

Uma Estratégia para Redução de Risco Cardiovascular em Pacientes Transplantados Renais

A Strategy to Improve the Cardiovascular Risk Factor Profile in Renal Transplant Patients

Denise Leite e Alexandre Holthausen Campos

Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A doença cardiovascular representa a principal causa de morbidade, mortalidade e perda de função do enxerto em receptores de transplante renal (RTR). O tratamento agressivo dos fatores de risco é fortemente recomendado. Entretanto, há um gap entre a terapia baseada em evidência recomendada e o manejo cardiovascular eficaz nesta população.

Objetivo: Estabelecer uma estratégia de controle de fatores de risco cardiovascular para RTR.

Métodos: O risco cardiovascular de 300 RTR de uma Unidade de Transplante Renal foi avaliado através dos critérios de Framingham. Intervenções nos fatores de risco modificáveis foram sugeridas aos médicos assistentes através de cartas anexadas aos prontuários dos pacientes, incluindo modificações no estilo de vida, controle de pressão arterial e uso de tratamento anti-plaquetário e hipolipemiante. Os perfis dos fatores de risco foram re-avaliados depois de 6 e 12 meses.

Resultados: A maioria dos pacientes apresentava alto risco cardiovascular (58%). Após 12 meses, a proporção de pacientes recebendo tratamento anti-plaquetário, anti-hipertensivo ou hipolipemiante tinha aumentado de forma significativa (29 para 51%, 83 para 92% e 3 para 46%, $p < 0,001$, respectivamente). Os níveis de colesterol total e triglicérides diminuíram (de 237 para 215 mg/dl, $p = 0,001$ e 244 para 221 mg/dl, $p = 0,03$). Embora uma redução não-significante nos níveis de LDL-colesterol tenha sido observada (136 para 116 mg/dl, $p = 0,12$), os pacientes que iniciaram terapia com estatinas nos primeiros 6 meses do estudo apresentaram uma redução significativa de 25% no LDL-colesterol (159 para 119 mg/dl, $p < 0,001$). A proporção de pacientes com avaliação completa de lipídios no plasma também aumentou (27% para 49%, $p < 0,001$).

Conclusão: Nossos resultados sugerem que uma estratégia simples e de baixo custo melhora de forma significativa o perfil de risco cardiovascular de RTR, potencialmente traduzindo-se em benefícios definidos sobre a função do enxerto a longo prazo e expectativa de vida. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP:0-0)

Palavras-chave: Fatores de risco, pacientes, transplante de rim, doenças cardiovasculares/prevenção e controle.

Abstract

Background: Cardiovascular disease represents the leading cause of morbidity, mortality and graft function loss in renal transplant recipients (RTR). Aggressive treatment of risk factors is strongly advocated. However, there is a gap between recommended evidence-based therapy and effective cardiovascular management in that population.

Objective: To establish a cardiovascular risk factor control strategy for RTR.

Methods: The cardiovascular risk of 300 RTR of a renal transplant unit was assessed using the Framingham criteria. Interventions on modifiable risk factors were suggested to attending physicians by letters attached to patients' charts, including lifestyle modifications, blood pressure control and use of antiplatelet and lipid-lowering therapy. Risk factor profiles were re-evaluated after 6 and 12 months.

Results: Most patients were at high cardiovascular risk (58%). After 12 months, the proportion of patients on antiplatelet, antihypertensive and lipid-lowering therapy was significantly increased (29 to 51%, 83 to 92% and 3 to 46%, $p < 0.001$, respectively). Total cholesterol and triglyceride levels decreased (237 to 215 mg/dl, $p = 0.001$ and 244 to 221 mg/dl, $p = 0.03$). Although a non-significant reduction in LDL levels was observed (136 to 116 mg/dl, $p = 0.12$), patients starting statins within the first 6 months of the study presented a significant 25% reduction in LDL (159 to 119 mg/dl, $p < 0.001$). The proportion of patients with complete plasma lipid evaluation was also increased (27% to 49%, $p < 0.001$).

Conclusion: Our results suggest that a simple, inexpensive strategy significantly improves the cardiovascular risk profile of RTR, potentially translating into marked benefits for long-term graft function and life expectancy. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP:0-0)

Key words: Risk factors; patients; kidney transplantation; cardiovascular diseases/prevention and control.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Denise Leite •

Alameda dos Nhamibiquaras, 596/141 - Moema - 04090-001 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: leitedenise@hotmail.com

Artigo recebido em 16/02/09; revisado recebido em 27/07/09; aceito em 31/08/09.

Introdução

Receptores de transplante renal (RTR) têm maior tendência a apresentar doença cardiovascular (DCV), em comparação com a população geral. A incidência de DCV entre RTR aparentemente é 3 a 4 vezes maior do que a observada em populações controle de mesma idade¹. De fato, a DCV é a maior causa de morbidade e mortalidade após o transplante renal e, como consequência de morte com enxerto funcional, representa também a maior causa de perda de função do enxerto em RTR a longo prazo¹⁻⁵. Esta alta incidência de DCV é parcialmente explicada pela igualmente alta prevalência e acúmulo de fatores de risco antes e depois do transplante renal. Fatores de risco convencionais, principalmente hipertensão, diabetes e hiperlipidemia, têm um papel pró-aterogênico bem reconhecido no desenvolvimento de eventos cardiovasculares após transplante renal e estão fortemente associados com a terapia imunossupressora. Além disso, os fatores de risco relacionados à disfunção renal claramente contribuem para o desenvolvimento de DCV em RTR.

Para prevenir a DCV pós-transplante é necessário identificar e tratar agressivamente os fatores de risco modificáveis. Um princípio básico de intervenção é que a intensidade da terapia de redução de risco deve ser ajustada de acordo com o risco absoluto de cada paciente⁶⁻⁷. Testes clínicos primários e secundários de prevenção cardiovascular na população em geral mostraram benefícios substanciais com a administração de estatinas e drogas antiplaquetárias. Algumas evidências deram suporte ao uso destes medicamentos em RTR. Contudo, o controle de riscos cardiovasculares não tem sido abordado adequadamente em RTR⁸⁻¹². Como descrito para a população geral¹³, é bastante provável a existência de um *gap* entre os cuidados cardiovasculares recomendados nas diretrizes de prática

clínica e o manejo cardiovascular efetivo para RTR. Neste estudo nós estabelecemos uma estratégia relativamente simples para otimizar a avaliação do perfil de risco cardiovascular e o tratamento para RTR em uma unidade de transplante renal em São Paulo.

