

Doença coronária no paciente com doença renal crônica

Coronary artery disease in patient with chronic renal insufficiency

Emerson de Albuquerque Seixas¹, Luis Cuadrado Martin²

RESUMO

As doenças cardiovasculares representam a maior causa de mortalidade nos pacientes renais crônicos no pré e pós-transplante renal. Dentre elas, a doença coronariana apresenta destaque especial. Preditores de risco têm sido usados no seu diagnóstico, que é desafiador. O presente trabalho constitui artigo de atualização a respeito da fisiopatologia, do diagnóstico, do prognóstico e do manejo terapêutico da doença coronária na doença renal crônica.

Palavras-chave: insuficiência renal crônica; doenças cardiovasculares; doença da artéria coronariana.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are major causes of mortality in chronic renal failure patients before and after renal transplantation. Among them, coronary disease presents a special emphasis. Predictors of risk for coronary heart disease have been used for its challenging diagnosis. The current paper aimed to update about physiopathology, diagnosis, prognosis and therapeutic management of coronary heart disease in chronic kidney disease.

Keywords: renal insufficiency, chronic; cardiovascular diseases; coronary artery disease.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que a doença renal crônica (DRC) é um problema mundial de saúde pública, principalmente em adultos, e há perspectivas de aumento progressivo dela na população adulta nas próximas décadas. A prevalência da DRC em adultos com 30 anos ou mais está projetada para aumentar dos atuais 13,2 para 14,4% em 2020 e para 16,7% em 2030 na população dos Estados Unidos.¹ Há na literatura descrição de aumento na incidência e prevalência da insuficiência renal em escala mundial, com reflexos diretos em desfechos clínicos dos pacientes portadores desta enfermidade e nos altos custos para o sistema de saúde. O gasto total nos Estados Unidos (excluindo gastos com os medicamentos prescritos) para pacientes com insuficiência renal atingiu quase 29 bilhões de dólares em 2012, respondendo por cerca de 6% dos custos do orçamento da saúde naquele país. Essa epidemia é um resultado direto do aumento da prevalência e do descontrole clínico dos maiores causadores da DRC, a saber, o diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS).²

A doença cardiovascular (DCV) é também frequentemente associada com DRC e, mais importante, a DRC é um fator de risco para DCV independentemente da presença de diabetes. Ainda mais, os indivíduos com DRC têm probabilidade maior de morrer de DCV do que evoluir para doença renal terminal propriamente dita.³ A mortalidade decorrente da doença cardiovascular é 10 a 30 vezes mais frequente nos pacientes em diálise do que na população geral.^{4,5} Nos pacientes com insuficiência renal terminal a mortalidade por DCV responde por 45% de todas as causas de mortalidade; dentre estas, a morte súbita responde por 62%, ou um quarto do total da mortalidade cardiovascular, e a doença coronariana é responsável por grande parte desses eventos. Há uma estimativa de que os pacientes em diálise apresentem taxa de 7% de morte súbita ao ano.³ Tanto a mortalidade quanto a taxa de eventos cardiovasculares aumentam de acordo com a queda da TFG abaixo de 60 mL/min/1,73 m² (hazard ratio ajustada: 1,2; 1,8; 3,2; e 5,9 para morte, e 1,4; 2,0; 2,8; e 3,4 para evento cardiovascular para as categorias de TFG de 45 a 59, 30 a 44, 15 a 29, e <15 mL/min/1,73 m², respectivamente).³

¹Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – Sorocaba (SP), Brasil.

²Universidade Estadual de São Paulo “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Faculdade de Medicina – Botucatu (SP), Brasil.

Contato: emersondas@cardiol.br

Recebido em 10/01/2016. Aceito para publicação em 01/02/2016.

Entre as doenças cardiovasculares, destaca-se a doença aterosclerótica, que pode apresentar-se clinicamente como cardiopatia isquêmica (insuficiência cardíaca, angina, infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte súbita), doença cerebrovascular e doença arterial periférica. Daremos maior enfoque à doença arterial coronária por ser o escopo desta atualização.

