomegalia;
- e) Derrame pleural;
- f) Diminuição da capacidade funcional em um terço da máxima registrada previamente;
- g) Taquicardia: frequência cardíaca > 120 batimentos por minuto (bpm)

A angiografia coronária foi feita pelo método de punção da artéria femoral ou pela técnica de punção da artéria radial ou ainda pela dissecação da artéria braquial, sempre com anestesia local, sendo a primeira técnica a preferencial e as outras duas condicionadas à impossibilidade do paciente de fazer o exame pelo acesso femoral por eventual presença de arteriopatia periférica. O exame foi realizado utilizando equipamento radiológico com sistema digital. Foram realizadas as projeções clássicas (BONOW & cols., 2013) para avaliação da árvore coronária seguidas de ventriculografia esquerda utilizando-se contraste iodado.

Foram consideradas significativas lesões  $\geq 50\%$  no tronco da coronária esquerda (TCE) ou  $\geq 70\%$  na interventricular anterior (ou seus ramos diagonais), na circunflexa (ou seus ramos marginais) e na coronária direita (ou seus ramos). A quantificação da estenose foi feita por estimativa visual, por dois

observadores independentes. Quando havia discordância entre eles utilizava-se a avaliação por angiografia coronária quantitativa.

A anatomia das lesões coronarianas foram avaliadas da seguinte maneira (BONOW & cols., 2013) (Quadro 3).

**Quadro 3. Anatomia das lesões coronarianas** (BONOW & cols., 2013)

0: sem lesões
1: lesões < 50% em pelo menos 1 artéria, ou ateromatose, ou irregularidades, ou lesão <50% no TCE
2: lesões de 50-70% em pelo menos 1 artéria
3: lesão ≥ 70% em pelo menos 1 artéria, ou lesão ≥50% no TCE

TCE: tronco da coronária esquerda.

Para as estenoses iguais ou superiores a 50% (lesões moderadas e graves) consideramos a classificação descrita no quadro 4.

**Quadro 4.** Classificação das lesões coronarianas para as estenoses iguais ou superiores a 50% (lesões moderadas e graves) de acordo com o número de artérias comprometidas e à função ventricular esquerda, e, para lesões discretas (<50%) ou ausência de lesão em relação à função ventricular

Ia - uniarterial com VE normal
Ila - biarterial com VE normal
IIla - triarterial ou lesão de TCE com VE normal
Ib - uniarterial com disfunção VE
IIb - biarterial com disfunção VE
IIIb - triarterial ou lesão de TCE com disfunção VE
IVa - lesão < 50% ou ausência de lesão com VE normal
IVb - lesão < 50% ou ausência de lesão com disfunção VE

VE: ventrículo esquerdo, TCE: tronco da coronária esquerda.

## **Análise estatística**

O tamanho amostral de 99 pacientes foi suficiente para detectar 18% de diferença de frequência de um atributo, considerando erro alfa de 0,05 e erro beta de 0,2. As análises foram realizadas por intermédio do software SPSS 12.0.1 (Chicago, Illinois, USA).

As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e porcentagens. As variáveis não categóricas de distribuição paramétrica foram expressas em média e desvio-padrão e as de distribuição não paramétricas foram expressas em mediana e intervalo interquartilico.

Para o estudo transversal, foi considerado desfecho primário a presença de doença coronária grave (definida acima como lesão  $\geq 70\%$  em pelo menos 1 artéria, ou  $\geq 50\%$  no TCE). A casuística foi dividida de acordo com a ocorrência ou não do desfecho primário e os grupos foram comparados entre si. As variáveis não categóricas de distribuição paramétricas foram comparadas pelo teste “t” e as não paramétricas pelo Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do  $\chi^2$  ou pelo teste exato de Fisher quando apropriado. Foi utilizada a regressão logística univariada com a finalidade de verificar a associação entre a presença de doença coronariana e os seguintes fatores de risco: idade, gênero, raça, tipo de diálise, tempo em diálise, presença de: tabagismo, sobrepeso ou obesidade, diabetes melito, sedentarismo, hipertensão arterial, dislipidemia, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, acidente vascular encefálico prévio, infarto ou angina prévia e dose de eritropoetina semanal. Foram analisados também os seguintes dados laboratoriais: fosfatase alcalina, albumina, PTH, cálcio, fósforo, produto cálcio x fósforo, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e hematócrito. Analisamos ainda a associação de doença coronariana com o uso de medicamentos. As variáveis que apresentaram associação com a variável desfecho ao nível de  $p < 0,05$  foram selecionadas para compor a análise de regressão logística múltipla.

Foi traçada a curva ROC (receiver operating characteristic) para verificar o poder discriminatório de fórmula previamente proposta na literatura em relação a nossa casuística. O melhor ponto de corte foi determinado pela

maior soma de especificidade e sensibilidade (índice de Yuden) (FLEISS & cols., 2003). As fórmulas utilizadas (GOWDAK & cols., 2013) foram:

$$\text{Escore de risco} = (\text{idade} \times 0,4) + (\text{DM} \times 9) + (\text{DCV} \times 14)$$

Probabilidade estimada de doença coronária =

$$= \{[(\text{idade} \times 0,4) + (\text{DM} \times 9) + (\text{DCV} \times 14)] \times 2\} - 23$$

Na qual: idade em anos, DM: presença de diabetes melito, DCV: presença de doença cardiovascular; quando DM e DCV presentes = 1. Considerando a presença de DCV como angina, IAM ou AVE prévios, disfunção ventricular esquerda e arteriopatia periférica.

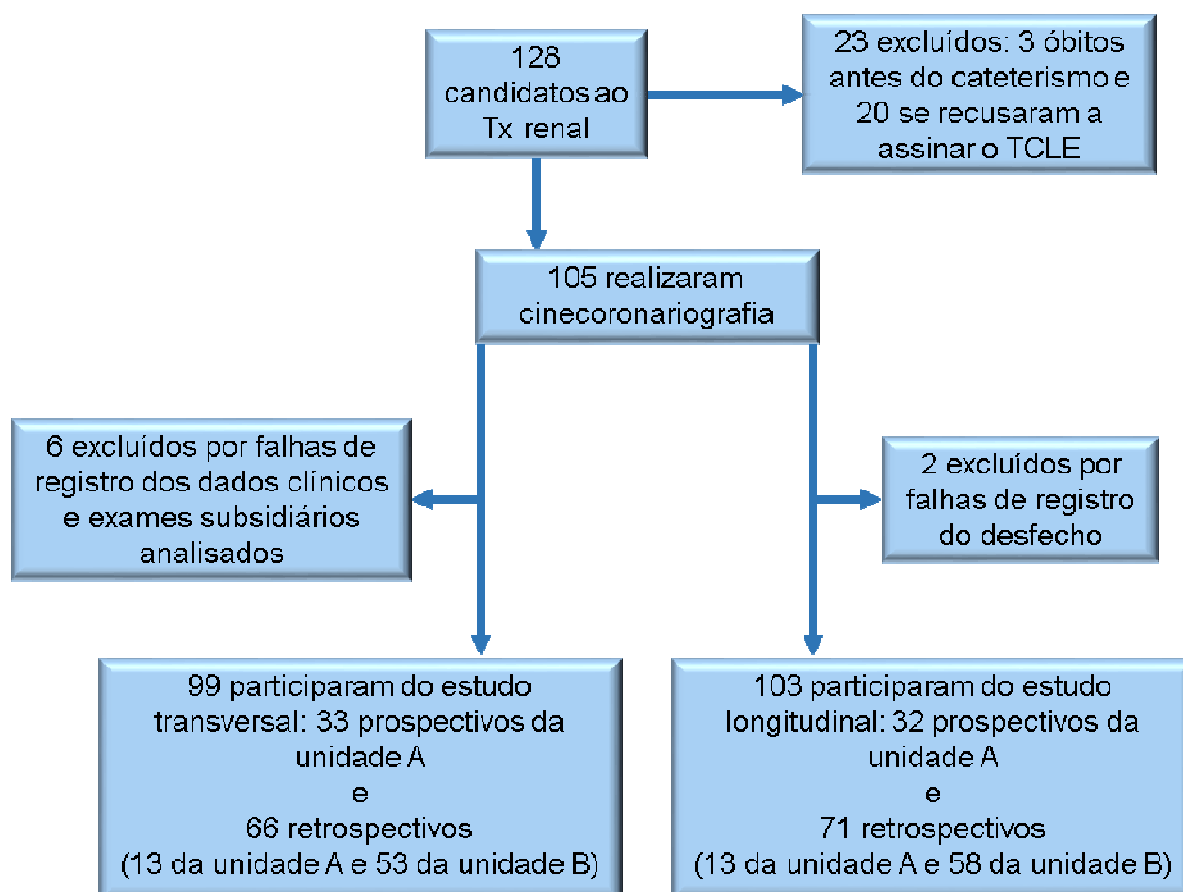
Para o estudo longitudinal a casuística foi dividida de acordo com a ocorrência ou não do desfecho. O desfecho primário foi óbito por qualquer causa. Os desfechos secundários foram óbito de causa cardiovascular (definido como óbito consequente a infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico, edema agudo de pulmão, morte súbita cardíaca) e evento cardiovascular (revascularização miocárdica e periférica, acidente vascular encefálico, edema agudo de pulmão, síndrome coronariana aguda, arritmia cardíaca com risco à vida, descompensação de insuficiência cardíaca e óbito de causa cardiovascular). Fizemos análises de sobrevivência para óbito cardiovascular, óbito total e eventos cardiovasculares, considerando para a análise de desfecho os pacientes em diálise (os que foram transplantados foram censurados no momento do transplante). Foram refeitas essas análises para terapia substitutiva da função renal, ou seja, os pacientes em diálise quando transplantados continuavam a ser considerados na curva de sobrevivência, portanto não eram censurados no momento do transplante. As variáveis não categóricas de distribuição paramétrica foram comparadas pelo teste “t” e as não paramétricas pelo Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do  $\chi^2$  ou pelo teste exato de Fisher quando apropriado.

Variáveis independentes que apresentaram associação com a variável desfecho ao nível de  $p < 0,1$  foram selecionadas para a análise de Cox. Na análise de Cox foi adotado o procedimento de seleção automática de variáveis ao nível de 0,1. As colinearidades foram testadas e eleitas as variáveis de maior representatividade. As variáveis idade e diabetes melito foram forçadas no modelo. Todas as inferências estatísticas foram discutidas ao nível de  $p < 0,05$ .

# RESULTADOS

De 128 pacientes elegíveis (figura 5) em programa de diálise e candidatos ao transplante renal, com intenção de participar do estudo, 23 foram excluídos pois 3 foram a óbito antes da realização da cinecoronariografia (um vítima de politrauma, um de edema agudo de pulmão, um de pneumonia aspirativa), 20 pacientes se recusaram a assinar o termo de consentimento. Dos 105 pacientes em programa de diálise que realizaram a cinecoronariografia de março de 2008 a abril de 2013 nas unidades de transplante renal de dois centros do interior paulista, 6 pacientes foram excluídos por falhas de registro dos dados clínicos e exames subsidiários analisados neste estudo. Foram incluídos, portanto 99 pacientes para o estudo transversal, dos quais 33 pacientes da unidade de transplante A foram analisados de maneira prospectiva e participaram do estudo após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com a concordância de serem submetidos a cinecoronariografia. Os 66 remanescentes foram analisados de maneira retrospectiva, pois haviam realizados a cinecoronariografia previamente. Destes, 13 da unidade de transplante A e os demais 53 da unidade de transplante B.

Dos 105 pacientes em programa de diálise, 2 foram excluídos por falhas de registro do desfecho (figura 5). Foram incluídos, portanto 103 pacientes para o estudo longitudinal, dos quais 32 pacientes da unidade A foram analisados de maneira prospectiva e participaram do estudo após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com a concordância de serem submetidos a cinecoronariografia. Os 71 remanescentes foram analisados de maneira retrospectiva, pois haviam realizados a cinecoronariografia previamente. Destes, 13 da unidade de transplante A e 58 da unidade de transplante B.



**Figura 5.** Fluxograma de inclusão de pacientes

### Estudo Transversal

Dos 99 pacientes do estudo transversal, 63 eram homens e 36 mulheres. A mediana da idade foi de 56 (47-62) anos, 79 eram brancos (80%), oito negros (8%), 11 pardos (11%) e havia um paciente cuja informação sobre a raça não era disponível. A causa da insuficiência renal foi a nefropatia diabética em 51 pacientes (52%), a nefrosclerose hipertensiva em 27 pacientes (27%), glomerulopatias em sete pacientes (7%) e outras patologias nos demais. A mediana do tempo em diálise foi de 23 meses variando de zero a 204 meses. Quatorze pacientes eram tabagistas (14%), sobrepeso ou obesidade ocorreram em 42 (44%), 60 eram diabéticos (61%), 92 hipertensos (93%), dislipidemia estava presente em 52% dos 87 pacientes para os quais este dado estava disponível. A insuficiência cardíaca ocorreu em 9 pacientes (9%), 14 pacientes

apresentavam antecedente de doença arterial periférica (14%), 11 pacientes eram portadores de acidente vascular encefálico prévio (11%) e 25% apresentavam angina ou infarto prévio (IAM).

As tabelas 1, 2 e 3 descrevem as características clínicas, laboratoriais e as medicações empregadas nos pacientes de acordo com a presença ou não de doença arterial coronária significativa.

**Tabela 1.** Dados clínicos comparando portadores de DRC em diálise com e sem lesões ateroscleróticas significativas em coronárias

	Sem lesões coronárias (n=68)	Com Lesões Coronárias (n=31)	p
Idade (anos)	55 (46-62)#	57(49-62)#	0,561
Sexo Masculino	42	21	0,882
Raça B/M/N	54/8/6	25/3/2	0,87
<b>DM</b>	<b>35</b>	<b>25</b>	<b>0,011</b>
ICC	4	5	0,13
HAS	64	28	0,67
AVE	9	2	0,71
<b>Dislipidemia</b>	<b>23</b>	<b>22</b>	<b>0,001</b>
<b>DAP</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>0,009</b>
Tabagismo	8	6	0,353
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,1±4,5	25,1±3,5	0,27
Δt diálise (meses)	23 (9-56) #	22 (9-38) #	0,16
<b>Angina/IAM</b>	<b>6</b>	<b>19</b>	<b>&lt;0,001</b>
Dose eritropoetina	8000 (8000-12000) #	9000 (4500-12000) #	0,798
<b>Probabilidade*</b>	<b>38,6±19,3</b>	<b>56,9±14,3</b>	<b>&lt;0,001</b>
Causa DRC			
HAS	23	4	0,126
DM	30	21	
GN	5	2	
Outras	9	4	

DRC: doença renal crônica; B/M/N: brancos, mestiços, negros; DM: diabetes melito; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVE: acidente vascular encefálico; DAP: doença arterial periférica; IMC: índice de massa corpórea; Δt: tempo em diálise em meses; IAM: infarto agudo do miocárdio; \* Probabilidade estimada de de doença arterial coronariana calculado de acordo com proposto por Gowdak & cols. 2013 representado por média e desvio padrão; GN: glomerulopatias, #:mediana e intervalo interquartilico.

A presença de diabetes, dislipidemia, doença arterial periférica, angina ou infarto prévio e a probabilidade estimada de doença arterial coronariana proposto por Gowdak (2013) apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (tabela 1).

**Tabela 2.** Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em diálise com e sem lesões ateroscleróticas significativas em coronárias

	Sem lesões coronárias (n=68)	Lesão Coronária (n=31)	p
K (mEq/L)	4,8±0,8	4,8±0,9	0,85
FA (UI/L)	164±97,3	168±100,5	0,87
Ht (%)	34,1±5,48	33,1±5,90	0,45
Hb (g/L)	11,3±1,7	11±1,8	0,48
PTH (pg/mL)	306(160-624) #	362(192-580) #	0,88
Ca (mg/dL)	9,0±0,8	9,3±0,7	0,07
P (mg/dL)	5,9±2,1	5,6±1,5	0,63
CaXP (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	54,1±18,9	54,3±14,3	0,96
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	<b>90(76-127) #</b>	<b>129(105-243) #</b>	<b>0,001</b>
Albumina (g/dL)	3,8±0,4	3,7±0,5	0,12
CT (mg/dL)	141,5±39	146,9±36	0,54
HDL (mg/dL)	36,2±11,6	40,7±18,8	0,16
Triglicérides (mg/dL)	150,3±87,9	186,1±99,4	0,08
LDL (mg/dL)	76,4±32,5	68,5±31,5	0,28
Kt/V	1,5±0,27	1,44±0,24	0,69
Ferritina (ng/mL)	400(265-713) #	422(750-226) #	0,78
PCR(+/-)	21/12	9/7	0,85
HVE presente/ausente	40/9	18/6	0,55
FE	0,65±0,09	0,63±0,12	0,30

DRC: doença renal crônica; K: potássio; FA: fosfatase alcalina; Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina; PTH paratormônio; Ca: cálcio; P: fósforo; CaXP: produto cálcio e fósforo; CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; Kt/V: depuração fracional da uréia; PCR (+/-): proteína C reativa acima dos valores normais (presente/ausente); HVE: hipertrofia ventricular esquerda; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma. #: mediana e intervalo interquartilico.

