

Evolução Clínica Pós-*Stent* Coronariano em Pacientes Submetidos a Transplante de Rim

Clinical Outcome of Renal Transplant Patients after Coronary Stenting

Fábio Monteiro Mota, Juliana Araújo, José Airton Arruda, Hélio T. S. Júnior, José O. M. Pestana, José Marconi A. de Sousa, Valter C. Lima

Hospital do Rim e Hipertensão – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP – EPM) - São Paulo, SP

Resumo

Objetivo: Avaliar a evolução clínica de pacientes submetidos a transplante de rim, portadores de doença arterial coronariana, que foram tratados com implante de *stent* coronariano (ATC-ST).

Métodos: Entre julho de 1998 e novembro de 2004, foram realizados, no total, 3.334 transplantes de rim em nossa Instituição (Hospital do Rim e Hipertensão). Desse total, 33 pacientes previamente submetidos a transplante de rim fizeram ATC-ST para o tratamento de 62 estenoses graves em 54 artérias coronárias, nos quais foi realizada análise retrospectiva. O registro dos eventos clínicos foi feito por meio de análise do prontuário médico, consulta médica e ligações telefônicas.

Resultados: No seguimento clínico de 30 meses, após a ATC-ST, observou-se que 67% dos pacientes permaneceram assintomáticos, 18% dos pacientes apresentaram quadro de angina estável, 6% apresentaram síndrome coronariana aguda sem supra de ST e 3% apresentaram síndrome coronariana aguda com supra de ST. Não houve pacientes com acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva ou morte cardíaca. Houve três mortes não-cardíacas. Foi observado índice de reestenose de 9%, que é comparável ao dos estudos de *stent* farmacológico.

Conclusão: Concluímos que pacientes submetidos a transplante de rim que desenvolveram doença arterial coronariana e que foram tratados com *stent* coronariano tiveram baixo porcentual de reestenose clínica, provavelmente relacionado ao regime de imunossupressão administrado para evitar rejeição renal.

Palavras-chave: Transplante renal, angioplastia coronariana, reestenose intra-*stent*.

Summary

Objective: To assess the clinical outcome of renal transplant patients who developed coronary artery disease and were treated with coronary stenting (TCA-ST).

Methods: A total of 3,334 renal transplants were performed in our service – Hospital do Rim e Hipertensão – HRH (Kidney and Hypertension Hospital) from July, 1998 to November, 2004. During this period, 33 of the renal transplant patients underwent TCA-ST to treat 62 severe stenoses in 54 coronary arteries. A retrospective analysis was performed with renal transplant patients undergoing TCA-ST at HRH. The clinical events were registered using medical charts, medical visits and phone calls.

Results: During the 30-month clinical follow-up after TCA-ST, 67% of the patients remained asymptomatic, 18% presented stable angina, 6% presented acute coronary syndrome without ST-segment elevation (ACSWSTE), and 3% presented acute coronary syndrome with ST-segment elevation (ACSSTE). No strokes, CHF or cardiac deaths were observed. Three non-cardiac deaths occurred. A restenosis rate of 9% was observed, which is comparable to those found in studies on drug-eluting stents.

Conclusion: In conclusion, renal transplant patients who developed CAD and were treated with coronary stenting had a low rate of in-stent restenosis, probably related to the immunosuppressive regimen given to prevent kidney rejection.

Key words: Renal transplant, coronary angioplasty, in-stent restenosis.

Introdução

Nos Estados Unidos, no período entre 1997 e 1999, foram registrados 275 mil pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em programa de diálise, com 239 mortes/1.000

pacientes/ano, sendo 44% dos óbitos decorrentes de doença cardiovascular. Nesse mesmo período, 107 mil pacientes foram submetidos a transplante de rim, com 34 mortes/1.000 pacientes/ano, sendo 41% dos óbitos decorrentes de doença cardiovascular. A menor mortalidade nos pacientes submetidos a transplante está relacionada a fatores como seleção de pacientes de menor risco para o transplante e redução do risco pelo próprio transplante. É importante observar que, a despeito da menor mortalidade dos pacientes submetidos a transplante comparativamente à dos pacientes em programa

Correspondência: Fábio Monteiro Mota •

Rua Napoleão de Barros, 715 – Térreo – 04024-002 – São Paulo, SP

E-mail: fby98@ig.com.br

Artigo recebido em 29/07/06; revisado recebido em 14/09/06;

aceito em 14/09/06.

de diálise, a doença cardiovascular mantém-se como principal causa de morte¹⁻⁵.

Portadores de IRC associada a diabetes melito apresentam risco maior de morte (70%) em sete anos⁵⁻⁷. É importante ressaltar que a maior parte dos portadores de IRC apresenta diabetes melito associado.

