

Dados demográficos, características clínicas e peso da doença cardiovascular em uma coorte portuguesa de pacientes idosos com doença renal crônica

Demographic, clinical characteristics and cardiovascular disease burden in a Portuguese cohort of older chronic kidney disease patients

Autores

Josefina Maria Sousa Santos Lascasas^{1,2} 

Isabel Fonseca^{1,2,3}

Jorge Malheiro^{1,2}

Sofia Santos¹

Andreia Campos¹

Ana Castro¹

Carla Moreira¹

Sofia Correia¹

Idalina Beirão^{1,2}

Luísa Lobato^{1,2}

António Cabrita¹

¹ Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Departamento de Nefrologia, Porto, Portugal.

² Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica, Porto, Portugal.

³ Universidade do Porto, Instituto de Saúde Pública, Porto, Portugal.

Data de submissão: 30/03/2018.

Data de aprovação: 23/09/2018.

Correspondência para:

Josefina Maria Sousa Santos Lascasas.
E-mail: josefina.sts@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0120

RESUMO

Introdução: Doença renal crônica (DRC) é fator de risco independente para vários desfechos desfavoráveis, incluindo doença cardiovascular (DCV), particularmente em idosos, o segmento de crescimento mais rápido da população com doença renal terminal (DRT). Portugal tem a maior incidência europeia não-ajustada e a maior prevalência de DRT. Neste artigo caracterizamos uma coorte de idosos com DRC, referenciados para a nefrologia, com particular ênfase para o risco e carga de doença cardiovascular. **Métodos:** Foram incluídos todos os pacientes com DRC com 65 anos ou mais encaminhados ao nosso departamento em 2012. Os dados basais incluíram: demografia, estágio da DRC, medicação e comorbidades. A taxa de filtração glomerular (TFGe) foi calculada pela fórmula CKD-EPI. **Resultados:** Metade dos 416 pacientes incluídos foram encaminhados por médicos da atenção primária; sua idade era 77 ± 7 anos; 52% eram homens; a TFGe mediana era de 32 mL/min/1,73 m². Metade tinha diabetes (DM), 85% dislipidemia, 96% hipertensão; 26% eram fumantes atuais/ antigos; 24% tinham índice de massa corporal > 30 kg/m². A prevalência de DCV foi de 62%, sendo maior entre pacientes nos estágios 4-5; em diabéticos, aumentou gradualmente com a progressão da DRC (estágio 3a < estágio 3b < estágio 4-5) (39%, 58%, 82%; $p < 0,001$). **Conclusões:** A coorte de idosos com DRC apresentava inicialmente maior carga de DCV. A prevalência de DCV foi maior que em outras coortes europeias com DRC. Níveis menores de TFGe foram associados a carga maior de DCV e foram mais pronunciados entre diabéticos, destacando a importância de objetivar estrategicamente a redução do risco cardiovascular nesses pacientes.

Palavras-chave: Insuficiência Renal Crônica; Doenças Cardiovasculares; Idoso.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for several unfavorable outcomes including cardiovascular disease (CVD), particularly in the elderly, who represent the most rapidly growing segment of the end-stage kidney disease (ESKD) population. Portugal has the highest European unadjusted incidence and prevalence rates of ESKD. In 2012, we started to follow a cohort of elderly CKD patients, we describe their baseline characteristics, risk profile, and cardiovascular disease burden. **Methods:** All CKD patients aged 65 years and older referred to our department during 2012 were enrolled. Baseline data included: demographic, CKD stage, medication, comorbid conditions. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by the CKD-EPI formula. **Results:** A total of 416 patients, 50% referred by primary care physicians, aged 77 ± 7 years, 52% male, with a median eGFR of 32 mL/min/1.73m² participated in the study. Fifty percent had diabetes (DM), 85% dyslipidemia, 96% hypertension; 26% were current/former smokers, and 24% had a body mass index > 30 kg/m². The prevalence of CVD was 62% and higher in stage 4-5 patients; in diabetics, it gradually increased with CKD progression (stage 3a < stage 3b < stage 4-5) (39, 58, 82%; $p < 0.001$). **Conclusions:** At baseline, our CKD elderly cohort had a higher burden of CVD. The prevalence of CVD was greater than in other European CKD cohorts. Lower level of eGFR was associated with a greater burden of CVD and was more pronounced in diabetics, highlighting the importance of strategically targeting cardiovascular risk reduction in these patients.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Cardiovascular Diseases; Aged.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) surgiu como um sério problema de saúde pública, como demonstrado pelo aumento da mortalidade geral e cardiovascular e a crescente incidência e prevalência de doença renal terminal (DRT), com pacientes que necessitam de terapia de substituição renal e custos muito elevados de atenção à saúde¹. Paralelamente, a prevalência de DRC é maior em pessoas idosas, e pacientes com mais de 65 anos representam o segmento de crescimento mais rápido da população com DRT em países mais ricos.^{2,3}

Portugal tem a maior prevalência e incidência não-ajustada de DRT entre os países europeus,⁴ e 62,3% dos doentes incidentes em diálise de 65 anos, com uma idade média de 67 anos.⁵

A DRC está associada ao aumento da prevalência de fatores de risco tradicionais (por exemplo, hipertensão) e não tradicionais (por exemplo, proteinúria, níveis elevados de ácido úrico, hiper-homocisteinemia) e fatores predisponentes à doença microvascular (por exemplo, inflamação e homeostase anormal do metabolismo fosfo-cálcio,^{6,7}) com estudos confirmando que, nos idosos, mesmo nos estágios precoces da DRC, a mortalidade cardiovascular supera o risco de progressão para DRT.⁸

Em 2012, começamos a acompanhar uma coorte de pacientes idosos até a ocorrência do primeiro evento (DRT ou óbito).⁹ Neste artigo, descrevemos suas características clínicas e demográficas iniciais, com particular ênfase para a carga de doença cardiovascular, para definir melhores estratégias de tratamento.

