

**Avaliação de risco cardiovascular perioperatório
em pacientes submetidos a transplante renal no
Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

TESE DE DOUTORADO

ALUNO: VIRGÍLIO DA ROCHA OLSEN

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE,
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES DA UFRGS.
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

**Avaliação de risco cardiovascular perioperatório
em pacientes submetidos a transplante renal no
Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

ALUNO: VIRGÍLIO DA ROCHA OLSEN

ORIENTADORA: NADINE OLIVEIRA CLAUSELL

CO-ORIENTADORA: FLÁVIA KESSLER BORGES

Tese submetida para obtenção do grau de doutor
ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul

PORTO ALEGRE, 2020

Olsen, Virgílio da Rocha

Avaliação de risco cardiovascular perioperatório em pacientes submetidos a transplante renal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Virgílio da Rocha Olsen. -- 2020.

90 f.

Orientadora: Nadine Clausell.

Coorientadora: Flávia Kessler Borges.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Transplante renal. 2. Doença cardiovascular. 3. Avaliação perioperatória. I. Clausell, Nadine, orient. II. Borges, Flávia Kessler, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

A Prof Nadine Clausell acima de tudo pelo exemplo de pessoa e de liderança que inspira a todos a sua volta a ser melhor.

Flávia Borges pela paciência, disponibilidade e conhecimento técnico.

Lívia Goldraich pelo exemplo, conhecimento técnico e disponibilidade.

A minha equipe - Laura Caroline Hastenteufel, Rodrigo Amantéa e Júlia Bueno - por terem sido incansáveis ao longo de todo o projeto.

Ao grupo da Insuficiência Cardíaca e Cardiolab - por me apresentar ao mundo acadêmico.

Ao Santiago Tobar e Michael Andrades - pela amizade e pelas horas de experimento da UEA.

Ao GPPG/HCPA por tornar viável a pesquisa, e auxílio das análises estatísticas.

Aos meus professores da Geriatria - pelos ensinamentos, amizade e exemplo.

Aos meus amigos do vôlei - por me ensinar a persistir.

Ao meu mestre e irmãos de pedra - por me ensinar que a vida não te dá nada, mas que todo o desequilíbrio imposto pela vida, pode se tornar a minha próxima ação.

Aos meus amigos por compartilhar dos bons momentos e amenizar os ruins.

Aos pacientes e seus familiares que são o motivo da busca pelo conhecimento.

Aos meus pais e ao meu irmão - sem eles nada seria possível. Sem eles nada faria sentido.

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas	6
Resumo	7
Introdução	9
Justificativa e Objetivos	15
Artigo de Revisão - Doença cardiovascular no transplante renal - desafios e perspectivas	
16	16
Introdução	18
Fatores predisponentes para eventos pós-transplante renal	20
Eventos agudos	22
Infarto agudo do miocárdio	22
Injúria miocárdica pós cirurgia não cardíaca (MINS)	23
Eventos de médio e longo termo	25
Avaliação do risco cirúrgico	26
Escores de risco cardiovascular	26
Índice Cardíaco Revisado de Lee	26
Outros escores	28
Métodos de avaliação utilizados e suas limitações no contexto de doença renal crônica	
29	29
Capacidade funcional	29
Testes não invasivos	30
Testes invasivos	33
Custo efetividade	34
Perspectivas - uso de biomarcadores	35
BNP e NT-proBNP	35
Conclusões	37
Referências	38

Artigo Original: Limited predictive role of Revised Cardiac Index in patients undergoing kidney transplant: single center evaluation and comparison with international literature	58
Conclusões da Tese	82
Anexos	83
Anexo A: Termo de consentimento livre e esclarecido	83
Anexo B: Planilha de coleta de dados	86

Abreviaturas

- ACTP:** Angioplastia coronariana percutânea
- AUC:** Área sob a curva
- BNP:** Peptídeo natriurético tipo B (cerebral)
- Cr:** Creatinina
- CRM:** Cirurgia de revascularização miocárdica
- cTn:** Troponina cardíaca
- DCV:** Doença cardiovascular
- DM:** Diabetes Mellitus
- DGF:** Disfunção precoce do enxerto (do inglês *Delayed graft function*)
- DRC:** Doença renal crônica
- DP:** Desvio padrão
- ECG:** Eletrocardiograma
- eGFR:** Taxa de filtração glomerular estimada
- HAS:** Hipertensão arterial
- HR:** *Hazard ratio*
- IAM:** Infarto agudo do miocárdio
- IC 95%:** Intervalo de confiança de 95%
- MACE:** Evento cardiovascular maior
- METS:** *Metabolic equivalent of task*
- MINS:** Lesão miocárdica após cirurgia não cardíaca
- NSQIP:** *National Surgical Quality Improvement Program*
- NT-proBNP:** N-terminal pró-peptídeo natriurético do tipo B
- RCRI:** Índice cardíaco revisado de Lee
- RR:** Risco relativo

Resumo

O transplante renal é o tratamento padrão ouro para pacientes com doença renal crônica terminal. Doença cardiovascular é a principal causa de morte nesses pacientes. A avaliação de risco cardiovascular perioperatório visa identificar e tratar esses pacientes de maior risco. Entretanto, as diretrizes atuais divergem quanto às recomendações. Realizamos uma revisão não sistemática abordando as evidências atuais sobre o impacto da doença cardiovascular nessa população. Realizamos também estudo de coorte retrospectiva com 325 pacientes submetidos a transplante renal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre avaliando a acurácia do Índice Cardíaco Revisado de Lee (RCRI). A incidência de eventos cardiovasculares maiores (MACE) foi de 5,8% em 30 dias. O RCRI apresentou área sob a curva (AUC = 0,64; IC 95% 0,49 - 0,78) e nenhuma de suas categorias apresentou capacidade de predizer MACE em 30 dias ou 1 ano após o transplante renal.

Palavras chave: Transplante renal; Doença cardiovascular; Avaliação perioperatória

Abstract

Kidney transplantation is the gold standard treatment to end-stage kidney disease. Cardiovascular disease is the leading cause of death in these patients. Perioperative cardiovascular evaluation is critical to risk stratify these patients. However, current guidelines differ on recommendations. We did a non-systematic review addressing the current evidence of the impact of cardiovascular disease on this population. Also, we performed a retrospective cohort with 325 deceased-donor kidney transplantation patients at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The incidence of MACE was 5.8% at first 30 days after transplantation. The RCRI presented AUC = 0.64 (CI 95% 0.49 - 0.78) and none of the categories were able to predict MACE at 30 days after surgery.

Keywords Kidney transplantation; Cardiovascular disease; Perioperative risk

Introdução

O transplante renal revolucionou o tratamento dos pacientes com doença renal crônica terminal, sendo hoje em dia o tratamento padrão-ouro (1). No ano de 2018 ocorreram 5.947 transplantes renais no Brasil, número inferior apenas aos Estados Unidos da América (2). Apesar desta modalidade de tratamento ter alterado substancialmente a curva de morbi-mortalidade quando comparados aos pacientes que seguem em diálise, eventos cardiovasculares tem uma incidência de 5% em 1 ano e de 12% em 10 anos após o transplante. Entre os pacientes com enxerto funcionante 5 anos após o transplante renal, até 25% dos pacientes apresentam evento cardiovascular (3). Dentre as possíveis causas para justificar a alta taxa de eventos, está o período perioperatório (4,5).

As diretrizes de cuidados perioperatórios em cirurgia não cardíaca recomendam que o risco cardiovascular seja baseado em escores de risco (6-9). Um dos escores mais recomendados é o Índice de Risco Cardíaco Revisado de Lee (RCRI). Esse escore utiliza seis variáveis clínicas para predizer evento cardiovascular maior (MACE) em 30 dias (doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, doença renal crônica – definida como creatinina (Cr) ≥ 2 mg/dL, diabetes mellitus em uso de insulina e cirurgia não cardíaca de alto risco – cirurgia vascular suprainguinal, intraperitoneal ou intratorácica) atribuindo 1 ponto para cada variável presente e estratificando pacientes em baixo (0 -1 ponto) e alto (≥ 2 pontos) risco cardiovascular. No trabalho original e na coorte de validação este escore

apresentou boa capacidade de prever MACE em 30 dias (Área sob a curva (AUC) = 0,8; DP 0,034) (10). Entretanto, pacientes submetidos a transplante renal não estiveram entre as cirurgias avaliadas. Hoftman *et al* posteriormente validaram o uso de do RCRI nesta população, demonstrando uma capacidade apenas moderada de prever MACE em 30 dias (AUC = 0,77) (11). Além disso, testes de estratificação não invasivos para pesquisa de isquemia miocárdica tem sua acurácia reduzida em pacientes submetidos a transplante renal (12–15).

Entre os principais fatores de risco prévios ao transplante estão os fatores de risco clássicos para doença cardiovascular (DCV), como hipertensão (HAS) e diabetes mellitus (DM) tipo II. Entretanto, fatores do pós-operatório como disfunção precoce de enxerto, HAS não controlada e diagnóstico de DM estão associados a aumento da incidência de MACE e morte (16–20). Já em longo prazo, nas populações ocidentais, a DCV segue sendo o principal fator preponderante para morte com enxerto funcional (19).

Nos últimos anos tem se investigado amplamente o uso de biomarcadores como a troponina e os peptídeos natriuréticos como ferramentas para a predição de risco cardiovascular perioperatório em cirurgia não cardíaca. Entretanto, estudos na população específica de pacientes candidatos a transplante renal são necessários para que se obtenha consistência na definição de pontos de corte para prever MACE.

Referências

1. Rana A, Gruessner A, Agopian VG, Khalpey Z, Riaz IB, Kaplan B, et al. Survival benefit of solid-organ transplant in the United States. *JAMA Surg.* 2015 Mar 1;150 (3):252–9.
2. Registro Brasileiro de Transplantes. Disponível em <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2020/09/rbt-ingles-2019-leitura.pdf>. Acessado em 01/11/2020.
3. Seoane-Pillado MT, Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, Seijo-Bestilleiro R, Pértega-Díaz S, Fernández-Rivera C, et al. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Dec;17 (1):72.
4. Ribic CM, Holland D, Howell J, Jevnikar A, Kim SJ, Knoll G, et al. Study of Cardiovascular Outcomes in Renal Transplantation: A Prospective, Multicenter Study to Determine the Incidence of Cardiovascular Events in Renal Transplant Recipients in Ontario, Canada. *Can J Kidney Health Dis.* 2017 Jan;4:1-9
5. Delville M, Sabbah L, Girard D, Elie C, Manceau S, Piketty M, et al. Prevalence and Predictors of Early Cardiovascular Events after Kidney Transplantation: Evaluation of Pre-Transplant Cardiovascular Work-Up. Eller K, editor. *PLoS ONE.* 2015 Jun 24;10 (6):e0131237.

6. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Luciana S, Fornari LS et al. 3ª Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2017; 109 (3Supl.1):1-104
7. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. Canadian Journal of Cardiology. 2017 Jan 1;33 (1):17–32.
8. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2014 Sep 14;35 (35):2383–431.
9. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American College of Surgeons, American Society of Anesthesiologists, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Vascular Medicine Endorsed by the Society of Hospital Medicine. J Nucl Cardiol. 2015 Feb;22 (1):162–215.
10. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for

Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation*. 1999 Sep 7;100 (10):1043–9.

11. Hoftman N, Prunean A, Dhillon A, Danovitch GM, Lee MS, Gritsch HA. Revised Cardiac Risk Index (RCRI) Is a Useful Tool for Evaluation of Perioperative Cardiac Morbidity in Kidney Transplant Recipients: *Transplantation Journal*. 2013 Oct;96 (7):639–43.

12. Ragosta M, Samady H, Isaacs RB, Gimple LW, Sarembock IJ, Powers ER. Coronary flow reserve abnormalities in patients with diabetes mellitus who have end-stage renal disease and normal epicardial coronary arteries. *American Heart Journal*. 2004 Jun;147 (6):1017–23.

13. Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant LM. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Jan;15 (1):43–51.

14. Nelson AJ, Dundon BK, Worthley SG, Richardson JD, Puri R, Wong DTL, et al. End-stage renal failure is associated with impaired coronary microvascular function. *Coronary Artery Disease*. 2019 Nov;30 (7):520–7.

15. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Lord SW, Baines LA, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients: a systematic review of test accuracy studies. *Am J Kidney Dis*. 2011 Mar;57 (3):476–87.

16. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Mar;17 (3):900–7.

17. Meier-Kriesche H-U, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation*. 2003 Apr 27;75 (8):1291–5.
18. Abbott KC, Bucci JR, Cruess D, Taylor AJ, Agodoa LYC. Graft loss and acute coronary syndromes after renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Oct;13 (10):2560–9.
19. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney International*. 2000 Jan 1;57 (1):307–13.
20. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2005 Jun;67 (6):2415–21.

Justificativa

Os pacientes candidatos a transplante renal possuem alto risco cardiovascular perioperatório, entretanto foram excluídos dos maiores estudos de risco cardiovascular em cirurgias não cardíacas.

Objetivos

1. Revisar a avaliação pré-operatória de pacientes submetidos a transplante renal.
2. Descrever a incidência de MACE em pacientes submetidos a transplante renal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
3. Avaliar a capacidade preditiva do RCRI no pacientes submetidos a transplante renal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Artigo de Revisão

Doença cardiovascular no transplante renal - desafios e perspectivas.

Virgílio da Rocha Olsen, ^a; Flávia Kessler Borges, ^b;

Lívia Adams Goldraich, ^c; Laura Caroline Tavares Hastenteufel, ^c;

Rodrigo Amantéa ^a; Julia Bueno, ^a, Santiago Tobar, ^a; Roberto Ceratti Manfro, ^{a, c};

Nadine Clausell, ^{a, c}.

^a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

^b McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

^c Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor para correspondência: :

Nadine Clausell,

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – room 2060

Porto Alegre – RS – 90035-003 – Brazil

Tel + 55 51 3359 8911

nclausell@hcpa.edu.br

Submetido - Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Resumo

O transplante renal é o tratamento de escolha para pacientes com doença renal crônica (DRC) terminal. Entretanto, apesar de reduzir a mortalidade, comparado aos pacientes que seguem em diálise, a doença cardiovascular (DCV) ainda é a principal causa de morte e de morte com enxerto funcionante, sobretudo nos primeiros meses após o transplante. A avaliação de risco cardiovascular perioperatório é um momento crítico para identificar os pacientes com maior risco. Além dos fatores de risco clássicos para DCV, como hipertensão arterial (HAS), diabetes mellitus (DM) tipo II, outros fatores como disfunção precoce de enxerto e efeito adverso a imunossupressão também estão associados a aumento do risco cardiovascular destes pacientes. As diretrizes de avaliação de risco perioperatório apresentam divergências quanto às recomendações para essa população específica. Exames não invasivos utilizados para estratificação de risco cardiovascular na população em geral, possuem menor acurácia nos candidatos a transplante renal. Nosso objetivo neste estudo é revisar as evidências atuais envolvendo a avaliação de risco cardiovascular em pacientes candidatos a transplante renal, complicações cardiovasculares esperadas, uso de exames não invasivos e escores preditivos de risco bem como suas limitações, aspectos de custo-efetividade e por fim perspectivas futuras do uso de biomarcadores para aumentar a acurácia preditiva das ferramentas atuais.

Palavras chave: Transplante renal; Doença cardiovascular; Avaliação perioperatória

Introdução

Complicações de natureza cardiovascular são as principais causas de morbimortalidade em cirurgias não cardíacas¹⁻³. Portanto, um dos principais objetivos da avaliação pré-operatória de cirurgia não cardíaca é identificar condições clínicas descompensadas, otimizar o tratamento de comorbidades e estimar o risco cardiovascular dos pacientes candidatos à cirurgia. No transplante renal este dado se repete, porém existem diferentes estratégias e recomendações de estratificação de risco cardiovascular dos pacientes candidatos ao transplante, sem haver um consenso claro entre elas⁴⁻⁸. Isto possivelmente reflete limitações de vários métodos diagnósticos no contexto do doente renal crônico assim como aspectos próprios do curso da DCV no paciente portador de DRC. Nesta revisão não sistemática, abordaremos as evidências atuais envolvendo a avaliação de risco cardiovascular em pacientes candidatos a transplante renal, o espectro de complicações cardiovasculares esperadas, o uso de escores preditivos de risco, as limitações de métodos de diagnóstico nessa população, aspectos de custo-efetividade e por fim perspectivas futuras do uso de biomarcadores como forma de aumentar a acurácia preditiva das ferramentas atuais.

O transplante renal é o tratamento padrão-ouro para pacientes com DRC terminal⁹⁻¹⁰. Apesar do transplante reduzir o risco cardiovascular, ele ainda permanece de 3-5 vezes maior que o risco na população geral¹¹. O transplante de órgãos sólidos em pacientes com alto risco cardiovascular pode levar ao uso de recursos escassos em pacientes com baixa expectativa de vida. A mortalidade de pacientes em diálise é 16/100 pacientes/ano; os pacientes em diálise, listados para transplante renal apresentam uma redução na taxa de mortalidade de 6,3/100 pacientes/ano, enquanto a taxa de mortalidade nos pacientes submetidos a transplante renal é de 3,8/100 pacientes/ano. Apesar do aumento da sobrevida dos pacientes transplantados poder chegar a até 20 anos, naqueles que são listados entre 20-39 anos de idade, a mortalidade é 2,8 vezes maior nos primeiros 100 dias após o transplante⁹. Kasiske *et al* demonstraram que a incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) é maior nos primeiros 3 meses após o transplante, principalmente nos pacientes com doadores *pós-mortem* (RR 3,57; IC 95% 3,21-3,96) quando comparados ao transplante intervivo (RR 2,81; IC 95% 2,31-3,42)(Figura 1). Após este período inicial que provavelmente reflete complicações relacionadas ao estresse cirúrgico, disfunção precoce de enxerto (DGF) e necessidade de diálise após o transplante, a incidência de IAM nos grupos transplantados é menor que a comparada dos pacientes que seguem listados para transplante (RR 0,45; IC 95% 0,41-0,50; RR 0,39; IC95% 0,33-0,47)¹². Entretanto, estudos demonstraram que a sobrevida dos pacientes que seguem em diálise é menor do que a de pacientes transplantados com alto risco cardiovascular¹²⁻¹³. Apesar da melhora da sobrevida dos pacientes submetidos a transplante renal, depois desse período inicial de maior mortalidade, DCV segue sendo um dos principais problemas

enfrentados por essa população. Pillado *et al* demonstraram que a incidência de DCV em 1, 5 e 10 anos foi de 5%, 8,1% e 11,9%, respectivamente. Além disso, em 10 anos após o transplante, 1 a cada 4 mortes em pacientes com enxerto funcionante é por causa cardiovascular ¹⁴.

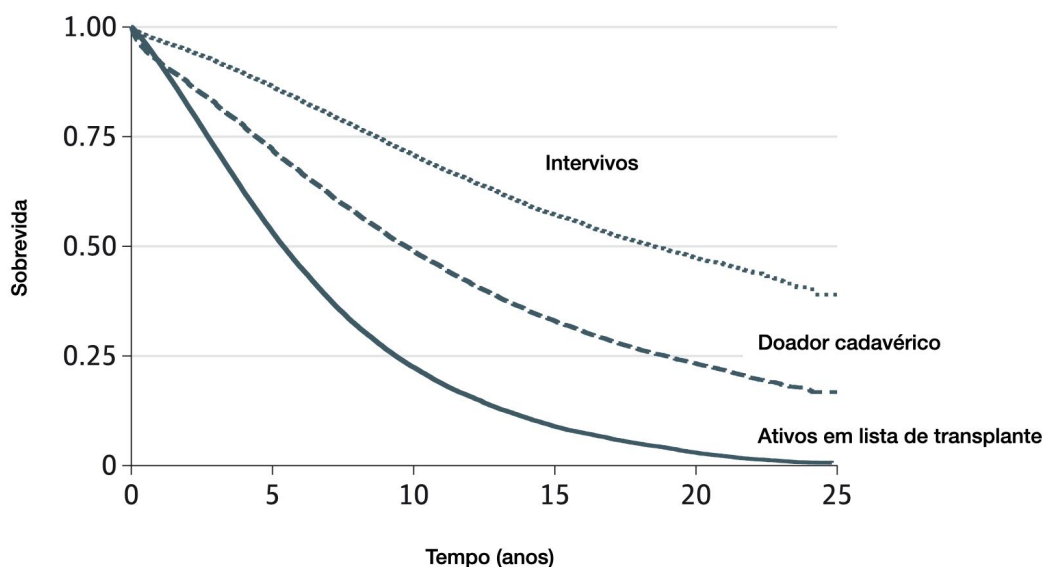


Figura 1. Sobrevida em pacientes submetidos a transplante renal com transplante intervivos (linha pontilhada), transplante com doador cadavérico (linha tracejada) e pacientes ativos em lista de transplante (linha contínua). Adaptado de Rana *et al* ¹⁰.

Fatores predisponentes para eventos pós transplante renal

Fatores de risco clássicos para DCV como HAS, doença arterial coronária prévia, insuficiência cardíaca, doença cerebro-vascular, sexo masculino e idade foram preditores de IAM ¹². Além destes fatores clássicos, tempo de diálise > 12 meses apresentou um RR = 1,23 (IC 95% 1,14-1,33) e nefropatia diabética também configurou

aumento do risco de IAM, quando comparado a glomerulonefrite como etiologia da DRC (RR 1,53; IC 95% 1,38-1,71). O aumento da incidência de IAM em pacientes com transplante de doadores *post-mortem* pode estar relacionado a uma maior taxa de DGF do enxerto, com necessidade de diálise no pós operatório destes pacientes e rejeição aguda com necessidade de maiores doses de imunossupressores ^{12,15-16}.

Disfunção precoce de enxerto, definida como necessidade de diálise nos primeiros 7 dias após o transplante renal, tem incidência média de 23%. O desenvolvimento de DGF é influenciado por fatores do doador, por fatores relacionados ao próprio transplante e características do receptor. Os fatores associados ao doador relacionados ao desenvolvimento de DGF incluem transplante de doador cadavérico, Cr \geq 1,5 mg/dL, idade \geq 40 anos e HAS. Tempo de isquemia fria \geq 24 horas e necessidade de terapia de indução são fatores do próprio transplante associados a aumento de DGF. Enquanto fatores associados aos receptor relacionados a DGF incluem: idade \geq 50 anos, sexo masculino, maior número de incompatibilidades HLA e diálise por \geq 36 meses. A sobrevida dos pacientes que desenvolveram DGF é menor tanto no curto como no longo prazo ¹⁷⁻¹⁸. De fato, dentre os mecanismos propostos para um evento precoce como a DGF, influenciar a mortalidade no longo prazo, está a associação com modulação leucocitária/endotelial, *upregulation* de citocinas/moléculas de adesão e aumento de marcadores do estresse oxidativo ¹⁹.

Hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco cardiovascular modificáveis. O estudo Sprint demonstrou que pacientes hipertensos com DRC apresentaram redução de mortalidade com tratamento intensivo (alvo de pressão <

130/85 mmHg), às custas de aumento da incidência de insuficiência renal aguda ²⁰.

Carpenter *et al* descreveram um aumento de 32% de eventos cardiovasculares a cada aumento de 20 mmHg na pressão arterial sistólica (HR = 1,32; IC 95% 1,19-1,42) e 13% de aumento de mortalidade (HR = 1,13; IC 95% 1,01-1,27)²¹.