Métodos

Amostra do estudo

O Hospital do Rim e Hipertensão, parceiro da Universidade Federal de São Paulo, realiza mais de 500 transplantes renais por ano (656 em 2004¹⁴). Aproximadamente 80% dos pacientes são acompanhados em unidades ambulatoriais indefinidamente. Em dezembro de 2004, aproximadamente 3.000 pacientes foram registrados para acompanhamento ambulatorial, onde as amostras para este estudo foram obtidas. Todos os pacientes acima de 40 anos de idade com função renal estável e que haviam recebido um rim nos últimos 12 meses foram identificados. Por esse critério, 909 pacientes foram selecionados, e questionários, prontuários médicos e resultados de testes sanguíneos foram usados em cada caso para avaliar os fatores de risco cardiovascular e calcular o escore de risco de Framingham (FRS). O HDL foi considerado como 50 mg/dl quando os resultados estavam indisponíveis. Quinhentos e sessenta e três pacientes foram excluídos devido às informações incompletas a respeito dos elementos necessários para o cálculo do FRS. Durante o acompanhamento, quarenta e seis pacientes foram excluídos devido a diversas outras causas (Fig. 1). O grupo de estudo consistiu nos 300 pacientes remanescentes, que completaram 12 meses de acompanhamento. Todos os pacientes deram seu consentimento para participar deste estudo, o que foi comunicado ao comitê de Ética local.

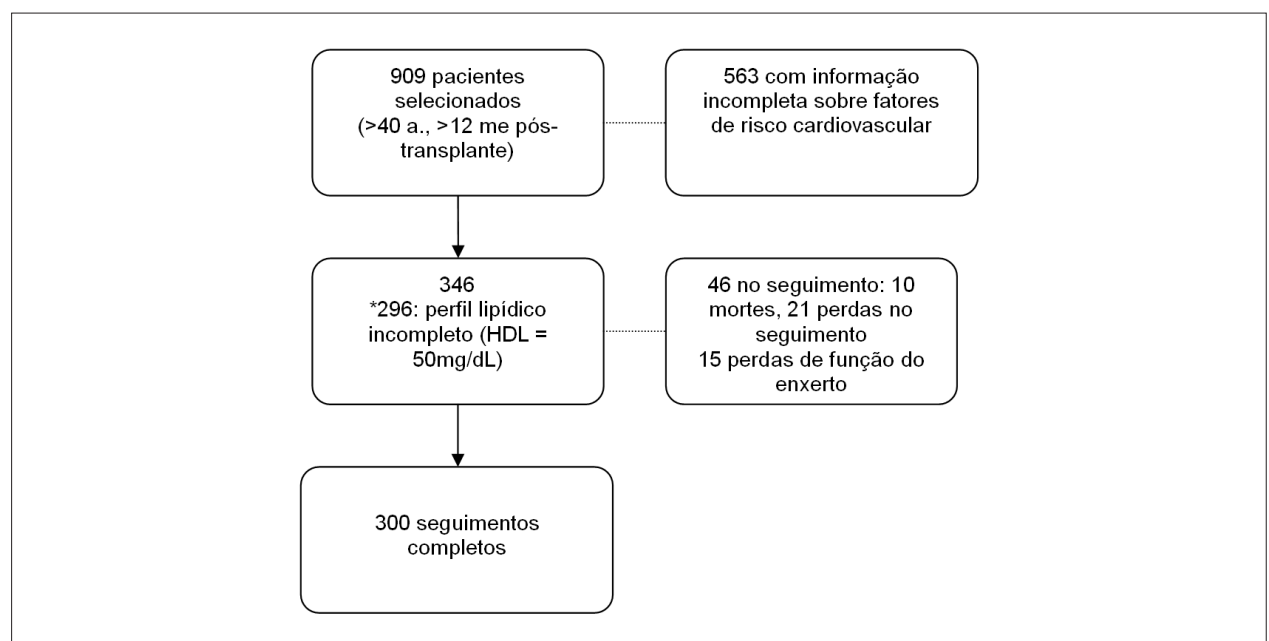


Fig. 1 - Amostra elegível e do final do estudo. Razões para exclusão antes e durante o acompanhamento.

Variáveis da amostra

As seguintes variáveis foram coletadas na avaliação inicial: idade, gênero, causa da doença renal terminal (DRT), tempo passado desde o transplante, transplante anterior e presença de diabetes pré-transplante e DCV. A DCV foi definida como doença cardíaca isquêmica (DCI), doença vascular periférica (DVP) ou doença cerebrovascular. A DCI incluiu angina pectoris, infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização da artéria coronária por angioplastia percutânea com balão ou bypass coronariano, ou morte como consequência da DCI (no acompanhamento). As mortes foram atribuídas à DCI no caso da autópsia ter sido consistente com o diagnóstico ou se os eventos que precederam a morte tiveram a DCI como causa mais provável. A DVP foi definida como amputação resultante de insuficiência vascular ou histórico de procedimentos de revascularização de membros (bypass ou endarterectomia). A doença cerebrovascular incluiu registros de derrames ou eventos isquêmicos transitórios.

Variáveis que poderiam mudar durante o estudo foram registradas no início da avaliação e nos 6 e 12 meses subsequentes: peso, altura, índice de massa corporal (IMC; kg/m²), tabagismo, prescrição de agentes imunossupressores, creatinina sérica, colesterol total (CT), triglicérides (TG), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), pressão sanguínea (média dos três últimos registros) e uso de agentes anti-hipertensivos, hipolipemiantes e antiplaquetários. Diabetes e DCV também foram reavaliados aos 6 e 12 meses do estudo.

Concentrações em jejum de CT e TG foram determinadas por ensaios enzimáticos padrões automatizados, disponíveis comercialmente. O HDL foi avaliado pelo método de precipitação de sulfato de dextran e as concentrações de LDL foram calculadas utilizando-se a fórmula de Friedewald. O clearance de creatinina (CrCl) foi calculado através da fórmula de Cockcroft-Gault.