A mortalidade no primeiro e no segundo ano após infarto do miocárdio é 59 e 73%, respectivamente, nos pacientes em diálise, percentual várias vezes maior do que a mortalidade após infarto do miocárdio na população não urêmica, mesmo em pessoas com comorbidades como o diabetes.⁵

A DCV, principalmente a doença arterial coronariana na DRC, é tratável e potencialmente previsível. A identificação e o entendimento de fatores de risco para essa doença que interferem no prognóstico do paciente renal crônico, bem como o processo pelo qual a disfunção renal influencia essa evolução, revestem-se de importância fundamental, pois podem identificar mecanismos peculiares da doença, levando ao entendimento da história natural e ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas específicas que podem reduzir o risco de morbidade e mortalidade, e consequentemente melhorar a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes.⁶

De fundamental importância é o reconhecimento da doença arterial coronária nos pacientes renais crônicos terminais que são candidatos ao transplante renal e se encontram em diálise ou próximos do início desta, uma vez que esses doentes têm alta probabilidade de eventos coronários e óbito por infarto no pré e pós-operatório.^{3,7} Como a doença arterial coronária é uma das maiores causas de morte nos pacientes candidatos ao transplante renal,^{7,8} identificar a sua presença nestes pacientes deve fazer parte da rotina pré-transplante.

A sobrevida relacionada à doença arterial coronária é progressivamente menor de acordo com o número de artérias coronárias comprometidas, porém a sobrevida é maior após o transplante renal independentemente da extensão da doença coronária⁹ e, ainda mais importante, a sobrevida é progressivamente menor de acordo com a piora do grau de disfunção ventricular esquerda.³

FATORES DE RISCO

Fatores de risco cardiovascular específicos da DRC implicam uma abordagem diagnóstica específica para este grupo de pacientes, que desenvolvem uma arteriopatia e miocardiopatia de características peculiares.¹⁰ A patogênese da doença cardiovascular nessa população é complexa e pode ser atribuída apenas parcialmente a fatores de riscos tradicionais para a aterosclerose.¹¹ Além do diabetes e dos fatores identificados no estudo de Framingham, que foram utilizados para estimar o risco de desenvolver doença cardíaca isquêmica sintomática (idade avançada, hipertensão arterial, tabagismo e dislipidemia, que são fatores presentes em pacientes com DRC), há fatores de risco não tradicionais próprios do paciente renal crônico: hiperhomocisteinemia, dimetil arginina assimétrica, estresse oxidativo, aumento de marcadores inflamatórios,

anemia, anormalidades do metabolismo do cálcio, fósforo e hormônio da paratireoide, desnutrição, albuminúria e distúrbios hidroeletrólíticos.^{3,5,12}

A insuficiência cardíaca e a doença arterial coronária são importantes contribuintes para redução da sobrevida dos pacientes em diálise. Tem sido sugerido que a sobrevida desses pacientes pode ser melhorada aumentando o uso de medicamentos cardiovasculares, como agentes anti-hipertensivos, com efeitos benéficos já evidenciados na população sem doença renal terminal.¹³ Há evidências, no entanto, de que uma grande fração de pacientes em diálise com doença cardíaca não recebem tratamento adequado com medicamentos, como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) e betabloqueador (BB), pelo menos em parte por causa de preocupações dos nefrologistas sobre a possibilidade de reações adversas desses medicamentos.¹³

Parte do excesso de mortalidade dos portadores de DRC pode ser explicada, portanto, por inércia terapêutica. É de nota que em trabalho que avaliou a prescrição de anti-hipertensivos em diálise, particularmente o uso de IECA e BRA, notou-se que o subtratamento foi diminuindo no decorrer de 17 anos, o que se associou à melhora na hipertrofia ventricular, a qual é um desfecho substitutivo nesses pacientes.¹⁴ Outro exemplo de inércia terapêutica reside no fato de que pacientes com DRC que apresentam infarto com supradesnivelamento do segmento ST apresentam menor probabilidade de receberem a terapia adequada de acordo com a terapêutica-padrão para essa situação clínica específica, sobretudo terapia de reperfusão.¹⁵