O rim de um paciente transplantado é desnervado, além de frequentemente receber imunossupressão com inibidores da calcineurina. Estes fatores levam a redução da autorregulação renal, e impõem - em teoria - um risco maior de perda do enxerto com níveis de pressão arterial mais baixos. Entretanto, Malhotra *et al* demonstraram em ensaio clínico randomizado que não há associação entre níveis de pressão arterial e perda do enxerto ou aumento da Cr \geq 50% do basal pré-operatório ²².

A presença de DM previamente ao transplante renal está associada a um maior risco de morte (HR 1,9; IC 95% 1,05-3,44) e MACE (HR 1,75; IC 95% 1,02-3,0) ²³.

Morte com enxerto funcional é a principal causa de perda de enxerto nos pacientes com DM (52 vs 38% em pacientes não DM) ²⁴. Por fim, alguns pacientes desenvolvem DM após o transplante de órgão sólidos, em parte explicado por efeitos adversos da imunossupressão com inibidores da calcineurina, inibidores mTor e corticosteróides ²⁵. Em pacientes submetidos a transplante renal a incidência de DM pós-transplante é de 10-20% e está associada a aumento de MACE e mortalidade ²⁶⁻²⁸.

Eventos agudos

Infarto agudo do miocárdio

A principal complicação de cirurgias não cardíacas é o IAM, cuja

incidência, segundo critérios clássicos da IV Definição de IAM de acordo com diferentes sociedades de acordo com diferentes sociedades (European Society of Cardiology/American Heart Association/American College of Cardiology/World Heart Federation) (alteração eletrocardiográfica, hipóxia, hipotensão, taquicardia ou evidência IAM em exame de imagem)²⁹ oscila entre 3,8-9,8%^{1,30}. No transplante renal a incidência de IAM pós-transplante é de 2,27% nos primeiros 3 meses e 5% em 1 ano^{12,14}. Trabalho do nosso grupo mostrou incidência de IAM de 3% em 30 dias (*submetido Journal of the American Heart Association*).

Injúria miocárdica pós cirurgia não cardíaca (MINS)

Mais recentemente, a injúria miocárdica pós cirurgia não cardíaca (MINS), definida por elevação de troponina durante ou até 30 dias após cirurgia, associada à etiologia isquêmica, porém sem preencher critérios clássicos de IAM perioperatório, tem sido associada a impacto prognóstico adverso caracterizado por aumento de eventos cardiovasculares e mortalidade perioperatória³¹. Smilowitz *et al* publicaram meta-análise demonstrando que a incidência de MINS chega a 17,9% (IC 95%, 16,2-19,6%). A identificação de casos de MINS variou conforme a método/tipo/técnica de aferição de troponinas utilizados. De fato, ao considerar diferentes ensaios de troponinas, especificamente, troponina ultra-sensível T (hs-cTnT), troponina cardíaca I (cTnI), troponina cardíaca T (cTnT) e a combinação de cTnI e cTnT, a incidência de MINS pode variar de 24,7%, 20,1%, 17,4% a 12,2%, respectivamente. A mortalidade dos pacientes com MINS foi maior no período intra hospitalar comparada àqueles sem MINS (8,1% vs 0,4%), nos primeiros 30 dias (8,5 vs 1,2%) e em 1 ano (20,6 vs 5,1%)

³². Entre os principais preditores descritos para MINS estão idade, sexo masculino, DM em insulinoterapia, DRC, insuficiência cardíaca, sangramento transoperatório maior, uso de diálise, NT-proBNP pré-operatório e NT-proBNP 24 horas após a cirurgia elevados ^{29,33}.

A cTnT pode ter seus níveis cronicamente elevados em pacientes com DRC, visto que possui *clearance* renal ³⁴⁻³⁶. O estudo VISION publicado em 2012, analisou a relação de cTnT de 4ª geração com função renal, demonstrando não haver interação de seus níveis com a taxa de filtração glomerular ². Resultados semelhantes em que a função renal não foi fator confundidor para MINS foi observado por Botto *et al.* ³³ em cirurgia não cardíaca.

Um dos primeiros estudos que descreveu aumento de troponinas em transplante renal em uma coorte retrospectiva com 376 pacientes, observou que 25% dos pacientes tinham alguma medida de cTnT $\geq 0,04$ ng/ml após o transplante. Os principais fatores associados ao aumento de cTnT no pós-operatório foram idade, DM e doença arterial coronária prévia. O aumento de cTnT foi associado a uma maior incidência de MACE intra-hospitalar e de revascularização miocárdica em 1 ano. O ponto de corte de 1 ng/ml representou 87,5% de todos os MACE intra-hospitalar com sensibilidade de 88% e especificidade de 96% ³⁷. Embora o conceito de MINS seja bastante pertinente para discriminar prognóstico pós-operatório, este fenômeno permanece não estudado no contexto do transplante renal indicando a necessidade de estudos focados nesta população onde o risco cardiovascular é aumentado e ao mesmo tempo de difícil predição pré-operatória.

Eventos de medio e longo termo

A mortalidade após o transplante renal é maior no primeiro ano, e após, apesar de reduzir, segue sendo até 4 vezes superior à mortalidade de população ajustada para idade³⁸. Morte com enxerto funcionante é a principal causa de perda de enxerto após o transplante renal, com uma incidência de 9 a 43%^{17,39}. Ojo *et al* descreveram coorte retrospectiva de 86.502 pacientes submetidos a transplante renal entre 01/01/1988 até 30/06/1997. A incidência de morte neste período foi de 21% (18.482) sendo que 38% (7.040) destes pacientes morreram com enxerto funcionante. Doença cardiovascular (36,1%) foi a principal causa, seguido de infecção (17,6%). Praticamente metade das mortes com enxerto funcionante aconteceu no primeiro mês após o transplante, principalmente secundário a IAM. Entre os fatores identificados de maior risco para morte com enxerto funcionante estão idade (RR 7,02; IC 95% 6,21-7,94 para pacientes \geq 65 anos comparados a pacientes transplantados entre 18-29 anos), nefropatia diabética (RR 1,93; IC 95% 1,82-2,05) e nefropatia hipertensiva (RR 1,12; IC 95% 1,04-1,20) comparados aos pacientes com glomerulonefrite primária como etiologia da DRC, DGF (RR 1,28; IC 95% 1,21-1,36) e rejeição aguda (RR 1,12; IC 95% 1,06-1,18). A mortalidade com enxerto funcionante reduziu progressivamente durante a década analisada, sendo 67% menor em 1997 quando comparado ao primeiro ano avaliado (1988)¹⁷. A sobrevida em 5 anos após o transplante renal aumentou de 48%, para 82% e 90% entre as décadas de 1970, 1980 e 1990, respectivamente. A presença de

rejeição aguda, maior dose de esteróides e aumento de comorbidades (HAS, DM, infecções e neoplasia) são fatores relacionados ao período pós-transplante que estão associados ao aumento de mortalidade ⁴⁰.

Avaliação do risco cirúrgico

O risco intrínseco do procedimento cirúrgico deve ser levado em consideração antes de se iniciar a avaliação de risco do paciente. Esta avaliação deve ser inicialmente realizada com base na anamnese e exame físico, procurando por condições clínicas ativas ⁴⁻⁸. As diretrizes europeia e brasileira de avaliação cardiovascular em cirurgias não cardíacas - classificam as cirurgias em baixo (<1%), médio (1-5%) e alto (>5%) risco de eventos cardíacos (morte cardiovascular ou IAM) em 30 dias ^{4,6}. O transplante renal é considerado uma cirurgia de médio risco. A diretriz canadense classifica as cirurgias como de emergência (trauma ou dissecção de aorta), urgência/semi-urgência (fratura de quadril, obstrução intestinal) cujos pacientes devem ter avaliação adicional somente se anamnese e exame físico sugerirem doenças gravemente descompensadas, e eletivas. As cirurgias eletivas em pacientes acima de 45 anos, ou entre 18-45 anos com DCV conhecida devem receber avaliação de risco cardiovascular ⁷.

Escores de risco cardiovascular

O uso de escores de risco cardiovascular para prever risco cardiovascular são incentivados nas diretrizes ⁴⁻⁸, sendo o RCRI e o NSQIP os mais utilizados.

Índice Cardíaco Revisado de Lee

O índice cardíaco revisado de Lee (RCRI) é um dos escores mais utilizados no mundo - constituído por 6 variáveis clínicas - e com a capacidade de prever risco de MACE (IAM, morte, bloqueio AV total e edema pulmonar) em 30 dias. O estudo de validação da década de 90 classifica os pacientes em baixo risco (RCRI 0 a 1) e alto risco cardiovascular (RCRI \geq 2) demonstrando AUC 0,8 (DP = 0,034) na coorte de validação ⁴¹. Em 2010, Ford *et al* publicaram meta-análise com 24 estudos e mais de 790.000 pacientes demonstrando que para cirurgia vascular não cardíaca a acurácia foi de 0,64 (IC 95%, 0,61-0,68) conforme curva ROC, com sensibilidade de 70% (IC 95% 53-82%) e especificidade de 55% (IC 95%, 4-66%) e para cirurgias não cardíacas e não vasculares a AUC foi de 0,77 (IC 95% 0,58-0,88), com sensibilidade de 76% (IC 95%, 46-81%) e especificidade de 76% (IC 95%, 58-88%) para discriminar pacientes em baixo e alto risco cardiovascular ⁴². Os pacientes submetidos a transplante renal não foram representados nestes estudos. Já Hoftman *et al* validaram o RCRI em pacientes candidatos a transplante renal demonstrando uma acurácia moderada (AUC = 0,77) para predizer MACE em 30 dias ⁴³, enquanto Dunn *et al* demonstraram uma AUC = 0,63 em 30 dias e AUC = 0,66 em 1 ano para predizer MACE ⁴⁴. Já em estudo de coorte realizado pelo nosso grupo, demonstramos que o RCRI apresentou uma AUC = 0,64 (IC 95% 0,49-0,78) para predizer MACE em 30 dias com limitado poder discriminatório de risco no transplante renal (*submetido Journal of the American Heart Association*).

Algumas considerações podem ser responsáveis pela menor acurácia do RCRI nesta população. O fato de todos os pacientes serem submetidos ao mesmo

procedimento cirúrgico e apresentarem uma $Cr \geq 2$ ou estarem em diálise pode não auxiliar na discriminação dos pacientes de baixo ou alto risco. Além disso, pacientes com DRC em diálise frequentemente têm sua insulina suspensa em virtude de episódios de hipoglicemia, deixando de pontuar neste escore ⁴⁵.

Por fim, em virtude de uma potencial limitada acurácia do RCRI, particularmente em pacientes apresentando perfil de maior risco, alguns autores têm sugerido estratégias de estratificação de risco simplesmente com base na idade (> 50 anos) e na presença de DM e/ou DCV. Na presença de 2 desses 3 critérios a estratificação não invasiva já poderia ser indicada. Entretanto, essa indicação é baseada em recomendações com baixo nível de evidência (Classe IIb, nível de evidência C) ^{8,46}.

Outros escores

O colégio americano de cirurgiões criou o escore NSQIP ("*National Surgical Quality Improvement Program*") utilizando 5 preditores clínicos (tipo de cirurgia, $Cr \geq 1,5$ mg/dL, ASA (*American Society of Anesthesiologist Physical Status*), idade, *status* funcional) que indica a probabilidade do paciente apresentar IAM ou parada cardiorespiratória nos primeiros 30 dias da cirurgia ⁴⁷. Entretanto, apesar de validado em mais de 200.000 pacientes, o transplante renal não foi contemplado entre as cirurgias avaliadas. Alguns outros escores foram propostos para serem utilizados especificamente nesta população - como escore de PORT (inclui idade, sexo, DM, história de câncer, tipo de doador, tempo em diálise e número de comorbidades cardiovasculares). Dunn *et al* compararam o escore de PORT (AUC 0,645), NSQIP

(AUC =0,49) e RCRI (AUC = 0,63) - sem alcançar diferença estatística, para prever MACE em 30 dias ⁴⁴.