A glicemia foi o único exame laboratorial que apresentou diferença estatisticamente significativa entre portadores de DRC em diálise com e sem lesões ateroscleróticas significativas em coronárias (Tabela 2).

**Tabela 3.** Uso de medicamentos de acordo com a presença ou ausência de lesões ateroscleróticas significativas em coronárias de 87 pacientes da amostra

	Sem lesões coronárias (n=60)		Com lesões coronárias (n=27)		p
		(%)		(%)	
Diurético	24	40	13	48	0,63
Bloqueador de cálcio	24	40	11	41	0,86
Beta bloqueador	27	45	16	59	0,32
IECA ou BRA	34	57	15	56	0,89
<b>Estatina</b>	<b>22</b>	<b>37</b>	<b>18</b>	<b>67</b>	<b>0,02</b>
Antiagregante	31	52	20	74	0,08
Fibrato	3	5	1	4	1
Insulina	17	28	14	52	0,06
Sevelamer	22	37	15	56	0,15
Carbonato de cálcio	18	30	5	19	0,38
Complexo B	34	57	13	48	0,61
Ácido fólico	30	50	15	56	0,80
Antiarrítmico	1	2	0	0	1
Clonidina	15	25	5	19	0,69
Calcitriol	12	20	8	30	0,47
Alopurinol	8	13	6	22	0,34
Nitrato	3	5	3	11	0,36
Digital	1	2	1	4	0,52

IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II.

A única classe de drogas com diferença estatística entre portadores de DRC em diálise com e sem lesões ateroscleróticas significativas em coronárias foi a das estatinas. O uso de insulina e o uso de antiagregantes plaquetários apresentaram resultados marginais (tabela 3).

Na regressão logística univariada, não se associaram com a presença de doença coronária: idade, AVE prévio, ICC prévia, tabagismo, hipertensão arterial, sexo, obesidade, sedentarismo, raça, tempo em diálise, fosfatase alcalina, albumina, PTH, cálcio, fósforo, dose de eritropoetina semanal e hematócrito. Associaram-se à presença de doença coronária: presença de diabetes (OR 3,92; 95%IC: 1,43-10,78; p=0,008), presença de angina ou IAM prévio (OR 18,36;

95%IC: 5,89-57,25;  $p < 0,001$ ), doença arterial periférica (OR 5,15; 95%IC: 1,55-17,04;  $p = 0,007$ ) e dislipidemia (OR 4,78; 95%IC: 1,75-13,002;  $p = 0,002$ ).

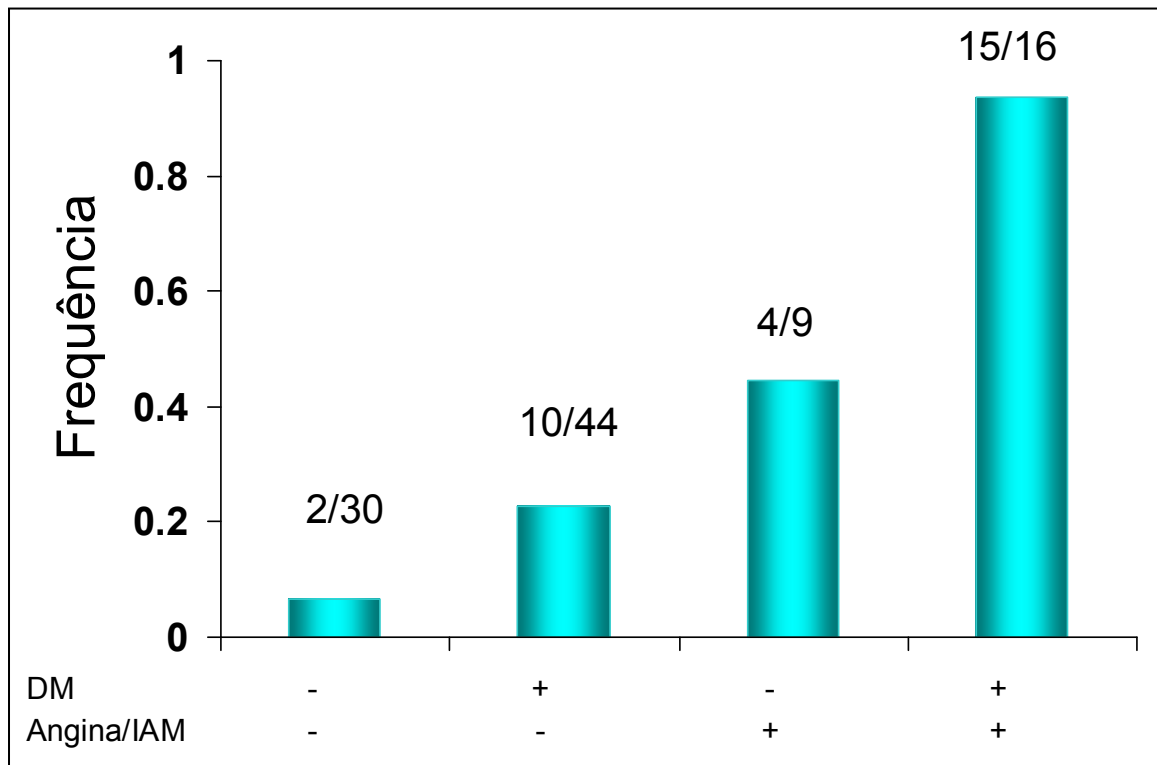
Pela análise múltipla, a presença de diabetes e angina ou infarto prévio foram identificados como preditores independentes de doença coronária significativa (Tabela 4). A figura 6 ilustra a frequência de doença coronariana de acordo com a presença de diabetes e angina ou IAM prévio.

Da casuística do estudo transversal 31% apresentaram doença coronária significativa em pelo menos uma artéria epicárdica. Enquanto que nos pacientes que realizaram o cateterismo de maneira prospectiva (8 de 33) apenas 24% apresentaram doença coronária significativa. O grupo prospectivo apresentava média de idade de  $49 \pm 11,2$  anos e baixa frequência de doença cardiovascular prévia.

**Tabela 4.** Análise de regressão logística múltipla

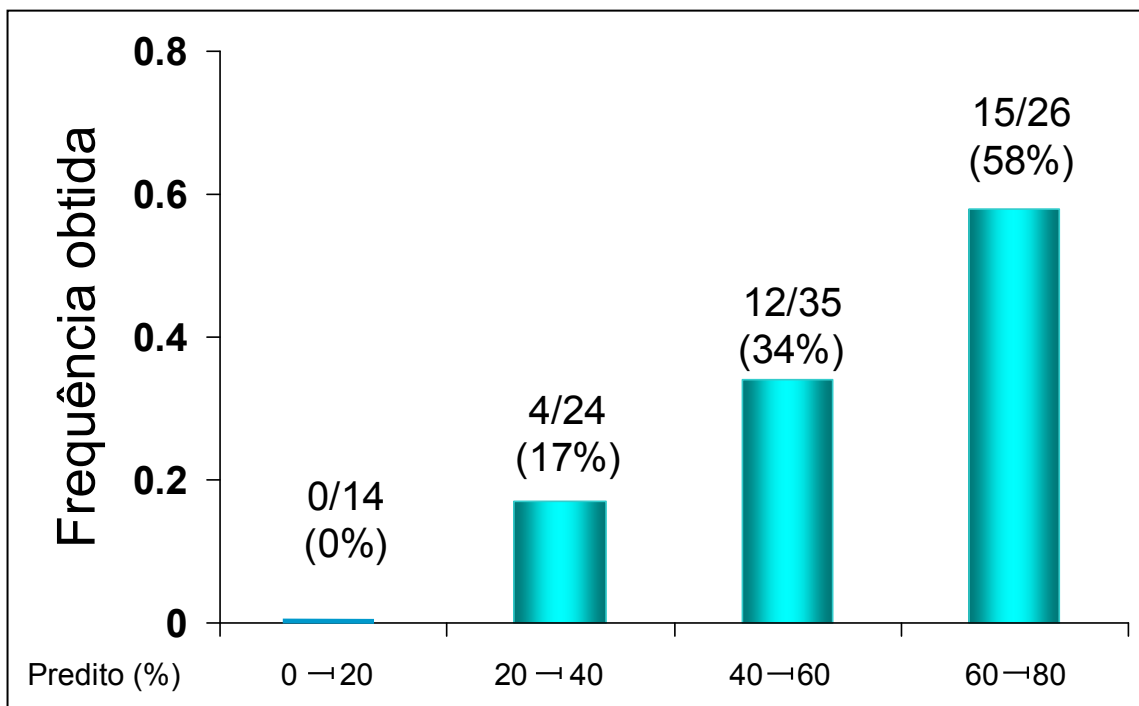
	RC	IC 95,0%		p
		Inferior	superior	
<b>DM</b>	<b>5,038</b>	<b>1,020</b>	<b>24,891</b>	<b>0,047</b>
DAP	0,519	0,078	3,470	0,498
<b>Angina ou IAM</b>	<b>25,260</b>	<b>5,518</b>	<b>115,641</b>	<b>&lt;0,001</b>
Dislipidemia	2,668	0,697	10,219	0,152

RC: razão de chance, IC: intervalo de confiança, DM: diabetes melito, DAP: doença arterial periférica, IAM: infarto agudo do miocárdio.



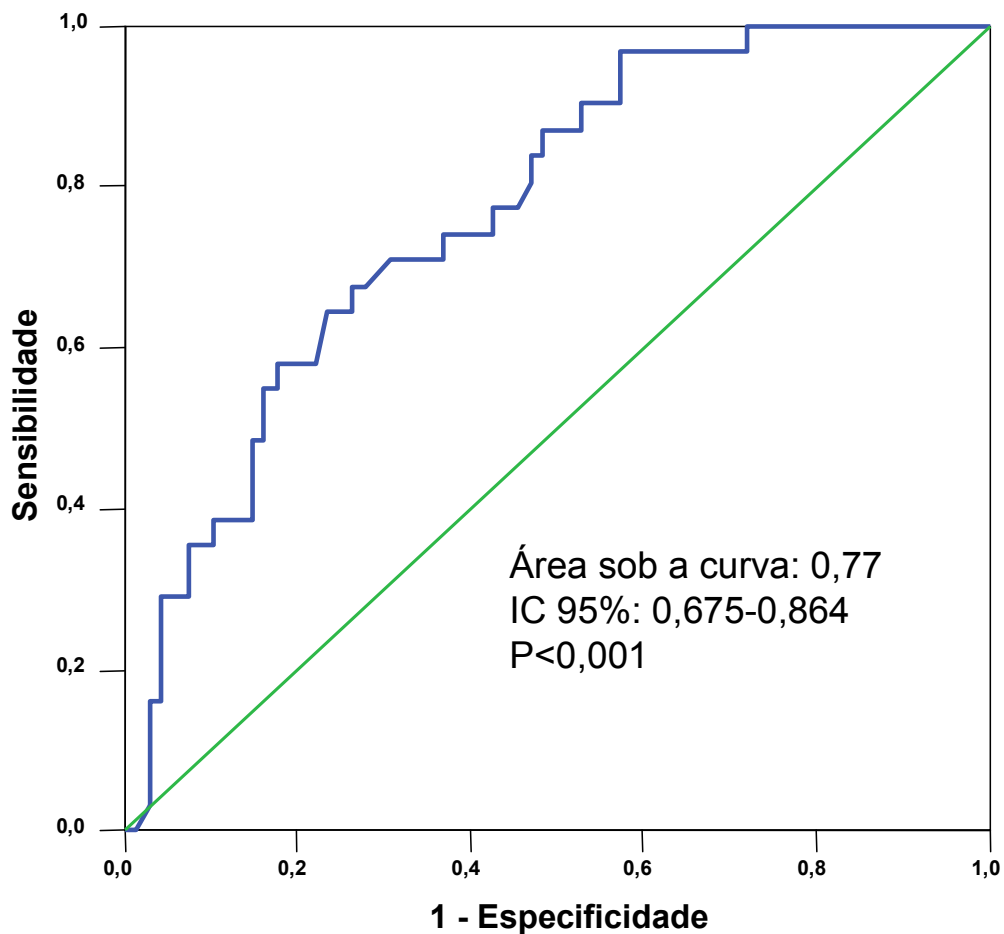
**Figura 6.** Frequência de doença coronariana de acordo com a presença de diabetes e angina ou IAM prévio

Para avaliar a calibração do escore previamente proposto foi comparada a frequência de doença coronária significativa predita com a frequência observada entre os pacientes agrupados de acordo com o resultado da fórmula proposta por Gowdak em faixas progressivas de 20% em ordem crescente (0 - 20%; 20 - 40%; 40 - 60%; 60 - 80%), sendo observado que o escore proposto mostrou boa calibração (figura 7).



**Figura 7.** Frequência de doença coronariana obtida na presente casuística de acordo com o predito pela fórmula proposta previamente por Gowdak & cols., 2013 para estimativa da probabilidade de doença coronariana significativa

A figura 8 mostra a curva ROC referente ao poder discriminatório da fórmula previamente desenvolvida por Gowdak em 2013 aplicada à presente casuística. Observa-se excelente poder discriminatório. O melhor ponto de corte determinado pelo índice de Yuden foi a probabilidade maior ou igual a 51% de probabilidade estimada de doença arterial coronária de acordo com a fórmula desenvolvida por Gowdak. Ao utilizar como ponto de corte o valor resultante da fórmula  $\geq 51\%$  se obtém uma sensibilidade de 68% e especificidade de 74%. O valor preditivo positivo foi de 52% e o valor preditivo negativo de 82%. A razão de verossimilhança positiva foi de 2,6 e a razão de verossimilhança negativa foi de 0,43.



**Figura 8.** Curva ROC referente ao poder discriminatório de uma fórmula previamente desenvolvida para estimativa da probabilidade de doença coronariana significativa (Gowdak & cols., 2013) aplicada à presente casuística

A anatomia das lesões coronarianas foi avaliada da seguinte maneira (Tabela 5).

**Tabela 5.** Anatomia das lesões coronarianas.

Anatomia	n
0: sem lesões	43
1: lesões < 50% em pelo menos 1 artéria, ou ateromatose, ou irregularidades, ou lesão <50% no TCE	17
2: lesões de 50-70% em pelo menos 1 artéria	8
3: lesão ≥ 70% em pelo menos 1 artéria, ou lesão ≥50% no TCE	31

TCE: tronco da coronária esquerda.

Para as estenoses iguais ou superiores a 50% (lesões moderadas e graves) consideramos a classificação descrita na tabela 6.

**Tabela 6.** Classificação para lesões coronárias moderadas a graves em relação ao número de artérias comprometidas e à função ventricular esquerda, e, para lesões discretas (<50%) ou ausência de lesão em relação à função ventricular

	n
Ia- uniarterial com VE normal	13
Ila- biarterial com VE normal	4
Illa- triarterial ou lesão de TCE com VE normal	8
Ib- uniarterial com disfunção VE	5
Ilb- biarterial com disfunção VE	6
Illb- triarterial ou lesão de TCE com disfunção VE	3
IVa- lesão < 50% ou ausência de lesão com VE normal	52
IVb- lesão < 50% ou ausência de lesão com disfunção VE	8

VE: ventrículo esquerdo, TCE: tronco da coronária esquerda.

## Estudo Longitudinal

Dos 103 pacientes que participaram do estudo longitudinal, 65 eram homens e 38 mulheres (tabela 7). A mediana da idade foi de 55 (47-62) anos, 82 eram brancos (80%), oito negros (8%), 12 pardos (12%) e havia um paciente cuja informação sobre a raça não era disponível. A causa da insuficiência renal foi a nefropatia diabética em 52 pacientes (50%), a nefroesclerose hipertensiva em 29 pacientes (28%), glomerulopatias em sete pacientes (7%) e outras doenças nos demais. A mediana do tempo em diálise foi de 22 meses variando de 1 a 204 meses. Onze pacientes eram tabagistas (11%), sobrepeso ou obesidade ocorreram em 46 (45%), 58 eram diabéticos (56%), 93 hipertensos (90%), dislipidemia estava presente em 44 de 86 pacientes que o dado estava disponível (51%). A insuficiência cardíaca ocorreu em 9 pacientes (9%), 14 pacientes apresentavam antecedente de doença arterial periférica (14%), 9 pacientes eram portadores de

acidente vascular encefálico prévio (9%) e 24 pacientes (23%) apresentavam angina ou infarto do miocárdio prévio.