PACIENTES E MÉTODOS

FORMATO DO ESTUDO E POPULAÇÃO

Este estudo incluiu doentes com DRC (não dialisados e não transplantados) consecutivos com idade \geq 65 anos, referenciados de novo para o nosso ambulatório no Centro Hospitalar do Porto (CHP), entre 1º de janeiro de 2012 e 31 de dezembro de 2012. O CHP é uma instituição terciária, hospital que atende uma população diversa de 500.000 habitantes na região Norte do país.

A coleta de dados foi realizada por nefrologistas usando formulários eletrônicos de notificação de casos. O relato de doença cardiovascular foi baseado no auto-relato dos pacientes e na revisão de seus

prontuários por equipe treinada na mesma data da anamnese inicial. O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CHP.

Os dados basais incluem gênero, idade, índice de massa corporal (IMC), estágio da DRC, proteinúria, medicação e comorbidades, como diabetes, dislipidemia, hipertensão, tabagismo e doença cardiovascular. A doença cardiovascular foi definida como a história de pelo menos um dos seguintes: doença cardíaca, doença cerebrovascular e doença vascular periférica. A doença cardíaca foi definida como a história de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e doença cardíaca valvular grave com ou sem substituição valvular. Os critérios para o diagnóstico de doença arterial coronariana incluíram infarto prévio do miocárdio, angina pectoris, cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia coronariana transluminal percutânea com ou sem implante de stent. A doença cerebrovascular incluiu ataque isquêmico transitório prévio, acidente vascular cerebral ou hemorragia cerebral. A doença arterial periférica foi definida como a presença de claudicação intermitente, necessidade de revascularização periférica ou amputação.

Todos os pacientes diabéticos preencheram os critérios de classificação estabelecidos pela American Diabetes Association. A hipertensão foi considerada se o paciente tivesse pressão arterial sistólica (PA) $>$ 140 mmHg ou PA diastólica $>$ 90 mmHg ou necessidade de drogas anti-hipertensivas. A dislipidemia incluiu colesterol sérico total $>$ mg/dL ou triglicérides $>$ 150 mg/dL, ou lipoproteína de alta densidade (HDL) $<$ 40 mg/dL em homens e $<$ 48 mg/dL em mulheres, ou lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol $>$ 100 mg/dL, ou necessidade de drogas hipolipemiantes.

A taxa de filtração glomerular foi estimada (TFGe) usando a equação usando a equação da creatinina CKD-EPI 2009¹⁰. O diagnóstico etiológico da DRC foi baseado na história do paciente, na ultrassonografia renal e na biópsia renal, quando disponíveis. Foram coletadas análises de rotina de sangue e urina: hemoglobina, albumina sérica, nitrogênio ureico, creatinina, cálcio, fósforo, paratormônio intacto (PTH), glicose, hemoglobina A1c, ácido úrico, perfil lipídico, ferro, capacidade de ligação insaturada de ferro, ferritina e relação proteína/creatinina na urina (uPCR) na amostra de urina ocasional.

O estado cognitivo foi avaliado e rastreado pelo Mini-exame do Estado Mental (MEEM)¹¹, classificado como comprometimento cognitivo se o escore foi 23 ou menor. A dependência funcional foi definida como a exigência de assistência nas atividades da vida diária e classificada como totalmente dependente, parcialmente dependente e autônoma.

Uma versão modificada do índice de comorbidade de Charlson (mCCI)¹², ou seja indivíduo e a presença ou ausência de doença renal, foi calculada para avaliar a gravidade das comorbidades.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características basais são descritas usando média \pm desvio padrão ou mediana com intervalos interquartis para variáveis contínuas, enquanto dados categóricos são apresentados como números e porcentagens. O peso das doenças cardiovasculares foi comparado entre os estágios da DRC pelo teste do qui-quadrado para tendência das variáveis categóricas. As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS versão 22.0. Valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS INICIAIS

De um total de 848 pacientes recém-encaminhados ao nosso departamento de Nefrologia durante 2012, 416 deles tinham 65 anos ou mais. Destes, todos eram caucasianos, 52% eram do sexo masculino, com uma idade média de 77 anos, e 36% deles tinham 80 anos ou mais. Cerca de 50% ($n = 206$) dos pacientes eram diabéticos. A maioria (85%) da população do estudo veio de áreas urbanas.

Suas características basais, divididas por gênero e pela presença ou ausência de diabetes, estão resumidas na Tabela 1. Cinquenta por cento dos pacientes foram encaminhados por médicos da atenção primária. No início, eles tinham uma mediana de creatinina sérica de 1,6 mg/dL e uma TFGe mediana de 32 mL/min por 1,73 m². As etiologias mais frequentes da doença renal foram nefropatia isquêmica ($n = 159$; 38%) e nefropatia diabética ($n = 106$; 26%); causas desconhecidas de doença renal foram 55 (13%). Apenas 4% ($n = 17$) dos pacientes tiveram biópsia renal.