Métodos de avaliação utilizados e suas limitações no contexto da doença renal crônica

Capacidade funcional

A avaliação subjetiva da funcional em METS tem sua capacidade preditiva controversa ⁴⁸⁻⁴⁹. As diretrizes americana e brasileira de avaliação cardiovascular no período perioperatório, recomendam a utilização da estratificação de capacidade funcional em METS para pacientes classificados como alto risco cirúrgico. Aqueles que alcançam > 4 METS podem ser submetidos a cirurgia sem nenhum teste adicional, enquanto pacientes com capacidade funcional ruim (<4 METS) ou desconhecida devem ser submetidos a exames não invasivos para pesquisa de doença arterial coronária. Esta recomendação não é endossada pelas diretrizes das sociedades canadense e europeia de cardiologia ⁴⁻⁷.

O consenso sobre avaliação de doença cardíaca no transplante renal e hepático publicado em 2012 em conjunto pela American Heart Association e American College of Cardiology, endossa a recomendação de avaliação de capacidade funcional de maneira subjetiva por METS, expandindo conceitos utilizados para cirurgias não cardíacas⁸. Entretanto, estudos que avaliem esta informação (METS) especificamente na população candidata a transplante renal ainda são inexistentes. Em 2018, Chakkera *et al* avaliaram o uso de VO₂ pico obtido por ergoespirometria. Pacientes assintomáticos com alto risco cardiovascular, definido como ≥ 50 anos e/ou DM

realizavam ergoespirometria, e em caso de atingir VO_2 pico ≥ 17 ml/Kg/min não seriam submetidos a avaliação com teste não invasivo para pesquisa de isquemia miocárdica. Neste estudo, o pico de VO_2 apresentou valor preditivo negativo = 98,9% para os pacientes que foram submetidos a transplante renal ⁵⁰.

Testes não invasivos

Testes não invasivos buscam identificar disfunção sistólica, isquemia miocárdica e valvulopatias. Pacientes candidatos a transplante renal que possuam capacidade funcional ruim (< 4 METS) e alto risco cardiovascular têm recomendação de realizar estratificação não invasiva. Alto risco cardiovascular pode ser definido pela presença de fatores de risco para DCV (DM, DCV, idade > 60 anos, tabagismo, HAS e dislipidemia) (Nível de recomendação IIb - nível de evidência C) ⁸. É importante lembrar que o eletrocardiograma (ECG) de esforço possui acurácia variável. Além disso, frequentemente os pacientes apresentam baixa aptidão física ou dificuldade de atingir a frequência cardíaca alvo do teste, diminuindo ainda mais sua acurácia. Exames com estresse farmacológico (tanto de perfusão miocárdica quanto ecocardiografia) com dipiridamol, dobutamina ou adenosina podem ser alternativas para estes pacientes. Esta recomendação é embasada por estudos que têm como desfecho a detecção de estenose coronariana por angiografia. Os testes utilizados foram cintilografia miocárdica com dipiridamol, adenosina ou tálcio e ecocardiograma com estresse farmacológico induzido por dobutamina. Diversos estudos com diferentes métodos de estresse envolvendo pacientes candidatos a transplante renal, demonstraram

sensibilidade entre 29-92% e especificidade de 63-95% para predizer estenose de coronária > 50 ou 70% ⁵¹⁻⁵⁵.

Em uma meta-análise incluindo apenas pacientes candidatos a transplante renal, Wang *et al* avaliaram a acurácia dos testes não invasivos, comparados ao exame padrão-ouro, a cineangiocoronariografia. Esta publicação incluiu 11 estudos de ecocardiograma com estresse farmacológico (n = 690 pacientes) e 7 estudos de cintilografia de perfusão miocárdica (n = 317 pacientes), além de 2 estudos com ECG de esforço (n = 129 pacientes). Cintilografia de perfusão miocárdica apresentou AUC = 0,80 (IC 95%, 0,61-0,91), com sensibilidade de 69% (IC 95%, 47-85%) e especificidade de 77% (IC 95%, 59-89%), enquanto o ecocardiograma com estresse farmacológico apresentou AUC = 0,92 (IC 95%, 0,64- 0,90) com sensibilidade de 80% (IC 95%, 64-90%) e especificidade de 89% (IC 95%, 79-94%) ⁵⁶. Pacientes com DM e DRC podem apresentar redução do fluxo de reserva coronariana. Testes não invasivos de perfusão miocárdica com estresse mediado por vasodilatador, como dipiridamol, dependem da capacidade de vasodilatação coronariana para medir a diferença de fluxo com relação à artéria coronária com lesão obstrutiva. Este é um dos fatores que pode explicar a menor acurácia desses testes na população em avaliação para transplante renal ⁵⁷. Pacientes com DRC muitas vezes apresentam HAS, hipertrofia de ventrículo esquerdo que podem levar a redução do fluxo de reserva coronariano ⁵⁸. Além disto, Nelson *et al* demonstraram que pacientes com DRC em diálise apresentam doença na microcirculação coronariana que pode explicar a baixa acurácia dos exames dependentes de estresse farmacológico vasodilatador, bem como explicar a

fisiopatologia da doença arterial coronariana com isquemia em pacientes com DRC e sem estenose angiograficamente significativa ⁵⁹.

O conceito de que a capacidade dos testes não invasivos em predizer doença arterial coronariana não necessariamente se traduz em capacidade preditiva de MACE ou morte, é também válida no contexto de avaliação de risco no transplante renal. Neste sentido, Dunn *et al* realizaram estudo de coorte, ajustado por escore de propensão com mais de 14.000 pacientes, demonstrando que a incidência de morte e IAM após o transplante renal aconteceu em 1,1% e 5,5%, respectivamente, nos pacientes submetidos a teste não invasivo, sendo que nos pacientes que não realizaram teste não invasivo a incidência de morte e IAM em 30 dias foi similar (0,7% e 3,5%, respectivamente) ⁴⁴. Kanigicherla *et al* também realizaram estudo de coorte em pacientes candidatos a transplante renal, dividindo os pacientes em 4 grupos: alto risco cardiovascular com ou sem DM e DCV subdivididos naqueles que apresentaram teste não invasivo positivo e negativo. Nestes pacientes sem DM e DCV com teste não invasivo positivo (14% da amostra) não foi possível predizer MACE ou morte. Apenas 2% dos pacientes de toda a coorte foram submetidos a cineangiocoronariografia, sendo que em nenhum destes foi realizado terapia de revascularização antes do transplante renal. No grupo de pacientes com DM ou DCV, 32% apresentaram isquemia nos exames não invasivos. Destes, 55% foram submetidos a cineangiocoronariografia e apenas 8 dos 50 pacientes tiveram tratamento de revascularização. Neste estudo, a análise multivariada não demonstrou capacidade do teste não invasivo positivo em predizer MACE ou morte em nenhum dos grupos. Em conclusão, a indicação de teste não invasivo postergou a entrada de pacientes em lista ativa de transplante, sem se

traduzir em mudança de conduta com benefício clínico mensurável ⁶⁰. Portanto, até o momento não existe evidência robusta que sustente a utilização de testes não invasivos para a pesquisa de isquemia miocárdica em candidatos a transplante renal. Está em andamento o CARSK trial, ensaio clínico multicêntrico que planeja randomizar mais de 3.000 pacientes ativos em lista de transplante renal para a realização ou não de estratificação em pacientes assintomáticos ⁶¹.

Testes invasivos e terapia de revascularização miocárdica

Estudos observacionais e retrospectivos indicavam que a revascularização miocárdica profilática pré-operatória estaria relacionada a uma menor incidência de IAM e morte após cirurgia não cardíaca ⁶²⁻⁶³. Entretanto, ensaio clínico randomizado em pacientes de alto risco cardiovascular, com doença arterial coronariana estável submetidos a cirurgia não cardíaca, não demonstrou benefício da revascularização miocárdica profilática quanto a incidência de morte ou IAM no curto (30 dias) ou longo prazo (2,8 anos de seguimento) ⁶⁴. Pacientes com condição cardíaca ativa, como angina instável, disfunção sistólica grave e estenose aórtica grave não foram incluídos neste estudo, bem como estenose de tronco de coronária esquerda maior do que 50%, e portanto não devem ter suas condutas generalizadas a partir dele. A revascularização profilática é recomendada apenas para pacientes com I) lesão proximal em tronco de coronária esquerda; II) doença arterial coronariana instável; III) pacientes com síndrome coronariana aguda ⁴⁻⁷.

De maneira similar, a presença de doença arterial coronariana é importante preditora de MACE e morte após o transplante renal ⁶⁵⁻⁶⁹. Entretanto, assim como na

cirurgia não cardíaca, ainda é questão de debate se a revascularização pré-operatória destes pacientes altera a história natural da doença.

Ensaio clínico randomizado avaliando revascularização *versus* tratamento conservador em pacientes com DM insulino-dependentes submetidos a cineangiocoronariografia na avaliação pré-operatória, demonstrou que pacientes revascularizados antes do transplante renal apresentaram menor desfecho cardiovascular em 1 ano (76% vs 15%)⁷⁰. Porém, além do tamanho amostral pequeno (26 pacientes), este estudo foi realizado no fim da década de 80, quando o tratamento conservador era composto apenas de AAS e bloqueadores do canal de cálcio tornando sua generalização nos dias atuais de difícil mensuração.

Recentemente, o estudo Ischemia-CKD comparou tratamento invasivo (cineangiocoronariografia em até 30 dias da randomização e revascularização tão logo possível) *versus* tratamento conservador pacientes com DRC em tratamento dialítico com doença arterial coronária significativa. A incidência cumulativa de morte ou IAM não fatal em 3 anos foi semelhante nos dois grupos, sendo que apenas 50% dos pacientes alocados no braço tratamento invasivo foram revascularizados, pois mesmo isquemia moderada a grave constituir critério de inclusão no estudo, não se evidenciou lesão coronária significativa nestes pacientes que indicasse tratamento invasivo⁷¹. Estes dados mais uma vez apontam a dissociação entre os achados de isquemia miocárdica e lesão coronária hemodinamicamente significativa, dificultando a tomada de decisão na avaliação pré-operatória.

Custo efetividade

O transplante renal é custo efetivo em comparação à continuidade do tratamento dialítico, mesmo utilizando rins com critério expandido no transplante ⁷². Considerando as dúvidas e controvérsias vigentes no que tange o custo-benefício de estratificação de risco cardiovascular no transplante renal e estratégias subsequentes de manejo, questões relacionadas a custo-efetividade da estratégia de investigação de doença arterial coronária neste contexto merecem maior investigação. Ying *et al* realizaram estudo de custo efetividade através de uma coorte teórica de pacientes listados para transplante renal na Austrália e Nova Zelândia, utilizando modelo de microssimulação de Markov, demonstrando que a estratégia de não repetir estratificação anual para pacientes com DM ou a cada 2 anos para os demais pacientes apresentou uma razão incremental de custo efetividade de \$11.122 por QALY ganho comparado ao grupo de estratificação regular, resultando em aumento de sobrevida de 0,49 anos-vida salvo ou 0,35 QALY ⁷³. Estudos nacionais seriam necessários levando em conta a realidade de custeio e de desfechos de transplante renal no Brasil para melhor compreender o impacto de diferentes estratégias de avaliação de risco pré-transplante renal no nosso meio.

Perspectivas - uso de biomarcadores

BNP e NT-proBNP

Peptídeos natriuréticos (BNP e NT-proBNP) são marcadores do processo mal adaptativo de remodelamento ventricular, indicando sobrecarga de pressão e/ou de volume ⁷⁴, com capacidade de predizer MACE e morte em cirurgia não cardíaca ^{75,76}.