Risco cardiovascular

O FRS foi calculado para cada indivíduo de acordo com as diretrizes do NCEP-ATPIII⁶. O Framingham Heart Study fornece um algoritmo para avaliação de 10 anos de risco absoluto para importantes ("hard") eventos coronarianos (mortes relacionadas a infarto do miocárdio e doenças arteriais coronarianas). O risco foi então classificado como baixo (0-9%), moderado (10-20%) ou alto (> 20%).

Controle de fator de risco cardiovascular

Após a classificação de risco cardiovascular, foram recomendadas intervenções objetivas nos fatores de risco modificáveis individuais, todas elas baseadas em diretrizes de prática clínica, para médicos assistentes através de cartas formais anexadas aos prontuários de cada paciente. As intervenções incluíram, quando apropriado: mudança no estilo de vida (dieta e atividade física), controle agressivo da pressão sanguínea (meta < 130 x 80 mmHg), uso de agentes antiplaquetários (aspirina) e hipolipemiantes. Além disso, pacientes que reportaram um histórico positivo de tabagismo durante a avaliação, foram encorajados a procurar um programa especializado antitabagismo localizado em nossa instituição. Os perfis de

fatores de risco cardiovasculares foram então reavaliados 6 e 12 meses após a implementação da estratégia.

Análise

Os valores são apresentados como médias ou desvios padrões (DP), ou medianas. A análise de variância para medidas repetidas foi usada para comparar os dados numéricos. A análise não paramétrica para medidas ordinais foi utilizada para comparações de dados categóricos. $P < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Características dos pacientes

Trezentos pacientes foram acompanhados por 12 meses. A idade média era de 49,9 (6,9) anos (mediana 48), cinquenta e oito por cento eram homens e somente 2% havia se submetido a mais de um transplante renal. O tempo médio a partir do transplante foi de 56,6 meses (mediana 49). A causa da DRT era indeterminada em 40%, hipertensão em 24%, glomerulonefrite crônica em 12%, diabetes em 11% e doença renal policística autossômica dominante em 8% dos pacientes. O tratamento imunossupressor no início do estudo incluiu, com ou sem azatioprina ou micofenolato, ciclosporina (CsA, 70%), corticosteroide (28%), CsA mais corticosteroide (66%), ou tacrolimus mais corticosteroide (59%). Após 12 meses houve uma discreta redução na proporção de pacientes tomando CsA (para 66%, $p < 0,001$) e a associação CsA-corticosteroide (para 64%, $p = 0,023$). Nenhuma mudança significativa foi verificada nos imunossupressores remanescentes prescritos.

Risco cardiovascular do FRS

Na avaliação inicial, de acordo com o FRS, cento e quatorze pacientes foram classificados como de baixo risco, onze de risco moderado e 175 de alto risco cardiovascular. Após a implementação da estratégia, foi observada uma redução significativa e gradual do grupo de pacientes de baixo risco - para 101 pacientes em 6 meses e 90 pacientes em 12 meses ($p < 0,001$). Inversamente, houve um aumento significativo no grupo de pacientes de alto risco - para 187 pacientes em 6 meses e 197 pacientes em 12 meses ($p < 0,001$). Não houve diferenças no grupo de risco moderado - 12 e 13 pacientes aos 6 meses e 12 meses, respectivamente ($p = 0,48$, Figura 2).

Diabetes and DCV

A diabetes estava presente em 126 pacientes no início da avaliação. A DCI foi observada em 51 pacientes, a DVP ou doença cerebrovascular em 29, a associação de DCI e DVP ou doença cerebrovascular em 6 pacientes. Durante os 12 meses de acompanhamento houve um aumento na prevalência de diabetes e doença aterosclerótica. A diabetes estava presente em 133 e 145 pacientes aos 6 e 12 meses, respectivamente ($p < 0,001$). A DCI foi observada em 61 e 69 pacientes, a DVP ou doença cerebrovascular estavam presentes em 37 e 44 ($p < 0,001$), e a DCI e a associação DVP ou DCV estava presente em 10 e 17 pacientes no mesmo período ($p = 0,003$, Figura 3).

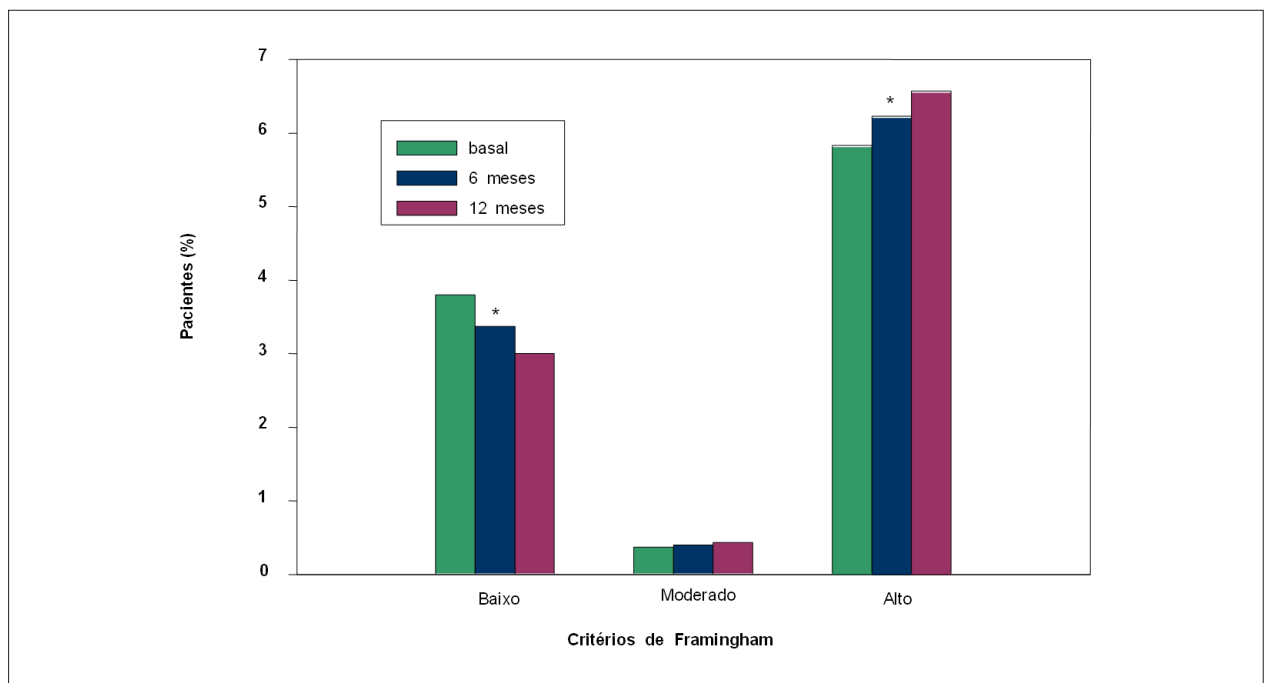


Fig. 2 - Distribuição relativa dos pacientes de acordo com o escore de risco de Framingham antes e depois de 6 e 12 meses da implementação da estratégia (N = 300; *p < 0,001 vs linha de base).

