

Interseção Cardiorrenal: Confluência para o Futuro

Cardiorenal Intersection: Crossroads to the Future

Peter A. McCullough, MD, MPH, FACC, FACP, FCCP, FAHA

Department of Medicine, Divisions of Cardiology, Nutrition and Preventive Medicine, William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI - USA

A pandemia de obesidade está causando epidemias secundárias de diabetes tipo 2, síndrome dismetabólica e hipertensão. Com isso, o número de pacientes com doença renal e aterosclerose coronariana está aumentando cada vez mais. A doença renal crônica acelera o curso da doença arterial coronariana, independentemente dos fatores de risco cardíacos tradicionais. Além disso, está associada com hipertrofia ventricular esquerda e fibrose miocárdica, valvopatia aórtica e mitral e arritmias atriais e ventriculares. Conseqüentemente, é comum a ocorrência de morte súbita inexplicada em pacientes em hemodiálise, atribuída muitas vezes à cardiopatia. Este artigo analisa as evidências de cardiopatia aterosclerótica acelerada na presença de doença renal e destaca novos alvos diagnósticos e terapêuticos para esse quadro.

Aterogênese acelerada na doença renal crônica

À medida que as populações adultas envelhecerem nas décadas vindouras, as taxas de praticamente todas as doenças crônicas deverão subir. Atualmente, dezenas de milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de doença cardiovascular (DCV) associada com doença renal crônica (DRC)¹. Só nos Estados Unidos, mais de 300.000 pessoas estão sendo submetidas à terapia renal substitutiva (TRS), que aumenta de 5 a 40 vezes o risco de eventos cardiovasculares fatais²⁻⁵. Doença renal crônica geralmente é definida como taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 60 ml/min/1,73 m² ou relação albumina/creatinina elevada (> 30 mg/g) em amostra isolada de urina. Uma redução na TFGe abaixo da esperada para a idade constitui um indicador de menor massa parenquimatosa renal e perda parcial das funções reguladoras normais, como pressão arterial, eritropoese e outros processos vasculoprotetores, resultando em taxas ajustadas mais altas de DCV nas populações (Fig. 1). Um novo medidor da função de filtração renal é a cistatina C, um inibidor de cisteína protease produzido por todas as células nucleadas que é livremente filtrado e completamente reabsorvido no túbulo proximal. Esse exame de sangue foi aprovado recentemente pelo FDA norte-americano como um novo teste para determinação da função de filtração renal, além de creatinina sérica e nitrogênio uréico sanguíneo (BUN)⁶. Microalbuminúria é uma conseqüência de lesão endotelial e vascular ao nível dos glomerúlos, e está

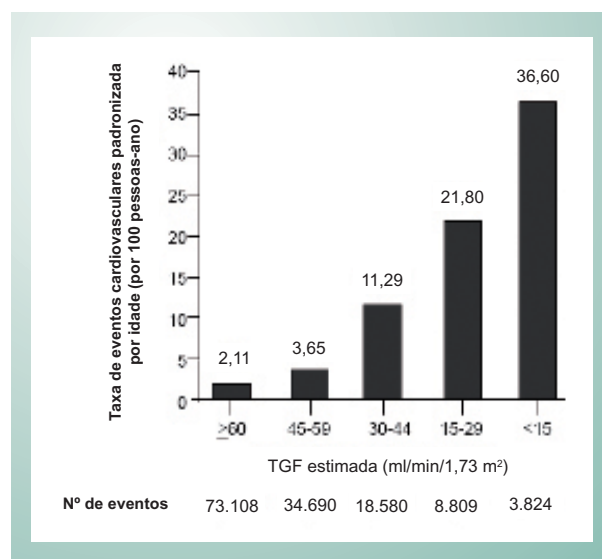


Fig. 1 - Riscos ajustados de eventos cardiovasculares estratificados pelo nível de TFGe em pacientes de um sistema de saúde verticalizado acompanhados durante aproximadamente 5 anos. Todas as variáveis sabidamente associadas à TFGe ou aos desfechos foram incluídas nos modelos finais (perfil sociodemográfico, DCV prévia, internações prévias, DM, hipertensão, dislipidemia, doença pulmonar ou hepática, câncer, albumina ≤ 3.5 g/dl, demência, proteinúria e início de terapia dialítica durante o acompanhamento). Reproduzido com permissão³⁸.

associada com todos os fatores de risco vasculares relacionados com lesão de vasos (Fig. 2). Portanto, essas duas medidas refletem diferentes aspectos do risco cardiorrenal⁷. Embora fatores de risco tradicionais como hipertensão, diabetes melito (DM) e dislipidemia sejam comumente associados com DRC e sua conseqüente morbidade cardiovascular a longo prazo, esses fatores de risco apenas não explicam de todo a prevalência de DCV nessa população. Novos fatores de risco, como homocisteinemia (Kcy), níveis elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)], estresse oxidativo, disfunção endotelial, anemia, níveis diminuídos de fator de transformação de crescimento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), inflamação crônica e calcificação vascular, estão cada vez mais ligados às taxas aceleradas de aterogênese na vigência de DRC.

Palavras-chave

Doença cardiovascular, doença renal crônica, aterosclerose, microalbuminúria, hipertensão, nefropatia, diabetes, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, esclerose aórtica, calcificação do anel mitral, arritmias cardíacas.

Correspondência: Peter A. McCullough, M.D., M.P.H. •

Division of Nutrition and Preventive Medicine - William Beaumont Hospital - 4949 Coolidge Highway - Royal Oak, MI 48073 - USA