A utilização de medicamentos com ação cardiovascular tem a potencialidade de atenuar o problema da DCV na DRC. Dados da coorte do Japão do estudo observacional DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns*) indicam a possibilidade de associação entre betabloqueador e redução do risco de mortalidade em pacientes em hemodiálise.¹⁶ O tratamento da dislipidemia na DRC é um assunto controverso. Há estudos observacionais que associam baixos níveis de colesterol em pacientes com DRC em diálise com aumento de eventos cardiovasculares e mortalidade (epidemiologia reversa) enquanto outros evidenciam o mesmo comportamento que na população geral, isto é, quanto mais elevado o colesterol maior o risco de DCV e maior a mortalidade. Porém, há um viés, pois os baixos níveis de colesterol estão associados com a desnutrição e a inflamação, que são marcadores de mortalidade e eventos cardiovasculares nesses pacientes. Assim, quanto mais alto o colesterol nos pacientes sem inflamação e sem desnutrição maior o risco cardiovascular, portanto, deveria o colesterol ser abordado como um fator de risco nesses pacientes.¹⁷

O estudo 4D (*Deutsche Diabetes Dialyse Studie*) em que foi utilizado 20 mg de atorvastatina em pacientes diabéticos em diálise, após média de 4 anos de seguimento, não mostrou benefício no desfecho primário composto por morte cardíaca, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (RR=0,92; IC95% 0,77-1,10) comparado ao grupo placebo.¹⁸

O estudo AURORA (*Assessment of Survival and Cardiovascular Outcomes*), que utilizou 10 mg de rosuvastatina em pacientes em hemodiálise, não mostrou benefício no desfecho primário composto por morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral (RR=0,96; IC95% 0,84–1,11) comparado ao grupo placebo.¹⁹

O estudo Sharp (*Study of Heart and Renal Protection*), realizado pela Universidade de Oxford e publicado em 2011, mostrou que a terapia com sinvastatina e ezetimibe é segura na DRC não dialítica e na DRC dialítica, e diminui a incidência de eventos ateroscleróticos.²⁰ Após o seguimento médio de 4,9 anos, o grupo que recebeu sinvastatina associado à ezetimibe, comparado ao grupo placebo, apresentou redução de 17% no risco relativo de eventos cardiovasculares, definido como um composto de infarto não fatal ou morte coronária, acidente vascular cerebral não hemorrágico, ou revascularização arterial (excluindo procedimentos de acesso para diálise) (RR=0,83; IC95% 0,74–0,94; p=0,002).²⁰

Em uma metanálise com estatina em pacientes com DRC, que incluiu o estudo 4D, mas não incluiu os estudos Aurora e Sharp, os autores detectaram uma redução de 19% do risco relativo de evento cardiovascular fatal com o uso da estatina, que é um benefício o qual se aproxima ao do uso da estatina na população não renal crônica.²¹ Com base nestes estudos e na segurança do uso das estatinas, as diretrizes, de maneira geral, indicam o uso da estatina em pacientes renais crônicos para prevenção de eventos cardiovasculares.¹⁷

DIAGNÓSTICO

Há na literatura discussão a respeito dos melhores métodos de detecção da doença arterial coronária e estratificação do risco clínico cardiovascular nos pacientes renais crônicos, sobretudo naqueles candidatos ao transplante renal. Esses métodos podem basear-se na angiografia coronária ou em estudos não invasivos, como o teste ergométrico, ecocardiograma com stress farmacológico e a cintilografia do miocárdio, como nos estudos realizados na população não urêmica.²²

Em pacientes selecionados para cateterismo cardíaco da população geral, a sensibilidade do teste ergométrico em pacientes com doença coronária é de aproximadamente 68% e a especificidade, 77%; o ecocardiograma com stress farmacológico apresenta sensibilidade de 85% e especificidade de 88% para detecção de doença coronária; e a cintilografia do miocárdio apresenta sensibilidade de 85% e especificidade de 81%.²³

Uma metanálise revelou que estudos de perfusão miocárdica com stress para detectar doença coronária isquêmica apresentam valor preditivo de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes em diálise candidatos ao transplante renal.²⁴ Permanece menos estudada, porém, se a acurácia do diagnóstico desses testes, conforme definido por um “padrão ouro”, a coronariopatia obstrutiva angiográfica, é diferente da população em geral. Além disso, não se sabe se os exames de cintilografia miocárdica ou ecocardiograma com stress apresentam performance satisfatória em pacientes com DRC.