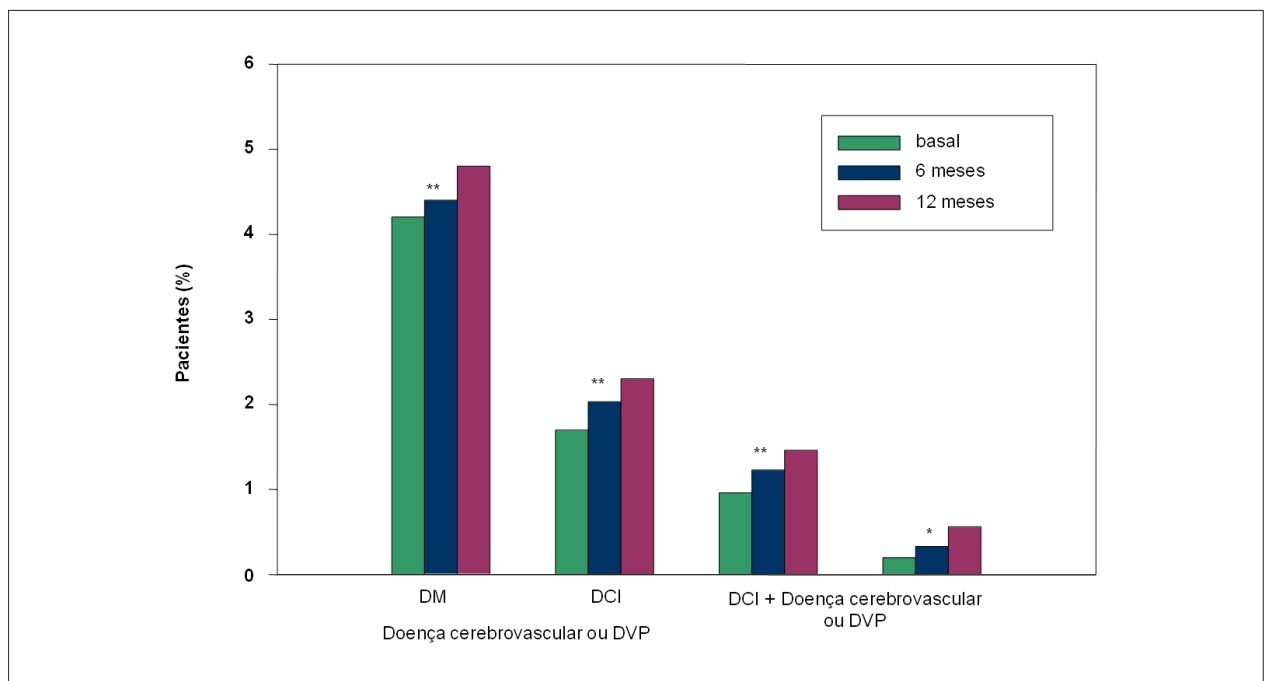


Fig. 3 - Prevalência de diabetes e doença aterosclerótica na linha de base e 6 e 12 meses após a implementação da estratégia (N = 300; *p = 0,003, **p < 0,001 vs linha de base). DCI - doença card cia isqu mica; DVP - doença vascular periférica; DM - diabetes mellitus.

Eventos cardiovasculares

Vinte e dois eventos cardiovasculares ocorreram em 19 pacientes (6%) durante os 12 meses de acompanhamento. Não houve mortes cardiovasculares. Dez pacientes (3%)

apresentaram novos eventos relacionados à doença arterial coronária (5 pacientes apresentaram infarto do miocárdio, três pacientes foram submetidos à cirurgia de revascularização coronária por angioplastia percutânea com balão e 2

pacientes apresentaram angina pectoris). Sete pacientes (2%) tiveram amputação de membro como consequência de DVP e 5 pacientes (1,6%) apresentaram eventos cerebrovasculares isquêmicos confirmados.

Terapia anti-hipertensiva, hipolipemiante e antiplaquetária

No início da avaliação, duzentos e quarenta e nove pacientes tomavam medicamentos anti-hipertensivos, oitenta e sete recebiam terapias antiplaquetárias e somente 10 pacientes recebiam medicamentos hipolipemiantes. Durante o acompanhamento foi observado um aumento progressivo e significativo no número de pacientes que recebiam estes medicamentos. Medicamentos anti-hipertensivos foram prescritos para 272 pacientes aos seis meses e 286 aos 12 meses ($p < 0,001$); a terapia antiplaquetária (aspirina) foi prescrita para 136 e 154 ($p < 0,001$) pacientes e agentes hipolipemiantes (estatinas em todos os casos) para 110 e 137 pacientes, respectivamente ($p < 0,001$, Figura 4).

Função renal, pressão sanguínea, IMC e perfil lipídico

Não havia diferenças no IMC ou CrCl entre os registros basais e após 6 e 12 meses. Não houve redução significativa nas pressões arteriais sistólica e diastólica (PAS e PAD, respectivamente). Após 6 meses de acompanhamento, a implementação da estratégia resultou em diminuições significantes nos níveis séricos de CT e TG. Após 12 meses, o CT diminuiu mais ainda, e não houve uma redução adicional significativa nos níveis de TG. Embora apenas uma redução não significativa nos níveis de LDL tenha sido observada após 6 e 12 meses, no subgrupo de 128 pacientes no qual a terapia hipolipemiante havia sido iniciada nos 6 primeiros meses do estudo, detectamos uma redução significativa de 25% nos

níveis de LDL após 12 meses (de 159 para 119 mg/dl, $p < 0,001$). Foi observada uma pequena redução nos níveis de HDL (58,4 para 54,2 após 6 meses e 55,6 mg/dl após 12 meses, $p = 0,035$, Tabela 1).