Portadores de IRC tratados com angioplastia com *stent* têm necessidade 2,2 vezes maior de nova revascularização da lesão-alvo comparativamente aos não-portadores de IRC (35% vs. 16%)^{8,9}.

A IRC é um preditor de reestenose intra-*stent*, apresentando taxa de reestenose angiográfica após angioplastia com balão de cerca de 60% a 81%^{10,11} e taxa de reestenose clínica após implante de *stent* de cerca de 10% a 50%¹²⁻¹⁴.

O uso de ciclosporina em estudos experimentais tem demonstrado inibição da proliferação da célula muscular lisa em resposta a injúria vascular^{15,16}. O uso de prednisona em pacientes submetidos a angioplastia e que tinham níveis altos de proteína C-reativa titulada (PCR-t) demonstrou redução tanto dos eventos clínicos como da reestenose angiográfica¹⁷.

Demonstramos previamente, por meio de ultra-som intracoronariano, que há mínima hiperplasia intimal intra-*stent* no grupo de pacientes submetidos a transplante de rim que fazem uso rotineiro de regime de imunossupressão¹⁸.

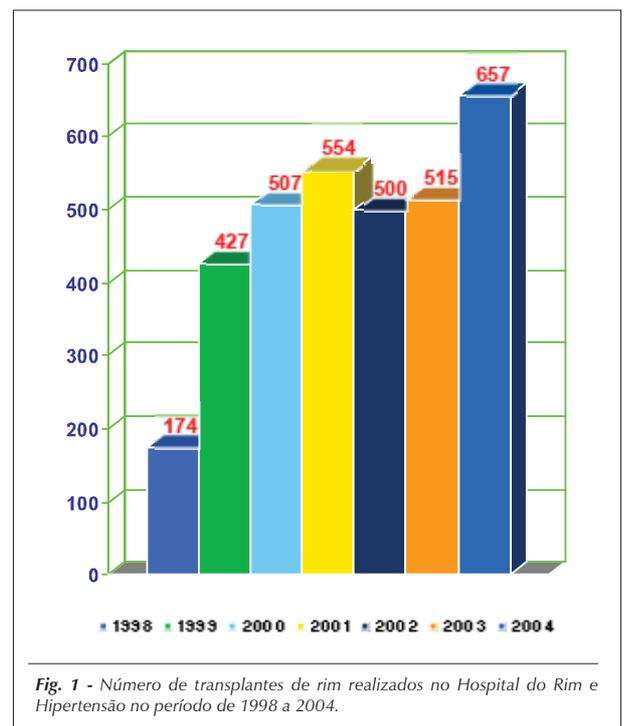
Não existem, na literatura, dados a respeito de como seria a evolução clínica e as taxas de reestenose clínica e de progressão de doença arterial coronariana (DAC) nessa população de pacientes submetidos a transplante de rim que fizeram angioplastia coronariana com implante de *stent* (ATC-ST).

O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução clínica de pacientes submetidos a transplante de rim, portadores de DAC e tratados com ATC-ST, sendo considerados na evolução clínica todos os eventos cardiovasculares: reestenose clínica, síndrome coronariana aguda com supra de ST (SCACSST) e síndrome coronariana aguda sem supra de ST (SCASSST), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e morte.

Métodos

Entre julho de 1998 e novembro de 2004, foram realizados, no total, 3.334 transplantes de rim em nossa Instituição (Hospital do Rim e Hipertensão - HRH) (fig. 1). Desse total, 33 pacientes previamente submetidos a transplante de rim fizeram ATC-ST para o tratamento de 62 estenoses graves em 54 artérias coronárias, tendo sido realizada análise retrospectiva dos pacientes submetidos a transplante de rim, em uso rotineiro de imunossupressão convencional (ciclosporina, azatioprina, prednisona, micofenolato de mofetil ou tacrolimus) e que fizeram ATC-ST. Não foram incluídos, nessa análise, pacientes em uso de rapamicina oral, pacientes que usaram *stent* farmacológico, pacientes que fizeram ATC-ST antes do transplante de rim e aqueles sem seguimento clínico disponível.

O registro dos eventos clínicos foi feito por meio de análise do prontuário médico, de consulta médica e de ligações telefônicas.



Foram analisadas as características demográficas, os fatores de risco para doença cardiovascular, as drogas imunossupressoras em uso, as drogas cardiovasculares em uso no período da angioplastia, o tempo de diálise antes do transplante, o tipo de doador, quantas artérias coronárias foram submetidas a angioplastia, o número de *stents* implantados e a evolução clínica por um período mínimo de seis meses após ATC-ST.

Os pacientes foram submetidos a novo cateterismo cardíaco quando apresentavam sintomas de DAC ou quando tinham exame não-invasivo positivo para isquemia miocárdica.