E-mail: pmccullough@beaumont.edu

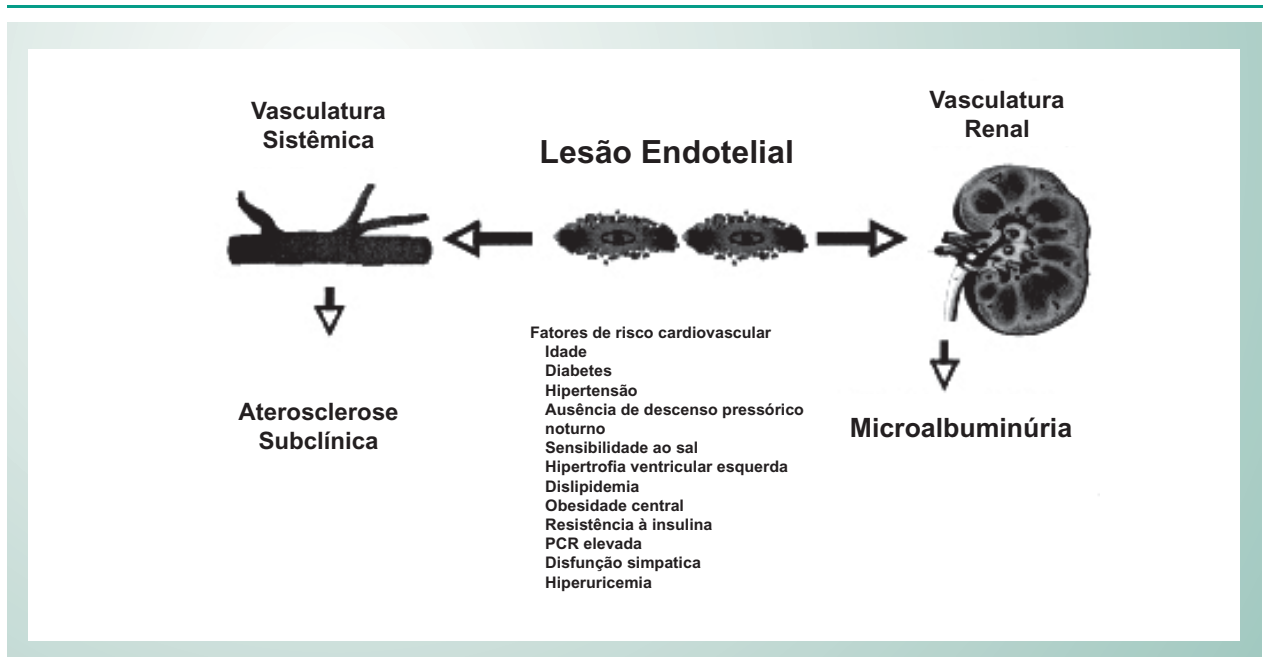


Fig. 2 - Relação observada com microalbuminúria e doença vascular.

Fatores de riscos cardiovasculares tradicionais na DRC

Estilo de vida e alimentação

Em vista do agrupamento de fatores de risco associados com obesidade e DM tipo 2, a presença de adiposidade excessiva decorrente de estilo de vida sedentário e hábitos alimentares inadequados, como ingestão excessiva de açúcares, carboidratos simples e gorduras saturadas, é comum em pacientes no início da DRC. Sabe-se agora que a DRC que se desenvolve na vigência da DM começa a tornar-se evidente no estágio de síndrome dismetabólica da doença. A adiposidade excessiva e seus níveis aumentados de fatores inflamatórios foram associados com uma "glomerulopatia relacionada à obesidade"⁸. Essa forma de glomerulopatia é reconhecida pela presença de microalbuminúria com filtração renal preservada, e pode ser revertida mediante perda de peso significativa. Comprovou-se que a redução do peso também melhora significativamente o controle da glicemia e, em alguns casos, resulta na aparente remissão do DM⁹. Além disso, programas de exercícios físicos podem melhorar o perfil de risco cardíaco convencional dos receptores de transplante renal¹⁰. Embora não tenham sido realizados estudos comparativos prospectivos sobre o efeito de mudanças nos hábitos alimentares e no estilo de vida sobre os desfechos de DCV em portadores de DRC, acredita-se que a normalização do peso corporal e dos depósitos de gordura, uma dieta hipossódica e exercícios aeróbicos regulares devem exercer um impacto salutar nessa população crescente de pacientes (Tab. 1). Em vista do maior número de novos fatores de risco esperado, como disfunção endotelial, estresse oxidativo e inflamação, uma modificação profunda no estilo de vida, inclusive mudança nos hábitos alimentares e realização de exercícios aeróbicos regularmente, pode reduzir a incidência de DCV nessa população¹¹. Além disso, qualquer agente

terapêutico que produza até mesmo uma leve redução na adiposidade terá efeitos favoráveis significativos sobre fatores inflamatórios sistêmicos, sensibilidade à insulina, pressão arterial e perfil lipídico. Um desses agentes é o rimonabante, um antagonista do receptor endocanabinoide que induziu perda de peso modesta nas populações com sobrepeso e levemente obesa testadas até agora. Esse fármaco atua reduzindo o estímulo da fome de substâncias endógenas semelhantes aos canabinóides no sistema nervoso central. Infelizmente, quando a administração desse fármaco é suspensa, o peso é recuperado¹².

Hipertensão

À medida que a função renal piora, a pressão arterial, como era de esperar, sobe e fica mais difícil de controlar. O sistema renina-angiotensina (SRA) e o sistema nervoso simpático são anormalmente ativados, causando aumento da pós-carga, hipertrofia ventricular esquerda, maior consumo de oxigênio miocárdico e maior tensão de cisalhamento no endotélio em portadores de DRC¹³. Em vários pontos, surgem oportunidades para a modulação do sistema SRA dentro da árvore vascular (Fig. 3). Além disso, muitos portadores de DRC hipertensos desenvolvem hipertrofia ventricular esquerda (HVE), causando aumento da massa miocárdica em relação à área de superfície endotelial e uma relação desfavorável entre a oferta e demanda de oxigênio miocárdico. A hiperativação do SRA leva à expressão de receptores de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas e à aceleração da aterosclerose (Fig. 3). À medida que a TFGe é reduzida, a pressão arterial sistêmica sobe, causando tensão de cisalhamento, maior risco de ruptura da placa e oclusão coronariana episódica. Por esse motivo, atualmente recomenda-se o controle pressórico, com uma meta de pressão arterial sistólica < 130 mmHg (o ideal é < 120 mmHg) (Tab. 1). Como tanto o SRA quanto o sistema nervoso simpático são hiperativados na