No início da análise, a avaliação do perfil lipídico (CT, LDL, HDL ou TG) estava disponível nos registros médicos de 240 (80%) pacientes. Contudo, a dislipidemia não foi avaliada apropriadamente. Oitenta pacientes tinham um perfil lipídico completo, enquanto a maioria (160 pacientes) apresentava somente o CT e o TG nos prontuários. Aos 6 e 12 meses de estudo, um perfil lipídico completo estava disponível para um número gradualmente maior de pacientes (138 e 145, respectivamente, $p < 0,001$, Figura 5).

Tabagismo

No início do estudo, 22 (7%) pacientes eram fumantes. Três deles não foram direcionados ao programa anti-fumo conforme recomendado. Dos 19 pacientes remanescentes direcionados ao programa, somente 1 atendeu às recomendações e parou de fumar em 12 meses.

Discussão

Apesar dos avanços na terapia imunossupressora e incrementos na sobrevida do enxerto, o RTR tem uma redução significativa na expectativa de vida devido principalmente à DCV^{1-5,15}. Embora exista uma extensa base de dados na literatura a respeito da população geral, não há diretrizes específicas para o controle da DCV em RTR, e testes intervencionais para demonstrar que modificações nos fatores de risco tradicionais reduzem a DCV nesta população não estão disponíveis. Contudo, recentemente foi

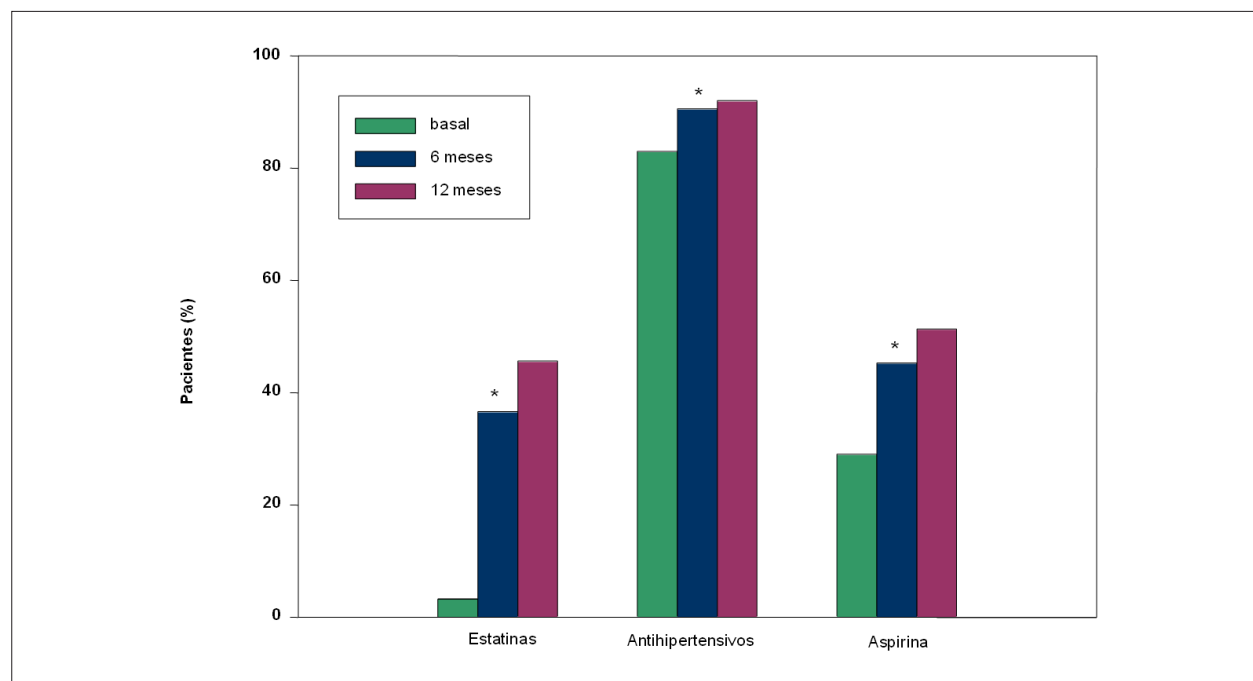


Fig. 4 - Proporção de pacientes recebendo medicamentos cardiovasculares específicos antes, 6 e 12 meses após a implementação da estratégia (N = 300; * $p < 0,001$ vs linha de base).

Tabela 1 - Pressão arterial, índice de massa corporal, função renal e níveis séricos de lipídeos antes e durante o seguimento

	Basal	6 meses	12 meses	p
PAS (mmHg)	136 (13,7)	134,2 (14,2)	135,4 (14,6)	0,139
PAD (mmHg)	82,7 (7,7)	81,8 (7,4)	81,6 (7,9)	0,071
IMC (kg/m²)	26,7 (4,3)	26,8 (4,3)	26,9 (4,5)	0,525
ClCr (ml/min)	60,8 (17,7)	60,5 (18,2)	61,9 (18,9)	0,085
CT (mg/dl)	237,5 (66,8)	222,7 (58,1)	215,1 (55)	0,001
LDL (mg/dl)	136,4 (53,1)	124,7 (41,4)	115,6 (41,7)	0,118
HDL (mg/dl)	58,4 (16,7)	54,2 (15,6)	55,6 (15,7)	0,035
TG (mg/dl)	244,1 (197,3)	218,9 (148,9)	220,8 (232,6)	0,001

PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; IMC - índice de massa corporal; ClCr - clearance de creatinina; CT - colesterol total; LDL - lipoproteína de baixa densidade; HDL - lipoproteína de alta densidade; TG - triglicérides.