Resultados

Foram incluídos 33 pacientes, com mediana de tempo entre o transplante de rim e o implante do *stent* coronariano de 37 meses (variando de 3 dias a 121 meses). As características clínicas desses pacientes estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas da população estudada	
Média de idade	56 + 10,5 anos
Sexo masculino	88%
Hipertensão arterial sistêmica	96%
Diabete melito*	45%
Tabagismo	42%
Dislipidemia	58%
História familiar de doença cardiovascular	45%

* 73% faziam uso de insulina.

Artigo Original

Todos os pacientes faziam uso rotineiro, ao menos três dias antes do implante do *stent*, de aspirina e tienopiridínico. A aspirina foi mantida ininterruptamente e o tienopiridínico foi mantido por pelo menos 30 dias após a ATC-ST (tab. 2).

Tabela 2 - Medicação em uso no período da angioplastia coronariana com implante de *stent*

Aspirina	100%
Tienopiridínico	100%
Betabloqueador	79%
Diurético	36%
Bloqueador dos canais de cálcio	30%
Inibidor da enzima de conversão da angiotensina	39%
Estatina	36%

A mediana de tempo de diálise até o transplante de rim foi de 12 meses, variando de pacientes que não fizeram diálise até aqueles que fizeram diálise por 84 meses.

Cinqüenta e cinco por cento dos pacientes submetidos a transplante renal receberam o órgão de doador vivo.

O regime de imunossupressão foi distribuído da seguinte forma: 90%, prednisona; 70%, ciclosporina; 64%, azatioprina; 33%, micofenolato de mofetil; e 12%, tacrolimus.

As indicações de angioplastia coronariana foram por SCASSST em 67%, por SCACSST em 18%, e por angina estável em 15%. Os *stents* foram implantados com sucesso e todos os pacientes receberam alta sem complicações dentro das 48 horas do procedimento, tendo sido implantado $1,88 \pm 1,11$ *stent* por paciente.

A mediana de seguimento clínico foi de 30 meses (variando de 6 meses a 82 meses). Foi observada boa evolução clínica, com 64% dos pacientes permanecendo assintomáticos, 18% mantendo quadro de angina estável, 6% apresentando quadro de SCASSST e 3% apresentando quadro de SCACSST. Não houve registro de pacientes com AVC ou de pacientes com ICC após o procedimento. Não houve registro de morte cardíaca, e foram registradas três mortes não-cardíacas: duas por sepse urinária e uma por adenocarcinoma de cólon sigmóide. Os dados sobre a evolução clínica após implante de *stent* estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3 - Evolução clínica após implante de *stent*

Assintomático	64%
Angina estável	18%
SCASSST	6%
SCACSST	3%
Morte	9%*

* Dois pacientes por sepse urinária e um por adenocarcinoma de cólon sigmóide.

Três pacientes apresentaram reestenose clínica, definida como estenose intra-*stent* maior que 50% em paciente submetido a nova cineangiogramia, obtendo índice de 9%. Se analisada a reestenose por *stent* implantado, foram registrados 5 *stents* com reestenose em 62 *stents* implantados, obtendo índice de 8%. Dez pacientes apresentaram progressão da DAC, definida como estenose > 50% em outro sítio não abordado por angioplastia coronariana, obtendo índice de 30%. Os índices de reestenose clínica e de progressão de DAC estão demonstrados na figura 2.

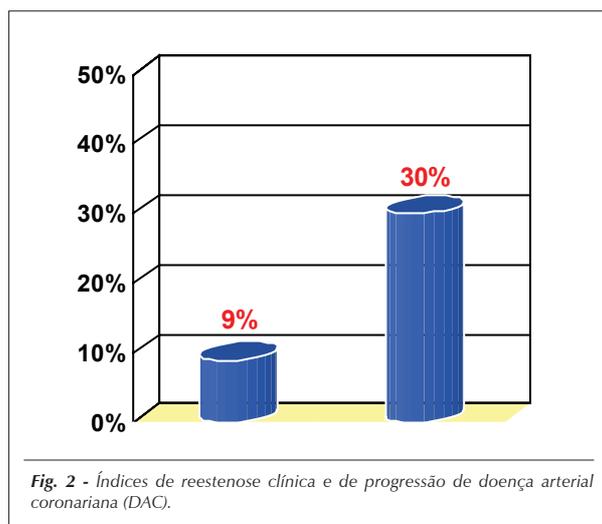


Fig. 2 - Índices de reestenose clínica e de progressão de doença arterial coronariana (DAC).

Discussão

Foi observado baixo índice de reestenose clínica (9%) nessa população de alto risco para reestenose: 45% dos pacientes submetidos a transplante de rim eram portadores de diabetes melito, a maioria deles em uso de insulina, e alta média de implante de *stents* ($1,88 \pm 1,11$ *stent* por paciente). Esses números se equiparam às taxas de reestenose clínica de estudos com *stents* farmacológicos em pacientes diabéticos¹⁹. O uso de grande número de *stents* por paciente equiparase ao uso de aproximadamente dois *stents* por paciente demonstrado nos novos estudos com *stents* farmacológicos em pacientes multiarteriais²⁰.