Estudo em pacientes com baixo risco cardiovascular submetidos a cirurgia abdominal e

de quadril, BNP pré-operatório apresentou uma AUC = 0,76 (IC 95%, 0,63-0,84) com uma sensibilidade e especificidade de 75% para o ponto de corte de 64,5 pg/ml ⁷⁷. Uma meta-análise de estudos de coorte em cirurgia não cardíaca, a maioria dos estudos com dosagem de BNP na véspera da cirurgia, demonstrou incidência de MACE de 32% (IC 95% 29,8 - 36,0) em pacientes com BNP/NT-proBNP elevado, enquanto a incidência foi de 3,9% (IC 95% 3,3 - 4,6) em pacientes com BNP/NT-proBNP normais, com um OR = 19,7 (IC 95% 13,2 - 29,6; $p < 0,001$), além de mostrar capacidade prognóstica para predição de morte e morte de causa cardiovascular ⁷⁸. Rodseth *et al* demonstraram que dosar os peptídeos no período pós-operatório também foi capaz de prever morte e IAM não fatal em 30 dias ⁷⁵.

A utilização de BNP/NT-proBNP em pacientes com doença renal crônica é controversa. Pacientes com doença renal crônica apresentam níveis mais elevados de BNP, cujo ponto de corte de 858 pg/ml apresentou uma AUC = 0,823, $p < 0,01$ para prever mortalidade em pacientes com DRC e insuficiência cardíaca ⁷⁹. Em uma meta-análise publicada em 2013, Cheng *et al* demonstraram que a elevação destes biomarcadores tem capacidade de prever morte em pacientes com DRC ⁸⁰. A sobrecarga de volume não parece influenciar os níveis de BNP em pacientes que realizam hemodiálise; Agarwal *et al* demonstraram que a variação de BNP pós e pré diálise não prediz a variação do peso seco ⁸¹.

Peptídeos natriuréticos possuem níveis séricos mais elevados em pacientes com DRC, mas ainda mantêm capacidade preditiva significativa. Portanto, é possível especular que estudos avaliando esses pacientes no contexto de transplante renal podem contribuir para melhor entendimento do comportamento dos biomarcadores na

DRC e indicar pontos de corte com maior acurácia preditiva neste cenário. Este campo de pesquisa permanece relativamente inexplorado.

Conclusões

Apesar do transplante renal reduzir MACE e mortalidade comparado a pacientes que seguem em terapia dialítica, nos primeiros meses após o transplante a incidência de MACE é elevada. Esse aumento inicial de eventos está associado a estresse cirúrgico, DGF e necessidade de diálise no período pós-operatório. A definição de MINS nos pacientes candidatos a transplante renal e o seu impacto clínico precisa ser estabelecido. A avaliação de risco cardiovascular perioperatória visa detectar esses pacientes com maior risco de apresentar evento cardiovascular nos primeiros 30 dias do transplante renal. As diretrizes recomendam o uso de RCRI e avaliação funcional com METS e, se o paciente for considerado de alto risco cardiovascular ou capacidade funcional inferior a 4 METS, a estratificação não invasiva estaria indicada. Entretanto, o RCRI possui capacidade preditiva no máximo moderada nesta população. Da mesma forma, os testes não invasivos tem sua acurácia reduzida na população submetida a transplante renal. Além disso, até o momento, não há evidência para recomendar revascularização miocárdica profilática em candidatos a transplante renal assintomáticos. A análise de custo-efetividade para as diferentes estratégias de estratificação no transplante renal no cenário brasileiro ainda precisa ser estabelecida. A utilização de biomarcadores como BNP/NT-proBNP para estratificação de risco cardiovascular parece uma estratégia promissora, mas que necessita de estudos nesta população específica.

Referências bibliográficas

1. Devereaux, P.J., Xavier, D., Pogue, J., Guyatt, G., Sigamani, A., Garutti, I., Leslie, K., Rao-Melacini, P., Chrolavicius, S., Yang, H., Macdonald, C., Avezum, A., Lanthier, L., Hu, W., Yusuf, S., POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators, 2011. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 154, 523–528. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003>
2. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Biccard BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeklik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Sessler DI, Thorlund K, Garg AX, Mrkobrada M, Thomas S, Rodseth RN, Pearse RM, Thabane L, McQueen MJ, VanHelder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanczyk C, Malaga G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwer M, Yusuf S. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012 Jun 6;307(21):2295-304. doi: 10.1001/jama.2012.5502. Erratum in: *JAMA*. 2012 Jun 27;307(24):2590. PMID: 22706835.

3. Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Spence J, LeManach Y, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ*. 2019;191(30):E830-E837. doi:10.1503/cmaj.190221
4. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Luciana S. Fornari LS et al. 3ª Diretriz de Avaliação Cardiovascular Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(3Supl.1):1-104
5. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American College of Surgeons, American Society of Anesthesiologists, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Vascular Medicine Endorsed by the Society of Hospital Medicine, 2015. . *J. Nucl. Cardiol.* 22, 162–215. <https://doi.org/10.1007/s12350-014-0025-z>
6. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA), 2014. . *Eur Heart J* 35, 2383–2431. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>

7. Duceppe, E., Parlow, J., MacDonald, P., Lyons, K., McMullen, M., Srinathan, S., Graham, M., Tandon, V., Styles, K., Bessissow, A., Sessler, D.I., Bryson, G., Devereaux, P.J., 2017. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Canadian Journal of Cardiology* 33, 17–32. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.09.008>
8. Lentine, K.L., Costa, S.P., Weir, M.R., Robb, J.F., Fleisher, L.A., Kasiske, B.L., Carithers, R.L., Ragosta, M., Bolton, K., Auerbach, A.D., Eagle, K.A., 2012. Cardiac Disease Evaluation and Management Among Kidney and Liver Transplantation Candidates. *Journal of the American College of Cardiology* 60, 434–480. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.008>
9. Wolfe, R.A., Ashby, V.B., Milford, E.L., Ojo, A.O., Ettenger, R.E., Agodoa, L.Y.C., Held, P.J., Port, F.K., 1999. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med* 341, 1725–1730. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412303>
10. Rana, A., Gruessner, A., Agopian, V.G., Khalpey, Z., Riaz, I.B., Kaplan, B., Halazun, K.J., Busuttil, R.W., Gruessner, R.W.G., 2015. Survival benefit of solid-organ transplant in the United States. *JAMA Surg* 150, 252–259. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.2038>
11. Levin, A., 2003. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 16, 101–105. <https://doi.org/10.1046/j.1525-139x.2003.16025.x>

12. Kasiske, B.L., Maclean, J.R., Snyder, J.J., 2006. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 17, 900–907. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005090984>
13. Port, F.K., Wolfe, R.A., Mauger, E.A., Berling, D.P., Jiang, K., 1993. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 270, 1339–1343.
14. Seoane-Pillado, M.T., Pita-Fernández, S., Valdés-Cañedo, F., Seijo-Bestilleiro, R., Pértega-Díaz, S., Fernández-Rivera, C., Alonso-Hernández, Á., González-Martín, C., Balboa-Barreiro, V., 2017. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 17, 72. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0505-6>
15. Meier-Kriesche, H.-U., Baliga, R., Kaplan, B., 2003. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 75, 1291–1295. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000061602.03327.E2>
16. Abbott, K.C., Yuan, C.M., Taylor, A.J., Cruess, D.F., Agodoa, L.Y.C., 2003. Early renal insufficiency and hospitalized heart disease after renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 14, 2358–2365. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000083008.25305.67>
17. Ojo, A.O., Hanson, J.A., Wolfe, R.A., Leichtman, A.B., Agodoa, L.Y., Port, F.K., 2000. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney International* 57, 307–313. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00816.x>

18. Tapiawala, S.N., Tinckam, K.J., Cardella, C.J., Schiff, J., Cattran, D.C., Cole, E.H., Kim, S.J., 2010. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol* 21, 153–161. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009040412>
19. Perico, N., Cattaneo, D., Sayegh, M.H., Remuzzi, G., 2004. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 364, 1814–1827. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17406-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17406-0)
20. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2506. PMID: 26551272; PMCID: PMC4689591.
21. Carpenter, M.A., John, A., Weir, M.R., Smith, S.R., Hunsicker, L., Kasiske, B.L., Kusek, J.W., Bostom, A., Ivanova, A., Levey, A.S., Solomon, S., Pesavento, T., Weiner, D.E., 2014. BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *J Am Soc Nephrol* 25, 1554–1562. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013040435>
22. Malhotra, R., Katz, R., Weiner, D.E., Levey, A.S., Cheung, A.K., Bostom, A.G., Ix, J.H., 2019. Blood Pressure, Chronic Kidney Disease Progression, and Kidney Allograft Failure in Kidney Transplant Recipients: A Secondary Analysis of the FAVORIT Trial. *Am J Hypertens* 32, 816–823. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz095>

23. Jeon, J.Y., Kim, S.J., Ha, K.H., Park, J.H., Park, B., Oh, C.-K., Han, S.J., 2020. Trends in the effects of pre-transplant diabetes on mortality and cardiovascular events after kidney transplantation. *J Diabetes Investig* 2020. <https://doi.org/10.1111/jdi.13397>
24. Lim, W.H., Wong, G., Pilmore, H.L., McDonald, S.P., Chadban, S.J., 2017. Long-term outcomes of kidney transplantation in people with type 2 diabetes: a population cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5, 26–33. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30317-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30317-5)
25. Jenssen, T., Hartmann, A., 2019. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol* 15, 172–188. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0137-7>
26. Eide, I.A., Halden, T.A.S., Hartmann, A., Åsberg, A., Dahle, D.O., Reisaeter, A.V., Jenssen, T., 2016. Mortality risk in post-transplantation diabetes mellitus based on glucose and HbA1c diagnostic criteria. *Transpl Int* 29, 568–578. <https://doi.org/10.1111/tri.12757>
27. Valderhaug, T.G., Hjelmæsæth, J., Hartmann, A., Røislien, J., Bergrem, H.A., Leivestad, T., Line, P.D., Jenssen, T., 2011. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia* 54, 1341–1349. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2105-9>
28. Cosio, F.G., Kudva, Y., van der Velde, M., Larson, T.S., Textor, S.C., Griffin, M.D., Stegall, M.D., 2005. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 67, 2415–2421. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00349.x>

29. Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S. *et al* ESC Scientific Document Group, 2019. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* 40, 237–269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
30. Flávia Kessler Borges, Mariana Vargas Furtado, Ana Paula Webber Rossini, Carolina Bertoluci, Vinícius Leite Gonzalez, Eduardo Gehling Bertoldi, Luíza Guazzeli Pezzali, Daniel Luft Machado, Denis Maltz Grutcki, Leandro Gazziero Rech, Mariana Magalhães, Carisi Anne Polanczyk, "Clinical Use of Ultrasensitive Cardiac Troponin I Assay in Intermediate- and High-Risk Surgery Patients", *Disease Markers*, vol. 35, Article ID 169356, 9 pages, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/169356>
31. Devereaux PJ, Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management. *Eur Heart J*. 2020 May 1;41(32):3083-3091. doi: 10.1093/eurheartj/ehz301. PMID: 31095334.
32. Smilowitz, N.R., Redel-Traub, G., Hausvater, A., Armanious, A., Nicholson, J., Puelacher, C., Berger, J.S., 2019. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology in Review* 27, 267–273. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000254>
33. Botto, F., Alonso-Coello, P., Chan, M.T.V., Villar, J.C., Xavier, D. *et al* Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN (VISION) Writing Group, on behalf of The Vascular events In noncardiac Surgery patients cohort evaluationN (VISION) Investigators, 2014. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic

- criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 120, 564–578. <https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000113>
34. Frankel, W.L., Herold, D.A., Ziegler, T.W., Fitzgerald, R.L., 1996. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Pathol* 106, 118–123. <https://doi.org/10.1093/ajcp/106.1.118>
35. Li, D., Keffer, J., Corry, K., Vazquez, M., Jialal, I., 1995. Nonspecific elevation of troponin T levels in patients with chronic renal failure. *Clin Biochem* 28, 474–477. [https://doi.org/10.1016/0009-9120\(95\)00027-7](https://doi.org/10.1016/0009-9120(95)00027-7)
36. Li, D., Jialal, I., Keffer, J., 1996. Greater frequency of increased cardiac troponin T than increased cardiac troponin I in patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 42, 114–115.
37. Shroff, G.R., Akkina, S.K., Miedema, M.D., Madlon-Kay, R., Herzog, C.A., Kasiske, B.L., 2012. Troponin I levels and postoperative myocardial infarction following renal transplantation. *Am J Nephrol* 35, 175–180. <https://doi.org/10.1159/000335679>
38. Arend, S.M., Mallat, M.J., Westendorp, R.J., van der Woude, F.J., van Es, L.A., 1997. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 12, 1672–1679. <https://doi.org/10.1093/ndt/12.8.1672>
39. Matas, A.J., Gillingham, K.J., Sutherland, D.E., 1993. Half-life and risk factors for kidney transplant outcome--importance of death with function. *Transplantation* 55, 757–761. <https://doi.org/10.1097/00007890-199304000-00014>

40. El-Agroudy, A.E., Bakr, M.A., Shehab El-Dein, A.B., Ghoneim, M.A., 2003. Death with functioning graft in living donor kidney transplantation: analysis of risk factors. *Am J Nephrol* 23, 186–193. <https://doi.org/10.1159/000070864>
41. Lee, T.H., Marcantonio, E.R., Mangione, C.M., Thomas, E.J., Polanczyk, C.A., Cook, E.F., Sugarbaker, D.J., Donaldson, M.C., Poss, R., Ho, K.K.L., Ludwig, L.E., Pedan, A., Goldman, L., 1999. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation* 100, 1043–1049. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.10.1043>
42. Ford, M.K., 2010. Systematic Review: Prediction of Perioperative Cardiac Complications and Mortality by the Revised Cardiac Risk Index. *Ann Intern Med* 152, 26. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00007>
43. Hoftman, N., Prunean, A., Dhillon, A., Danovitch, G.M., Lee, M.S., Gritsch, H.A., 2013. Revised Cardiac Risk Index (RCRI) Is a Useful Tool for Evaluation of Perioperative Cardiac Morbidity in Kidney Transplant Recipients: *Transplantation Journal* 96, 639–643. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31829e2703>
44. Dunn, C.P., Emeasoba, E.U., Holtzman, A.J., Hung, M., Kaminetsky, J., Alani, O., Greenstein, S.M., 2019. Comparing the Predictive Power of Preoperative Risk Assessment Tools to Best Predict Major Adverse Cardiac Events in Kidney Transplant Patients. *Surgery Research and Practice* 2019, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2019/9080856>
45. Moen, M.F., Zhan, M., Hsu, V.D., Walker, L.D., Einhorn, L.M., Seliger, S.L., Fink, J.C., 2009. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney

- disease. Clin J Am Soc Nephrol 4, 1121–1127. <https://doi.org/10.2215/CJN.00800209>
46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Living Kidney Donor Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. Transplantation 2017; 101(Suppl 8S):S1–S109.
 47. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, Kaushik M, Fang X, Miller WJ, Esterbrooks DJ, Hunter CB, Pipinos II, Johanning JM, Lynch TG, Forse RA, Mohiuddin SM, Mooss AN. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. Circulation. 2011 Jul 26;124(4):381-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21730309.
 48. Reilly, D.F., McNeely, M.J., Doerner, D., Greenberg, D.L., Staiger, T.O., Geist, M.J., Vedovatti, P.A., Coffey, J.E., Mora, M.W., Johnson, T.R., Guray, E.D., Van Norman, G.A., Fihn, S.D., 1999. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. Arch Intern Med 159, 2185–2192. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.18.2185>
 49. Wiklund, R.A., Stein, H.D., Rosenbaum, S.H., 2001. Activities of daily living and cardiovascular complications following elective, noncardiac surgery. Yale J Biol Med 74, 75–87.
 50. Chakkera, H.A., Angadi, S.S., Heilman, R.L. *et al*, 2018. Cardiorespiratory Fitness (Peak Oxygen Uptake): Safe and Effective Measure for Cardiovascular Screening Before Kidney Transplant. J Am Heart Assoc 7. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008662>

51. Boudreau, R.J., Strony, J.T., duCret, R.P., Kuni, C.C., Wang, Y., Wilson, R.F., Schwartz, J.S., Castaneda-Zuniga, W.R., 1990. Perfusion thallium imaging of type I diabetes patients with end stage renal disease: comparison of oral and intravenous dipyridamole administration. *Radiology* 175, 103–105. <https://doi.org/10.1148/radiology.175.1.2315467>
52. Herzog, C.A., Marwick, T.H., Pheley, A.M., White, C.W., Rao, V.K., Dick, C.D., 1999. Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 33, 1080–1090. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70145-9](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70145-9)
53. Worthley, M.I., Unger, S.A., Mathew, T.H., Russ, G.R., Horowitz, J.D., 2003. Usefulness of tachycardic-stress perfusion imaging to predict coronary artery disease in high-risk patients with chronic renal failure. *Am J Cardiol* 92, 1318–1320. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.015>
54. Sharma, R., Pellerin, D., Gaze, D.C., Shah, J.S., Streather, C.P., Collinson, P.O., Brecker, S.J., 2005. Dobutamine stress echocardiography and cardiac troponin T for the detection of significant coronary artery disease and predicting outcome in renal transplant candidates. *Eur J Echocardiogr* 6, 327–335. <https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.04.011>
55. Ferreira, P.A.M., de Lima, V.C., Campos Filho, O., Gil, M.A., Cordovil, A., Machado, C.V., Pestana, J.O.M., Carvalho, A.C. de C., 2007. Feasibility, safety and accuracy of dobutamine/atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in renal transplant candidates. *Arq Bras Cardiol* 88, 45–51. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2007000100008>

56. Wang, L.W., Fahim, M.A., Hayen, A., Mitchell, R.L., Baines, L., Lord, S., Craig, J.C., Webster, A.C., 2011. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008691.pub2>
57. Ragosta, M., Samady, H., Isaacs, R.B., Gimple, L.W., Sarembock, I.J., Powers, E.R., 2004. Coronary flow reserve abnormalities in patients with diabetes mellitus who have end-stage renal disease and normal epicardial coronary arteries. *American Heart Journal* 147, 1017–1023. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.07.029>
58. Houghton, J.L., Frank, M.J., Carr, A.A., von Dohlen, T.W., Prisant, L.M., 1990. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 15, 43–51. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90173-m](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90173-m)
59. Nelson, A.J., Dundon, B.K., Worthley, S.G., Richardson, J.D., Puri, R., Wong, D.T.L., Coates, P.T., Faull, R.J., Worthley, M.I., 2019. End-stage renal failure is associated with impaired coronary microvascular function. *Coronary Artery Disease* 30, 520–527. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000727>
60. Kanigicherla, D.A.K., Bhogal, T., Stocking, K., Chinnadurai, R., Gray, S., Javed, S., Fortune, C., Augustine, T., Kalra, P.A., 2020. Non-invasive cardiac stress studies may not offer significant benefit in pre-kidney transplant evaluation: A retrospective cohort study. *PLoS One* 15, e0240912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240912>

61. Ying, T., Gill, J., Webster, A., Kim, S.J., Morton, R., Klarenbach, S.W., Kelly, P., Ramsay, T., Knoll, G.A., Pilmore, H., Hughes, G., Herzog, C.A., Chadban, S., Gill, J.S., 2019. Canadian-Australasian Randomised trial of screening kidney transplant candidates for coronary artery disease-A trial protocol for the CARSK study. *Am Heart J* 214, 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.05.008>
62. Hertzler, N.R., Young, J.R., Beven, E.G., O'Hara, P.J., Graor, R.A., Ruschhaupt, W.F., Maljovec, L.C., 1987. Late results of coronary bypass in patients with peripheral vascular disease. II. Five-year survival according to sex, hypertension, and diabetes. *Cleve Clin J Med* 54, 15–23. <https://doi.org/10.3949/ccjm.54.1.15>
63. Rihal, C.S., Eagle, K.A., Mickel, M.C., Foster, E.D., Sopko, G., Gersh, B.J., 1995. Surgical therapy for coronary artery disease among patients with combined coronary artery and peripheral vascular disease. *Circulation* 91, 46–53. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.1.46>
64. Garcia, S., Rider, J.E., Moritz, T.E., Pierpont, G., Goldman, S., Larsen, G.C., Shunk, K., Littooy, F., Santilli, S., Rapp, J., Reda, D.J., Ward, H.B., McFalls, E.O., 2011. Preoperative coronary artery revascularization and long-term outcomes following abdominal aortic vascular surgery in patients with abnormal myocardial perfusion scans: a subgroup analysis of the coronary artery revascularization prophylaxis trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 77, 134–141. <https://doi.org/10.1002/ccd.22699>
65. De Lima, J.J.G., Sabbaga, E., Vieira, M.L.C., de Paula, F.J., Ianhez, L.E., Krieger, E.M., Ramires, J.A.F., 2003. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing.

- Hypertension 42, 263–268. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000087889.60760.87>
66. Gowdak, L.H.W., de Paula, F.J., César, L.A.M., Martinez Filho, E.E., Ianhez, L.E., Krieger, E.M., Ramires, J.A.F., de Lima, J.J.G., 2007. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis* 18, 553–558. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3282f08e99>
67. De Lima, J.J.G., Gowdak, L.H.W., de Paula, F.J., Arantes, R.L., Ianhez, L.E., Ramires, J.A.F., Krieger, E.M., 2010. Influence of coronary artery disease assessment and treatment in the incidence of cardiac events in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 24, 474–480. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.01150.x>
68. Hickson, L.J., Cosio, F.G., El-Zoghby, Z.M., Gloor, J.M., Kremers, W.K., Stegall, M.D., Griffin, M.D., Jaffe, A.S., 2008. Survival of patients on the kidney transplant wait list: relationship to cardiac troponin T. *Am J Transplant* 8, 2352–2359. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02395.x>
69. Hage, F.G., Smalheiser, S., Zoghbi, G.J., Perry, G.J., Deierhoi, M., Warnock, D., Iskandrian, A.E., de Mattos, A.M., Aqel, R.A., 2007. Predictors of survival in patients with end-stage renal disease evaluated for kidney transplantation. *Am J Cardiol* 100, 1020–1025. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.04.045>
70. Manske, C.L., Wang, Y., Rector, T., Wilson, R.F., White, C.W., 1992. Coronary revascularisation in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Lancet* 340, 998–1002. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93010-k](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93010-k)

71. Bangalore, S., Maron, D.J., O'Brien, S.M. *et al*, ISCHEMIA-CKD Research Group, 2020. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *N Engl J Med* 382, 1608–1618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915925>
72. Axelrod, D.A., Schnitzler, M.A., Xiao, H., Irish, W., Tuttle-Newhall, E., Chang, S.-H., Kasiske, B.L., Alhamad, T., Lentine, K.L., 2018. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant* 18, 1168–1176. <https://doi.org/10.1111/ajt.14702>
73. Ying, T., Tran, A., Webster, A.C., Klarenbach, S.W., Gill, J., Chadban, S., Morton, R., 2020. Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Waitlisted Kidney Transplant Candidates: A Cost-Utility Analysis. *Am J Kidney Dis* 75, 693–704. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.001>
74. Fu, S., Ping, P., Wang, F., Luo, L., 2018. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng* 12, 2. <https://doi.org/10.1186/s13036-017-0093-0>
75. Rodseth, R.N., Biccard, B.M., Le Manach, Y. *et al*, 2014. The Prognostic Value of Pre-Operative and Post-Operative B-Type Natriuretic Peptides in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 63, 170–180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1630>
76. Duceppe E, Patel A, Chan MTV, Berwanger O *et al*; Preoperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Jan 21;172(2):96-104. doi: 10.7326/M19-2501. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31869834.