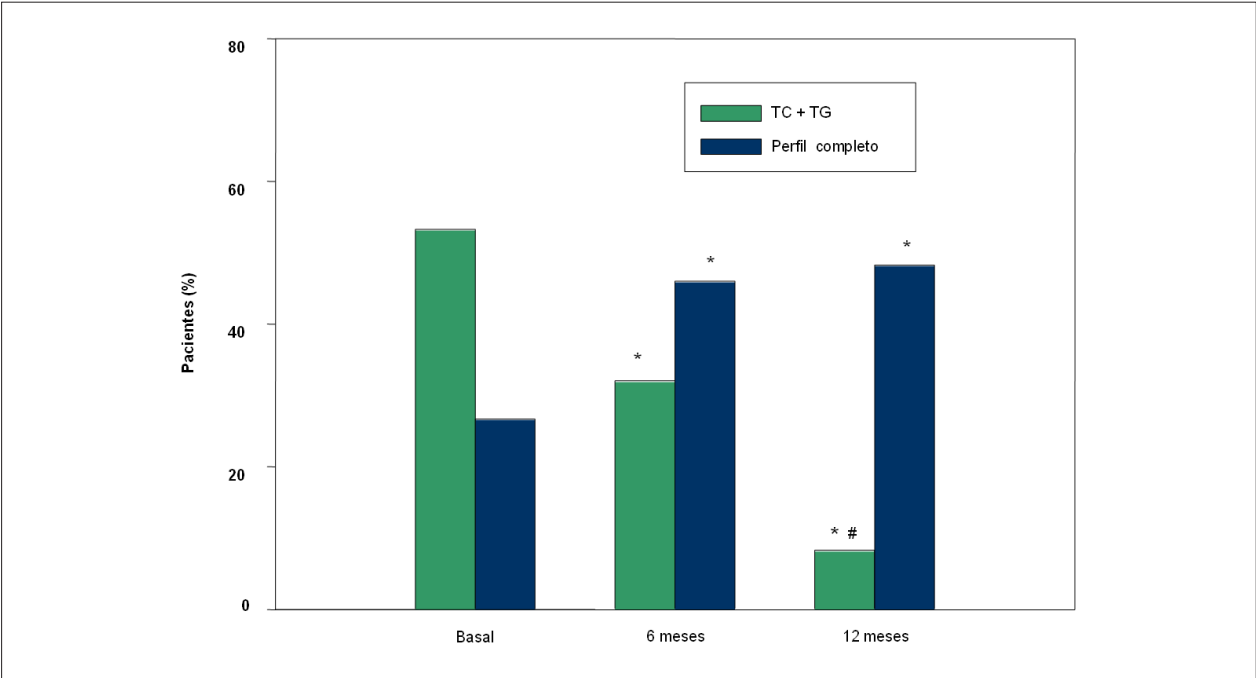


Fig. 5 - Proporção de pacientes apresentando perfil lipídico incompleto [colesterol total (CT) e triglicérides (TG)] e completo (CT, TG, lipoproteína de baixa e alta densidade-colesterol) nos prontuários médicos antes, 6 e 12 meses após a implementação da estratégia (N = 300; *p < 0,001 vs linha de base correspondente, #p < 0,001 vs 6 meses correspondente).

demonstrado que pacientes com função renal prejudicada deveriam ser tratados da mesma maneira⁶. Além disso, não há nenhuma evidência que um paciente com função renal prejudicada deva ser tratado de forma diferente em relação a um indivíduo da população geral^{6,13}. Devido a esses fatos, a *American Heart Association*, *American College of Cardiology* e a *National Kidney Foundation* recomendam que pacientes com disfunções renais sejam considerados como pacientes de alto risco cardiovascular e tratados apropriadamente^{2,4,6,7,16-18}.

Embora largamente usado, existem algumas controvérsias sobre a relevância do cálculo do FRS em RTR. Contudo, utilizamos o FRS NCEP-ATP III-modificado porque ele pode ajudar a selecionar uma população de RTR de alto risco^{4,19}. Selecionamos pacientes acima de 40 anos de idade com mais

de 12 meses de transplante renal. Portanto, pacientes mais jovens e dessa forma menos expostos aos fatores de risco cardiovascular, não foram incluídos²⁰. O tempo mínimo de 12 meses desde o transplante foi adotado como representativo da avaliação e tratamento dos fatores de risco cardiovascular pela equipe médica. Nós concluímos que estes pacientes apresentavam uma situação estável em relação ao controle dos fatores de risco.

A amostra estudada apresentou um perfil extremamente desfavorável de perfil de fator de risco, até mesmo na presença de função renal satisfatória e estável. Considerando o perfil de risco cardiovascular obtido e o tempo passado desde o transplante, a população estudada estava recebendo uma assistência cardiovascular bastante precária. A maioria dos

pacientes no início do estudo foi classificada no grupo de alto risco. Isto é digno de nota, particularmente se considerarmos que a idade média da população era menor que 50 anos. Dois fatores determinaram a proporção relativamente baixa de pacientes incluídos na classe de risco moderado (4%). Primeiro, a ausência de dados importantes nos prontuários médicos, o que confirma que, apesar da disponibilidade e fácil acesso a diretrizes e informações médicas baseadas em evidência, o risco cardiovascular ainda precisa se tornar um fator de preocupação primária para os médicos que atendem RTR. Segundo, a alta prevalência de diabetes e DVC levou uma grande parcela da população a ser automaticamente classificada como de alto risco.

Não é surpreendente que a proporção de pacientes de alto risco não tenha melhorado durante o acompanhamento (de fato, ela aumentou de 58% para 66% em 12 meses). A grande maioria dos pacientes de alto risco foi classificada como tal porque eles já apresentavam em algum ponto de suas vidas manifestações de doença aterosclerótica e/ou diabetes. Mesmo com um controle perfeito da pressão arterial, níveis de colesterol e outros fatores de risco, estes pacientes continuarão a ser classificados como de alto risco. Também deve ser mencionado que o cálculo de FRS não é uma ferramenta adequada para detectar mudanças no risco cardiovascular após intervenções, mas sim uma orientação para decisões a respeito da natureza e intensidade da terapia⁶.

O aumento na proporção de pacientes de alto risco também é esperado: ele reflete o *status* do risco cardiovascular nos anos anteriores e não somente nos meses anteriores. A piora no perfil do fator de risco está fortemente associada à disfunção renal e à terapia imunossupressora^{2,5,21-23}. Como um aumento significativo na prevalência de DVC e diabetes visto no nosso estudo foi observado em um período de tempo curto e a função renal permaneceu estável durante todo o acompanhamento, a influência deletéria dos imunossupressores foi provavelmente o fator predominante. De fato, a maior parte dos pacientes recebeu corticosteroides (98%) e CsA (70%), medicamentos claramente ligados ao desenvolvimento e agravamento da hipertensão, diabetes e perfil lipídico desfavorável. Além disso, nós detectamos uma pequena, mas significativa, redução na proporção de pacientes recebendo CsA durante o acompanhamento. Isto foi motivado, em geral, pela rejeição crônica do enxerto, expondo ainda mais estes pacientes a fatores de risco não tradicionais.