As causas de óbito cardiovascular foram 13 ao todo: sete pacientes apresentaram morte súbita cardíaca, dois infarto agudo do miocárdio, um acidente vascular cerebral hemorrágico, um edema agudo de pulmão e dois de causas cardiovasculares múltiplas. As causas de óbito não cardiovasculares foram 14 ao todo: oito por infecção, um por embolia pulmonar, um por complicações cirúrgicas do transplante e quatro de origem indeterminada.

**Tabela 7.** Dados clínicos dos portadores de DRC que participaram do estudo longitudinal

	(n=103)
Idade (anos)	55 (47-62)#
Sexo Masculino	63%
Raça B/M/N	80%/12%/8%
DM	56%
ICC	9%
HAS	90%
AVE	9%
Dislipidemia	51%
DAP	14%
Tabagismo	11%
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	25,9±4,33
Δt diálise (meses)	22 (9-46) #
Angina/IAM	23%
Dose eritropoetina	9000 (6000-12000) #
Probabilidade*	45±19,2
Causa DRC	
HAS	28%
DM	50%
GN	7%
Outras	15%

DRC: doença renal crônica; B/M/N: brancos, mestiços, negros; DM: diabetes melito; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVE: acidente vascular encefálico; DAP: doença arterial periférica; IMC: índice de massa corpórea; Δt: tempo em diálise em meses; IAM: infarto agudo do miocárdio; \* Estimativa da probabilidade de doença arterial coronariana calculado de acordo com proposto por Gowdak & cols. 2013 representado por média e desvio padrão; GN: glomerulopatas, #:mediana e intervalo interquartilico.

Quando comparamos os dados clínicos dos portadores de DRC em diálise que apresentaram o desfecho evento cardiovascular a presença de angina ou infarto prévio se associaram à ocorrência de evento cardiovascular. A presença de insuficiência cardíaca apresentou associação marginal. A probabilidade de doença arterial coronariana significativa a coronariografia, calculado de acordo com proposto por Gowdak & cols. 2013, foi maior no grupo que apresentou evento cardiovascular enquanto em diálise ( $p < 0,02$ ) (Tabela 8).

A presença de aterosclerose significativa se associou à ocorrência de evento cardiovascular para os pacientes com DRC que permaneceram em diálise (Tabela 9) e quanto maior o número de artérias comprometidas maior foi a probabilidade de evento cardiovascular. No nosso trabalho (Tabela 8) o diabetes melito não mostrou associação com evento cardiovascular.

Os exames complementares dos portadores de DRC em diálise que apresentaram o desfecho evento cardiovascular a presença de menor hematócrito e menor albumina se associaram à ocorrência de evento cardiovascular (Tabela 10).

Não houve medicamentos que se associaram ao risco de evento cardiovascular enquanto em diálise (Tabela 11).

**Tabela 8.** Dados clínicos comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram o desfecho evento cardiovascular

	Não Evento CV (n=76)	Evento CV (n=27)	P
Idade (anos)	57(46-62) #	53(48-59) #	0,27
Sexo Masculino	48	17	0,83
Raça B/M/N	60/10/5	22/2/3	0,58
DM (sim/total)	39/74	19/26	0,11
ICC (sim/total)	4/70	5/25	0,05
HAS (sim/total)	69/72	25/26	1,00
AVE (sim/total)	8/73	1/26	0,44
Dislipidemia (sim/total)	30/64	14/22	0,59
DAP (sim/total)	9/73	5/25	0,34
Tabagismo (sim/total)	8/69	3/26	1,00
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	26,03±4,35	25,72±4,37	0,76
Δt diálise (meses)	20(8-44) #	23(10-48) #	0,54
<b>Angina/IAM</b> (sim/total)	12/69	12/23	<b>0,003</b>
Modo de diálise (HD/total)	68/76	20/27	0,10
<b>Probabilidade*</b>	42±18,9	52±18,7	<b>0,02</b>
Causa DRC			
HAS	26	3	
DM	35	17	
GN	5	3	0,140
Outras	10	4	

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; B/M/N: brancos, mestiços, negros; DM: diabetes melito; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVE: acidente vascular encefálico; DAP: doença arterial periférica; IMC: índice de massa corpórea; Δt: tempo em diálise em meses; IAM: infarto agudo do miocárdio; HD:hemodiálise;\*Probabilidade estimada de doença arterial coronariana significativa a coronariografia, calculado de acordo com proposto por Gowdak & cols. 2013; GN: glomerulopatias, #:mediana e intervalo interquartilico.

**Tabela 9.** Dados da coronariografia comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram o desfecho evento cardiovascular

	Não Evento CV (n=76)	Evento CV (n=27)	p
Qualquer ateromatose (%)	40 (53%)	19 (70%)	0,17
<b>Ateromatose significativa (%)</b>	<b>14 (18%)</b>	<b>15 (56%)</b>	<b>0,001</b>
<b>Padrão da anatomia coronária</b>			
<b>0 (n=62)</b>	<b>51 (82%)</b>	<b>11 (18%)</b>	
<b>1 (n=21)</b>	<b>16 (76%)</b>	<b>5 (24%)</b>	<b>0,011</b>
<b>2 (n=10)</b>	<b>5 (50%)</b>	<b>5 (50%)</b>	
<b>3 (n=10)</b>	<b>4 (40%)</b>	<b>6 (60%)</b>	
Disfunção VE (sim/total e %)	13/74 (17%)	10/26 (37%)	0,057

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; ateromatose significativa = lesão  $\geq 50\%$  no tronco da coronária esquerda ou  $\geq 70\%$  em outra artéria; Padrão da anatomia coronária 0: sem lesão ou lesão menor que 50%; 1: uniarterial; 2: biarterial; 3: triarterial para lesões iguais ou superiores a 50% (de acordo com o quadro 3 proposto por BONOW & cols., 2013); VE: ventrículo esquerdo.

**Tabela 10.** Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram o desfecho evento cardiovascular

	Não Evento CV (n=76)	Com Evento CV (n=27)	p
K (mEq/L)	4,84 $\pm$ 0,79	5,00 $\pm$ 1,05	0,41
FA (UI/L)	138(91-222)	136(108-224)	0,73
<b>Ht (%)</b>	<b>34,63<math>\pm</math>5,38</b>	<b>30,78<math>\pm</math>7,8</b>	<b>0,01</b>
Hb (g/L)	12,82 $\pm$ 7,88	11,44 $\pm$ 1,64	0,16
PTH (pg/mL)	315(169-597)	320(150-607)	0,95
Ca (mg/dL)	9,14 $\pm$ 0,85	9,06 $\pm$ 0,85	0,68
P (mg/dL)	5,74 $\pm$ 1,98	5,9 $\pm$ 2,05	0,73
CaXP (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	54,03 $\pm$ 18,30	54,26 $\pm$ 15,29	0,96
Glicemia (mg/dL)	94(76-148)	113(83-163)	0,28
<b>Albumina (g/dL)</b>	<b>3,9<math>\pm</math>0,39</b>	<b>3,65<math>\pm</math>0,56</b>	<b>0,01</b>
CT (mg/dL)	145,25 $\pm$ 40,30	143,12 $\pm$ 33,14	0,81
HDL (mg/dL)	35(28-45)	35(30-44)	0,83
Triglicérides (mg/dL)	130(91-212)	114(85-205)	0,48
LDL (mg/dL)	74,23 $\pm$ 33,00	74,81 $\pm$ 30,15	0,94
Kt/V	1,47 $\pm$ 0,27	1,43 $\pm$ 0,24	0,55
Ferritina (ng/mL)	427(273-820)	376(237-569)	0,14
FE	0,66 $\pm$ 0,09	0,62 $\pm$ 0,14	0,13

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; K: potássio; FA: fosfatase alcalina; Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina; PTH paratormônio; Ca: cálcio; P: fósforo; CaXP: produto cálcio e fósforo; CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; Kt/V: depuração fracional da uréia; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma.

**Tabela 11.** Uso de medicamentos comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram o desfecho evento cardiovascular

	Não Evento CV (n=76)	(%)	Com Evento CV (n=27)	(%)	p
Diurético (S/T)	28/59	47	10/25	40	0,70
Bloq. cálcio(S/T)	22/59	37	10/25	40	0,99
BB(S/T)	29/58	50	12/25	48	0,94
IECA ou BRA(S/T)	30/59	51	16/25	64	0,39
Estatina(S/T)	30/59	51	11/25	44	0,74
AAS(S/T)	26/59	44	14/25	56	0,45
Fibrato(S/T)	2/59	3	1/25	4	1,00
Insulina(S/T)	17/59	29	8/25	32	0,97
Sevelamer(S/T)	22/59	37	10/25	40	0,99
Carb. de cálcio(S/T)	20/59	34	4/25	16	0,16
Ácido fólico(S/T)	27/59	46	10/25	40	0,80
Antiarrítmico(S/T)	3/59	5	0/25	0	0,55
Clonidina(S/T)	11/59	19	4/25	16	1,00
Calcitriol(S/T)	10/59	17	8/25	32	0,21
Nitrato(S/T)	3/59	5	3/25	12	0,35
Digital(S/T)	1/59	2	0/25	0	1,00
Eritropoetina(S/T)	17/59	29	12/25	48	0,15
Ferro(S/T)	14/59	24	11/25	44	0,11

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; S:sim, T: total; Bloq. De cálcio: bloqueador de cálcio; BB: beta bloqueador; Carb. de cálcio: carbonato de cálcio; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; AAS: ácido acetil salicílico.

Quando comparamos os dados clínicos e dados da coronariografia dos portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito de causa CV não encontramos fatores que se associaram a este desfecho (Tabela 12 e Tabela 13). O padrão de anatomia coronária e o modo de diálise apresentaram associação marginal com o desfecho óbito de causa cardiovascular enquanto em diálise. Os exames complementares e os medicamentos também não se associaram ao desfecho óbito cardiovascular, no entanto o uso de estatina apresentou associação marginal (Tabela 14 e Tabela 15).

**Tabela 12.** Dados clínicos comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito de causa CV

	Não Óbito CV (n=92)	Óbito CV (n=11)	p
<b>Idade (anos)</b>	<b>55(47-62)</b>	<b>57(50-61)</b>	<b>0,92</b>
Sexo Masculino	57	8	0,71
Raça B/M/N	73/11/7	9/1/1	0,95
<b>DM (S/T)</b>	<b>51/90</b>	<b>7/10</b>	<b>0,51</b>
ICC(S/T)	7/84	2/11	0,28
HAS(S/T)	83/88	10/10	1,00
AVE(S/T)	8/89	1/10	1,00
Dislipidemia (S/T)	34/66	5/9	1,00
DAP(S/T)	12/88	2/10	0,63
Tabagismo(S/T)	10/85	1/9	1,00
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	26,09±4,42	24,69±3,32	0,33
Δt diálise (meses)	23(8-44)	16(10-57)	0,80
Angina/IAM(S/T)	21/81	3/11	1,00
<b>Modo diálise(HD/total)</b>	<b>81/92</b>	<b>7/11</b>	<b>0,08</b>
Probabilidade*	44±19,0	47±22,7	0,62
Causa DRC			
HAS	26	3	
DM	47	5	
GN	7	1	0,96
Outras	12	2	

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; B/M/N: brancos, mestiços, negros; DM:diabetes melito; S: sim; T: total; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVE: acidente vascular encefálico; DAP: doença arterial periférica; IMC: índice de massa corpórea; Δt: tempo em diálise em meses; IAM: infarto agudo do miocárdio; HD: hemodiálise;\* Probabilidade estimada de doença arterial coronariana significativa a coronariografia, calculado de acordo com proposto por Gowdak & cols. 2013; GN: glomerulopatias.

**Tabela 13.** Dados da coronariografia comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito de causa CV

	Não Óbito CV (n=92)	Óbito CV (n=11)	p
Qualquer ateromatose (%)	53 (58%)	6 (55%)	0,90
Ateromatose significativa (%)	24 (26%)	5 (45%)	0,32
Padrão da anatomia coronária			
0 (n=62)	56 (90%)	6 (10%)	0,06
1 (n=21)	21 (100%)	0 (0%)	
2 (n=10)	7 (70%)	3 (30%)	
3 (n=10)	8 (80%)	2 (20%)	
Disfunção VE (sim/total e %)	19/89 (21%)	4/11 (36%)	0,27

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; ateromatose significativa = lesão  $\geq$  50% no tronco da coronária esquerda ou  $\geq$  70% em outra artéria; Padrão da anatomia coronária 0: sem lesão ou lesão menor que 50%; 1: uniarterial; 2: biarterial; 3: triarterial para lesões iguais ou superiores a 50% (de acordo com o quadro 3 proposto por BONOW & cols., 2013); VE: ventrículo esquerdo.

**Tabela 14.** Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito CV

	Não Óbito CV (n=92)	Óbito CV (n=11)	p
K (mEq/L)	4,86 $\pm$ 0,87	5,05 $\pm$ 0,87	0,51
FA (UI/L)	136,5(94-215)	164(100-252)	0,59
Ht (%)	33,91 $\pm$ 6,48	30,97 $\pm$ 4,35	0,14
Hb (g/L)	12,00 $\pm$ 4,54	10,35 $\pm$ 1,38	0,23
PTH (pg/mL)	315(167-598)	428(159-605)	0,65
Ca (mg/dL)	9,15 $\pm$ 0,85	8,90 $\pm$ 0,88	0,36
P (mg/dL)	5,74 $\pm$ 1,96	6,1 $\pm$ 2,27	0,57
CaXP (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	53,89 $\pm$ 17,65	55,48 $\pm$ 15,36	0,78
Glicemia (mg/dL)	96(78-157)	123(94-156)	0,22
Albumina (g/dL)	3,85 $\pm$ 0,44	3,68 $\pm$ 0,56	0,23
CT (mg/dL)	145,38 $\pm$ 39,53	139,27 $\pm$ 28,02	0,62
HDL (mg/dL)	35(28-45)	35(29-45)	0,83
Triglicérides (mg/dL)	125(90-217)	114(85-147)	0,38
LDL (mg/dL)	73,98 $\pm$ 32,74	77,56 $\pm$ 27,39	0,73
Kt/V	1,46(1,31-1,57)	1,45(1,12-1,57)	0,59
Ferritina (ng/mL)	417(273-770)	296(167-553)	0,17
FE	0,65 $\pm$ 0,10	0,60 $\pm$ 0,13	0,17

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; K: potássio; FA: fosfatase alcalina; Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina; PTH paratormônio; Ca: cálcio; P: fósforo; CaXP: produto cálcio e fósforo; CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; Kt/V: depuração fracional da uréia; PCR (+/-): proteína C reativa acima dos valores normais (presente/ausente); HVE: hipertrofia ventricular esquerda; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma.

**Tabela 15.** Uso de medicamentos comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito CV

	Não Óbito CV (n=92)	(%)	Óbito CV (n=11)	(%)	p
Diurético(S/T)	32/74	43	6/10	60	0,34
Bloq.cálcio(S/T)	27/74	36	5/10	50	0,49
BB(S/T)	34/73	47	7/10	70	0,19
IECA ou BRA(S/T)	30/59	51	7/10	70	0,32
<b>Estatina(S/T)</b>	<b>30/59</b>	<b>51</b>	<b>2/10</b>	<b>20</b>	<b>0,09</b>
AAS(S/T)	26/59	44	3/10	30	0,50
Fibrato(S/T)	2/59	3	0/10	0	1,00
Insulina(S/T)	17/59	29	2/10	20	0,71
Sevelamer(S/T)	22/59	37	3/10	30	0,73
Carb.de cálcio(S/T)	20/59	34	2/10	20	0,48
Ácido fólico(S/T)	27/59	46	5/10	50	1,00
Antiarrítmico(S/T)	3/59	5	0/10	0	1,00
Clonidina(S/T)	11/59	19	2/10	20	1,00
Calcitriol(S/T)	10/59	17	4/10	40	0,11
Nitrato(S/T)	3/59	5	0/10	0	1,00
Digital(S/T)	1/59	2	0/10	0	1,00
Eritropoetina(S/T)	17/59	29	3/10	30	1,00
Ferro(S/T)	14/59	24	3/10	30	0,70

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; S: sim; T: total; Bloq. Cálcio: bloqueador de cálcio; Carb. de cálcio: carbonato de cálcio; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; AAS: ácido acetil salicílico.