Outro estudo revelou que a estratificação de risco baseada em estudos de perfusão miocárdica é útil somente em pacientes

com presença de um fator de risco, dentre os seguintes: idade maior ou igual a 50 anos, presença de diabetes e doença cardiovascular preexistente.²⁵ Esses métodos de pesquisa de isquemia seriam desnecessários na ausência de todos esses fatores e em pacientes assintomáticos (baixo risco clínico) e, portanto, evitaríamos testes desnecessários em 60% dos pacientes em lista de espera para transplante renal.²⁵ Também parece improvável que exames de perfusão miocárdica acrescentariam valor diagnóstico nos pacientes de alto e muito alto risco (presença de dois ou três dos fatores acima),²⁵ que deveriam necessariamente realizar o exame invasivo, cinecoronariografia, independentemente do resultado dos exames não invasivos.

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

Alguns estudos têm proposto algoritmos clínicos a fim de selecionar candidatos ao transplante renal para realizar cinecoronariografia.²⁶ Entretanto, a validação desses algoritmos em casuísticas diversas das originárias é escassa. Um estudo conduzido por nós em Botucatu e em Sorocaba avaliou a frequência e a importância de preditores clínicos da doença arterial coronária em pacientes renais crônicos em diálise como avaliação pré-transplante renal em 99 pacientes. Para detectar a presença da doença arterial coronariana significativa por meio do cateterismo cardíaco (70% ou mais de estenose em uma ou mais artérias coronárias epicárdicas ou pelo menos 50% de lesão no tronco da artéria coronária esquerda), identificamos, pela análise univariada, como preditores de doença arterial coronariana, a presença de diabetes, angina e/ou infarto prévio, doença arterial periférica e dislipidemia. Já pela análise multivariada, identificamos somente diabetes e angina, e/ou infarto prévio como fatores de risco independentes. Esses resultados estão em acordo com estudos prévios sobre a importância desses fatores de risco para selecionar pacientes para cinecoronariografia como avaliação pré-transplante renal (Gráfico 1).²⁷

Não existem estudos de antiagregantes especificamente no paciente renal crônico. As evidências disponíveis são obtidas por análises de subgrupos, registros, estudos unicêntricos e observacionais.

Em relação à terapia antiagregante, a dose do AAS e clopidogrel deve ser a mesma da população geral.

A experiência terapêutica com prasugrel em doentes com disfunção renal (incluindo doença renal em fase terminal) é limitada. O risco de hemorragia pode estar aumentado nesses doentes, e, portanto, o prasugrel deve ser utilizado com precaução nessa população, indicação esta prevista em bula. Subestudo de pacientes renais crônicos não dialíticos (no estudo PLATO que comparou o ticagrelor ao clopidogrel em síndrome coronariana aguda, a presença de IRC em diálise foi critério de exclusão) do estudo PLATO demonstrou benefício ainda maior do ticagrelor nesses pacientes, quando comparados ao clopidogrel, com redução relativa de 23% no desfecho primário de isquemia e de 28% na mortalidade por todas as causas.²⁸

IMPACTO DA REVASCULARIZAÇÃO

A mortalidade dos pacientes com DRC é maior que a população geral após angioplastia coronária, cirurgia de revascularização miocárdica e mesmo após implante de desfibrilador cardíaco.²⁹

Não há evidência que suporte a indicação de revascularização coronária, angioplastia coronária ou cirurgia de revascularização, como profilaxia de eventos cardiovasculares e morte em pacientes assintomáticos ou com angina estável, principalmente em pacientes uniarteriais e com função ventricular normal. Porém, há de se considerar tal terapia para pacientes instáveis, com lesão de tronco de coronária esquerda, triarteriais e com disfunção ventricular.