A maioria dos pacientes era não-tabagista ($n = 307$; 74%). A proporção de fumantes atuais ou por antigos fumantes foi maior entre homens ($n = 52$; 46%) e sem diabetes ($n = 50$; 47%). No geral, 24% ($n = 101$) dos pacientes eram obesos (IMC > 30 kg/m²). O IMC variou de um valor médio de $25,7 \pm 4,1$ kg/m² em homens sem diabetes a $29,5 \pm 5,5$ kg/m² em mulheres com diabetes.

Cerca de 96% ($n = 400$) dos pacientes apresentavam hipertensão, com uma pressão média de 141/72 mmHg. Em aproximadamente 30% dos pacientes a pressão arterial era $< 130/80$ mmHg e em aproximadamente 50% era $< 140/80$ mmHg; homens com diabetes foram o grupo com pior controle da PA (objetivo da PA $< 130/80$ mmHg). Cerca de 50% ($n = 207$) dos pacientes estavam recebendo dois ou mais anti-hipertensivos (excluindo diuréticos), e 14% ($n = 58$) usavam três ou mais drogas anti-hipertensivas. Inibidores do sistema renina-angiotensina foram os medicamentos mais utilizados ($n = 293$; 70% dos pacientes): inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) em 33% ($n = 137$), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) em 41 pacientes ($n = 172$), e combinação de iECA e BRA em 4% ($n = 16$) dos pacientes. O uso desses agentes foi mais frequente em homens com diabetes (77%). Cerca de 71% ($n = 296$) dos pacientes estavam em uso de diuréticos.

A dislipidemia esteve presente em 85% dos pacientes ($n = 354$) e 60% ($n = 248$) estavam sob medicação hipolipemiante. A dislipidemia foi mais prevalente em pacientes com diabetes ($n = 189$; 92%).

Uma malignidade ativa ou prévia estava presente em 15% ($n = 62$) dos pacientes. Cerca de 25% ($n = 105$) dos pacientes apresentavam um alto índice de comorbidade (mCCI ≥ 5), particularmente homens com diabetes ($n = 55$; 49%).

Cerca de 50% ($n = 206$) dos pacientes eram diabéticos, mas em apenas 51% ($n = 106$) deles, a nefropatia diabética foi considerada a etiologia da doença renal; 48% dos pacientes com etiologia da DRC, que não a nefropatia diabética, tinham diabetes. Quando analisamos as características basais em pacientes com diabetes separadamente para pacientes com e sem nefropatia diabética em comparação com pacientes sem diabetes (Tabela Suplementar S1), os dados clínicos e demográficos foram muito semelhantes nos três grupos, com exceção de maior pressão sistólica, o uso

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS BASAIS ESTRATIFICADAS POR GÊNERO E A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE DIABETES MELLITUS