Nenhuma medida específica de controle de fator de risco foi demonstrada como capaz de “apagar” a exposição passada ao risco. Com o objetivo de detectar quaisquer melhoras no controle de risco cardiovascular de RTR, nós avaliamos o perfil dos fatores de risco modificáveis durante o acompanhamento. Dados extensos na literatura indicam que medidas preventivas, tais como a administração de aspirina e controle do nível lipídico, que resultam em benefícios a longo prazo para a população geral, reduzindo a morbidade e mortalidade.

Embora no início do estudo 83% dos pacientes estivessem tomando anti-hipertensivos, as médias de PAS e PAD estavam acima dos níveis recomendados. Após 12 meses, fomos capazes de detectar um aumento significativo na proporção de pacientes recebendo medicamentos anti-hipertensivos

(chegando a 92%). Contudo, os valores médios de PAS e PAD não foram reduzidos. Isto pode indicar que incrementos na pressão sanguínea foram impedidos pelo aumento na prescrição de anti-hipertensivos. Contudo, o controle ótimo não foi atingido e o aumento da dose e/ou número de drogas anti-hipertensivas era provavelmente indicado.

Diferentes números foram obtidos quando analisada a proporção de pacientes recebendo drogas hipolipemiantes no início da avaliação. Apesar do fato de que a média dos níveis de CT e LDL eram altos e que a população estudada teve acompanhamento, em média, por mais de 4 anos após o transplante renal, somente 3% dos pacientes estavam recebendo estatinas naquele momento. Isto é um motivo de preocupação, particularmente se considerarmos os dados do estudo ALERT, que sugere que a prevenção cardiovascular obtida com estatinas é mais efetiva quando instituída precocemente [em até 2 anos do transplante renal]⁹. Após 12 meses, o número de pacientes recebendo terapia hipolipemiante era significativamente maior (cerca de 15 vezes). Como resultado, os níveis de CT e TG foram reduzidos de forma significante em 12 meses. Os níveis médios de LDL apresentaram uma redução não significativa e a proporção relativamente pequena de pacientes com LDL nos registros médicos, no início do estudo, provavelmente contribuiu para isto. Contudo, houve uma diminuição importante de 25% nos níveis de LDL no subgrupo de pacientes recebendo estatinas⁶⁻⁸ após a implementação de nossa estratégia. A magnitude do efeito da terapia hipolipemiante é comparável àquela vista tanto na população geral quanto na população RTR recebendo estatinas. Se extrapolarmos os dados do acompanhamento a longo prazo obtidos na população geral, os decréscimos de LDL observados em nosso estudo promoveriam uma redução de aproximadamente 25% no risco relativo para eventos coronarianos em 5 anos⁶. Contudo, apesar desses resultados encorajadores e, como comprovado previamente em outros estudos de RTR^{8,12}, nós precisamos enfatizar que os níveis médios de LDL permaneceram acima daqueles recomendados ao final de nosso estudo. A subestimação da importância do controle dos níveis lipídicos pode ser avaliada ao analisarmos a avaliação lipídica do plasma. Embora 80% dos pacientes tivessem sido avaliados para dislipidemia de alguma forma durante os anos anteriores à coleta dos dados, somente uma pequena parcela dos pacientes apresentou o perfil completo de lipídios em seus prontuários. Considerando-se que o perfil lipídico completo é essencial para o controle do risco cardiovascular, concluímos que a maior parte dos pacientes não foi avaliada adequadamente e/ou tratada para a dislipidemia. Após 12 meses este padrão mudou significativamente. Apesar da redução no total de pacientes sendo avaliados para a dislipidemia, a proporção de pacientes com o perfil lipídico completo aumentou de 27% para 48%. Este novo padrão, embora sub-ótimo, sugeriu uma preocupação crescente dos médicos assistentes em relação à análise do perfil lipídico e, por extensão, ao risco cardiovascular.

No início da avaliação, apesar do fato de que 58% dos pacientes podiam ser classificados como de alto risco, somente 29% da amostra total (37% de pacientes de alto risco) estavam recebendo aspirina. Estes números são bastante

insatisfatórios, já que a prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares com a terapia antiplaquetária são comprovadas por diversos estudos na população geral e diretrizes clínicas claramente recomendam agentes antiplaquetários para pacientes com doença aterosclerótica estabelecida e/ou diabetes, independente da situação de sua função renal²⁴⁻²⁶. Após 12 meses deste estudo, a proporção de pacientes recebendo aspirina em toda a amostragem e no subgrupo de alto risco praticamente dobrou. Mais uma vez, concluindo que os dados para a população geral são aplicáveis à RTR, o incremento na prevenção secundária vista em nosso estudo irá reduzir os infartos não fatais do miocárdio e mortes cardíacas em 16%, e o risco de derrame isquêmico não-fatal em 25% para pacientes com eventos cardiovasculares anteriores²⁶.

Em oposição à melhoria significativa obtida em assuntos relacionados à prescrição de medicamentos e aderência do médico (por ex., avaliação do perfil lipídico), nossa estratégia não foi efetiva quando mudanças no estilo de vida foram analisados. A redução do IMC e o controle da dependência do tabaco foram pouco efetivos. Enquanto fatores não levados em conta, tais como os imunossupressores prescritos, podem ter contribuído para a manutenção do IMC acima dos níveis recomendados, é bastante conhecido o fato de que o controle da obesidade no RTR é extremamente difícil e tem mais sucesso quando intensificado no período imediatamente pós-transplante^{27,28}. Não há intervenções para a dependência de tabaco especificamente criadas para o RTR²⁹. Em nosso estudo, os pacientes foram direcionados a um programa local não específico para RTR não-ligado à uma equipe de médicos assistentes. Dificuldades na implementação de mudanças no estilo de vida são a regra na população geral, e isto está, talvez, aumentado no RTR devido a fatores que incluem pouca capacidade para exercícios físicos, prescrição de uma longa lista de medicamentos por paciente e a inevitável imposição de uma rotina ocupada. Portanto, programas específicos de longo prazo, conectados às visitas médicas de rotina, podem gerar resultados mais efetivos.