Existem poucos estudos que avaliaram o impacto da revascularização coronária pré-transplante renal. Hage, em 2009, em pesquisa unicêntrica, mostrou que a presença de doença arterial coronariana severa à angiografia não foi preditora de sobrevida, e a revascularização coronária foi associada à melhora da sobrevida somente nos pacientes triarteriais.²⁹

O estudo COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation), com 2.287 pacientes dos Estados Unidos e Canadá, não mostrou diferença no risco de mortalidade e infarto do miocárdio não fatal em pacientes com doença coronária estável (>70% de estenose proximal em no mínimo uma coronária epicárdica e com evidência objetiva de isquemia) comparando o grupo que realizou angioplastia mais a terapia clínica ótima com betabloqueadores, bloqueadores de cálcio e nitrato com o tratamento clínico isolado.³⁰ A doença renal crônica não foi critério de exclusão. Análise secundária de 320 pacientes participantes do estudo e que apresentavam DRC definida como taxa de filtração glomerular menor que 60 mL/min/1,73m² demonstrou que, embora a doença renal crônica estivesse associada com aumento do risco de morte ou infarto não fatal em 36 meses (HR=1,48; IC95% 1,15–1,90), a

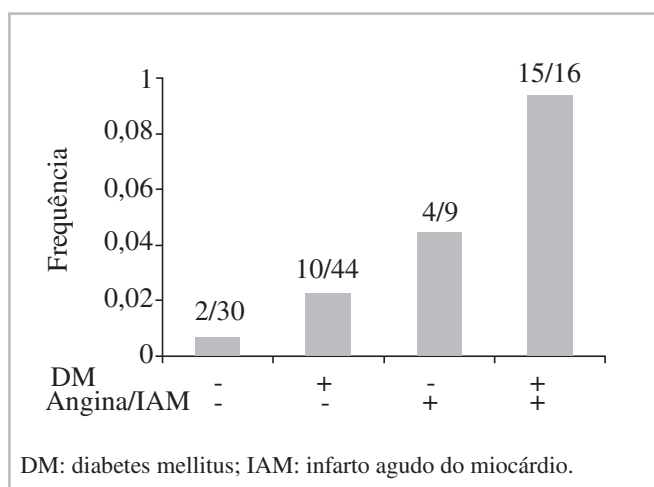


Gráfico 1. Frequência de doença coronária de acordo com a presença de diabetes e angina ou infarto agudo do miocárdio prévio em pacientes com doença renal crônica candidatos a transplante renal.

incidência de morte e infarto do miocárdio foi similar nos grupos de pacientes submetidos à angioplastia coronária e ao tratamento clínico otimizado comparado ao grupo que realizou tratamento clínico isolado.³⁰ Após este estudo, a angioplastia foi considerada como terapia para angina estável refratária e não como tratamento preventivo de infarto do miocárdio ou morte.³⁰

O melhor método de revascularização coronária para pacientes renais crônicos é outro ponto controverso. Na era pré-*stent* farmacológico, a cirurgia de revascularização mostrou maior benefício em termos de sobrevida, comparado ao *stent* convencional, principalmente quando utilizada a artéria mamária esquerda para a descendente anterior, particularmente em pacientes diabéticos. Um estudo que comparou o uso de *stents* farmacológicos com cirurgia de revascularização miocárdica não mostrou diferença em mortalidade. Porém, em nosso meio, o uso dos *stents* farmacológicos é restrito principalmente pelo custo e pela limitação de sua disponibilização no Sistema Único de Saúde.