Artigo de Revisão

Medida preventiva	Fundamento
Geralmente aceita	
Redução do peso/manutenção do peso para IMC < 25 kg/m ²	Remissão da síndrome dismetabólica Prevenção/melhora da DM
Exercícios aeróbicos/treinamento de força 30 min/dia quase todos os dias da semana	Prevenção primária/secundária de IM, AVC e morte por DCV Melhora em outros fatores de risco em portadores de DRC
Dieta hipossódica	Reduz a pressão arterial Torna a pressão arterial mais sensível aos medicamentos
Evitar o uso de AINES	Menor risco de sobreposição de nefropatia induzida por AINES Menor risco de retenção hídrica e insuficiência cardíaca
Aspirina 81 mg por via oral uma vez ao dia	Prevenção primária/secundária de IM e AVC
Controle lipídico (alimentação, estatina, fibratos, niacina, outros) -LDL-C < 70 mg/dl -TG < 150 mg/dl -HDL-C > 50 mg/dl	Atenua a calcificação vascular Prevenção primária/secundária de IM, AVC e morte por DCV Possível redução na progressão da DRC
Controle pressórico para uma meta ideal de PAS < 120 mmHg -Agentes bloqueadores do SRA -Terapia adjunta	Prevenção primária/secundária de IM, AVC, insuficiência cardíaca e morte por doenças CV Reduz/normaliza a microalbuminúria Retarda a progressão de DRCT e ocorrência de óbito
Controle da glicemia na DM para uma meta de glicohemoglobina < 6 mg/dl	Redução no o risco de IM, AVC e morte por DCV Redução no agravamento da nefropatia/retinopatia
Evidências experimentais	
Reduz/normaliza níveis de Lp (a) < 30 mg/dl -Niacina -Aférese lipídica	Possível prevenção primária/secundária de IM, AVC e morte por DCV
NAC 600 mg via oral 2 vezes ao dia na DRCT	Reduz os eventos compostos de DCV
NAC 1.200 mg IV antes e 1.200 mg via oral após a exposição ao contraste	Reduz eventos de nefropatia induzida por contraste (NIC) e a mortalidade associada em intervenções coronarianas após infarto agudo do miocárdio
Ácido ascórbico 3 g via oral antes e 2 g via oral duas vezes ao dia após a exposição ao contraste	Reduz eventos de NIC
Evidências de ausência de benefício ou dano	
Correção da anemia na DRC para Hb > 13,0 g/dl	Maiores taxas de eventos cardiovasculares, principalmente hospitalizações por IC

IMC = índice de massa corporal; AINES = antiinflamatórios não-esteróides; LDL-C = lipoproteína de baixa densidade; TG = triglicérides, HDL-C = lipoproteína de alta densidade; PAS = pressão arterial sistólica; SRA = sistema renina-angiotensina; IM = infarto do miocárdio; DCV = doença cardiovascular; DRC = doença renal crônica; DRCT = doença renal crônica terminal; NAC = N-acetilcisteína.

Tabela 1 - Estratégias primárias e secundárias para prevenção de DCV em portadores de DRC.

DRC, o agente terapêutico mais promissor para uso futuro, além dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos e antagonistas de receptores da angiotensina II, é o aliskiren, um inibidor da renina¹⁴. Como o sistema nervoso simpático desencadeia a liberação de renina das células justaglomerulares nos rins, a inibição da renina, impedindo que essa enzima converta angiotensinogênio em angiotensina I, poderia exercer um impacto favorável significativo em portadores de DRC.

Diabete melito

Diabete e hipertensão muitas vezes se desenvolvem ao mesmo tempo no paciente que, mais tarde, desenvolverá DRC. Mais de 40% da doença renal crônica terminal (DRCT) é decorrente de nefrosclerose diabética, e 48% a 57% dos portadores de DM têm nefropatia diabética sintomática¹. Os portadores de DM têm níveis significativamente elevados de insulina sérica, um potente fator de crescimento de esclerose, além de um estado dislipidêmico. A epidemia de DM exerce

um impacto tão grande na DCV que as mais recentes diretrizes do Programa Nacional de Educação em Colesterol dos Estados Unidos (NCEP-ATP-III) relacionaram o DM como um equivalente da DCV e recomendam que os pacientes sejam devidamente tratados com metas de níveis ainda mais baixos

de colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)¹⁵. Nos pacientes com adiposidade excessiva e DM do tipo 2, a redução de peso é a intervenção de escolha para obter a melhora ou remissão do quadro diabético⁹. Comprovou-se que o controle glicêmico ideal (hemoglobina glicada < 6 %)

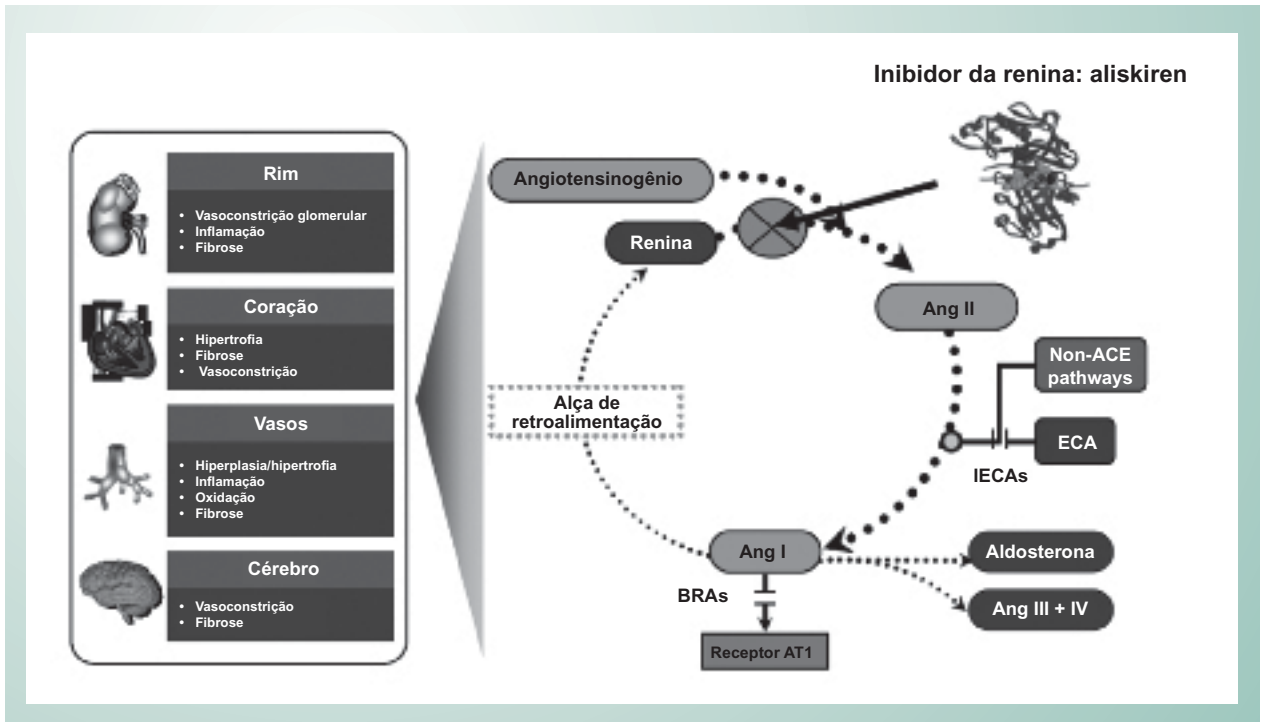


Fig. 3 - A angiotensina é secretada pelo fígado e clivada pela renina, que é secretada na luz das arteríolas aferentes renais pelas células justaglomerulares. Em seguida, a angiotensina I é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina principalmente nas células endoteliais. Na zona glomerulosa do córtex da supra-renal, a angiotensina II estimula a produção de aldosterona. O aliskiren liga-se à renina, tornando-a incapaz de clivar o angiotensinogênio. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA); inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA); bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA); angiotensina (Ang); enzima conversora da angiotensina (ECA); receptor tipo 1 da angiotensina II (AT1).