	Homens n = 218			Mulheres n = 198	
	Total n = 416	Diabéticos n = 112	Não-diabéticos n = 106	Diabéticas n = 94	Não-diabéticas n = 104
Idade (anos), média; DP	76,9 ± 7,4	75,2 ± 7,1	77,6 ± 7,6	75,9 ± 7,2	78,8 ± 7,2
Idade ≥ 80 anos, n (%)	149 (36)	28 (25%)	43 (41%)	30 (32%)	49 (47%)
TFGe EPI (ml/min/1,73 m ²), mediana; IIQ	32 [23-42]	30 [22-39]	27 [21-37]	33 [25-43]	34 [27-47]
Creatinina sérica (mg/dL), mediana; IIQ	1,6 [1,3-2,0]	1,7 [1,3-2,1]	1,7 [1,4-2,2]	1,4 [1,2-1,9]	1,4 [1,1-1,8]
Estágio da DRC, n (%)					
Estágio 1	6 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,2)	3 (2,9)
Estágio 2	33 (7,9)	11 (9,8)	8 (7,5)	8 (8,5)	6 (5,8)
Estágio 3a	46 (11,0)	9 (8,0)	10 (9,4)	9 (9,6)	18 (17,3)
Estágio 3b	139 (33,4)	36 (32,1)	24 (22,6)	37 (39,4)	42 (40,4)
Estágio 4	158 (38,0)	43 (38,4)	50 (47,2)	33 (35,1)	32 (30,8)
Estágio 5	34 (8,2)	13 (11,6)	14 (13,2)	4 (4,3)	3 (2,9)
Encaminhamento, n (%)					
Atenção primária	207 (49,8)	54 (48,2)	50 (47,2)	49 (52,1)	54 (51,9)
Atendimento hospitalar	191 (45,9)	54 (48,2)	52 (49,1)	41 (43,6)	44 (42,3)
Outros	18 (4,3)	4 (3,6)	4 (3,8)	4 (4,3)	6 (5,8)
Etiologia da doença renal, n (%)					
Nefropatia isquêmica	159 (38,2)	36 (32,1)	52 (49,1)	22 (23,4)	49 (47,1)
Nefropatia diabética	106 (25,5)	62 (55,4)	0 (0,0)	44 (46,8)	0 (0,0)
Glomerulonefrite	16 (3,8)	1 (0,9)	8 (7,5)	3 (3,2)	4 (3,8)
Doença renal policística	7 (1,7)	1 (0,9)	4 (3,8)	1 (1,1)	1 (1,0)
Miscelânea	73 (17,5)	9 (8,0)	25 (23,6)	13 (13,8)	26 (25,0)
Desconhecido	55 (13,2)	3 (2,7)	17 (16,0)	11 (11,7)	24 (23,1)
Escore mCCI ≥ 5, n (%)	105 (25,2)	55 (49,1)	14 (13,2)	31 (32,9)	5 (4,8)
IMC (kg/m ²), média; DP	27,3 ± 4,8	27,1 ± 4,9	25,7 ± 4,1	29,5 ± 5,5	27,0 ± 4,6
IMC > 30 (kg/m ²), n (%)	101 (24,4)	19 (16,9)	13 (12,3)	43 (45,7)	23 (22,1)
IMC > 25 a ≤ 30 (kg/m ²), n (%)	174 (42,0)	60 (53,6)	43 (40,5)	31 (33,0)	44 (42,3)
IMC ≤ 25 (kg/m ²), n (%)	139 (33,6)	33 (29,5)	50 (47,2)	20 (21,3)	37 (35,6)
Tabagistas atuais, n (%)	22 (5,3)	8 (7,1)	10 (9,4)	2 (2,1)	2 (1,9)
Ex-tabagistas, n (%)	87 (20,9)	44 (39,3)	40 (37,8)	2 (2,1)	1 (1,0)
Nunca fumaram, n (%)	307 (73,8)	60 (53,6)	56 (52,8)	90 (95,8)	101 (97,1)
PAS (mm Hg), média; DP	140,9 ± 24,1	142,7 ± 22,6	139,4 ± 22,1	140,9 ± 26,7	140,5 ± 25,2
PAD (mm Hg), média; DP	71,7 ± 12,5	71,8 ± 11,4	72,5 ± 12,4	71,3 ± 12,5	71,3 ± 13,9
PAM (mmHg), média; DP	94,8 ± 14,7	95,9 ± 13,5	93,7 ± 13,5	94,7 ± 16,2	94,7 ± 15,9
PA < 130/80 mmHg, n (%)	130 (31,3)	30 (26,8)	31 (29,2)	32 (34,0)	37 (35,6)
PA < 140/90 mmHg, n (%)	198 (47,6)	48 (42,9)	49 (46,2)	49 (52,1)	52 (50,0)
Anti-hipertensivos ≥ 3, n (%)	58 (13,9)	20 (17,9)	16 (15,1)	10 (10,6)	12 (11,5)
Bloqueio renina-angiotensina, n (%)	293 (70,4)	86 (76,8)	72 (67,9)	65 (69,1)	70 (67,3)
Dislipidemia, n (%)	354 (85)	104 (92,9)	81 (76,4)	85 (90,4)	84 (80,8)
Medicação redutora de Lípidos, n (%)	248 (59,6)	73 (65,2)	60 (56,6)	54 (57,4)	61 (58,7)

CONTINUAÇÃO TABELA 1.

Albumina (g/dL)	4,09 ± 0,50	4,08 ± 0,49	4,20 ± 0,46	3,98 ± 0,55	4,08 ± 0,49
Ácido úrico (mg/dL), média; DP	7,3 ± 2,2	7,3 ± 2,1	7,3 ± 2,2	7,1 ± 2,3	7,2 ± 2,4
Colesterol total (mg/dL), média; DP	180 ± 49	176 ± 46	173 ± 45	178 ± 50	192 ± 53
HDL (mg/dL), média; DP	48 ± 14	45 ± 13	50 ± 16	44 ± 12	52 ± 15
LDL (mg/dL), média; DP	105 ± 40	102 ± 38	101 ± 37	104 ± 42	113 ± 42
Hemoglobina (g/dL), média; DP	12,1 ± 1,8	12,4 ± 1,7	12,7 ± 2,1	11,3 ± 1,5	11,9 ± 1,5
Hemoglobina < 11g /dL, n (%)	110 (26,4)	23 (20,5)	26 (24,5)	36 (38,3)	25 (24,0)
TSAT (%), média; DP	22 ± 10	22 ± 10	25 ± 11	18 ± 9	23 ± 11
Ferritina (ng/mL), média; DP	245 ± 251	246 ± 269	286 ± 263	188 ± 187	271 ± 261
iPTH (pg/mL), média; DP	125,0 ± 90,3	120,5 ± 101,0	134,6 ± 81,7	114,5 ± 74,5	132,2 ± 98,6
Cálcio (mg/dL), média; DP	2,37 ± 0,18	2,36 ± 0,16	2,37 ± 0,16	2,38 ± 0,22	2,39 ± 0,20
Fosfato (mg/dL), média; DP	1,14 ± 0,22	1,13 ± 0,25	1,06 ± 0,23	1,18 ± 0,21	1,17 ± 0,22
uPCr (g/g), média; DP	1,10 ± 2,20	1,33 ± 2,27	0,72 ± 1,48	1,29 ± 2,38	0,99 ± 2,46

As variáveis contínuas são apresentadas como média ± desvio padrão ou medianas e intervalos interquartis, onde apropriado. Os dados categóricos estão apresentados como número (n) de pacientes e porcentagens (%). O número de valores faltosos foi < 1% para todos os parâmetros, exceto ara uPCr (20%). TFG_e, taxa estimada de filtração glomerular; índice mCCI modificado de comorbidade de Charlson; IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; TSAT, saturação de transferrina; iPTH, hormônio intacto da paratireoide; uPCr, coeficiente urinário de proteína-para-creatinina

de mais anti-hipertensivos, maior prevalência de dislipidemia e maior nível de proteinúria naqueles com nefropatia diabética presumida.