Assim como quanto ao óbito cardiovascular, quando comparamos os dados clínicos e dados da coronariografia dos portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito por todas as causas não encontramos fatores que se associaram a este desfecho (Tabela 16 e Tabela 17). Os exames complementares e os medicamentos também não se associaram ao desfecho óbito por todas as causas (Tabela 18 e tabela 19). A dosagem sérica de potássio e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma apresentaram associação estatisticamente marginal com a variável óbito por todas as causas em diálise.

**Tabela 16.** Dados clínicos comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito por todas as causas

	Não Óbito (n=82)	Óbito (n=21)	p
Idade (anos)	55(47-62)	58(50-61)	0,42
Sexo Masculino	51	14	0,90
Raça B/M/N	64/1/2	18/2/1	0,19
DM (S/T)	45/80	13/20	0,65
ICC(S/T)	5/76	4/19	0,07
HAS(S/T)	73/78	20/20	0,58
AVE(S/T)	8/79	1/20	0,68
Dislipidemia(S/T)	30/59	9/16	0,92
DAP(S/T)	11/78	3/20	1,00
Tabagismo(S/T)	9/76	2/19	1,00
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	25,96±4,44	25,90±3,98	0,96
Δt diálise (meses)	20(8-40)	30(11-59)	0,20
Angina/IAM(S/T)	20/75	4/17	1,00
Modo diálise(HD/total)	72/82	16/21	0,32
Probabilidade*	44±19,2	47±19,5	0,52
Causa DRC			
HAS	22	7	
DM	42	10	
GN	6	2	0,87
Outras	12	2	

DRC: doença renal crônica; B/M/N: brancos, mestiços, negros; DM: diabetes melito; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVE: acidente vascular encefálico; DAP: doença arterial periférica; IMC: índice de massa corpórea; Δt: tempo em diálise em meses; IAM: infarto agudo do miocárdio; HD:hemodiálise;\* Probabilidade estimada de doença arterial coronariana significativa a coronariografia, calculado de acordo com proposto por Gowdak & cols. 2013; GN: glomerulopatias.

**Tabela 17.** Dados da coronariografia comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram o desfecho óbito por todas as causas

	Não Óbito (n=82)	Óbito (n=21)	p
Qualquer ateromatose (%)	48 (59%)	11 (52%)	0,79
Ateromatose significativa (%)	23 (28%)	6 (29%)	0,82
Padrão da anatomia coronária			
0 (n=62)	48 (77%)	14 (23%)	
1 (n=21)	20 (95%)	1 (5%)	0,21
2 (n=10)	7 (70%)	3 (30%)	
3 (n=10)	7 (70%)	3 (30%)	
Disfunção VE (sim/total e %)	17/79 (21%)	6/21 (29%)	0,56

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; ateromatose significativa = lesão  $\geq$  50% no tronco da coronária esquerda ou  $\geq$  70% em outra artéria; Padrão da anatomia coronária 0: sem lesão ou lesão menor que 50%; 1: uniarterial; 2: biarterial; 3: triarterial para lesões iguais ou superiores a 50% (de acordo com o quadro 3 proposto por BONOW & cols., 2013); VE: ventrículo esquerdo.

**Tabela 18.** Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito por todas as causas

	Não Óbito (n=82)	Óbito (n=21)	P
<b>K (mEq/L)</b>	<b>4,81<math>\pm</math>0,85</b>	<b>5,17<math>\pm</math>0,88</b>	<b>0,08</b>
FA (UI/L)	134(92-216)	184(111-233)	0,21
Ht (%)	33,59 $\pm$ 6,49	33,55 $\pm$ 5,86	0,98
Hb (g/L)	11,99 $\pm$ 4,79	11,2 $\pm$ 1,82	0,46
PTH (pg/mL)	308(170-562)	428(152-660)	0,57
Ca (mg/dL)	9,12 $\pm$ 0,80	9,1 $\pm$ 1,02	0,94
P (mg/dL)	5,82 $\pm$ 1,85	5,63 $\pm$ 2,48	0,71
CaXP (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	53,60 $\pm$ 16,07	55,92 $\pm$ 21,46	0,63
Glicemia (mg/dL)	97(79-154)	113(78-159)	0,85
Albumina (g/dL)	3,84 $\pm$ 0,45	3,82 $\pm$ 0,47	0,95
CT (mg/dL)	143,33 $\pm$ 39,29	149,28 $\pm$ 35,10	0,53
HDL (mg/dL)	35(28-45)	35(29-45)	0,96
Triglicérides (mg/dL)	123(89-223)	133(100-203)	0,84
LDL (mg/dL)	73,25 $\pm$ 30,54	78,93 $\pm$ 38,00	0,49
Kt/V	1,46 $\pm$ 0,26	1,45 $\pm$ 0,29	0,89
Ferritina (ng/mL)	400(248-734)	505(262-867)	0,79
<b>FE</b>	<b>0,66<math>\pm</math>0,10</b>	<b>0,60<math>\pm</math>0,13</b>	<b>0,06</b>

DRC: doença renal crônica; K: potássio; FA: fosfatase alcalina; Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina; PTH paratormônio; Ca: cálcio; P: fósforo; CaxP: produto cálcio e fósforo; CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; Kt/V: depuração fracional da uréia; PCR (+/-): proteína C reativa acima dos valores normais (presente/ausente); HVE: hipertrofia ventricular esquerda; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma.

**Tabela 19.** Uso de medicamentos comparando portadores de DRC em diálise que apresentaram óbito

	Não Óbito (n=82)	(%)	Óbito (n=21)	(%)	p
Diurético(S/T)	29/67	43	9/17	52	0,66
Bloq. de cálcio(S/T)	24/67	36	8/17	47	0,57
BB(S/T)	32/66	48	9/17	52	0,95
IECA ou BRA(S/T)	37/67	55	9/17	52	0,91
Estatina(S/T)	36/67	54	5/17	29	0,13
AAS(S/T)	35/67	52	5/17	29	0,16
Fibrato(S/T)	3/67	4	0/17	0	1
Insulina(S/T)	19/67	28	6/17	35	0,79
Sevelamer(S/T)	27/67	40	5/17	29	0,58
Carb. de cálcio(S/T)	22/67	33	2/17	11	0,13
Ácido fólico(S/T)	32/67	48	5/17	29	0,28
Antiarrítmico(S/T)	2/67	3	1/17	5	0,50
Clonidina(S/T)	11/67	16	4/17	23	0,49
Calcitriol(S/T)	13/67	19	5/17	29	0,51
Nitrato(S/T)	5/67	7	1/17	5	1
Digital(S/T)	1/67	1	0/17	0	1
Eritropoetina(S/T)	24/67	36	5/17	29	0,83
Ferro(S/T)	20/67	30	5/17	29	0,79

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; S: sim; T: total; Bloq. Cálcio: bloqueador de cálcio; Carb. de cálcio: carbonato de cálcio; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; AAS: ácido acetil salicílico.

Ao compararmos os dados clínicos dos portadores de DRC em tratamento substitutivo, ou seja pacientes em diálise ou que foram transplantados, que apresentaram evento cardiovascular notamos que a presença de angina ou infarto prévio foi associada ao desfecho evento cardiovascular. A probabilidade de doença arterial coronariana significativa à coronariografia, calculado de acordo com proposto por Gowdak & cols. 2013, foi maior no grupo que apresentou evento cardiovascular ( $p < 0,03$ ) (Tabela 20).

A presença de aterosclerose significativa foi associada ao evento cardiovascular (Tabela 21) e quanto maior o número de artérias acometidas maior a probabilidade de evento cardiovascular.

**Tabela 20.** Dados clínicos comparando pacientes com DRC em tratamento substitutivo que apresentaram evento CV

	Sem evento (n=67)	Evento CV (n=36)	P
Idade (anos)	56(46-62)	55(49-60)	0,66
Sexo Masculino	41	24	0,74
Raça B/M/N	53/1/5	29/4/3	0,14
DM(S/T)	35/66	23/34	0,23
<b>ICC(S/T)</b>	<b>3/61</b>	<b>6/34</b>	<b>0,06</b>
HAS(S/T)	63/65	30/33	0,33
AVE(S/T)	7/66	2/33	0,71
Dislipidemia(S/T)	23/49	16/26	0,34
DAP(S/T)	8/66	6/32	0,38
Tabagismo(S/T)	8/63	3/31	1
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	25,98±4,34	25,89±4,38	0,92
Δt diálise (meses)	19(8-45)	23(9-48)	0,68
<b>Angina/IAM(S/T)</b>	<b>11/61</b>	<b>13/31</b>	<b>0,027</b>
Modo diálise(HD/total)	60/67	28/36	0,19
<b>Probabilidade*</b>	<b>42±18,7</b>	<b>51±19,0</b>	<b>0,03</b>
Causa DRC			
HAS	23	6	
DM	30	22	
GN	4	4	0,18
Outras	10	4	

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; B/M/N: brancos, mestiços, negros; DM: diabetes melito; S:sim, T: total; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVE: acidente vascular encefálico; DAP: doença arterial periférica; IMC: índice de massa corpórea; Δt: tempo em diálise em meses; IAM: infarto agudo do miocárdio; HD:hemodiálise; \* Probabilidade estimada de doença arterial coronariana significativa a coronariografia, calculado de acordo com proposto por Gowdak & cols. 2013; GN: glomerulopatias.

**Tabela 21.** Dados da coronariografia comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram o desfecho evento cardiovascular

	Não Evento CV (n=67)	Evento CV (n=36)	p
Qualquer ateromatose (%)	36 (53%)	23 (64%)	0,43
<b>Ateromatose significativa (%)</b>	11 (20%)	18 (50%)	<b>0,001</b>
<b>Padrão da anatomia coronária</b>			
0 (n=62)	46 (74%)	16(26%)	
1 (n=21)	13 (62%)	8 (38%)	<b>0,032</b>
2 (n=10)	5 (50%)	5 (50%)	
3 (n=10)	3 (30%)	7 (70%)	
Disfunção VE (sim/total e %)	12/65(18%)	11/35(31%)	0,22

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; ateromatose significativa = lesão  $\geq$  50% no tronco da coronária esquerda ou  $\geq$  70% em outra artéria; Padrão da anatomia coronária 0: sem lesão ou lesão menor que 50%; 1: uniarterial; 2: biarterial; 3: triarterial para lesões iguais ou superiores a 50% (de acordo com o quadro 3 proposto por BONOW & cols., 2013); VE: ventrículo esquerdo.

Os exames complementares não foram capazes de prever evento CV nos pacientes com DRC em tratamento substitutivo (Tabela 22), no entanto o hematócrito e a ferritina apresentaram associação inversa marginal com o desfecho. O uso de diurético associou-se de maneira inversa ao evento CV (Tabela 23).

**Tabela 22.** Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram evento CV

	Sem evento (n=67)	Evento CV (n=36)	P
K (mEq/L)	4,84±0,82	4,96±0,94	0,53
FA (UI/L)	138(90-226)	137(117-222)	0,39
<b>Ht (%)</b>	<b>34,47±5,49</b>	<b>32,03±7,40</b>	<b>0,06</b>
Hb (g/L)	11,42±1,65	12,53±6,85	0,22
PTH (pg/mL)	307(167-615)	318(166-586)	0,71
Ca (mg/dL)	9,12±0,85	9,12±0,85	0,98
P (mg/dL)	5,86±2,03	5,64±1,92	0,59
CaXP (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	55,53±18,61	52,07±15,19	0,40
Glicemia (mg/dL)	95(78-139)	112(82-166)	0,29
Albumina (g/dL)	3,88±0,39	3,76±0,54	0,21
CT (mg/dL)	145,07±41,87	143,95±31,57	0,89
HDL (mg/dL)	34(27-44)	36(30-46)	0,18
Triglicérides (mg/dL)	129(91-219)	122(86-192)	0,52
LDL (mg/dL)	74,62±33,59	74,01±29,73	0,92
Kt/V	1,48±0,26	1,42±0,27	0,37
<b>Ferritina (ng/mL)</b>	<b>485(276-856)</b>	<b>380(209-620)</b>	<b>0,07</b>
FE	0,66±0,08	0,63±0,14	0,25

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; K: potássio; FA: fosfatase alcalina; Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina; PTH paratormônio; Ca: cálcio; P: fósforo; CaXP: produto cálcio e fósforo; CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; Kt/V: depuração fracional da uréia; PCR (+/-): proteína C reativa acima dos valores normais (presente/ausente); HVE: hipertrofia ventricular esquerda; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma.

**Tabela 23.** Uso de medicamentos comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram evento CV

	Sem evento (n=67)	(%)	Evento CV (n=36)	(%)	p
<b>Diurético(S/T)</b>	<b>24/51</b>	<b>47</b>	<b>4/33</b>	<b>12</b>	<b>0,002</b>
Bloq. de cálcio(S/T)	19/51	37	13/33	39	0,97
BB(S/T)	27/51	53	14/32	42	0,64
IECA ou BRA(S/T)	26/51	51	20/33	61	0,52
Estatina(S/T)	24/51	47	17/33	52	0,86
AAS(S/T)	21/51	41	19/33	37	0,21
Fibrato(S/T)	2/51	3	1/33	3	1
Insulina(S/T)	15/51	29	10/33	30	0,87
Sevelamer(S/T)	19/51	37	13/33	39	0,97
Carb.de cálcio(S/T)	18/51	35	6/33	18	0,15
Ácido fólico(S/T)	21/51	41	16/33	48	0,66
Antiarrítmico(S/T)	1/51	2	2/33	6	0,56
Clonidina(S/T)	10/51	20	5/33	15	0,81
Calcitriol(S/T)	9/51	18	9/33	27	0,44
Nitrato(S/T)	2/51	4	4/33	12	0,21
Digital(S/T)	0/51	0	1/33	3	0,39
Eritropoetina(S/T)	16/51	31	13/33	39	0,60
Ferro(S/T)	13/51	25	12/33	36	0,41

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; S: sim; T: total; Bloq. Cálcio: bloqueador de cálcio; Carb. de cálcio: carbonato de cálcio; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; AAS: ácido acetil salicílico.

No grupo de pacientes que apresentaram óbito cardiovascular em tratamento substitutivo da função renal nenhum dos dados clínicos avaliados (Tabela 24), incluindo a coronariografia (Tabela 25), se associou a este desfecho. O número de coronárias acometidas apresentou associação marginal com a variável desfecho. Exames complementares e o uso de medicamentos também não se associaram com este desfecho (Tabela 26 e Tabela 27).

**Tabela 24.** Dados clínicos comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram óbito CV

	Não Óbito CV (n=90)	Óbito CV (n=13)	P
Idade (anos)	55(47-62)	57(49-60)	0,83
Sexo Masculino	55	10	0,43
Raça B/M/N	71/11/7	11/1/1	0,88
DM(S/T)	50/88	8/12	0,73
ICC(S/T)	7/82	2/13	0,60
HAS(S/T)	81/86	12/12	1,00
AVE(S/T)	8/87	1/12	1,00
Dislipidemia(S/T)	33/64	6/11	0,88
DAP(S/T)	12/86	2/12	0,68
Tabagismo(S/T)	10/83	1/11	1,00
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	26±4,4	26±4,4	0,79
Δt diálise (meses)	21(8-44)	23(11-63)	0,49
Angina/IAM(S/T)	21/79	3/13	1,00
Modo de diálise(HD/total)	79/90	9/13	0,18
Probabilidade*	45±19,0	46±21,3	0,80
Causa DRC			
HAS	25	4	
DM	46	6	
GN	7	1	0,99
Outras	12	2	

DRC: doença renal crônica; B/M/N: brancos, mestiços, negros; DM: diabetes melito; S: sim, T: total; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVE: acidente vascular encefálico; DAP: doença arterial periférica; IMC: índice de massa corpórea; Δt: tempo em diálise em meses; IAM: infarto agudo do miocárdio; HD: hemodiálise; \* Probabilidade estimada de doença arterial coronariana significativa a coronariografia, calculado de acordo com proposto por Gowdak & cols. 2013; GN: glomerulopatias.