diminuí a ocorrência de eventos microvasculares (retinopatia) e, juntamente com a redução da pressão arterial, diminuí a incidência de eventos macrovasculares (infarto do miocárdio, AVC e morte por DCV) em portadores de DM do tipo 1 ou 2. Os agentes vendidos atualmente nos Estados Unidos que têm demonstrado sistematicamente uma leve redução no peso (2 a 4 kg) como efeito colateral são inibidores da alfa-glicosidase, metformina e exenatide¹⁶. As formas de insulina aparentemente neutras em relação ao peso corporal são a insulina glargina e a insulina detemir, ambas de ação bastante prolongada. É importante observar que todas as formas de insulina e tiazolidinedionas de ação rápida causam aumento da adiposidade e, apesar de um melhor controle da glicemia e outros possíveis efeitos favoráveis à DCV, o aumento de peso é um forte impedimento para o seu uso em pacientes obesos¹⁷.

Dislipidemias

O ambiente urêmico afeta diversas áreas do metabolismo lipoprotéico, inclusive deficiência de lipase lipoprotéica. As dislipidemias acometem até 67% dos portadores de DRC¹⁸. Esses pacientes muitas vezes apresentam níveis diminuídos

de colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C), um cardioprotetor, e elevações aterogênicas em triglicérides e LDL-C. Em particular, os portadores de DRC têm concentrações aumentadas de apolipoproteínas AIV e B48. Além disso, o estresse urêmico acarreta níveis mais elevados de LDL-C oxidado, que é altamente reativo e aterogênico. Portanto, parece que a hiperativação do SRA, os níveis elevados de insulina e a dislipidemia da DRC atuam em conjunto para promover a progressão da aterosclerose em um ritmo mais acelerado do que em pacientes com função renal preservada¹⁹. Não se admira que o rim, sendo o órgão mais vascularizado do corpo humano, seja afetado pelo processo ateroesclerótico além da grande artéria renal e de seus principais ramos segmentares. Assim, acredita-se que disfunção endotelial e aterosclerose difusas sejam parte da fisiopatologia comum na DRC diabética e não-diabética, principalmente em adultos mais velhos. Uma metanálise de Fried e colaboradores publicada em 2001, com um total de 362 portadores de DRC em pequenos estudos clínicos, indicou que o tratamento de dislipidemia foi associado a um benefício relativo de 1,9 ml/min/ano na TFG_e, em comparação com os controles²⁰. Uma análise do Programa de Desenvolvimento Clínico da Rosuvastatina (Rosuvastatin

Artigo de Revisão

Clinical Development Program) publicada recentemente analisou os resultados conjuntos de 13 estudos envolvendo 3.956 pacientes tratados com rosuvastatina ou placebo. Nos pacientes com eGFR < 60 ml/min, houve uma melhora de +2,8 ml/min ao longo de 22 meses²¹. O SHARP (Study of Heart and Renal Protection) é um estudo clínico prospectivo, aberto e randomizado que ainda está em andamento (n = 9.000) para testar o efeito terapêutico da redução do LDL-C na DRC. O principal objetivo desse estudo é avaliar se a redução dos níveis de colesterol com um comprimido misto contendo sinvastatina e ezetimiba poderá evitar a ocorrência de infarto do miocárdio, morte por doenças cardíacas, AVC e revascularização em portadores de DRC (~ 6.000 pacientes pré-dialíticos e ~3.000 dialíticos). O estudo avaliará também o efeito da combinação de ezetimiba e sinvastatina sobre o LDL-C, comparado com sinvastatina isoladamente. O estudo SHARP será capaz de estudar outros possíveis efeitos da redução do colesterol, inclusive se essa redução é capaz de retardar a necessidade de diálise em portadores de DRC. Por fim, como uma baixa concentração de HDL-C é a mais proeminente anormalidade lipídica na DRC, os agentes que elevam significativamente o HDL-C, como inibidores da proteína de transferência de colesterol esterificado, são particularmente promissores²². Grandes estudos clínicos estão sendo realizados atualmente na população em geral para testar o conceito de que a elevação dos níveis de HDL-C reduz as taxas de eventos cardiovasculares. A Tabela 1 e a Figura 4 apresentam as diretrizes atuais que fundamentam as metas lipídicas¹⁵.

Novos fatores de risco para doença coronariana

Homocisteinemia

A homocisteína (Hcy), um produto do metabolismo da metionina, aumenta de 2 a 4 vezes em portadores de DRC, uma vez que a excreção tubular renal normalmente responde por 70% da depuração da Hcy²³. Quando a TFGe cai abaixo de 60 ml/min/1,73 m², os níveis de Hcy, como era de esperar, sobem. Além disso, os níveis médios de Hcy aumentam de 14% a 20% nos portadores de DRC com DCV, em relação aos que não têm DCV²³. Em pacientes com níveis elevados de Hcy, a taxa de eventos cardiovasculares aumenta de 3 a 4 vezes, e a taxa de eventos cerebrovasculares, 10,9 vezes²⁴. Os níveis de Hcy correlacionam-se inversamente com os níveis de folato eritrocitário. Conseqüentemente, doses supraterapêuticas de ácido fólico (5 a 20 mg diariamente) e vitamina B₁₂, ambos componentes do metabolismo da homocisteína, podem reduzir os níveis de Hcy em até 20% a 55% em portadores de DRCT²⁵. Estudos clínicos realizados recentemente na população em geral indicam que a redução dos níveis de homocisteína com as vitaminas mencionadas acima não diminui as taxas de eventos cardiovasculares²⁶. Dados recentes de portadores de DRC também confirmam esse conceito²⁷. Portanto, apesar dos dados epidemiológicos e fisiopatológicos sobre homocisteína e DCV, ao que parece essa proteína não será um alvo clínico no futuro.