Quanto à dependência funcional, 6% (n = 25) dos pacientes eram totalmente dependentes, e 38% (n = 158) eram parcialmente dependentes, sem diferença entre os grupos. O comprometimento cognitivo esteve presente em 12% (n = 50) dos pacientes, sem diferença entre os grupos.

Globalmente, a TFG_e foi ligeiramente menor nos homens, particularmente naqueles sem diabetes. A taxa média de uPCr foi 1,1, maior em pacientes com diabetes quando comparados com pacientes sem diabetes.

A maioria dos pacientes apresentou níveis de hemoglobina ≥ 11 g/dL (n = 306; 74%), e a porcentagem de pacientes com saturação de transferrina < 20% foi de 38% (n = 158) e o nível de ferritina < 100 foi de 25% (n=104), respectivamente. Apenas 5% (n = 21) da coorte total estava recebendo agentes estimuladores da eritropoiese (AEE). A porcentagem de pacientes recebendo suplementação de ferro oral e EV foi de 10% (n = 42) e 0,7% (n = 3), respectivamente.

O hormônio paratireoideo intacto estava elevado em 81% (n = 337) dos pacientes, apesar do bom controle dos níveis de cálcio-fósforo. A porcentagem de pacientes tratados com suplementação de vitamina D e ligantes de fosfato foi de 7% (n = 28) e 4% (n = 17), respectivamente.

PREVALÊNCIA DE DOENÇA CARDIOVASCULAR BASAL

Doença cardiovascular esteve presente em 62% (n = 256) dos pacientes: doença arterial coronariana em 25% (n = 103), doença cerebrovascular em 24% (n = 100) e doença vascular periférica em 19% (n = 77), respectivamente (Tabela 2).

A doença arterial coronariana estava presente em 31% (n = 64) dos pacientes com diabetes, em comparação com 19% (n = 39) em pacientes sem diabetes.

Eventos cerebrovasculares anteriores foram mais frequentes em homens em comparação com mulheres: 28% (n = 60) e 20% (n = 40), respectivamente; a prevalência foi apenas ligeiramente maior em pacientes com diabetes em comparação com pacientes sem diabetes: 26% (n = 53) e 22% (n = 47), respectivamente.

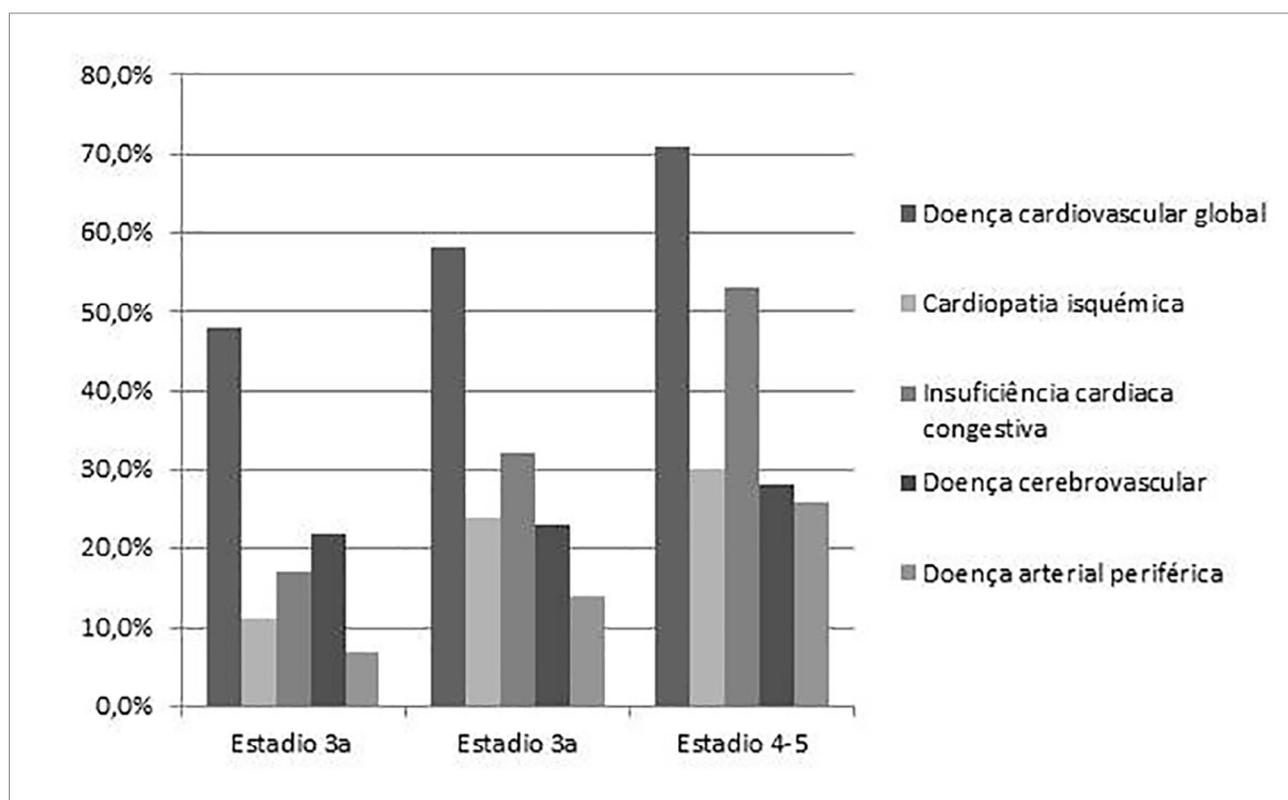
A doença vascular periférica foi mais prevalente em pacientes com diabetes em comparação com pacientes sem diabetes, 24% (n = 49) e 13% (n = 28), respectivamente; e em homens comparados a mulheres, 23% (n = 51) e 13% (n = 26), respectivamente.