Todas as modificações observadas ocorreram em um período de tempo relativamente curto após o início de nossas intervenções, em magnitudes relevantes. Além disso, a população estudada foi acompanhada por uma média de 4 anos e nenhuma mudança abrupta relacionada ao controle de risco cardiovascular, com exceção de nosso protocolo, foi implementada na unidade de transplante. Nós empregamos uma abordagem *quasi-experimental*, através da qual observações são feitas antes e após as intervenções³⁰. Esta modalidade foi escolhida porque as questões éticas e logísticas não nos permitiram ter um grupo de controle adequado. Como as recomendações sobre o controle apropriado do risco cardiovascular tiveram que ser feitas para toda a equipe de médicos assistentes da unidade de transplante renal, não foi viável selecionar um grupo de pacientes para o qual os cuidados baseados em evidência não seriam oferecidos. Foi demonstrado que as melhorias mais pronunciadas

observadas após uma intervenção específica tais como as apresentadas neste trabalho, comprovam que modificações são atribuíveis às intervenções em si. Fatores concorrentes são minimizados à medida que o impacto dessas mudanças aumenta. Um exemplo de estudo pré-teste/pós-teste sem controle é o projeto GAP realizado em Michigan¹³. Medidas de qualidade de cuidado para infarto agudo do miocárdio foram avaliadas entre pacientes elegíveis na linha de base e após a introdução de instrumentos clínicos desenhadas para melhorá-las. Melhorias significantes foram detectadas durante a hospitalização e no momento da alta hospitalar^{13,30}. Portanto, embora as mudanças detectadas possam ser uma consequência do acaso, é razoável concluir que elas foram um resultado direto de nossa estratégia.

É sabido que as diretrizes clínicas para o controle cardiovascular na população geral não são aplicadas apropriadamente a todos os pacientes elegíveis¹³, e um padrão similar foi verificado em nossa instituição a respeito do RTR. A estratégia aqui descrita para a identificação e controle dos fatores de risco cardiovascular, que é de baixo custo e fácil implementação, demonstra que muito pode ser feito pelo RTR. Acreditamos que esses resultados, contudo, poderiam ser potencializados se ações coordenadas, envolvendo médicos de diferentes especialidades, enfermeiras/os, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais fossem estabelecidos. Maiores e mais duradouros benefícios, a um custo relativamente baixo, certamente seriam fornecidos ao RTR, conforme já foi demonstrado na população geral¹³.

Em resumo, estabelecemos uma estratégia relativamente simples e custo-efetiva para otimizar a avaliação do perfil dos fatores de risco cardiovascular e o tratamento de RTR em uma Unidade de Transplante Renal em São Paulo, Brasil. Considerando o impacto das abordagens comparáveis na população geral, antecipamos benefícios significantes para a função do enxerto a longo prazo e na expectativa de vida para o grupo específico de pacientes estudados aqui.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à equipe de médicos (as) e enfermeiros (as) da Unidade Ambulatorial de Transplante da Fundação Oswaldo Ramos/Hospital do Rim e Hipertensão.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Denise Leite pela Universidade Federal de São Paulo.

Referências

1. Rigatto C. Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. *Semin Dial.* 2003; 16 (2): 106-10.
2. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet.* 2000; 356 (9224): 147-52.
3. McLean DR, Jardine AG. A simulation model to investigate the impact of cardiovascular risk in renal transplantation. *Transp Proc.* 2005; 37 (5): 2135-43.
4. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11 (9): 1735-43.
5. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G. Ischemic heart disease--major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation.* 1995; 60 (5): 451-7.
6. Mozzafarian D, Kamineni A, Prineas RJ, Siscovick DS. Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (9): 969-78.
7. Rigatto C. Management of cardiovascular disease in the renal transplant recipient. *Cardiol Clin.* 2005; 23 (3): 331-42.
8. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9374): 2024-31.
9. Jardine AG, Fellstrom B, Logan JO, Cole E, Nyberg G, Grönhagen-Riska C, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (3): 529-36.
10. Holdaas H. Preventing cardiovascular outcome in patients with renal impairment: is there a role for lipid-lowering therapy? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005; 5 (4): 255-69.
11. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Nyberg G, Gronhagen-Riska C, Madsen S, et al. Beneficial effect of early initiation of lipid-lowering therapy following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 (5): 974-80.
12. Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45 (3): 473-84.
13. Eagle KA, Gallogly M, Mehta RH, Baker PL, Blount A, Freundl M, et al. Taking the national guideline for care of acute myocardial infarction to the bedside: developing the guideline applied in practice (GAP) initiative in Southeast Michigan. *Jt Comm J Qual Improv.* 2002; 28 (1): 5-19.
14. Medina-Pestana JO. Organization of a high-volume kidney transplant program- the "assembly line" approach. *Transplantation.* 2006; 81(11): 1510-20.
15. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999; 341 (23): 1725-30.
16. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis.* 1998; 32 (5 Suppl 3): S5-S13.
17. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant.* 2004; 4 (Suppl 7): 13-53.
18. Kasiske BL. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients. *Am J Transplant.* 2005; Jun;5(6):1576.
19. Ducoux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int.* 2004; 66 (1): 441-7.
20. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97 (18): 1837-47.
21. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med.* 1988; 84 (6): 985-92.
22. Massy ZA, Mamzer-Bruneel MF, Chevalier A, Millet P, Helenon O, Chadeaux-Vekemans B, et al. Carotid atherosclerosis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 (7): 1792-8.
23. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32 (5 Suppl 3): S112-9.
24. Lauer MS. Clinical practice: aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med.* 2002; 346 (19): 1468-74.
25. Mollmann H, Elsasser A, Hamm CW. Oral antithrombotic therapy in primary and secondary prevention. *Herz.* 2005; 30 (3): 181-8.
26. Tendra M, Wojakowski W. Role of antiplatelet drugs in the prevention of cardiovascular events. *Thromb Res.* 2003; 110 (5-6): 355-9.
27. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005; 5 (11): 2710-8.
28. Cofan F, Vela E, Cleries M. Obesity in renal transplantation: analysis of 2691 patients. *Transplant Proc.* 2005; 37 (9): 3695-7.
29. Ehlers SL, Rodrigue JR, Patton PR, Lloyd-Turner J, Kaplan B, Howard RJ. Treating tobacco use and dependence in kidney transplant recipients: development and implementation of a program. *Prog Transplant.* 2006; 16 (1): 33-7.
30. Ho PM, Peterson PN, Masoudi FA. Evaluating the evidence: Is there a rigid hierarchy? *Circulation.* 2008; 118 (16):1675-84.