Lipoproteína (a)

Os níveis de lipoproteína (a) [Lp(a)] aumentam 43% em pacientes em terapia renal substitutiva (TRS), comparado com a população em geral²⁸. Além disso, os portadores de DRC têm níveis mais elevados de isoformas de baixo peso molecular, cujas características aterogênicas são ainda mais acentuadas. A Lp(a) é elevada em 64% dos pacientes em TRS que têm DCV, em comparação com 3,8% dos que não têm DCV²⁹. O suposto mecanismo aterogênico da Lp(a) abrange produção de macrófagos espumosos, inibição da fibrinólise

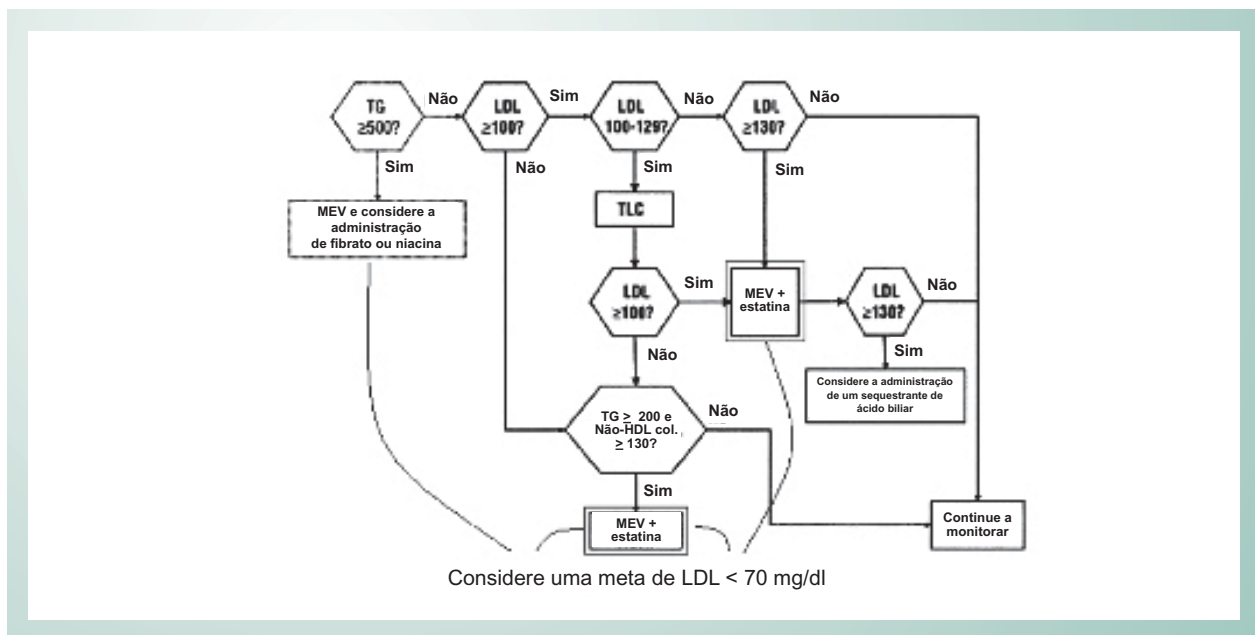


Fig. 4 - Algoritmo terapêutico indicado para o tratamento de dislipidemia pelo T/DOQI. TG = triglicérides; LDL = lipoproteína de baixa densidade; não-HDL = colesterol não-HDL (colesterol total - HDL), MEV = mudanças terapêuticas no estilo de vida

e efeitos adversos sobre a reatividade vascular dependente do endotélio. Estudos preliminares demonstram que os níveis de Lp(a) podem ser reduzidos com niceritrol (um pró-fármaco da niacina), plasmaférese e transplante renal³⁰. Além disso, derivados pirazólicos, como os agonistas parciais dos receptores de ácido nicotínico, podem ser os futuros alvos terapêuticos para a redução dos níveis de Lp(a)³¹.

Estresse oxidativo

O estresse oxidativo foi implicado em duas áreas cardiovasculares básicas: deficiência da função endotelial e aceleração do acúmulo de lipídios na placa aterosclerótica³². Portadores de DRC e DRCT sofrem estresse oxidativo considerável, manifestado por uma abundância de produtos da glicosilação e proteínas oxidadas, como LDL-C (Fig. 5). O estresse oxidativo tem profundos efeitos aterogênicos, pois espécies de oxigênio reativo combinam-se com óxido nítrico, causando disfunção endotelial. Estudos preliminares realizados em portadores de DRCT demonstraram que a N-acetilcisteína reduz os níveis de LDL-C oxidado em até 76% e os desfechos compostos de infarto miocárdio não-fatal, morte por causas cardiovasculares, revascularização e AVC isquêmico em até 40%. Embora os antioxidantes não tenham reduzido os eventos cardiovasculares na população em geral, estudos clínicos sobre o uso de antioxidantes em portadores de DRCT relataram reduções na morbimortalidade³³. O uso mais promissor dos antioxidantes é na prevenção de doença renal aguda causada por nefropatia induzida por contraste. Nessa aplicação, os estudos clínicos demonstraram que o tratamento com N-acetilcisteína ou ácido ascórbico antes e depois da exposição ao contraste reduz a taxa de lesão renal nos pacientes de risco^{34,35}.

Disfunção endotelial

O endotélio vascular é o maior órgão do corpo humano, e o controle parácrino local da função endotelial parece ser

importantíssimo para a saúde e a doença vascular. Pacientes com DRC têm níveis aumentados de dimetil-arginina assimétrica, um inibidor da NO síntase, e níveis diminuídos correspondentes de óxido nítrico, um potente vasodilatador coronariano e importante fator local na função endotelial³⁶. Outras anormalidades na DRC são elevada produção de endotelina e menor expressão de trombomodulina. O resultado final é deficiência da reserva de fluxo coronariano e da microcirculação miocárdica. A hiperativação do SRA anula ainda mais as ações do óxido nítrico, inibindo a vasodilatação dependente do endotélio e acelerando a progressão inexorável da doença coronariana (Fig. 5). É importante observar que, no processo de correção da anemia com proteínas que estimulam a eritropoese (eritropoetina, darbepoetina) mediante suplementação de ferro, os níveis de dimetil-arginina sobem ainda mais, aumentando a deficiência de óxido nítrico³⁷. Os resultados dos estudos clínicos sobre correção da anemia na vigência de DRC indicaram que, quando os níveis de hemoglobina foram elevados para níveis próximos do normal, houve um aumento das taxas de eventos cardiovasculares^{38,39}. Portanto, parece que a correção da anemia, devido aos seus efeitos adversos sobre a função endotelial, anemia ou hemoglobina não será um alvo terapêutico para DCV na DRC.