Estratificando os estágios da DRC em 3a, 3b e 4-5, a prevalência de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e doença vascular periférica foi mais alta no estágio 4-5, aumentando gradualmente com a progressão da DRC (Figura 1). O peso da doença cardiovascular associada ao declínio de TFG_e foi mais pronunciado em pacientes com diabetes, em comparação com pacientes sem diabetes (Tabela 3).

TABELA 2 CARDIOVASCULAR DISEASE BURDEN STRATIFIED BY GENDER AND PRESENCE AND ABSENCE OF DIABETES MELLITUS

	Total n = 416	Homens n = 218		Mulheres n = 198	
		Diabéticos	Não-diabéticos	Diabéticos	Não-diabéticos
		n = 112	n = 106	n = 94	n = 104
Doença cardiovascular*, n; (%)	256 (62)	74 (66)	65 (61)	60 (64)	57 (55)
Doença cardíaca, n; (%)	282 (68)	78 (70)	62 (58)	85 (90)	57 (55)
Doença coronariana	103 (25)	34 (30)	25 (24)	30 (32)	14 (13)
Insuf. cardíaca congestiva	164 (39)	42 (38)	34 (32)	50 (53)	38 (37)
Doença cardíaca valvular grave	15 (4)	2 (2)	3 (3)	5 (5)	5 (5)
Doença cerebrovascular, n; (%)	100 (24)	35 (31)	25 (24)	18 (19)	22 (21)
Doença arterial periférica, n; (%)	77 (19)	33 (29)	18 (17)	16 (17)	10 (10)

*Doença cardiovascular inclui todos os pacientes com um ou mais dos seguintes: doença cardíaca, doença vascular periférica e cerebrovascular. Os dados categóricos estão apresentados como número de pacientes (n) e porcentagens.

Figura 1. Prevalência (%) de causas individuais de doença cardiovascular estratificada por estágios de DRC.

DISCUSSÃO

Quando projetamos nosso estudo de coorte longitudinal, o objetivo principal foi identificar os principais preditores para progressão da doença renal crônica e óbito em idosos portadores de DRC encaminhados ao nosso ambulatório.⁹ Neste artigo, analisamos suas características basais, perfil de risco cardiovascular e prevalência de doença cardiovascular.

Uma característica particular deste estudo é que todos os pacientes foram encaminhados ao nosso departamento de nefrologia. Isso nos dá informações sobre as características básicas dos pacientes antes que eles recebam atenção específica do nefrologista.

Em nossa coorte, as duas causas mais frequentes de DRC foram a nefropatia isquêmica e diabética,

TABELA 3 PESO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR, ESTRATIFICADO POR ESTÁGIOS DA DRC E PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE DIABETES MELLITUS

Estágio	Total n = 377				Diabéticos n = 184				Não-Diabéticos n = 193			
	3a n = 46	3b n = 139	3b n = 139	p	3a n = 18	3b n = 73	4-5 n = 93	p	3a n = 28	3b n = 66	4-5 n = 99	p
Doença cardiovascular*, n (%)	22 (48)	80 (58)	137 (71)	0,022	7 (39)	42 (58)	76 (82)	< 0,001	15 (54)	38 (58)	61 (62)	0,713
Doença cardíaca, n(%)	5(11)	33 (24)	58 (30)	0,001	2 (11)	22 (30)	36 (39)	0,062	3 (11)	11 (17)	22 (22)	0,339
Doença coronariana												
Insuf. Cardíaca congestiva	8 (17)	45 (32)	102 (53)	< 0,001	2 (11)	26 (36)	59 (63)	< 0,001	6 (21)	19 (29)	43 (43)	0,040
Doença cardíaca valvular grave	2 (4)	3 (2)	10 (5)	0,371	1 (6)	1 (1)	5 (5)	0,375	1 (4)	2 (3)	5 (5)	0,805
Doença cerebrovascular, n (%)	10 (22)	32 (23)	54 (28)	0,475	2 (11)	16 (22)	34 (37)	0,027	8 (29)	16 (24)	20 (20)	0,610
Doença arterial periférica, n(%)	3 (7)	20 (14)	49 (26)	0,003	3 (17)	13 (18)	30 (32)	0,071	0	7 (11)	19 (19)	0,022

*Doença cardiovascular inclui todos os pacientes com um ou mais dos seguintes: doença cardíaca, doença vascular periférica e cerebrovascular. Os dados categóricos estão apresentados como número de pacientes (n) e porcentagens (%). O peso da doença cardiovascular foi comparado entre estágios da DRC pelo teste do qui-quadrado para tendências para as variáveis categóricas. Valor de $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

que são consideradas as principais causas de DRC em todo o mundo,^{13,14} particularmente em pacientes idosos. Em 13% dos pacientes, a etiologia da DRC foi considerada desconhecida. No entanto, na ausência de testes diagnósticos específicos e dada a baixa taxa de biópsia renal de 4%, a certeza diagnóstica foi baixa.