77. Kim, S.E., Park, D.-G., Lee, J.H., Han, K.R., Oh, D.J., 2011. Utility of B-Type Natriuretic Peptide for Predicting Perioperative Cardiovascular Events in Patients Without History of Cardiovascular Disease Undergoing Major Non-Cardiac Surgery. *Korean Circ J* 41, 11. <https://doi.org/10.4070/kcj.2011.41.1.11>
78. Ryding, A.D.S., Kumar, S., Worthington, A.M., Burgess, D., 2009. Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 111, 311–319. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181aaeb11>
79. Yang, J.W., Kim, M.S., Kim, J.S., Yoo, J.M., Han, S.T., Kim, B.R., Kim, Y.D., Choi, J.W., Choi, S.O., Han, B.G., 2008. Relationship between serum brain natriuretic peptide and heart function in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med* 23, 191–200. <https://doi.org/10.3904/kjim.2008.23.4.191>
80. Cheng, Y.-J., Yao, F.-J., Liu, L.-J., Tang, K., Lin, X.-X., Li, W.-J., Zhang, J., Wu, S.-H., 2013. B-Type Natriuretic Peptide and Prognosis of End-Stage Renal Disease: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8, e79302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079302>
81. Agarwal, R., 2013. B-type natriuretic peptide is not a volume marker among patients on hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 28, 3082–3089. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft054>

Limited predictive role of Revised Cardiac Risk Index in patients undergoing kidney transplant: single center evaluation and comparison with international literature.

Virgílio da Rocha Olsen, MD ^a; Flávia Kessler Borges, MD PhD ^b;
Lívia Adams Goldraich, MD MSc ^c; Laura Caroline Tavares Hastenteufel, MD ^c;
Rodrigo Amantéa ^a; Santiago Tobar, PhD ^a; Roberto Ceratti Manfro, MD PhD ^{a, c};
Nadine Clausell, MD PhD ^{a, c}.

^a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

^b McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

^c Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Short title: Preoperative risk in kidney transplant recipients.

Funding: The work was supported by a research grant to Dr. N Clausell by CNPq (Brazilian National Research Council).

Corresponding author:

Nadine Clausell, MD, PhD

Head, Heart Transplant Program - Division of Cardiology

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – room 2060

Porto Alegre – RS – 90035-003 – Brazil

Tel + 55 51 3359 8911

nclausell@hcpa.edu.br

Abstract

Perioperative risk factors predicting major cardiovascular events (MACE) and the performance of the Revised Cardiac Risk Index (RCRI) in patients undergoing kidney transplant were assessed. Clinical data, laboratory parameters, RCRI and preoperative assessment from a retrospective cohort of 325 consecutive adult patients undergoing kidney transplants from deceased donor grafts were studied. Primary outcome was a composite of MACE up to 30 days post-transplant. Multivariable logistic regression, survival analysis and area under the curve (AUC) were used to estimate the association and predictive performance of RCRI. Age at transplant was 51.7 ± 13.3 years. The overall proportion of patients with $RCRI \geq 4$ was 5%, but was higher (28%) among those who developed MACE. Incidence of MACE was 5.8% at 30 days. Patients with $RCRI \geq 4$ had lower survival free of MACE compared to those with $RCRI < 4$ ($p < 0.001$); however, in multivariable analysis, RCRI was not a predictor of cardiovascular events. The RCRI demonstrated poor discrimination to predict MACE at 30 days [AUC 0.64 (95% CI 0.49 - 0.78)]. Revised Cardiac Risk Index was not associated with reduced MACE-free survival adjusted analysis and its overall predictive ability was poor.

Keywords: kidney transplant, perioperative risk, cardiovascular events.

1. Introduction

Kidney transplant changed the natural history of end-stage renal diseases. The long term mortality rate is 48 to 82% lower among transplant recipients than among patients on the waiting list ¹. However, cardiovascular complications, including myocardial infarction and cerebrovascular disease, are still the leading cause of death in patients undergoing kidney transplant, accounting for 25% of deaths in recipients with functioning grafts ². Most of these events occur early post-operatively, usually within the 30 days after transplant ³⁻⁵. Hence, adequate identification of perioperative risk is key to carefully select appropriate transplant candidates, and to potentially develop strategies to improve cardiovascular outcomes in this population.

International guidelines for perioperative care recommend the use of prognostic scores to predict postoperative complications and, therefore, support health care providers and patients in the decision-making process regarding surgical interventions ^{6,7}. The Revised Cardiac Risk Index (RCRI) is the most used prediction tool in patients undergoing noncardiac surgery worldwide ⁸. This score stratifies patients' risk based on the presence of the following predictors: insulin-dependent diabetes mellitus; history of coronary disease; history of cerebral vascular disease; history of heart failure; preoperative creatinine > 2 mg/dL and high-risk surgery. Patients with ≥ 2 risk factors are classified as high risk for developing major cardiovascular

events (MACE) in the first 30 days after a noncardiac surgery. In clinical practice, RCRI is commonly used for evaluation of patients undergoing kidney transplant, yet this population remains frequently excluded or poorly represented in perioperative risk studies. Only a few studies examined the prognostic role of RCRI for prediction of perioperative complications in this patient population ^{9, 10}.

The present study aimed to identify risk factors for MACE after kidney transplant in a single center institution and to evaluate the predictive performance of the RCRI to predict MACE up to 30 days post-transplant. In addition, we compared our results with available data from other studies that also examined the predictive role of RCRI in the kidney transplant setting.

2. Methods

We performed a retrospective cohort study including patients transplanted between January 1st, 2014 and December 31st, 2016 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary academic hospital located in southern Brazil that performs an average of 115 deceased donor kidney transplants per year. All consecutive adult patients (≥ 18 years) who underwent primary kidney transplant or retransplant were included. Patients were managed according to current pre-operative guidelines ⁷. Since our program performs primarily deceased donor transplants, the 30 living donor cases performed during the study period were excluded.

Clinical data pertaining demographics, risk factors for cardiovascular diseases, comorbidities, etiology of end-stage renal disease, time on dialytic therapy, transplant outcomes and cardiovascular events were retrieved from electronic medical records. The RCRI was calculated according to Lee et al ⁸. Preoperative cardiovascular tests were also recorded. Cardiovascular events were collected retrospectively from chart review. Events were adjudicated according to previously determined definitions (**Appendix**).

The primary outcome was the occurrence of MACE (i.e., composite end-point of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, nonfatal cardiac arrest, nonfatal congestive heart failure or cardiovascular death) up to 30 days post-transplant.

Continuous variables with normal distribution were compared using Student *t*-test and were expressed as mean \pm standard-deviation. Continuous variables with asymmetrical distribution were analyzed with Mann-Whitney U test and were expressed using median (25th - 75th percentiles). Categorical variables were compared using chi-square² test. A time-to-event analysis was performed using the Kaplan Meier method to produce

estimates of patient survival rates, stratified by RCRI score categories. The survival curves were compared by the log-rank test statistic. We used logistic regression to estimate the odds ratio (OR) of RCRI to predict the occurrence of MACE in the first 30 days after kidney transplantation. A multivariable model included age at transplant, diabetic kidney disease as etiology for renal failure, hypertension and RCRI score. These variables were selected based on a p value ≤ 0.2 in univariable analysis. The Hosmer-Lemeshow test was utilized to evaluate the model's goodness of fit. A ROC curve was calculated to explore the predictive role of RCRI. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 22 for Macintosh (IBM Corporation, Somers, NY, USA). A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Institutional Research Ethics Committee approval was obtained. Consent form was waived due to the retrospective design of our study.

3. Results

We included 325 patients transplanted from deceased kidney donors. Baseline characteristics of the study cohort are described in **Table 1**. All patients completed follow-up. Mean RCRI was 2.3 ± 0.54 ; all patients had RCRI greater than 2 points, but only 5% of them had RCRI equal or higher than 4 points (**Figure 1A**).

Table 1. Baseline characteristics of the study cohort.

	All patients (n= 325)	MACE (n= 21)	No MACE (n= 304)	p
Age, years	51.7 \pm 13.3	56.6 \pm 12.7	51.4 \pm 13.3	0.29
Male	198 (60.9)	15 (68)	183 (60)	0.36
White	212 (65.1)	16 (73)	196 (64.6)	0.84
Black	28 (8.6)	1 (5.3)	27 (8.8)	
Multiracial	86 (26.3)	4 (21.1)	82 (26.6)	
Primary kidney disease				0.27
Diabetic kidney disease	70 (21.5)	12 (57.1)	58 (19.1) *	
Hypertensive nephropathy	90 (27.7)	3 (14.2)	87 (28.6)	
Glomerulonephritis	18 (5.5)	0	18 (5.9)	
Unknown	90 (27.7)	4 (19.1)	86 (28.3)	
Other nephropathies	57 (17.5)	2 (9.5)	55 (18.1)	
Comorbidities				
Diabetes mellitus	86 (26.5)	14 (64)	72 (24) *	<0.01
Hypertension	246 (75.9)	21 (96)	225 (75) *	0.03
Previous MI	22 (6.8)	7 (32)	15 (5) *	0.49
Previous stroke	19 (5.8)	2 (9)	17 (6)	0.99
Heart failure	10 (3.1)	1 (5)	9 (3)	0.49
Peripheral artery disease	15 (4.6)	2 (9)	13 (4)	0.99

Chronic obstructive lung disease	5 (1.4)	0	5 (1.7)	0.99
History of smoking	79 (24.3)	2 (9.1)	77 (25.4)	0.27
Time on dialysis, months	28.5 (15 - 52.0)	39 (15 - 60)	29 (15 - 51)	0.74
Previous kidney transplantation	16 (4.9)	2 (9)	14 (5)	0.27
Medications				
ASA	79 (27.6)	12 (57.1)	67 (25.3) *	<0.01
ACEi/ARB	121 (42.3)	9 (42.9)	112 (42.3)	0.82
Beta Blocker	120 (42.1)	13 (61.9)	107 (40.5) *	0.04
Statin	67 (23.4)	6 (28.6)	61 (23)	0.58
Insulin	53 (18.4)	10 (47.6)	43 (16.1)*	<0.01
Laboratory data				
Creatinine (mg/dL)	8.4 ± 2.9	8.4 ± 3.1	8.5 ± 2.9	0.90
Urea (mg/dL)	107 ± 40	110 ± 49	107 ± 39	0.96
Hemoglobin (g/dL)	11.7 ± 1.9	11.6 ± 1.8	11.7 ± 1.9	0.80
PTH (pg/ml)	297 (114 - 701)	178 (70 - 559)	305 (124 - 705)	0.32
Glucose (mg/dL)	92 (85 - 108)	97 (88 - 178)	92 (84 - 178)	0.82
Alkaline reserve (mEq/L)	21.8 ± 4.4	21.1 ± 5.0	21.8 ± 4.3	0.67
Albumin (g/dL)	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.4	0.96
ALT (U/L)	18 ± 11	17 ± 10	18 ± 12	0.75
Total cholesterol (mg/dL)	171 (144 - 209)	165.5 (128 - 233)	171 (144 - 208)	0.58
HDL (mg/dL)	44 ± 18	42 ± 14	44 ± 18	0.82
LDL (mg/dL)	103 ± 38	106 ± 49	103 ± 37	0.77
Triglycerides (mg/dL)	166 ± 92	135 ± 50	168 ± 94	0.74

Data expressed as median \pm standard-deviation, absolute number (percentage) or median (Q1 - Q3).

Abbreviations: ASA, acetylsalicylic acid; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ALT, alanine aminotransferase; ARB, angiotensin II receptor blocker; AST, aspartate aminotransferase; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; MI, myocardial infarction; PTH, parathyroid hormone.

* $p \leq 0.05$.