CONCLUSÃO

Em vista do crescente aumento da prevalência da DRC e a sua associação com a DCV, e o ônus de ambas para o sistema de saúde, sugerimos o desenvolvimento de políticas públicas de intervenções para retardar o início e a progressão da DRC e da doença arterial coronariana, bem como o desenvolvimento de estratégias para o diagnóstico precoce dessas doenças, com o objetivo de traçar estratégias terapêuticas que possam minimizar a morbidade e a mortalidade desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO, Pavkov ME, Burrows NR, Saydah SH, et al. The Future Burden of CKD in the United States: A Simulation Model for the CDC CKD Initiative. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(3):403-11.
2. Center for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease (CKD) Surveillance Project [Internet]. Atlanta: CDC; 2015 [acesso em 02 nov. 2015]. Disponível em: <http://nccd.cdc.gov/ckd>
3. Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, DeMattos AM, Iskandrian AE. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2129-40.
4. Le A, Wilson R, Douek K, Pulliam L, Tolzman D, Norman D, et al. Prospective risk stratification in renal transplant candidates for cardiac death. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:65-71.
5. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation.* 2003;108:2154-69.

6. Martin LC, Franco RJS. A doença renal como fator de risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85:432-6.
7. Lewis MS, Wilson RA, Walker KW, Wilson DJ, Norman DJ, Barry JM, et al. Validation of an algorithm for predicting cardiac events in renal transplant candidates. *Am J Cardiol.* 2002;89:847-50.
8. Stewart G, Jardine AG, Briggs JD. Ischaemic heart disease following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:269-77.
9. Jones DG, Taylor AM, Enkiri SA, Lobo P, Brayman KL, Keeley EC, et al. Extent and severity of coronary disease and mortality in patients with end-stage renal failure evaluated for renal transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:1846-52.
10. Bucharles SGE, Varela AM, Barberato SH, Pecoits R. Avaliação e manejo da doença cardiovascular em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2010;32(1):120-7.
11. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1918-27.
12. Cachofeiro V, Goicochea M, Vinuesa SG, Oubina P, Lahera V, Luno J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008;S4-9
13. Lopes AA, Bragg-Gresham J L, Ramirez SPB, Andreucci VE, Akiba T, Saito A, et al. Prescription of antihypertensive agents to haemodialysis patients: time trends and associations with patient characteristics, country and survival in the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2809-16.
14. Cavalcante LG, Souza RC, Kochi AC, Okoshi K, Basan SG, Hueb JC, et al. Left ventricular mass behaviour in hemodialysis patients during 17 years. *J Bras Nefrol.* 2015;37(3):341-8.
15. Blicher TM, Hommel K, Olesen JB, Torp-Pedersen C, Madsen M, Kamper AL. Less use of standard guideline-based treatment of myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a Danish nation-wide cohort study. *Eur Heart J.* 2013;34(37):2916-23.
16. Nakao K, Makino H, Morita S, Takahashi Y, Akizawa T, Saito A, et al. Beta blocker prescription and outcomes in hemodialysis patients from The Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephron Clin Pract.* 2009;113:c132-9.
17. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2012;126:617-63.
18. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48.
19. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360:1395-407.
20. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:2181-92.
21. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336:645-51.
22. Lima JGG, Sabbaga E, Vieira MLC, Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension.* 2003;42:263-8.
23. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. Braunwald's heart disease a textbook of cardiovascular medicine. 8^a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 206,253-5, 259-61, 376-8.
24. Rabbat CG, Treleaven DJ, Russel JD, Ludwin D, Cook DJ. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:431-9.
25. Lima JGG, Gowdak LHW, Paula FJ, Ramires JAF, Bortolotto LA. The role of myocardial scintigraphy in the assessment of cardiovascular risk in patients with end-stage chronic kidney disease on the waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2979-84.
26. Gowdak LH, Paula FJ, César LA, Bortolotto LA, Lima JJ. A new risk score model to predict the presence of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Transplant Res.* 2013;2(1):18.
27. Seixas EA, Carmello BL, Kojima CA, Contti MM, Andrade LGM, Maiello JR, et al. Frequency and clinical predictors of coronary artery disease in chronic renal failure renal transplant candidates. *Ren Fail.* 2015;37(4):597-600.
28. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation.* 2010;122:1056-67.
29. Hage FG, Smalheiser S, Zoghbi GJ, Perry GJ, Deierhoi M, Warnock D, et al. Predictors of survival in patients with end-stage renal disease evaluated for kidney transplantation. *Am J Cardiol.* 2007;100:1020-5.
30. Sedlis SP, Jurkowitz CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2009;104:1647-53.