A prevalência de doença cardiovascular em nossa coorte de idosos com DRC foi muito alta, presente em 62% dos pacientes. Pacientes com DRC são mais propensos a desenvolver doença cardiovascular.¹⁵ Dados disponíveis de diversos estudos epidemiológicos revelaram que eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular aumentaram inversamente com a TFG.^{16,17} Por outro lado, a doença cardiovascular está associada ao aumento do risco de progressão da DRC.¹⁸ Além disso, quanto mais velho o indivíduo com DRC, maior o risco de doença cardiovascular e mortalidade, e ainda mais se condições comórbidas adicionais, incluindo diabetes, hipertensão, obesidade e outros fatores de risco vasculares estiverem presentes.¹⁹

Em nossa coorte, muitos fatores de risco estabelecidos para doença cardiovascular apresentaram alta prevalência; maior prevalência de doença cardiovascular

foi observada com pior estágio da DRC (Tabela 3 e Figura 1). O peso da doença cardiovascular associada ao declínio de TFG foi pronunciada em pacientes com diabetes (Tabela 3). A prevalência de doenças cardiovasculares foi maior do que a relatada em coortes europeias da DRC (GCKD²⁰ alemã, MERENA²¹ espanhola, CARHES²² italiana), mesmo quando ajustada para idade.

Embora nosso estudo não tenha sido projetado para identificar fatores de risco para DRC e para doença cardiovascular, diversas características dos pacientes forneceram evidências indiretas de vários fatores predisponentes.

Em primeiro lugar, a prevalência de diabetes de 50% é quase o dobro daquela do PREVADIAB²³, um estudo de base populacional para avaliar a prevalência de diabetes em Portugal. Além disso, a prevalência de diabetes em nossa coorte foi maior do que a relatada em outras coortes europeias de DRC (GCKD²⁰ alemã: 35%; MERENA²¹ espanhola: 41%; CARHES²² italiana: 28%), mesmo quando se ajusta para a idade.

Entre os fatores de risco tradicionais para DRC e para doença cardiovascular, a presença de hipertensão

em nossa coorte foi quase universal (96%), sem diferenças significativas entre pacientes diabéticos e não-diabéticos. Em termos de controle da hipertensão, a pressão arterial era < 130/80 mmHg em apenas aproximadamente um terço dos pacientes. Essa lacuna entre as metas e a realidade clínica é consistente com outros estudos de coorte de DRC²⁰⁻²², que ilustram as dificuldades do controle da pressão arterial na DRC e um potencial de melhora. Uma grande porcentagem de pacientes estava tomando inibidores do sistema renina angiotensina (70%), particularmente homens com diabetes (77%). No entanto, homens com diabetes foram o grupo com pior controle da PA, o que pode contribuir para o papel do gênero masculino e do diabetes no peso das doenças cardiovasculares.

Tabagismo atual foi relatado em 5% da coorte, e ex-tabagismo em 21% (Tabela 1), com preponderância masculina. Essa é uma prevalência menor do que aquela relatada nas outras coortes da DRC.^{20-22,24}

No geral, 24% dos pacientes incluídos eram obesos (IMC > 30 kg/m²), o que é menor do que a prevalência em outras coortes europeias de DRC.²⁰⁻²² Portanto, a obesidade não foi um dos principais contribuintes para a prevalência de doenças cardiovasculares em nosso grupo de estudo. Mesmo assim, obesidade e excesso de peso foram mais prevalentes em pacientes diabéticos.

É provável que a previsão de riscos renais e cardiovasculares em pessoas com DRC seja melhorada pela incorporação da albuminúria no estadiamento da doença renal.²⁵ Os dados do nosso estudo sobre proteinúria foram semelhantes aos relatados em outras coortes europeias da DRC.^{21,22} Por outro lado, o grau de proteinúria em nossa coorte é maior do que em outras coortes (CRIC),²⁴ o que pode estar relacionado ao melhor controle da PA nesses estudos. O nível de proteinúria foi maior em pacientes com diabetes em comparação com pacientes sem diabetes, confirmando que a proteinúria é uma característica da nefropatia diabética, mas também um importante contribuinte para o risco cardiovascular em pacientes diabéticos.

A dislipidemia também é um fator de risco cardiovascular tradicional que é frequentemente observado em pacientes com DRC, com uma incidência crescente com a progressão da DRC.²⁶ A dislipidemia foi muito prevalente em nossa coorte (85%), e mais prevalente em pacientes com diabetes, o que reforça o risco cardiovascular nesses pacientes.