Fator de transformação de crescimento

O fator de transformação de crescimento beta-1 (TGF-β1) tem efeitos pleiotrópicos, como inibição da proliferação de células musculares lisas e da migração de monócitos e macrófagos, além de exercer um efeito protetor direto sobre o endotélio vascular. Em portadores de DRCT, os níveis séricos de TGF-β1 são reduzidos em comparação com a população em geral, o que pode contribuir para uma aceleração do processo aterosclerótico. Os níveis de TGF-β1 são mais baixos em portadores de DRC que têm DCV ou doença arterial periférica. Além disso, pacientes com doença coronariana triarterial têm reduções ainda maiores de TGF-β1

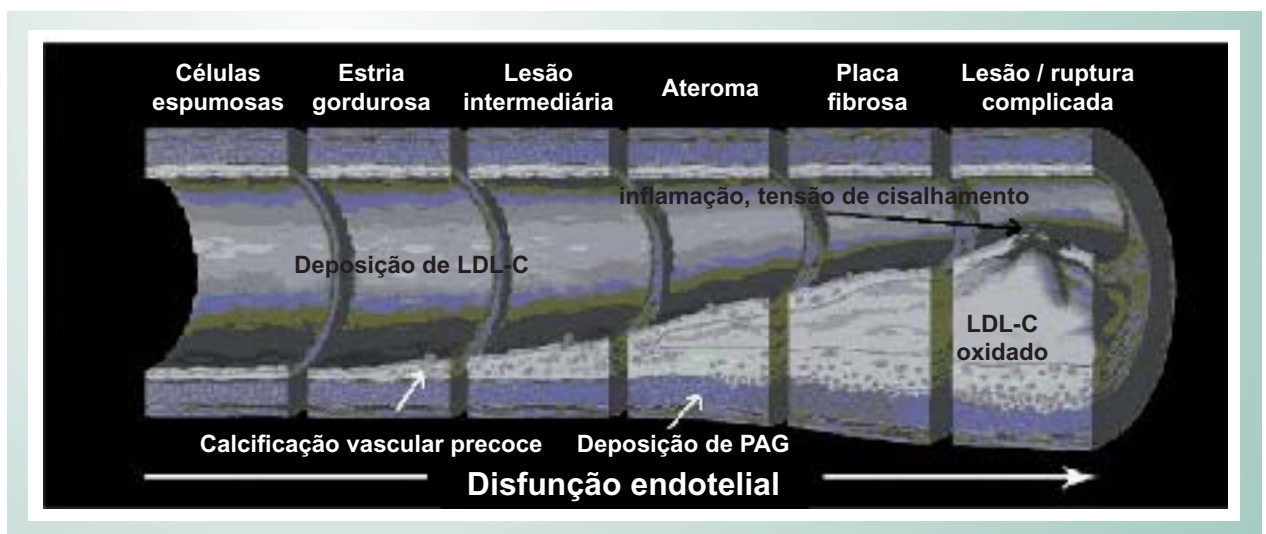


Fig. 5 - Processos relacionados com aceleração da doença coronariana e ruptura da placa em pacientes com doença renal. NO = óxido nítrico; LDL-C = lipoproteína de baixa densidade, PAG = produtos avançados de glicação.

Artigo de Revisão

sérico. Para cada redução de 1 ng/ml nos níveis de TGF- β 1 parece haver um aumento correspondente (9%) na taxa de eventos cardiovasculares⁴⁰. Reduções do TGF- β 1 também foram associadas com doença óssea⁴¹. Entretanto, estudos de aterosclerose indicam que a regulação do TGF- β 1 é alterada pelas citocinas, estando, portanto, implicada na patogênese da doença vascular⁴². Até que essa proteína sinalizadora seja melhor compreendida, esses dados indicam que o TGF- β 1 não deverá ser um alvo terapêutico no futuro próximo.

Inflamação crônica

Adiposidade excessiva, principalmente gordura intra-abdominal, acarreta níveis elevados de reagentes positivos de fase aguda, como proteína C reativa (PCR), fibrinogênio, ferritina, interleucina-6 (IL-6) e Lp(a)⁴³. Além disso, há uma redução correspondente nos reagentes negativos de fase aguda, como albumina, pré-albumina, colesterol e apolipoproteínas A1 e B. Secretada pelos adipócitos, a IL-6 induz potencialmente a síntese hepática de PCR, que se liga ao receptor Fc da proteína imunoglobulina e, subsequentemente, ativa a cascata do complemento. É comum ocorrer inflamação crônica em portadores de DRCT em consequência de doenças intercorrentes, como glomerulonefrite e infecção, bem de como fatores específicos à terapia renal substitutiva (TRS), como endotoxinas transmitidas pela água e membranas dialíticas bioincompatíveis⁴⁴. Nível sérico elevado de PCR é um dos maiores preditores de mortalidade nos pacientes em terapia renal substitutiva, e indica um risco de quatro a seis vezes maior de morte por doenças cardiovasculares⁴⁵. Além de níveis anormais de PCR, os portadores de DRCT têm uma probabilidade 10,6 vezes maior de apresentar níveis elevados de fibrinogênio como parte da resposta da fase aguda, o que pode causar maior viscosidade plasmática, lesão endotelial e trombose. Como mencionado acima, a obesidade sobreposta, pela produção de IL-6, estimula a produção hepática de PCR e agrava ainda mais o estado inflamatório sistêmico. A plasmaférese mostrou-se eficaz na redução do fibrinogênio, um reagente de fase aguda, nos portadores de DRCT. Embora os fatores inflamatórios possam ser levemente elevados nos pacientes com função renal normal, eles são desproporcionalmente altos em portadores de DRC e devem ser tratados com terapia de aspirina e estatina⁴⁶. Vale ressaltar que o método isolado mais eficaz para reduzir a PCR consiste em diminuir a adiposidade abdominal por meio de emagrecimento⁴⁷.

Calcificação coronariana

Pacientes em TRS têm escores de calcificação coronariana muito superiores aos da população geral, inclusive de pacientes mais jovens. A ocorrência de calcificação coronariana, determinada por tomografia computadorizada, é observada em 88% dos portadores de DRCT na faixa de 20 a 30 anos de idade, em contraste com 5% dos controles da mesma idade⁴⁸. Além disso, os níveis séricos de cálcio e fosfato, bem como de lipídios, interagem, exercendo um impacto significativo na calcificação vascular⁴⁹. Portadores de DRCT tratados com quelantes de fosfato isentos de cálcio apresentaram menor propensão a ter calcificação vascular