**Tabela 25.** Dados da coronariografia comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram o desfecho óbito cardiovascular

	Não Óbito CV (n=90)	Óbito CV (n=13)	p
Qualquer ateromatose (%)	53 (59)	6 (46)	0,57
Ateromatose significativa (%)	24 (27)	5 (38)	0,58
<b>Padrão da anatomia coronária</b>			
<b>0 (n=62)</b>	<b>54 (87%)</b>	<b>8 (13%)</b>	
<b>1 (n=21)</b>	<b>21 (100%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0,09</b>
<b>2 (n=10)</b>	<b>7 (70%)</b>	<b>3 (30%)</b>	
<b>3 (n=10)</b>	<b>8 (80%)</b>	<b>2 (20%)</b>	
Disfunção VE (sim/total e %)	19/87 (21%)	4/13 (31%)	0,49

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; ateromatose significativa = lesão  $\geq$  50% no tronco da coronária esquerda ou  $\geq$  70% em outra artéria; Padrão da anatomia coronária 0: sem lesão ou lesão menor que 50%; 1: uniarterial; 2: biarterial; 3: triarterial para lesões iguais ou superiores a 50% (de acordo com o quadro 3 proposto por BONOW & cols., 2013); VE: ventrículo esquerdo.

**Tabela 26.** Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram óbito CV

	Não Óbito CV (n=90)	Óbito CV (n=13)	P
K (mEq/L)	4,88 $\pm$ 0,87	4,92 $\pm$ 0,88	0,85
FA (UI/L)	137(93-218)	137(94-238)	0,81
Ht (%)	33,84 $\pm$ 6,52	31,88 $\pm$ 4,71	0,29
Hb (g/L)	12,00 $\pm$ 4,59	10,65 $\pm$ 1,54	0,30
PTH (pg/mL)	315(163-620)	382(173-556)	0,65
Ca (mg/dL)	9,16 $\pm$ 0,85	8,84 $\pm$ 0,82	0,20
P (mg/dL)	5,75 $\pm$ 1,97	5,99 $\pm$ 2,15	0,68
CaXP (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	54,14 $\pm$ 17,74	53,93 $\pm$ 15,26	0,96
Glicemia (mg/dL)	96(79-154)	123(89-165)	0,21
Albumina (g/dL)	3,85 $\pm$ 0,44	3,72 $\pm$ 0,52	0,34
CT (mg/dL)	145,29 $\pm$ 39,82	140,77 $\pm$ 27,78	0,69
HDL (mg/dL)	35(29-45)	35(28-43)	0,93
Triglicérides (mg/dL)	124(90-215)	133(85-187)	0,87
LDL (mg/dL)	74,19 $\pm$ 32,83	75,71 $\pm$ 27,78	0,87
Kt/V	1,48 $\pm$ 0,24	1,35 $\pm$ 0,33	0,14
Ferritina (ng/mL)	427(261-790)	400(214-586)	0,26
FE	0,65 $\pm$ 0,10	0,62 $\pm$ 0,13	0,30

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; K: potássio; FA: fosfatase alcalina; Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina; PTH paratormônio; Ca: cálcio; P: fósforo; CaXP: produto cálcio e fósforo; CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; Kt/V: depuração fracional da uréia; PCR (+/-): proteína C reativa acima dos valores normais (presente/ausente); HVE: hipertrofia ventricular esquerda; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma.

**Tabela 27.** Uso de medicamentos comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram óbito CV

	Não Óbito CV (n=90)	(%)	Óbito CV (n=13)	(%)	p
Diurético(S/T)	32/72	44,44	6/12	50	0,96
Bloq. de cálcio(S/T)	27/72	37,50	5/12	41,7	0,76
BB(S/T)	34/71	47,88	7/12	58,3	0,72
IECA ou BRA(S/T)	38/72	52,77	8/12	66,7	0,56
Estatina(S/T)	38/72	52,77	3/12	25	0,14
AAS(S/T)	36/72	50	4/12	33,3	0,45
Fibrato(S/T)	3/72	4,16	0/12	0	1,00
Insulina(S/T)	23/72	31,94	2/12	16,7	0,50
Sevelamer(S/T)	28/72	38,88	4/12	33,3	1,00
Carb. de cálcio(S/T)	22/72	30,55	2/12	16,7	0,50
Ácido fólico(S/T)	30/72	41,66	7/12	58,3	0,45
Antiarrítmico(S/T)	2/72	2,77	1/12	8,3	0,37
Clonidina(S/T)	13/72	18,05	2/12	16,7	1,00
Calcitriol(S/T)	14/72	19,44	4/12	33,3	0,28
Nitrato(S/T)	5/72	6,94	1/12	8,3	1,00
Digital(S/T)	0/72	0	1/12	8,3	0,14
Eritropoetina(S/T)	26/72	36,11	3/12	25	0,53
Ferro(S/T)	22/72	30,55	3/12	25	1,00

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; S: sim; T: total; Bloq. Cálcio: bloqueador de cálcio; Carb. de cálcio: carbonato de cálcio; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; AAS: ácido acetil salicílico.

A presença de insuficiência cardíaca apresentou associação marginal como parâmetro clínico identificador daqueles portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram óbito por todas as causas (Tabela 28). Os dados da coronariografia (Tabela 29), exames complementares (Tabela 30) e uso de medicamentos (Tabela 31) não identificaram aqueles que apresentaram este desfecho neste grupo de paciente.

**Tabela 28.** Dados clínicos comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram óbito

	Vivo (n=76)	Óbito (n=27)	P
Idade (anos)	55(47-62)	58(50-61)	0,45
Sexo Masculino	47	18	0,83
Raça B/M/N	58/10/7	24/2/1	0,42
DM(S/T)	41/74	17/26	0,51
<b>ICC(S/T)</b>	<b>4/70</b>	<b>5/25</b>	<b>0,05</b>
HAS(S/T)	68/72	25/26	1,00
AVE(S/T)	7/73	2/26	1,00
Dislipidemia(S/T)	27/54	12/21	0,77
DAP(S/T)	9/72	5/26	0,51
Tabagismo(S/T)	8/70	3/24	1,00
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	26,01±4,32	25,76±4,29	0,80
Δt diálise (meses)	20(6-39)	30(11-56)	0,12
Angina/IAM(S/T)	18/69	6/23	0,78
Modo de diálise(HD/total)	67/76	21/27	0,32
Probabilidade*	45±19,4	46±19,1	0,71
Causa DRC			
HAS	19	10	
DM	39	13	
GN	6	2	0,55
Outras	12	2	

DRC: doença renal crônica; B/M/N: brancos, mestiços, negros; DM: diabetes melito; S:sim, T: total; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; HAS: hipertensão arterial sistêmica; AVE: acidente vascular encefálico; DAP: doença arterial periférica; IMC: índice de massa corpórea; Δt: tempo em diálise em meses; IAM: infarto agudo do miocárdio; HD: hemodiálise; \* Probabilidade estimada de doença arterial coronariana significativa a coronariografia, calculado de acordo com proposto por Gowdak & cols. 2013; GN: glomerulopatias.

**Tabela 29.** Dados da coronariografia comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram o desfecho óbito

	Não Evento CV (n=76)	Evento CV (n=27)	p
Qualquer ateromatose (%)	31 (41%)	13 (48%)	0,66
Ateromatose significativa (%)	22 (29%)	7 (26%)	0,96
Padrão da anatomia coronária			
0 (n=62)	44 (70%)	18 (30%)	
1 (n=21)	18 (86%)	3 (14%)	0,58
2 (n=10)	7 (70%)	3 (30%)	
3 (n=10)	7 (70%)	3 (30%)	
Disfunção VE (sim/total e %)	17/56 (22%)	6/21 (22%)	0,88

DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; ateromatose significativa = lesão  $\geq$  50% no tronco da coronária esquerda ou  $\geq$  70% em outra artéria; Padrão da anatomia coronária 0: sem lesão ou lesão menor que 50%; 1: uniarterial; 2: biarterial; 3: triarterial para lesões iguais ou superiores a 50% (de acordo com o quadro 3 proposto por BONOW & cols., 2013); VE: ventrículo esquerdo.

**Tabela 30.** Dados de exames complementares comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram óbito

	Vivo (n=76)	Óbito (n=27)	P
K (mEq/L)	4,80 $\pm$ 0,86	5,10 $\pm$ 0,82	0,13
FA (UI/L)	135 $\pm$ (90-222)	164(98-226)	0,40
Ht (%)	33,35 $\pm$ 6,59	34,20 $\pm$ 5,39	0,55
Hb (g/L)	12,00 $\pm$ 4,94	11,34 $\pm$ 1,67	0,50
PTH (pg/mL)	308(169-629)	334(156-543)	0,86
Ca (mg/dL)	9,13 $\pm$ 0,79	9,09 $\pm$ 0,99	0,86
P (mg/dL)	5,87 $\pm$ 1,88	5,54 $\pm$ 2,19	0,46
CaXP (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	54,13 $\pm$ 16,30	54,05 $\pm$ 19,06	0,98
Glicemia (mg/dL)	97(88-149)	113(77-165)	0,85
Albumina (g/dL)	3,85 $\pm$ 0,46	3,80 $\pm$ 0,43	0,68
CT (mg/dL)	143 $\pm$ 40	148 $\pm$ 33,50	0,58
HDL (mg/dL)	35(28-45)	35(29-43)	0,76
Triglicérides (mg/dL)	120(89-229)	133(105-201)	0,72
LDL (mg/dL)	73 $\pm$ 31	78 $\pm$ 36	0,48
Kt/V	1,48 $\pm$ 0,25	1,41 $\pm$ 0,28	0,37
Ferritina (ng/mL)	383(233-745)	505(276-722)	0,74
FE	0,65 $\pm$ 0,10	0,63 $\pm$ 0,13	0,30

DRC: doença renal crônica; K: potássio; FA: fosfatase alcalina; Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina; PTH paratormônio; Ca: cálcio; P: fósforo; CaxP: produto cálcio e fósforo; CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; Kt/V: depuração fracional da uréia; PCR (+/-): proteína C reativa acima dos valores normais (presente/ausente); HVE: hipertrofia ventricular esquerda; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma.

**Tabela 31.** Uso de medicamentos comparando portadores de DRC em tratamento substitutivo que apresentaram óbito

	Vivo (n=76)	(%)	Óbito (n=27)	(%)	p
Diurético(S/T)	29/63	46	9/21	42	1,00
Bloq.de cálcio(S/T)	24/63	38	8/21	38	0,79
BB(S/T)	31/62	50	10/21	48	0,94
IECA ou BRA(S/T)	34/63	54	12/21	57	1,00
Estatina(S/T)	34/63	54	7/21	33	0,16
AAS(S/T)	33/63	52	7/21	33	0,21
Fibrato(S/T)	3/63	4	0/21	0	0,57
Insulina(S/T)	19/63	30	6/21	29	0,89
Sevelamer(S/T)	26/63	41	6/21	29	0,44
Carb. de cálcio(S/T)	21/63	33	3/21	14	0,16
Ácido fólico(S/T)	28/63	44	9/21	42	0,90
Antiarrítmico(S/T)	1/63	2	2/21	10	0,15
Clonidina(S/T)	11/63	17	4/21	19	1,00
Calcitriol(S/T)	13/63	21	5/21	24	0,77
Nitrato(S/T)	4/63	6	2/21	10	0,64
Digital(S/T)	0/63	0	1/21	5	0,25
Eritropoetina(S/T)	24/63	38	5/21	24	0,15
Ferro(S/T)	19/63	30	6/21	29	0,89

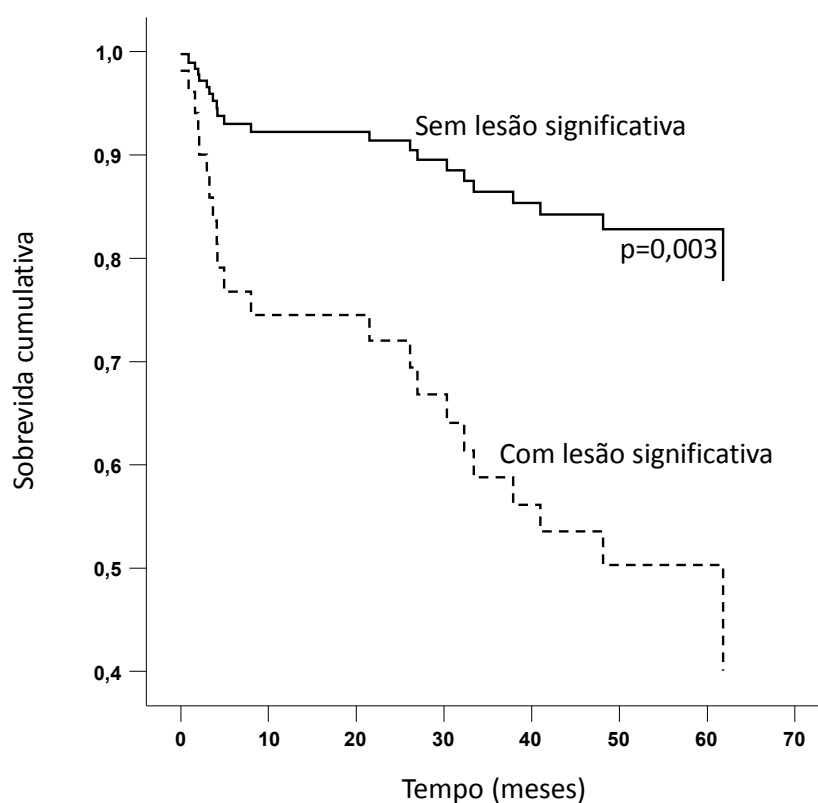
DRC: doença renal crônica; CV: cardiovascular; S: sim; T: total; Bloq. Cálcio: bloqueador de cálcio; Carb. de cálcio: carbonato de cálcio; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; AAS: ácido acetil salicílico.

Entre os pacientes que permaneceram em diálise, a presença de lesão coronariana significativa e a albuminemia apresentaram associação estatisticamente significativa com a ocorrência de eventos cardiovasculares (Tabela 32 e Figura 9).

**Tabela 32.** Análise de Cox para avaliar a associação entre variáveis clínicas e ocorrência de eventos cardiovasculares em diálise, com seleção automática de variáveis (casos de transplante renal foram censurados no momento do transplante)

		HR	IC 95,0%		p
			Limite inferior	Limite superior	
Passo 1	Probabilidade	1,005	0,963	1,048	0,832
	Diálise peritoneal	1,329	0,375	4,710	0,659
	Presença de Disfunção_VE	1,911	0,647	5,647	0,241
	Albumina (g/dL)	0,406	0,147	1,125	0,083
	<b>Lesão Significativa</b>	<b>3,231</b>	<b>1,257</b>	<b>8,306</b>	<b>0,015</b>
	Idade (anos)	0,990	0,939	1,043	0,706
	Presença de DM	2,098	0,540	8,154	0,285
Passo 2	Tipo de Diálise	1,296	0,375	4,485	0,682
	Presença de Disfunção_VE	2,037	0,811	5,114	0,130
	Albumina (g/dL)	0,413	0,152	1,124	0,083
	<b>Lesão Significativa</b>	<b>3,313</b>	<b>1,320</b>	<b>8,311</b>	<b>0,011</b>
	Idade (anos)	0,993	0,950	1,038	0,755
	Presença de DM	2,329	0,898	6,040	0,082
Passo 3	Tipo de Diálise	1,293	0,378	4,428	0,682
	Presença de Disfunção_VE	2,052	0,819	5,139	0,125
	Albumina (g/dL)	0,398	0,151	1,052	0,063
	<b>Lesão Significativa</b>	<b>3,179</b>	<b>1,312</b>	<b>7,702</b>	<b>0,010</b>
	Presença de DM	2,320	0,895	6,013	0,083
Passo 4	Presença de Disfunção_VE	1,974	0,799	4,879	0,141
	Albumina (g/dL)	0,431	0,177	1,048	0,063
	<b>Lesão Significativa</b>	<b>3,145</b>	<b>1,297</b>	<b>7,621</b>	<b>0,011</b>
	Presença de DM	2,279	0,882	5,892	0,089
Passo 5	<b>Albumina (g/dL)</b>	<b>0,386</b>	<b>0,160</b>	<b>0,930</b>	<b>0,034</b>
	<b>Lesão Significativa</b>	<b>3,644</b>	<b>1,539</b>	<b>8,625</b>	<b>0,003</b>
	Presença de DM	2,181	0,845	5,631	0,107

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; Lesão significativa: lesões  $\geq 50\%$  do tronco da coronária esquerda ou  $\geq 70\%$  na descendente anterior (ou seus ramos diagonais), na circunflexa (ou seus ramos marginais) e na coronária direita; DM: diabetes melito; VE: ventrículo esquerdo.