A maioria dos pacientes submetidos a ATC-ST manteve-se sem sintomas, com poucos registros de eventos cardiovasculares maiores. Houve baixo porcentual de progressão da DAC, provavelmente em decorrência de acompanhamento clínico por curto período de alguns pacientes nessa série de 33 pacientes.

A seguir estão destacados alguns pontos indicados como de limitação deste estudo: nem todos os pacientes foram submetidos a cineangiogramia, porque não seria ético submeter os assintomáticos a novo exame invasivo; não dispomos dos níveis séricos dos imunossupressores de todos os pacientes para tentarmos correlacioná-los às taxas de reestenose; não há poder estatístico, pelo pequeno número de pacientes, para saber qual imunossupressor teve maior impacto na redução da reestenose clínica; e, finalmente, por se tratar de estudo observacional e

retrospectivo, que teve por objetivo a análise clínica de seus pacientes, não foram analisadas outras variáveis mecânicas e substitutivas, como diâmetros de referência dos vasos, extensão da estenose, extensão de *stent* por paciente, diâmetro luminal mínimo, ganho agudo ou perda luminal tardia.

Conclusão

Pacientes submetidos a transplante de rim que desenvolveram DAC e que foram tratados com *stent* apresentam baixo porcentual de reestenose clínica, provavelmente relacionado ao regime de imunossupressão usado para evitar a rejeição renal.

Referências

1. 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.
2. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation*. 2004; 109: 2866-71.
3. Chuang P, Gibney EM, Chan L, Ho PM, Parikh CR. Predictors of cardiovascular events and associated mortality within two years of kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2004; 36: 1387-91.
4. Braun WE. Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int*. 1990; 37 (5): 1363-78.
5. Mahony JF, Caterson RJ, Pollock CA, Jones M, Waugh DA, Sheil AGR. Coronary artery disease is the major late complication of successful cadaveric renal transplantation. *Clin Transplant*. 1990 ;4: 129-35.
6. Best PJM, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR Jr, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1113-9.
7. Szczech LA, Best PJ, Crowley E, Brooks MM, Berger PB, Bittner V, et al., for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Outcomes of patients with chronic renal insufficiency in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation*. 2002; 105 (19): 2253-8.
8. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, Davis CL, Kasiske BL, Larsen J, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44 (3): 529-42.
9. Azar RR, Prpic R, Ho KK, Kiernan FJ, Shubrooks SJ Jr, Baim DS, et al. Impact of end-stage renal disease on clinical and angiographic outcomes after coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2000; 86 (5): 485-9.
10. Leier CV, Boudoulas H. *Cardiorenal disorders and diseases*. Armonk, NY: Futura Publishing Co.; 1992.
11. Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, VillaNueva CB, Moritz TE, Sethi GK, et al. Renal failure predisposes patients to adverse outcome after coronary artery bypass surgery. VA Cooperative Study #5. *Kidney Int*. 1999; 55: 1057-62.
12. Schoebel FC, Gradaus F, Ivens K. Restenosis after elective coronary balloon angioplasty in patients with end stage renal disease: a case-control study using quantitative coronary angiography. *Heart*. 1997; 78: 337-42.
13. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 183-93.
14. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al., and The Stent Restenosis Study Investigators. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 1994; 331: 496-501.
15. Jonasson L, Holm J, Hansson GK. Cyclosporin A inhibits smooth muscle proliferation in the vascular response to injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85: 2303-6.
16. Voisard R, Seitzer U, Baur R, Dartsch PC, Osterhues H, Höher M, et al. A prescreening system for potential antiproliferative agents: implications for local treatment strategies of postangioplasty restenosis. *Int J Cardiol*. 1995; 51: 15-28.
17. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Ribichini F, Russo P, Proietti I, et al. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS study). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1935-42.
18. Arruda JA, Costa MA, Brito Jr FS, Tedesco H, Barbosa AHP, Ribeiro EP, et al. Effect of systemic immunosuppression on coronary in-stent intimal hyperplasia in renal transplant patients. *Am J Cardiol*. 2003; 91 (11): 1363-5.
19. Hausleiter J, Kastrati A, Schülen H, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra N, et al. Efficacy of drug-eluting stents in the treatment of patients with In Stent Restenosis and Diabetes Mellitus: results of the randomized ISAR-DESIRE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45 (3 Suppl A): 8A.
20. Legrand VMG, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MCM, Franssen GMP, et al., on behalf of the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation*. 2004; 109 (9): 1114-20.