no interior das artérias coronárias (0 versus 37%, $p = 0,03$) e aorta torácica (0 versus 75%, $p = 0,01$) após um período de acompanhamento de 52 semanas, em comparação com portadores de DRCT tratados com quelantes de fosfato à base de cálcio⁵⁰. Houve uma grande redução nos níveis finais de LDL-C com a administração de sevelamer, comparado com quelantes à base de cálcio, 65 vs. 103 mg/dl, respectivamente, $p < 0,0001$. Esse resultado é compatível com as conhecidas propriedades seqüestradoras de ácidos biliares do sevelamer. Conseqüentemente, a progressão de CAC foi atenuada com o sevelamer, sem diferenças no produto de cálcio e fósforo (CPP) ou no paratormônio (PTH), indicando que a alteração na calcificação das artérias coronárias (CAC) estava mais relacionada com a redução do LDL-C. Embora a calcificação vascular não possa ser revertida com as terapias atuais, parece que a redução do LDL-C com sevelamer e estatinas atenua a sua progressão em seres humanos. Em um estudo de 66 indivíduos acompanhados durante um período sem tratamento com estatina e depois durante tratamento com doses orais de cerivastatina 0,3 mg uma vez ao dia, a mediana da mudança relativa global anualizada foi significativamente maior no intervalo sem tratamento, em comparação com o período de tratamento (25% vs. 8,8%, $p < 0,0001$)⁵¹. A mudança relativa anualizada no escore de CAC em 32 pacientes que atingiram níveis de LDL-C < 100 mg/dl diminuiu de 27% para -3,4% ($p < 0,0001$). Callister e colegas descreveram 149 pacientes com DAC, dos quais 105 estavam tomando estatinas e foram submetidos a estudos de tomografia computadorizada por feixe de elétrons no início do estudo e durante o acompanhamento aos 12 a 15 meses⁵².

O conceito de redução nos níveis de LDL-C e estabilização da aterosclerose coronariana foi estendido no estudo DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited), o maior estudo clínico realizado na população de hemodiálise. O estudo de três anos envolvendo mais de 2.100 pacientes comparou a diferença nos desfechos de mortalidade e morbidade entre pacientes tratados com cloridrato de sevelamer e pacientes tratados com quelantes de fosfato à base de cálcio. Apesar da redução no LDL-C observada com o sevelamer, não houve redução na mortalidade entre os grupos de tratamento (9% de redução do risco relativo com o sevelamer, $p = 0,30$)⁵³. Portanto, a estabilização na progressão da CAC pode ser um benefício da redução do LDL-C; na DRCT não parece estar relacionada com alterações na mortalidade desse grupo. Os últimos resultados foram provenientes do "4D Trial" (Deutsche Diabetes Dialyse Studie), em que 1.255 portadores de DM tipo 2 e DRC foram randomizados para receber atorvastatina 20 mg via oral diariamente ou placebo durante uma mediana de 4 anos⁵⁴. A estatina reduziu com eficácia o LDL-C sérico mediano em até 42% durante todo o período do estudo. Entretanto, o desfecho composto primário - definido como morte por doenças cardíacas, IM não-fatal e AVC fatal e não-fatal - foi reduzido apenas em até 8% com atorvastatina, $p = 0,37$. Os pesquisadores do 4D concluíram que os resultados negativos podem ter sido consequência das doenças cardiovasculares avançadas nos portadores de doença renal crônica e pelo fato de a terapia com estatina ter sido iniciada tarde demais. Com base nos estudos DCOR e 4D, parece que a redução do LDL-C na DRCT não exerce

impacto sobre os eventos cardiovasculares ou a mortalidade, por causa da doença avançada presente na época em que a DRCT, se desenvolve, dos mecanismos cardiovasculares que competem com os eventos terminais na DRCT (arritmias não-iskêmicas, bradicardia, etc), e das elevadas taxas de fontes de mortalidade não-cardiovasculares (sépsis, tromboembolia venosa, etc).

Agregabilidade plaquetária

A uremia causa redução da agregação plaquetária⁵⁵. Em portadores de DRCT, a exposição à heparina, membranas dialíticas bioincompatíveis e derivações arteriovenosas pode resultar em um aumento sobreposto da agregação plaquetária. Efeitos semelhantes sobre a agregação plaquetária foram demonstrados em pacientes que estejam se submetendo à diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) e portadores de DRC com hipertrigliceridemia. Não obstante, muitos portadores de DRC que correm o risco de desenvolver DCV não recebem terapia com antiagregantes plaquetários, em vista das preocupações relacionadas com disfunção plaquetária e a possibilidade de complicações hemorrágicas. A combinação de produção excessiva de trombina e menor agregabilidade plaquetária faz com que o portador de DRC corra o risco de ter, concomitantemente, eventos trombóticos e hemorragia. Em geral, recomenda-se uma dose baixa de aspirina diariamente aos portadores de DRC, uma vez que seu risco é considerado equivalente ao da DCV. Novas fontes de dados indicam que, no portador de DRC com síndrome coronariana aguda, a bivalirudina pode ser o agente antitrombótico com melhor relação entre benefício/risco de hemorragia⁵⁶.

Terapias cardioprotetoras

Os estudos têm demonstrado sistematicamente que os portadores de DRC que se apresentam com infarto agudo

do miocárdio são os que têm menor probabilidade de receber terapias convencionais. Por exemplo, a probabilidade de portadores de DRCT receberem medicamentos cardioprotetores, como aspirina, heparina, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina, é menor; além disso, eles têm uma probabilidade 51% menor de receber terapia de reperfusão para infarto agudo do miocárdio do que os pacientes com função renal normal⁵⁷. Em geral, pacientes com DRC tem uma maior redução relativa de risco com aspirina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), inibidores de glicoproteína IIb/IIIa e terapias hipolipemiantes, comparado com a população em geral, após um evento coronariano agudo. É preciso que sejam envidados esforços no sentido de melhorar a qualidade dos cuidados médicos dispensados a cardiopatas com DRC, e os futuros estudos clínicos randomizados sobre as terapias atuais deverão ser direcionados para essa população de risco⁵⁸.

Conclusão

A confluência de doença cardíaca e doença renal levou os pesquisadores a analisar novas abordagens à aterosclerose. Sabe-se que portadores de doença renal têm alta prevalência de DCV e suas seqüelas associadas, fato que é explicado apenas parcialmente pelos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como hipertensão, DM e dislipidemia. Novos fatores de risco de DVC em portadores de DRC parecem desempenhar um papel importantíssimo na aceleração do processo aterosclerótico. A compreensão dos mecanismos desses novos fatores poderá levar ao desenvolvimento de terapias específicas tanto para os portadores de DRC como para a população em geral.