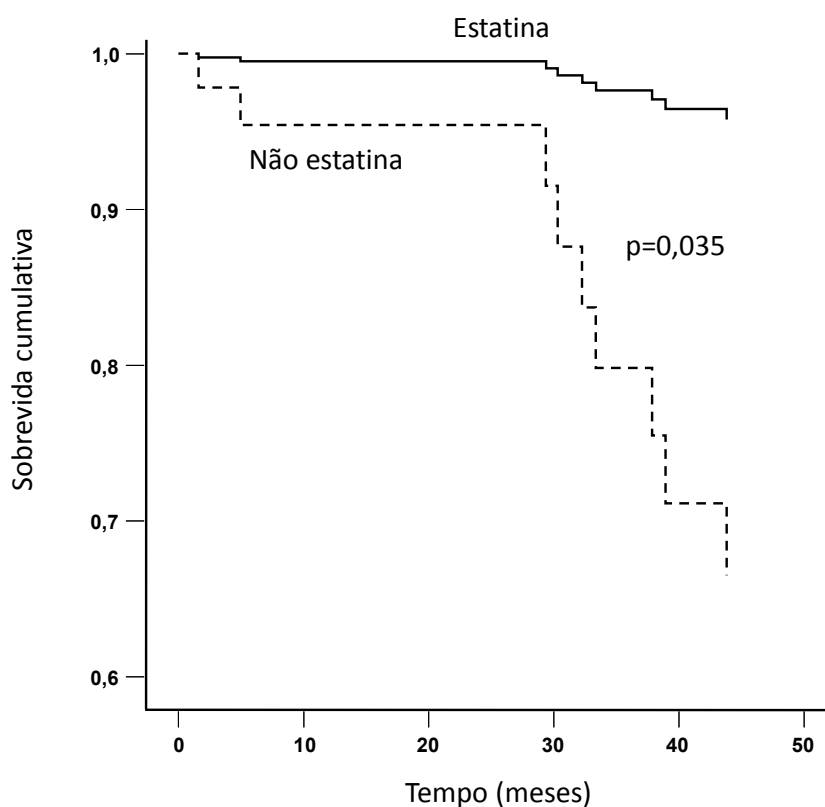
**Figura 9.** Curvas de sobrevivência com estimativas de sobrevida livre de evento cardiovascular em diálise de acordo com a presença de lesão coronariana significativa

Entre os pacientes que permaneceram em diálise apenas o uso de estatina apresentou associação inversa, estatisticamente significante, com a ocorrência de óbito de causa cardiovascular (Tabela 33 e Figura 10).

**Tabela 33.** Análise de Cox para avaliar a associação entre variáveis clínicas e a ocorrência de óbito de causa cardiovascular em diálise, com seleção automática de variáveis (casos de transplante renal foram censurados no momento do transplante)

		HR	IC 95%		p
			Inferior	Superior	
Passo 1	Ausência de lesão		Referência		
	Uniarterial	0,000	0,000	0,000	0,975
	Biarterial	2,388	0,435	13,118	0,316
	Triarterial	0,391	0,042	3,681	0,412
	<b>Uso de estatina</b>	<b>0,041</b>	<b>0,004</b>	<b>0,417</b>	<b>0,007</b>
	Idade (anos)	0,975	0,907	1,048	0,490
	Presença de Diabetes melito	6,309	1,025	38,846	0,047
	Hemodiálise	0,782	0,153	3,985	0,767
Passo 2	Ausência de lesão		Referência		
	Uniarterial	0,000	0,000	0,000	0,975
	Biarterial	2,446	0,451	13,269	0,300
	Triarterial	0,379	0,040	3,540	0,394
	<b>Uso de estatina</b>	<b>0,041</b>	<b>0,004</b>	<b>0,425</b>	<b>0,007</b>
	Idade (anos)	0,975	0,907	1,048	0,493
	Presença de Diabetes melito	6,445	1,048	39,627	0,044
Passo 3	<b>Uso de estatina</b>	<b>0,083</b>	<b>0,010</b>	<b>0,691</b>	<b>0,021</b>
	Idade (anos)	0,994	0,927	1,066	0,875
	Presença de Diabetes melito	2,326	0,520	10,410	0,269
Passo 4	<b>Uso de estatina</b>	<b>0,084</b>	<b>0,010</b>	<b>0,691</b>	<b>0,021</b>
	Presença de Diabetes melito	2,234	0,546	9,134	0,263
Passo 5	<b>Uso de estatina</b>	<b>0,106</b>	<b>0,013</b>	<b>0,852</b>	<b>0,035</b>

HR: Hazard Ratio, IC 95%: Intervalo de confiança para 95% do HR.



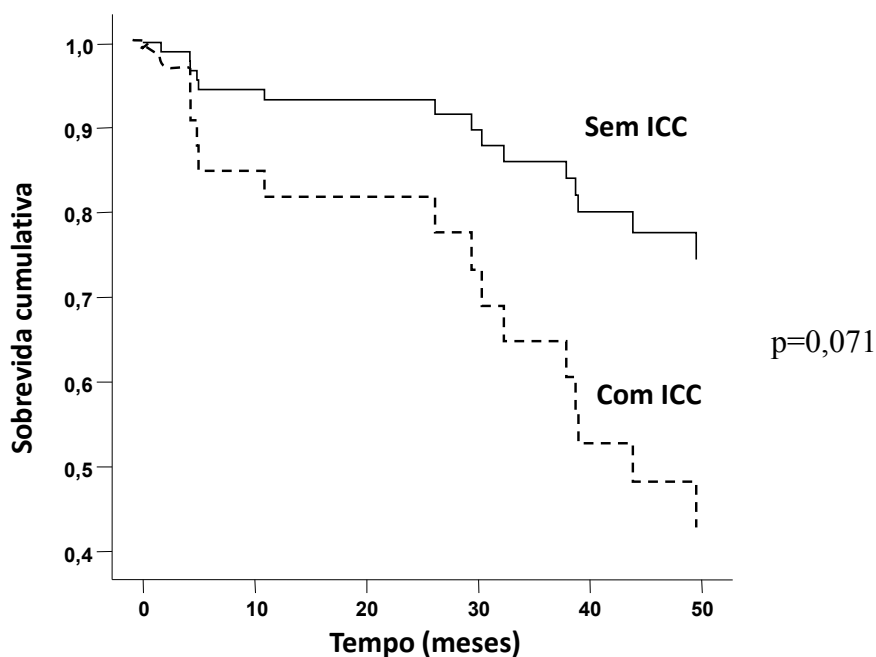
**Figura 10.** Curvas de Cox com estimativas de sobrevida livre de óbito de causa cardiovascular em diálise de acordo com o uso de estatinas.

Não houve associação estatisticamente significativa entre nenhuma variável clínica e óbito por todas as causas para pacientes que se mantiveram em diálise. A presença de insuficiência cardíaca apresentou associação marginal com este desfecho (Tabela 34 e Figura 11).

**Tabela 34.** Análise de Cox para avaliar a associação entre variáveis clínicas e ocorrência de óbito por qualquer causa em diálise, com seleção automática de variáveis (casos de transplante renal foram censurados no momento do transplante)

		HR	IC 95%		p
			Inferior	Superior	
Passo 1	Presença de ICC	2,592	0,641	10,482	0,182
	Idade (anos)	1,011	0,946	1,080	0,757
	Presença de DM	0,998	0,349	2,850	0,997
	Fração de Ejeção	0,971	0,008	122,159	0,991
	Potássio (mEq/L)	1,290	0,688	2,421	0,427
Passo 2	Presença de ICC	2,591	0,644	10,422	0,180
	Idade (anos)	1,011	0,946	1,080	0,757
	Fração de Ejeção	0,972	0,008	120,910	0,991
	Potássio (mEq/L)	1,291	0,688	2,421	0,427
Passo 3	Presença de ICC	2,601	0,764	8,852	0,126
	Idade (anos)	1,011	0,946	1,079	0,753
	Potássio (mEq/L)	1,293	0,747	2,238	0,359
Passo 4	Presença de ICC	2,784	0,883	8,780	0,081
	Potássio (mEq/L)	1,268	0,747	2,154	0,379
<b>Passo 5</b>	<b>Presença de ICC</b>	<b>2,873</b>	<b>0,913</b>	<b>9,037</b>	<b>0,071</b>

HR: Hazard Ratio, IC 95%: Intervalo de confiança para 95% do HR, ICC: insuficiência cardíaca congestiva, DM: diabetes melito



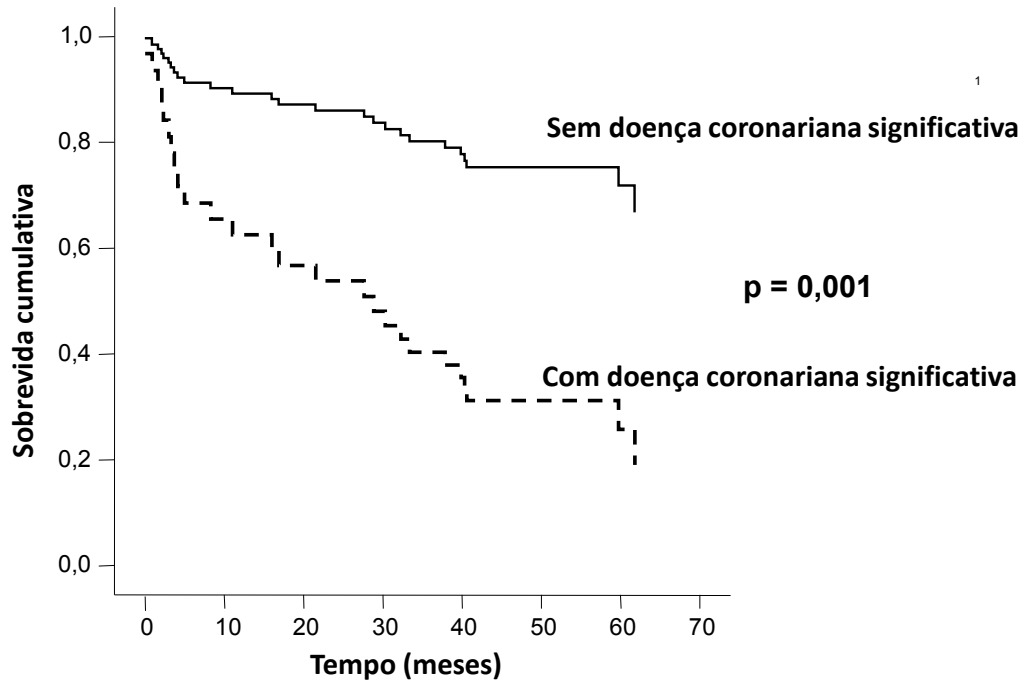
**Figura 11.** Curvas de Cox para óbito por qualquer causa de pacientes que se mantiveram em diálise de acordo com a presença ou ausência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

A presença de doença aterosclerótica significativa à coronariografia apresentou associação estatisticamente significativa com evento cardiovascular para pacientes em tratamento substitutivo da função renal (Tabela 35 e Figura 12).

**Tabela 35.** Análise de Cox para avaliar a associação entre variáveis clínicas e ocorrência de evento cardiovascular para pacientes em tratamento substitutivo da função renal, com seleção automática de variáveis

	HR	IC 95%		p	
		Inferior	Superior		
Passo 1	Idade (anos)	0,995	0,943	1,051	0,864
	Presença de DM	2,245	0,701	7,188	0,173
	Presença de Angina ou IAM	2,892	0,830	10,077	0,095
	Probabilidade	0,972	0,929	1,018	0,229
	<b>Presença de ICC</b>	<b>3,971</b>	<b>1,035</b>	<b>15,225</b>	<b>0,044</b>
	<b>DAC sig</b>	<b>3,382</b>	<b>1,169</b>	<b>9,783</b>	<b>0,025</b>
	Hematócrito(%)	0,947	0,878	1,022	0,161
	Uso de Diurético	1,693	0,722	3,969	0,226
	Ferritina (ng/mL)	0,999	0,998	1,000	0,072
Passo 2	Presença de DM	2,341	0,805	6,804	0,118
	Presença de Angina ou IAM	3,031	0,969	9,479	0,057
	Probabilidade	0,970	0,935	1,006	0,103
	<b>Presença de ICC</b>	<b>4,072</b>	<b>1,091</b>	<b>15,196</b>	<b>0,037</b>
	<b>DAC sig</b>	<b>3,364</b>	<b>1,166</b>	<b>9,703</b>	<b>0,025</b>
	Hematócrito (%)	0,947	0,878	1,021	0,155
	Uso de Diurético	1,679	0,720	3,915	0,230
Ferritina (ng/mL)	0,999	0,998	1,000	0,074	
Passo 3	Presença de DM	2,057	0,733	5,774	0,171
	Presença de Angina ou IAM	2,573	0,856	7,740	0,093
	Probabilidade	0,977	0,945	1,010	0,167
	Presença de ICC	3,590	0,996	12,939	0,051
	<b>DAC sig</b>	<b>3,232</b>	<b>1,121</b>	<b>9,318</b>	<b>0,030</b>
	Hematócrito (%)	0,957	0,887	1,032	0,250
Ferritina (ng/mL)	0,999	0,998	1,000	0,069	
Passo 4	Presença de DM	1,962	0,719	5,355	0,188
	Presença de Angina ou IAM	3,053	1,075	8,672	0,036
	Probabilidade	0,979	0,947	1,012	0,212
	Presença de ICC	2,821	0,833	9,551	0,096
	<b>DAC sig</b>	<b>2,748</b>	<b>1,007</b>	<b>7,502</b>	<b>0,048</b>
Ferritina (ng/mL)	0,999	0,998	1,000	0,097	
Passo 5	Presença de DM	1,359	0,580	3,186	0,480
	Presença de Angina ou IAM	2,398	0,932	6,171	0,070
	Presença de ICC	2,135	0,673	6,773	0,198
	<b>DAC sig</b>	<b>2,307</b>	<b>0,897</b>	<b>5,930</b>	<b>0,083</b>
	Ferritina (ng/mL)	0,999	0,999	1,000	0,146
Passo 6	Presença de Angina ou IAM	2,312	0,925	5,780	0,073
	Presença de ICC	1,889	0,619	5,761	0,264
	<b>DAC sig</b>	<b>2,443</b>	<b>0,983</b>	<b>6,070</b>	<b>0,054</b>
	Ferritina (ng/mL)	0,999	0,999	1,000	0,150
Passo 7	Presença de Angina ou IAM	2,142	0,842	5,448	0,110
	<b>DAC sig</b>	<b>2,712</b>	<b>1,082</b>	<b>6,799</b>	<b>0,033</b>
	Ferritina	0,999	0,999	1,000	0,139
Passo 8	<b>DAC sig</b>	<b>3,900</b>	<b>1,784</b>	<b>8,526</b>	<b>0,001</b>
	Ferritina (ng/mL)	0,999	0,998	1,000	0,147

HR: Hazard Ratio, IC 95%: Intervalo de confiança para 95% do HR, ICC: Insuficiência cardíaca congestiva, DM: diabetes melito, DAC sig: doença arterial coronária significativa, IAM: infarto agudo do miocárdio, probabilidade: probabilidade de doença arterial coronária significativa de acordo com proposto por Gowdak, 2013.



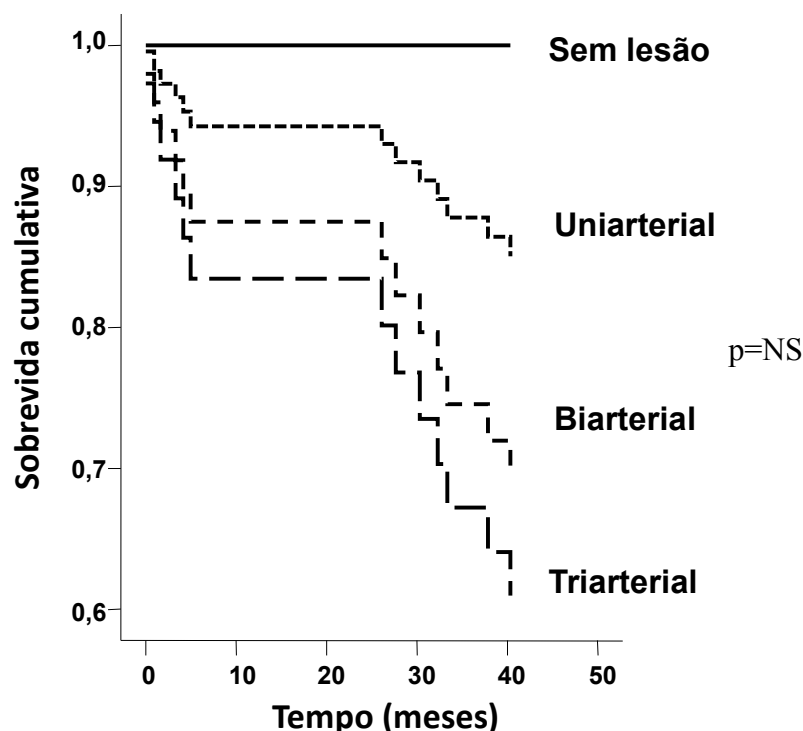
**Figura12.** Sobrevida livre de evento cardiovascular para pacientes em tratamento substitutivo da função renal

Na análise múltipla, entre os pacientes em tratamento substitutivo da função renal não houve associação estatisticamente significativa entre nenhuma variável clínica e morte de causa cardiovascular (Tabela 36 e Figura 13).