A anemia também é um fator associado à prevalência e mortalidade por doença cardiovascular e progressão da

DRC.²⁷ A hemoglobina média da coorte foi de 12,1 g/dL e a maioria dos pacientes apresentou hemoglobina maior que 11 g/dL (74%). Como apenas 5% dos pacientes na coorte total recebendo terapia com AEE, a hemoglobina relativamente alta do grupo como um todo não pode ser atribuída ao tratamento excessivo com esses agentes. Apenas 10% dos pacientes estavam recebendo terapia com ferro, mas a saturação de transferrina < 20% foi documentada em 38% dos pacientes, refletindo o tratamento insuficiente com ferro antes do encaminhamento para nefrologia.

O distúrbio ósteo-mineral da DRC é um dos principais contribuintes para a calcificação vascular e doença cardiovascular²⁸ em pacientes com DRC. Com relação aos níveis de cálcio-fósforo e PTH, um achado evidente foi que apenas 19% dos pacientes em nossa coorte tinham níveis de PTH dentro dos alvos recomendados com base nas diretrizes K-DOQI²⁹, apesar do bom controle dos níveis de cálcio-fósforo. Houve uma porcentagem muito baixa de pacientes que receberam vitamina D e seus análogos, sugerindo a necessidade de uma otimização adicional no tratamento do distúrbio mineral-ósseo na DRC.

A prevalência de diabetes, bem como outros fatores de risco para DRC, pode explicar em parte a variação internacional na prevalência de DRC. Numa recente revisão narrativa sobre os fatores que potencialmente estão na base das diferenças internacionais observadas na prevalência de DRC em idosos na Europa³⁰, os autores concluíram que Portugal apresentava a maior estimativa de prevalência de DRC e a maior pontuação média nos fatores de risco da DRC (por exemplo, diabetes mellitus, hipertensão arterial, inatividade física e ingestão de sal).

Os pontos fortes do nosso estudo incluem a exploração rigorosa da primeira coorte de DRC em Portugal com pacientes com 65 anos e referenciados para uma clínica de nefrologia, e conhecer suas características basais e morbidade cardiovascular permitirá uma melhor compreensão da epidemiologia da DRC, política de encaminhamento para a nefrologia em nossa área geográfica e a abordagem global para o risco cardiovascular.

Existem certas limitações à nossa pesquisa. Primeiro, este é um estudo de centro único. Em segundo lugar, alguns vieses de classificação errônea talvez tenham sido introduzidos com base na auto-relato dos pacientes com comorbidade. Por fim, como essa coorte consistia apenas de pacientes atendidos no ambulatório de nefrologia, nossos resultados podem não

se traduzir necessariamente em pacientes com DRC que não são encaminhados para nefrologistas.

CONCLUSÕES

Em resumo, as características da nossa coorte de idosos com DRC demonstraram o pesado fardo do perfil de risco e doença cardiovascular, e refletiram um papel importante de vários fatores de risco para o desenvolvimento da doença renal. A prevalência de diabetes e doença cardiovascular é maior do que em outras coortes europeias de DRC.

O nível mais baixo de TFGe foi associado a um peso maior de doenças cardiovasculares, destacando a importância de direcionar estrategicamente a redução do risco cardiovascular nesses pacientes idosos. Este é um grupo importante de pacientes que devem ser caracterizados e compreendidos; espera-se que os resultados possam melhorar o manejo destes pacientes ao longo do tempo.

MATERIAL SUPLEMENTAR

O seguinte material on-line está disponível para este artigo:

Tabela S1 - Comparação de pacientes com diabetes mellitus (DM) com e sem nefropatia diabética (DN) presumida e pacientes sem diabetes *mellitus*

REFERÊNCIAS

- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382:260-72.
- Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2015;66:Svii,S1-305.
- 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;8:248-61.
- Kramer A, Pippias M, Stel VS, Bonthuis M, Abad Diez JM, Afentakis N, et al. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clin Kidney J* 2016;9:457-69.
- Substitutive Renal Therapy of Chronic Renal Disease in Portugal. [cited 2017 Jun 30]. Available from: http://www.spnephro.pt/comissoes_Gabinete_registro_2016/registro_2016
- McCullough PA. Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Rev Cardiovasc Med* 2002;3:71-6.
- O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758-65.
- Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med* 2011;26:379-85.
- Santos J, Fonseca I, Malheiro J, Beirao I, Lobato L, Oliveira P, et al. End-stage renal disease versus death in a Portuguese cohort of elderly patients: an approach using competing event analysis. *J Investig Med* 2017;65:1041-8.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012;379:165-80.
- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382:158-69.
- Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;80:572-86.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1341-52.
- Levin A, Djurdjev O, Barrett B, Burgess E, Carlisle E, Ethier J, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1398-407.
- Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl* 2003;S24-31.
- Titze S, Schmid M, Köttgen A, Busch M, Floege J, Wanner C, et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:441-51.
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, De Alvaro F, Cases A, Luño J, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol* 2011;12:53.
- De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, Lo Noce C, Palmieri L, De Curtis A, et al. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:806-14.
- Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PRE-VADIAB study. *Diabet Med* 2010;27:879-81.
- Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1302-11.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:I:IV,S1-91.
- Thorp ML, Johnson ES, Yang X, Petrik AF, Platt R, Smith DH, et al. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2009;14:240-6.
- Drüeke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:723-35.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.
- Stel VS, Brück K, Fraser S, Zoccali C, Massy ZA, Jager KJ. International differences in chronic kidney disease prevalence: a key public health and epidemiologic research issue. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:ii129-ii135.