Referências

1. McCullough PA. Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Rev Cardiovasc Med* 2002;3:71-6.
2. Luke RG. Chronic renal failure--a vasculopathic state. *N Engl J Med* 1998;339:841-3.
3. Collins AJ, Li S, Ma JZ, Herzog C. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:S26-S29.
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16-S23.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-S119.
6. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem*. 2005; 38(1):1-8.
7. McCullough PA, Brown WW, McGill JB, Collins AJ, Chen SC, Li S, Singh AK, Narva AS, Herman WH, Bakris GL, Jurkowitz CT, Norris KC, Pergola P, Klag MJ, for the KEEP Investigators. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk factor; results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *J Am Coll Cardiol* 2005;45(3):424A.
8. Zalesin KC, McCullough PA. Bariatric surgery for morbid obesity: risks and benefits in chronic kidney disease patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006; 13(4):403-17.
9. Nori Janosz K, Koenig K, Leff C, Miller W, McCullough P. How much weight needs to be lost to resolve type 2 diabetes? *Obesity Research* 2005;13, A59 (229-P)
10. Painter PL, Hector L, Ray K, et al. Effects of exercise training on coronary heart disease risk factors in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:362-9.
11. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003;325:209-13.
12. Wierzbicki AS. Rimobant: endocannabinoid inhibition for the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(12):1697-1706.
13. Lamounier-Zepter V, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M. Mechanisms of obesity-related hypertension. *Horm Metab Res*. 2004; 36(6):376-80.
14. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*. 2006; 368(9545):1449-56.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;

Artigo de Revisão

- 110(2):227-39. Review. Erratum in: *Circulation*. 2004; 110(6):763.
16. Nori Janosz KE, Miller WM, Odom J, Lillystone M, McCullough PA. Optimal diabetes management during medical weight loss for cardiovascular risk reduction. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005; 3(4):761-75.
17. Purnell JQ, Weyer C. Weight effect of current and experimental drugs for diabetes mellitus: from promotion to alleviation of obesity. *Treat Endocrinol*. 2003;2(1):33-47.
18. Avram MM, Fein PA, Antignani A, et al. Cholesterol and lipid disturbances in renal disease: the natural history of uremic dyslipidemia and the impact of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1989;87:55N-60N
19. Yerkey MW, Kerns SJ, Franklin BA, Sandberg KR, McCullough PA. Renal dysfunction and acceleration of coronary disease. *Heart*. 2004; 90(8):961-6.
20. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int*. 2001; 59(1):260-9.
21. Vidt DG, Harris S, McTaggart F, Ditmarsch M, Sager PT, Sorof JM. Effect of short-term rosuvastatin treatment on estimated glomerular filtration rate. *Am J Cardiol*. 2006; 97(11):1602-6. Epub 2006 Apr 7.
22. Schaefer EJ, Asztalos BF. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein metabolism and heart disease risk reduction. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(4):394-8.
23. Bachmann J, Tepel M, Raidt H, et al. Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:121-5
24. Abdel-Raheem MM, Hebert B, Potti A, et al. Hyperhomocysteinemia and the risk of thromboembolic phenomenon in patients with chronic renal failure. *Thromb Res* 2002;105:299-302.
25. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, et al. High dose-B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996;49:147-52.
26. Bleys J, Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Appel LJ, Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(4):880-7; quiz 954-5.
27. Gonin JM. Folic acid supplementation to prevent adverse events in individuals with chronic kidney disease and end stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14(3):277-81.
28. Kronenberg F, Neyer U, Lhotta K, et al. The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1027-36.
29. Docci D, Manzoni G, Bilancioni R, et al. Serum lipoprotein(a) and coronary artery disease in uremic patients on chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1994;17:41-5.
30. Nakahama H, Nakanishi T, Uyama O, et al. Niceritrol reduces plasma lipoprotein(a) levels in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Ren Fail* 1993;15:189-93.
31. van Herk T, Brussee J, van den Nieuwendijk AM, van der Klein PA, IJzerman AP, Stannek C, Burmeister A, Lorenzen A. Pyrazole derivatives as partial agonists for the nicotinic acid receptor. *J Med Chem*. 2003; 46(18):3945-51.
32. Roberts MA, Hare DL, Ratnaik S, Ierino FL. Cardiovascular biomarkers in CKD: pathophysiology and implications for clinical management of cardiac disease. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48(3):341-60.
33. Tepel M, van der GM, Statz M, et al. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003;107:992-5.
34. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbicocchi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*. 2006; 354(26):2773-82.
35. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, Voudris V, Pavlidis G, Buller CE, Kremastinos D, Kokkinos DV. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation*. 2004 Nov 2; 110(18):2837-42. Epub 2004 Oct 18. Erratum in: *Circulation*. 2005 Jan 25;111(3):379.
36. Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:475-86.
37. Scalera F, Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, Postel SC, Tager M, Bode-Boger SM. Erythropoietin increases asymmetric dimethylarginine in endothelial cells: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):892-8. Epub 2005 Feb 23.
38. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006; 355(20):2085-98.
39. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006; 355(20):2071-84.
40. Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, et al. Low TGF-beta1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:324-35.
41. Kanaan RA, Kanaan LA. Transforming growth factor beta1, bone connection. *Med Sci Monit*. 2006; 12(8):RA164-9. Epub 2006 Jul 12.
42. Andreotti F, Porto I, Crea F, Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart*. 2002 Feb;87(2):107-12.
43. Tracy RP. Inflammation, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003; (134):10-7.
44. Panichi V, De Pietro S, Andreini B, et al. Cytokine production in haemodiafiltration: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1737-44.
45. Westhuyzen J, Healy H. Review: Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:133-43.
46. McCullough PA. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004; 13(6):591-600. NLM CIT. ID: 15483448
47. Miller WM, Nori Janosz KE, Yanez J, McCullough PA. Effects of weight loss and pharmacotherapy on inflammatory markers of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005 Jul;3(4):743-59.
48. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
49. McCullough PA. Effect of lipid modification on progression of coronary calcification. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 Suppl 2:S115-9.
50. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52.
51. Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Leber A, Thilo C, Knez A, Menendez T, Maefert R, Kusus M, Regenfus M, Bickel A, Haberl R, Steinbeck G, Moshage W, Daniel WG. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. *Circulation* 2002; 106: 1077-82
52. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med*. 1998; 339(27):1972-8.
53. Suki W, Zabaneh R, Cangiano J, et al. The DCOR trial - a prospective, randomized trial assessing the impact on outcomes of sevelamer in dialysis patients. *Amer Soc Nephrol Renal Week* 2005; November 8-13, 2005; Philadelphia, Pennsylvania. Abstract PO745.
54. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):238-48. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005;353(15):1640.

-
55. Escolar G, Diaz-Ricart M, Cases A. Uremic platelet dysfunction: past and present. *Curr Hematol Rep.* 2005; 4(5):359-67.
56. Chew DP, Bhatt DL, Kimball W, Henry TD, Berger P, McCullough PA, Feit F, Bittl JA, Lincoff AM. Bivalirudin provides increasing benefit with decreasing renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiol.* 2003; 92(8):919-23.
57. McCullough PA. Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar 5;41(5):725-8.
58. 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(13):1296-305.