**Tabela 36.** Análise de Cox para avaliar a associação entre variáveis clínicas e ocorrência óbito de causa cardiovascular para pacientes em tratamento substitutivo da função renal, com seleção automática de variáveis

		HR	IC 95,0%		p
			Inferior	Superior	
Passo 1	Idade (anos)	0,999	0,942	1,058	0,961
	Presença de DM	1,470	0,424	5,094	0,543
	Ausência de lesão		Referência		0,749
	uniarterial	0,000	0,000	3,220	0,967
	biarterial	1,952	0,410	9,283	0,401
	triarterial	2,044	0,415	10,069	0,380
Passo 2	Presença de DM	1,463	0,429	4,991	0,543
	Ausência de lesão		Referência		0,749
	uniarterial	0,000	0,000	3,454	0,967
	biarterial	1,949	0,410	9,260	0,401
	triarterial	2,036	0,417	9,944	0,380
Passo 3	Ausência de lesão		Referência		0,369
	uniarterial	0,000	0,000	3,007	0,969
	biarterial	3,058	0,809	11,555	0,099
	triarterial	2,260	0,478	10,678	0,304

HR: Hazard Ratio, IC 95%: Intervalo de confiança para 95% do HR. DM: diabetes melito.



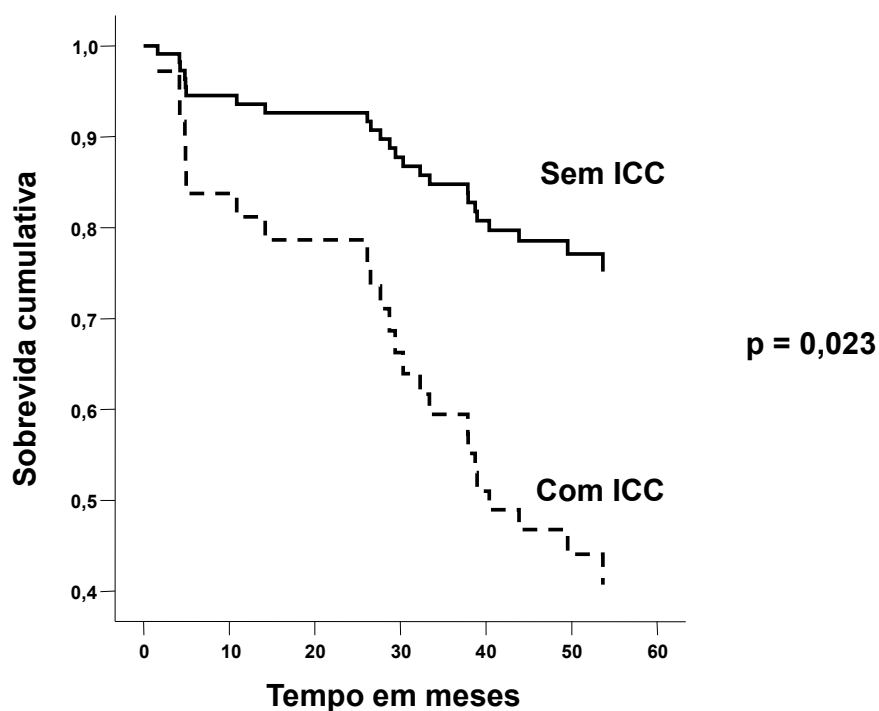
**Figura 13.** Mortalidade de causa cardiovascular para pacientes em tratamento substitutivo da função renal

Na análise múltipla, a presença de insuficiência cardíaca apresentou associação estatisticamente significativa com óbito por todas as causas em pacientes em tratamento substitutivo da função renal (Tabela 37 e Figura 14).

**Tabela 37.** Análise de Cox para avaliar a associação entre variáveis clínicas e ocorrência óbito por todas as causas para pacientes em tratamento substitutivo da função renal, com seleção automática de variáveis

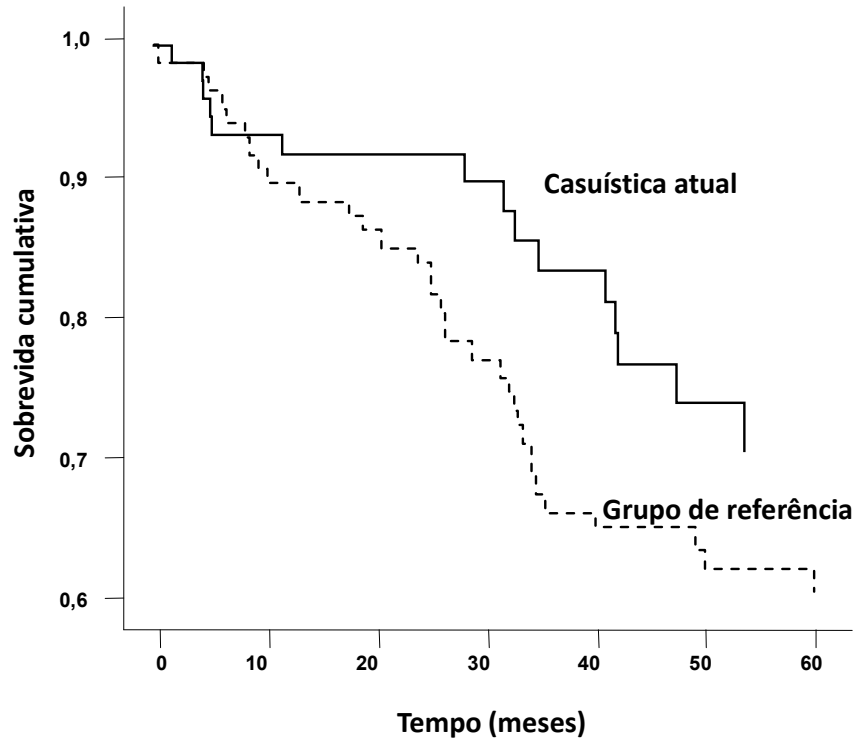
		HR	IC 95,0%		p
			Inferior	Superior	
Passo 1	Idade (anos)	1,012	0,968	1,058	0,602
	Presença de DM	1,266	0,537	2,981	0,590
	<b>Presença de ICC</b>	<b>2,863</b>	<b>1,039</b>	<b>7,894</b>	<b>0,042</b>
Passo 2	Presença de DM	1,292	0,549	3,039	0,557
	<b>Presença de ICC</b>	<b>3,037</b>	<b>1,124</b>	<b>8,205</b>	<b>0,028</b>
<b>Passo 3</b>	<b>Presença de ICC</b>	<b>3,151</b>	<b>1,174</b>	<b>8,457</b>	<b>0,023</b>

HR: Hazard Ratio, IC 95%: Intervalo de confiança para 95% do HR DM: diabetes melito, ICC: insuficiência cardíaca congestiva.



**Figura 14.** Óbito por todas as causas em pacientes em tratamento substitutivo da função renal de acordo com a presença ou ausência de insuficiência cardíaca (ICC)

De maneira geral os pacientes da presente casuística apresentaram sobrevivência melhor do que a esperada para pacientes renais crônicos em programa de diálise. Para avaliar esta diferença comparamos a sobrevivência da nossa casuística com uma coorte independente de pacientes renais crônicos em diálise da cidade de Botucatu (Martin, 2014) (Figura 15).



**Figura 15.** Curva de sobrevivência cumulativa dos pacientes da casuística deste trabalho comparada a um grupo independente de 106 renais crônicos em diálise da cidade de Botucatu (comunicação pessoal)

# DISCUSSÃO

A doença coronariana é uma importante causa de morbidade e mortalidade nos pacientes renais crônicos e o seu diagnóstico é desafiador. Assim, o objetivo do corrente trabalho foi avaliar a frequência da doença arterial coronariana e seus preditores clínicos em pacientes renais crônicos em programa de diálise candidatos ao transplante renal e validar, para dois centros do interior paulista, escore clínico previamente desenvolvido (GOWDAK & cols., 2013), bem como avaliar o significado prognóstico da presença de doença coronária significativa.

Mais da metade dos pacientes avaliados apresentaram algum grau de doença arterial coronária, destes, metade apresentavam lesões graves. Dos que apresentavam lesões graves, a maioria era uniarterial. O corrente trabalho corrobora a premissa de que nos pacientes renais crônicos diabéticos ou com clínica sugestiva de insuficiência coronária (angina ou presença de infarto do miocárdio prévio) o cateterismo cardíaco deveria ser imperativo na avaliação pré-transplante renal, sendo desnecessária nestes pacientes a realização de métodos não invasivos como cintilografia e ecocardiograma com estresse farmacológico. Em contrapartida, em pacientes não diabéticos e sem manifestações de doença cardiovascular prévia (angina ou infarto prévio, DAP, AVE, disfunção ventricular esquerda) não é indicado cateterismo cardíaco, *a priori*, no preparo para o transplante renal, uma vez que o cateterismo produziu neste grupo frequência maior de exames normais e, portanto desnecessários.

Em análise univariada diabetes melito, dislipidemia, presença de DAP, queixa de angina ou histórico de infarto do miocárdio e a estimativa de probabilidade da doença arterial coronariana de acordo com o proposto por Gowdak em 2013 se associaram a presença de lesões ateroscleróticas significativas à coronariografia. Porém, na análise múltipla, a doença coronariana significativa foi associada de maneira independente somente à presença de diabetes melito e angina ou infarto do miocárdio prévio.

O diabetes melito é fator de risco independente para doença coronariana aterosclerótica e também é a maior causa de doença renal dialítica em países desenvolvidos (SARAN & cols., 2016, PIPPIAS & cols., 2015) bem como nas cidades de Sorocaba e Botucatu (comunicação pessoal). A DRC também

constitui fator de risco independente para doença coronariana (HAGE & cols., 2009), portanto, é de se esperar que pacientes renais crônicos em diálise e diabéticos apresentem alta prevalência de doença coronariana. Também é estabelecido que a ocorrência de um evento cardiovascular aterosclerótico é mais frequente em pacientes que já apresentaram este evento previamente (WHITE & cols., 2016), o que explica a presença de angina ou infarto prévio ter sido fator de risco independente no corrente trabalho.

No nosso estudo, a presença de diabetes e angina ou infarto prévio associaram-se de maneira independente a presença de doença aterosclerótica significativa a coronariografia sendo que a presença de diabetes determinou risco cinco vezes maior de doença coronariana e a presença de angina ou infarto prévio risco 25 vezes maior. Na casuística do estudo transversal 31% dos pacientes apresentaram doença coronária significativa em pelo menos uma artéria epicárdica. Porém no grupo de 16 pacientes que apresentavam estes dois fatores, 15 (94%) deles apresentaram doença coronária significativa à coronariografia enquanto que dos 30 pacientes que não apresentavam nem diabetes, nem angina ou infarto prévio somente dois (7%) pacientes apresentaram doença coronária significativa a coronariografia.

Existem fatores de risco tradicionais bem estabelecidos na literatura associados à presença de doença coronária, a saber: idade, tabagismo, hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, sedentarismo e outros não tradicionais e próprios do renal crônico como: hiperparatireoidismo e tempo em programa de diálise que no presente trabalho não se associaram ao risco de doença coronária possivelmente porque a DRC por si só é um fator de risco que supera a influência destes demais fatores (GO & cols., 2004, MANJUNATH & cols., 2003).

Houve associação da probabilidade predita pela fórmula proposta por Gowdak em 2013 e a frequência de doença arterial coronariana obtida no corrente trabalho. A frequência de doença coronária neste trabalho foi discretamente menor do que o predito pela fórmula. Possíveis explicações para este resultado podem ser atribuídas à menor frequência de tabagismo e menor idade média nesta amostra em relação à amostra que gerou a fórmula utilizada.

Principalmente no grupo que realizou cateterismo de maneira prospectiva, pois apresentavam menor frequência de doença cardiovascular prévia e baixa idade.

A curva ROC da fórmula previamente desenvolvida por Gowdak em 2013 mostrou excelente poder discriminatório para doença coronariana significativa em relação a nossa casuística. Áreas sob a curva ROC > 0,7 são consideradas satisfatórias na literatura (MARTINEZ & cols., 2003). O valor preditivo positivo para presença de doença coronariana significativa do ponto de corte de 71% da fórmula de probabilidade de doença coronária significativa proposta por Gowdak foi de 75%. O valor preditivo negativo para presença de doença coronariana significativa do ponto de corte de 22% foi de 100%. O valor preditivo positivo para presença de qualquer grau de aterosclerose coronária do ponto de corte de 71% da fórmula foi de 92%. Portanto entre valores de 22% e 71% da fórmula proposta temos risco moderado para presença de doença coronariana significativa na angiografia.

Mais do que a constatação da presença da doença coronariana significativa à coronariografia, é importante salientar o impacto da sua presença com a probabilidade de ocorrência de evento cardiovascular e a influência direta na sobrevida destes pacientes.

Para os pacientes, do presente trabalho, com valor igual ou maior a 71% de probabilidade segundo a fórmula o número necessário para tratar (NNT) para prever um evento cardiovascular/ano e de 8,7 coronariografias. Para os pacientes com valor igual ou menor que 22% de probabilidade segundo a fórmula o NNT é de 31 coronariografias para prever um evento cardiovascular/ano. Portanto, os dados do presente estudo validam, para a região estudada, o escore clínico desenvolvido em São Paulo.

Há na literatura trabalhos que qualificam a presença de doença coronária significativa como fator independente de sobrevida livre de eventos cardiovasculares, nos pacientes renais crônicos, a longo prazo. De Lima & cols., 2003 encontraram associação inversa da sobrevida livre de eventos cardíacos (morte súbita, síndrome coronariana aguda: angina instável ou infarto do miocárdio, arritmia com risco de vida, insuficiência cardíaca e edema pulmonar) com a presença de lesões coronárias  $\geq 70\%$ . Em análise multivariada o melhor

preditor de evento cardíaco foi estenose coronária  $\geq 70\%$ ,  $p=0,003$  (DE LIMA & cols.,2003).

Além da presença de doença arterial coronariana significativa, a presença de diabetes melito também foi preditor independente de evento cardíaco. De Lima demonstrou ainda que o ecocardiograma com estresse farmacológico e a cintilografia não foram capazes de prever eventos cardíacos quando comparados à coronariografia ou mesmo fatores de risco clínicos. Paradoxalmente, em nosso trabalho o diabetes melito não foi preditor de evento, somente a presença de angina ou infarto prévio se associou à ocorrência de evento cardiovascular. Devemos considerar diferenças conceituais entre evento cardíaco, proposto por De Lima & cols. em 2003 e evento cardiovascular por nós abordado na presente amostra.

No corrente trabalho, entre os pacientes que permaneceram em diálise, a presença de lesão coronariana significativa apresentou associação direta com a probabilidade de evento cardiovascular e a albuminemia apresentou associação inversa, ambas estatisticamente significantes. É importante salientar que a hipoalbuminemia e a presença de lesão coronariana significativa apresentaram esta associação de maneira independente.

Há na literatura descrição a respeito da associação de inflamação, desnutrição e aterosclerose no paciente com DRC. O estado inflamatório exerce influência sobre o estado nutricional uma vez que determinam anorexia e perda ponderal, pois a inflamação interfere no catabolismo proteico, na diminuição do anabolismo e tem ação indireta sobre o sistema nervoso central determinando anorexia (DUMMER & cols., 2007). A hipoalbuminemia na presente casuística se correlacionou com evento cardiovascular, possivelmente por ser marcador de inflamação e conseqüente desnutrição e aterosclerose. Há trabalhos que correlacionam a hipoalbuminemia com mortalidade, hospitalização e evento cardiovascular nos pacientes em diálise (BASTOS & cols., 2004), entretanto observamos no corrente trabalho que a hipoalbuminemia acrescentou valor prognóstico à própria coronariografia.

Na DRC, Jones & cols., 2009 observaram que a sobrevida relacionada à doença arterial coronariana é progressivamente menor de acordo

com o número de artérias coronárias comprometidas, porém a sobrevida é maior após o transplante renal independentemente da extensão da doença coronária. Lindley & col., em 2016 observaram que os pacientes transplantados renais que apresentaram lesão coronária significativa e foram revascularizados previamente apresentaram melhor sobrevida livre de eventos cardiovasculares quando comparados aos que não foram revascularizados.

De Lima e cols., 2016 mostraram que a identificação coronariográfica de pacientes com lesões significativas (lesão  $\geq 70\%$  em uma artéria epicárdica ou  $\geq 50\%$  no tronco da coronária esquerda) e angina associaram-se a maior risco de evento coronário (definido como infarto do miocárdio, angina instável e morte súbita) após o transplante renal. Porém não houve relação de doença coronariana com mortalidade. Dados estes similares ao obtidos no corrente trabalho.

No triênio 2009-2011 a doença cardiovascular foi a maior causa de mortalidade e respondeu por 38% da mortalidade total nos pacientes com DRC nos Estados Unidos sendo que 24,3% do total desta mortalidade foi atribuído a morte súbita enquanto que, retirada de diálise 11,4%, infecção 9,6%, infarto agudo do miocárdio 3,6%, insuficiência cardíaca 5,7%, outras causas cardíacas 1,5%, acidente vascular encefálico 2,2%, outras causas vasculares 0,6%, embolia pulmonar 0,2%, hiperpotassemia 0,2%, neoplasia 4,9% e outras causas 35,8% (COLLINS & cols., 2015).

Não encontramos associação de doença coronária e parâmetros clínicos dos portadores de DRC em diálise com o desfecho óbito de causa CV e óbito por todas as causas. O padrão de anatomia coronária e o modo de diálise apresentou associação marginal com o desfecho óbito de causa CV. Grande parte dos pacientes com doença coronária significativa eram uniarteriais com função ventricular normal, fatores estes de bom prognóstico entre os que apresentam lesão coronária significativa. Por outro lado, não há como excluir que este grupo de portadores de doença coronária significativa tenham recebido maior atenção médica com tratamento mais intensivo o que pode ter atenuado o efeito da doença coronária na mortalidade, pois o uso de estatina foi mais frequente neste grupo e associou-se a menor risco de óbito de causa cardiovascular. No entanto

em análise múltipla, a presença de insuficiência cardíaca apresentou associação estatisticamente significativa com óbito por todas as causas em pacientes em tratamento substitutivo da função renal.

No presente estudo a sobrevida foi maior do que a esperada para os pacientes em diálise de maneira geral. A comparação da sobrevida com uma coorte independente da cidade de Botucatu corrobora esta afirmação. A possível explicação para este fato é que os pacientes candidatos ao transplante renal constituem um grupo de melhores condições clínicas além de potencialmente receberem maior atenção médica. Porém não há como excluir que a realização do cateterismo tenha identificado um grupo de maior risco e permitido melhor abordagem terapêutica e preventiva.

A presença de angina ou infarto prévio foi associada ao desfecho evento cardiovascular para os portadores de DRC em tratamento substitutivo, ou seja, pacientes em diálise ou que foram transplantados. A probabilidade de doença arterial coronariana significativa à coronariografia, calculado de acordo com proposto por Gowdak & cols. 2013, foi maior no grupo que apresentou evento cardiovascular. A saber, a fórmula usada para o cálculo da probabilidade de doença arterial significativa tem como base a idade, presença de diabetes e doença cardiovascular prévia que são fatores associados ao risco de novo evento cardiovascular.

Resumindo, a coronariografia acrescenta aos pacientes renais crônicos em avaliação para transplante renal, informações úteis como o número de coronárias envolvidas, a gravidade da estenose e a função ventricular que são fatores impactantes ao risco de evento cardiovascular.

Neste trabalho, o uso de diurético associou-se de maneira inversa ao evento CV no grupo de DRC em tratamento substitutivo, possivelmente o diurético tenha sido marcador de pacientes que apresentavam função renal residual o que implica em melhor prognóstico.

As estatinas apresentaram associação com menor mortalidade de causa cardiovascular nos pacientes em diálise, no corrente trabalho. Este dado observacional contrasta com os dados obtidos nos estudos AURORA e 4D

(FELLSTRÖM & cols., 2009; WANNER & cols., 2005), nos quais o uso de estatinas não se associou a melhor prognóstico, entretanto é compatível ao estudo SHARP no qual o uso dessa classe de drogas foi benéfico de maneira homogênea entre portadores de DRC em diálise ou fora dela (BAIGENT & cols., 2011). Na prática clínica diária muitas vezes esta classe terapêutica é negligenciada neste grupo de pacientes (REINECKE & cols., 2016).

Há dados na literatura da associação da DRC pré-dialítica preexistente como fator de risco mais importante para nefropatia aguda induzida por contraste (WINTHER & cols., 2016). Porém é escasso informações a respeito do impacto da exposição ao contraste para cateterismo cardíaco diagnóstico em pacientes renais crônicos em diálise como avaliação para transplante renal.

Dados de um estudo observacional em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco evidenciou aumento de eventos adversos hospitalares, a saber: hospitalização prolongada, diálise e mortalidade, e eventos adversos a longo prazo tanto em pacientes com DRC quanto naqueles sem esta condição (NEYRA & cols., 2013) quando da piora da função renal. Winther, em 2016, concluiu que a nefropatia aguda induzida por contraste pós-tomografia e cateterismo cardíaco para avaliação para transplante renal em pacientes com DRC pré-diálise não determinou aumento do risco de piora acelerada da DRC ou no tempo de início em diálise, bem como da mortalidade.

Weisborg em 2006 avaliou a perda de função renal residual em pacientes em diálise peritoneal, após cateterismo cardíaco e considerou ser este risco pequeno. Pacientes que não desenvolveram anúria após o cateterismo cardíaco apresentaram a mesma taxa de perda gradual da função renal residual comparado a outros pacientes em diálise peritoneal que não foram expostos a contraste.

## **LIMITAÇÕES**

Há que admitir algumas limitações no corrente trabalho. Parte dos pacientes do estudo foram analisados de maneira retrospectiva o que implica nas dificuldades inerentes a esse desenho de estudo. A indicação de coronariografia nos pacientes estudados de maneira retrospectiva foi baseada em diretrizes que recomendam a realização deste exame em todos os pacientes de alto risco clínico, ou seja, maiores de 50 anos, diabéticos, portadores de doença cardiovascular prévia e sintomáticos, enquanto que a porção de pacientes avaliados de maneira prospectiva (33% do total) neste estudo a indicação da coronariografia foi realizada rotineiramente independente da estratificação do risco clínico o que produziu um subgrupo de pacientes de menor risco e portanto menor frequência de doença coronária. Porém este viés muda apenas a frequência de doença coronária neste grupo e não modifica a acurácia das variáveis clínicas estudadas no presente trabalho. Tem-se como certo de que o aumento ou diminuição da prevalência de uma doença interfere nos valores preditivos positivos e negativos, porém não muda a sensibilidade e especificidade de um parâmetro clínico (SACKETT & cols., 2003).

**CONCLUSÃO**

Em pacientes com DRC em programa de diálise candidatos ao transplante renal, a frequência de lesões coronárias ateromatosas detectáveis à cinecoronariografia foi de 57%, sendo que a frequência de doença arterial coronariana significativa foi de 29%. Dos que apresentavam lesões graves a maioria era uniarterial. O número de pacientes com lesão coronária significativa foi considerado menor que o esperado, possivelmente devido ao fato de a média de idade ter sido baixa ( $54 \pm 9,5$  anos) e de que os pacientes estavam em condições clínicas preservadas uma vez que eram candidatos ao transplante renal.

As variáveis clínicas que se associaram à presença de doença coronária significativa foram: presença de diabetes, doença arterial periférica, angina ou infarto prévio e dislipidemia. Na ausência de todas estas características clínicas a frequência da presença de lesão coronária significativa à angiografia foi pequena o que corrobora a idéia de que na ausência desses fatores de risco a investigação invasiva para doença coronária antes do transplante renal deva ser reservada apenas para casos pontuais.

A fórmula previamente desenvolvida na literatura foi validada novamente na presente casuística. Assim esta fórmula pôde auxiliar a determinar a probabilidade de doença coronariana em avaliação de pacientes em programa de diálise antes do transplante renal nos pacientes do corrente trabalho. Os fatores de risco tradicionais não nos auxiliaram na avaliação da probabilidade de doença coronariana. Por outro lado, angina e/ou infarto prévio ou a presença de diabetes foram fortemente associados à presença de lesões ateroscleróticas significativas e podem auxiliar a identificar os pacientes que devam ser encaminhados para cinecoronariografia em avaliação antes do transplante renal.

A presença de doença coronária foi capaz de prever eventos cardiovasculares, mesmo após ajuste para a albumina e diabetes. A hipoalbuminemia e a presença de lesão coronariana significativa apresentaram esta associação de maneira independente.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Akar H, Akar GC, Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):218-26.

Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-92.

Bastos MG, do Carmo WB, Abrita RR, Almeida EC, Mafra D, da Costa DMN, et al. Doença Renal Crônica: problemas e soluções. *J Bras Nefrol.* 2004;26(4): 202-15.

Beduschi GC, Telini LS, Caramori JC, Martin LC, Barretti P. Effect of dialysate sodium reduction on body water volume, blood pressure, and inflammatory markers in hemodialysis patients - a prospective randomized controlled study. *Renal Fail.* 2013;35(5):742-7.

Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(4):607-17.

Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald tratado de doenças cardiovasculares. 9a Ed. Rio de Janeiro: Saunders, Elsevier; 2013. p. 427-31.

Bucharles SGE, Varela AM, Barberato SH, Pecoits R. Avaliação e manejo da doença cardiovascular em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2010;32(1):120-7.

Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubina P, Lahera V, Luno J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008;(111):S4-9.

Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard

for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(5):1007-19.

CDC [Internet]. Chronic kidney disease [citado 23 Jul 2016]. Disponível em: [www.cdc.gov/ckd](http://www.cdc.gov/ckd).

Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000;58:353-62.

Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl*. 2015;5(1):2-7.

De Lima JJ, Gowdak LH, de Paula FJ, Muela HC, David-Neto E, Bortolotto LA. Coronary artery disease assessment and intervention in renal transplant patients: analysis from the kiheart cohort. *Transplantation*. 2016;100(7):1580-7.

De Lima JJG, Sabbaga E, Vieira MLC, 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*. 2003;42:263-8.

Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):259-72.

Dummer CD, Thome FS, Veronese FV. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(5):446-50.

Eknoyan G. On the epidemic of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease and progressive renal failure: a first step to improve the outcomes. *Am J Kidney Dis*. 1998;32 Suppl 3:S1-4.

Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study(CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90(6):2645-57.

Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395-407.

Fleiss JL, Levin BA, Levin B, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions*. 3a ed. Oxford: Wiley-InterScience; 2003.

Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:S112-9.

Galvão De Lima JJG, Gowdak LHW, Paula FJ, Ramires JAF, Bortolotto LA. 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*. 2012;27:2979-84.

Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca X PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:2131-8.

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*. 2004;351:1296-305.

Gowdak LHW, Paula FJ, César LAM, Martinez Filho EE, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis*. 2007;18:553-8.

Gowdak LHW, Paula FJ, César LAM, Bortolotto LA, de Lima JJG. A new risk score model to predict the presence of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Transplant Res*. 2013;2(1):18.

Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, DeMattos AM, Iskandrian AE. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2129-40.

House AA, Eliasziw M, Cattran DC, Churchill DN, Oliver MJ, Fine A, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(16):1603-9.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):e391-479.

Joki N, Hase H, Tanaka Y, Takahashi Y, Saijyo T, Ishikawa H, et al. Relationship between serum albumin level before initiating haemodialysis and angiographic severity of coronary atherosclerosis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(6):1633-9.

Jones DG, Taylor AM, Enkiri SA, Lobo P, Brayman KL, Keeley EC, et al. Extent and severity of coronary disease and mortality in patients with end-stage renal failure evaluated for renal transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9:1846-52.

Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med*. 1988;84:985-92.

KDIGO controversies conference report. *Kidney Int*. 2011;80:17-28.

KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:5-14. doi:10.1038/kisup.2012.77.

Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what

do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:853-906.

Lewis MS, Wilson RA, Walker KW, Wilson DJ, Norman DJ, Barry JM, et al. Validation of an algorithm for predicting cardiac events in renal transplant candidates. *Am J Cardiol.* 2002;89:847-50.

Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. Braunwald's heart disease a textbook of cardiovascular medicine. 8a ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2008. p. 206, 253-5, 259-61, 376-8.

Lindley EM, Hall AK, Hess J, Abraham J, Smith B, Hopkins PN, Shihab F, Welt F, Owan T, Fang JC. Cardiovascular risk assessment and management in prerenal transplantation candidates. *Am J Cardiol.* 2016;117(1):146-50.

Maestre A, Gil V, Gallego J, Aznar J, Mora A, Martín-Hidalgo A. Diagnostic accuracy of clinical criteria for identifying systolic and diastolic heart failure: cross-sectional study. *J Eval Clin Pract.* 2009;15(1):55-61.

Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):47-55.

Manske CL, Thomas W, Wang Y, Wilson RF. Screening diabetic transplant candidates for coronary artery disease; identification of a low risk subgroup. *Kidney Int.* 1993;44:617-21.

Martin LC, Franco RJS. A doença renal como fator de risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85:432-6.

Martin LC. Inadequação do controle da pressão arterial, avaliada por monitorização ambulatorial da pressão arterial, e excesso de mortalidade por doença cardiovascular em portadores de doença renal crônica [tese livre docência]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu; 2014.

Martinez EZ, Lozada-Neto F, Pereira BB. A curva ROC para testes diagnósticos. *Cad Saúde Colet*. 2003;11:7-31.

McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med*. 2007;167:1122-9.

Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global perspective. *Blood Purif*. 2002;20(5):454-8.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [Internet]. Kidney disease statistics for the United States [citado 23 Jul 2016]. Disponível em: [www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/Pages/kidney-disease-statistics-united-states.aspx#5](http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/Pages/kidney-disease-statistics-united-states.aspx#5).

National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

Neyra JA, Shah S, Mooney R, Jacobsen G, Yee J, Novak JE. Contrast-induced acute kidney injury following coronary angiography: a cohort study of hospitalized patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1463-71.

Pippias M, Stel VS, Abad Diez JM, Afentakis N, Herrero-Calvo JA, Arias M, et al. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2012 ERA-EDTA Registry Annual Report. *Clin Kidney J*. 2015;8(3):248-61.

Rabbat CG, Treleaven DJ, Russel JD, Ludwin D, Cook DJ. 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*. 2003;14:431-9.

Reinecke H, Breithardt G, Engelbertz C, Schmieder RE, Fobker M, Pinnschmidt HO, Schmitz B, Bruland P, Wegscheider K, Pavenstädt H, Brand E. Baseline characteristics and prescription patterns of standard drugs in patients with angiographically determined coronary artery disease and renal failure (CAD-REF Registry). *PLoS One*. 2016;11(2):e0148057.

Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Diagnóstico e rastreamento. In: *Medicina Baseada em Evidências: prática e ensino*. 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2003. p. 83-108.

Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(3 Suppl 1):A7-8.

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*. 2003;108:2154-69.

Snaedal S, Qureshi AR, Lund SH, Germanis G, Hylander B, Heimbürger O, Carrero JJ, Stenvinkel P, Bárány P. Dialysis modality and nutritional status are associated with variability of inflammatory markers. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(8):1320-7.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016; 107(Suplemento 3):1-83.

Sociedade Brasileira de Nefrologia [Internet]. Doença renal crônica [citado 02 Ago 2016]. Disponível em: [www.arquivos.sbn.org.br/pdf/padrao.pdf](http://www.arquivos.sbn.org.br/pdf/padrao.pdf).

Stewart G, Jardine AG, Briggs JD. Ischaemic heart disease following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:269-77.

The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1567-77.

Tonelli M, Bohm C, Pandeya S, Gill J, Levin A, Kiberd BA. Cardiac risk factors and use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:484-9.

Tzanatos HA, Tseke PP, Pipili C, Retsa K, Skoutelis G, Grapsa E. Cardiovascular risk factors in non-diabetic hemodialysis patients: a comparative study. *Renal Fail.* 2009;31:91-7.

Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. German diabetes and dialysis study investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-48.

Weisbord SD, Bernardini J, Mor MK, Hartwig KC, Nicoletta PJ, Palevsky PM, et al. The effect of coronary angiography on residual renal function in patients on peritoneal dialysis. *Clin Cardiol.* 2006;29(11):494-7.

Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, Birn H, Botker HE, Ivarsen P, et al. Repeated contrast administration is associated with low risk of postcontrast acute kidney injury and long-term complications in patients with severe chronic kidney disease. *Am J Transplant.* 2016;16(3):897-907.

White WB, Kupfer S, Zannad F, Mehta CR, Wilson CA, Lei L, et al. Cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndromes from the EXAMINE trial. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1267-73.