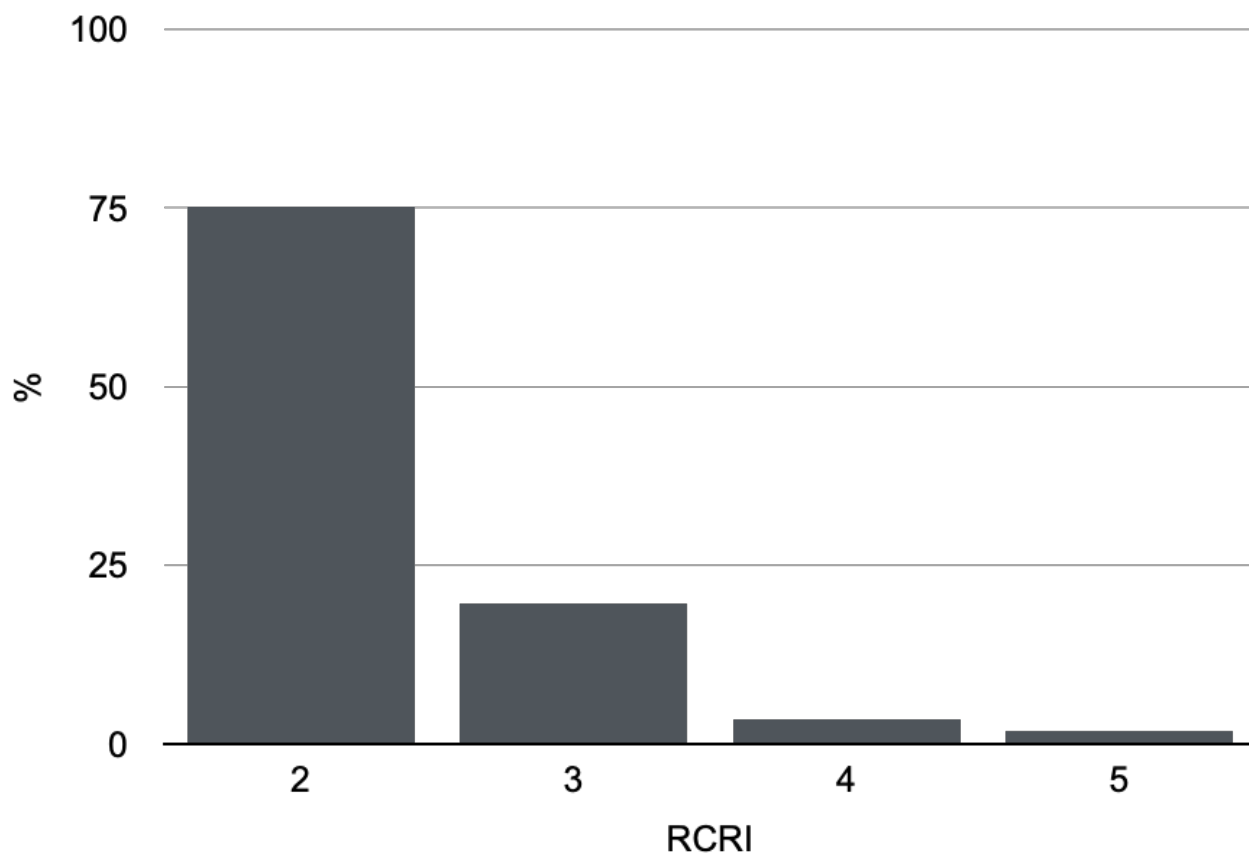


Figure 1A. Proportion of study patients at different categories of the Revised Cardiac Risk Index (RCRI).

Seventy percent of patients underwent preoperative cardiac stress testing; treadmill exercise test was performed in 124 patients (38.1%), myocardial perfusion scintigraphy was performed in 106 (32%), and 11 (3%) had dobutamine stress echocardiogram. Echocardiogram 2D was evaluated in 233 patients. Left ventricular ejection fraction was $65.3\% \pm 7.2$, posterior wall was $10.7\text{mm} \pm 2.3$ mm, and segmental wall motion abnormalities were observed in 3.8% of the cases. Preoperative coronary angiography was completed in 33 (10%) patients and 13 presented at least 1 severe coronary artery stenotic lesion. Four of them were treated with percutaneous coronary intervention (PCI), and 1 underwent coronary artery bypass grafting. At hospital admission for transplant, all patients had an electrocardiogram performed and 307 (94.4%) of them had normal tracings.

The incidence of MACE at 30 days was 5.8%. Cardiovascular death was observed in 4 (1.2%) patients and occurred in the first 15 days after transplant. Non-fatal events of myocardial infarction, cardiac arrest, stroke and heart failure occurred in 9 (2.7%), 1 (0.3%), 2 (0.6%) and 3 (0.9%) patients, respectively, at 30 days post transplantation.

About half of those patients who developed MACE had a RCRI equal to 2 points and 28% had a score equal or greater than 4 (**Figure 1B** and **1C**). Recipients with higher scores (RCRI of 4 and 5) had decreased survival compared to those with lower scores (Log Rank 21.89; $p < 0.001$) (**Figure 1D**). In univariable analysis, both RCRI of 4 [OR of 8.85 (95% CI 2.03 - 38.49)] and 5 [OR of 11.80 (95% CI 1.93 - 72.21)] were associated with the occurrence of MACE at 30 days (reference group= RCRI of 2). However, no RCRI categories were predictive of events in the adjusted logistic regression model. Our adjusted logistic regression demonstrated good calibration (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test p of 0.5). Of note, no collinearity was identified between RCRI and diabetic kidney disease in multivariable analysis (**Figure 1E**). Overall, RCRI had a poor predictive ability to predict MACE [AUC of 0.64 (95% CI 0.49 - 0.78)]. No differences were observed in a sensitivity analysis including living donors.

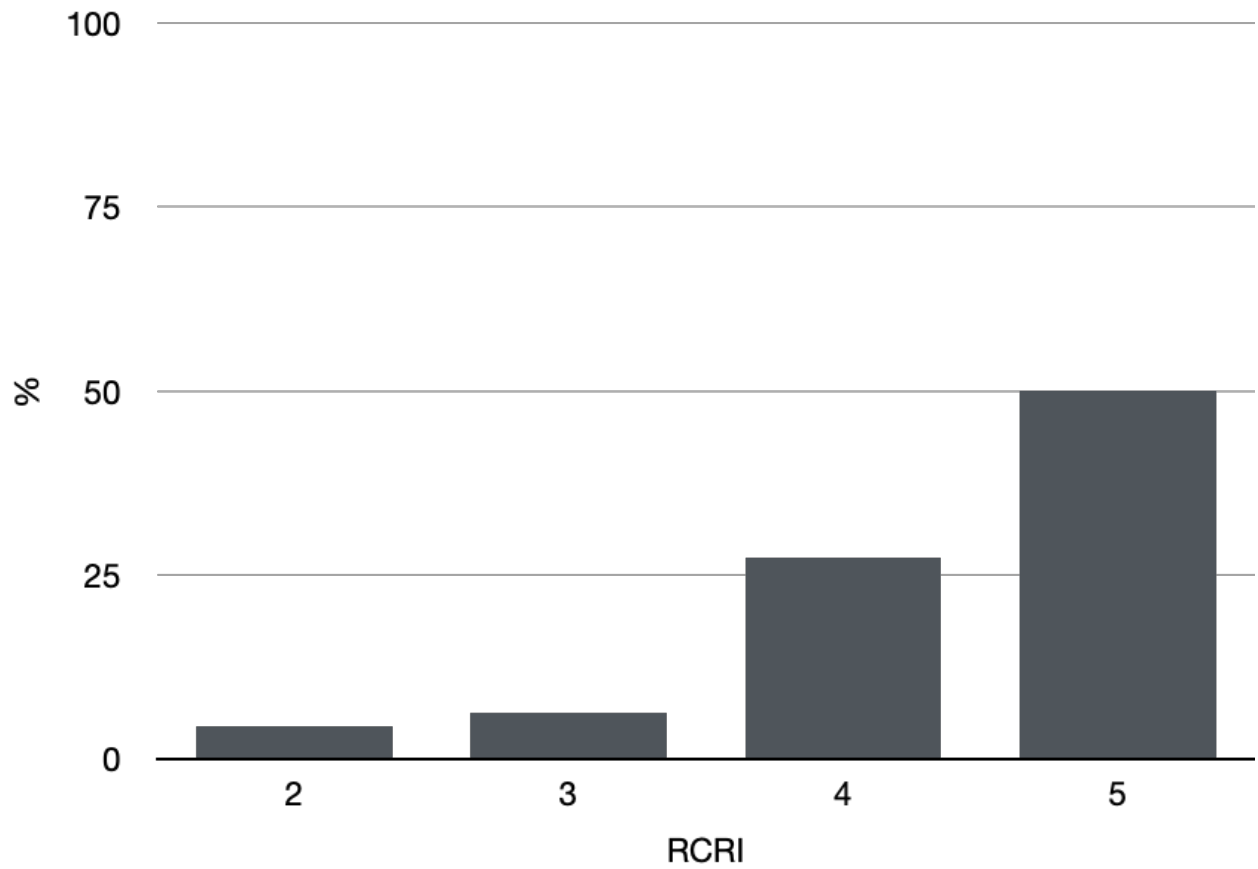


Figure 1B. Proportion of patients whose presented MACE at different categories of the Revised Cardiac Risk Index (RCRI).

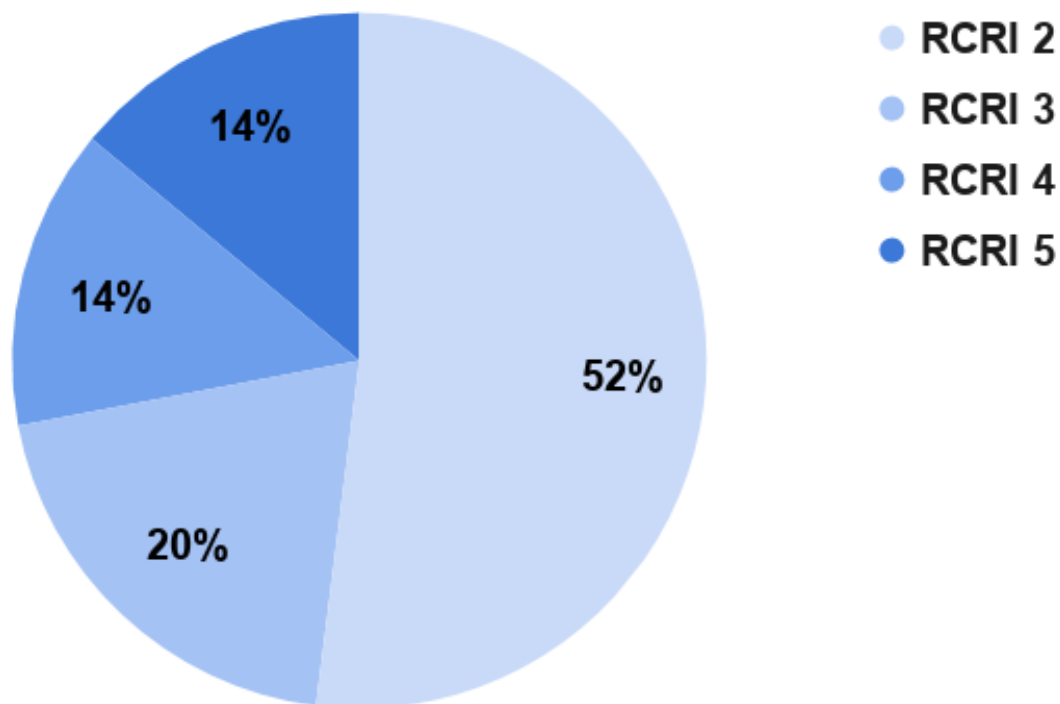


FIGURE 1C. Proportion of study patients at different categories of the Revised Cardiac Risk Index (RCRI) which presented MACE.

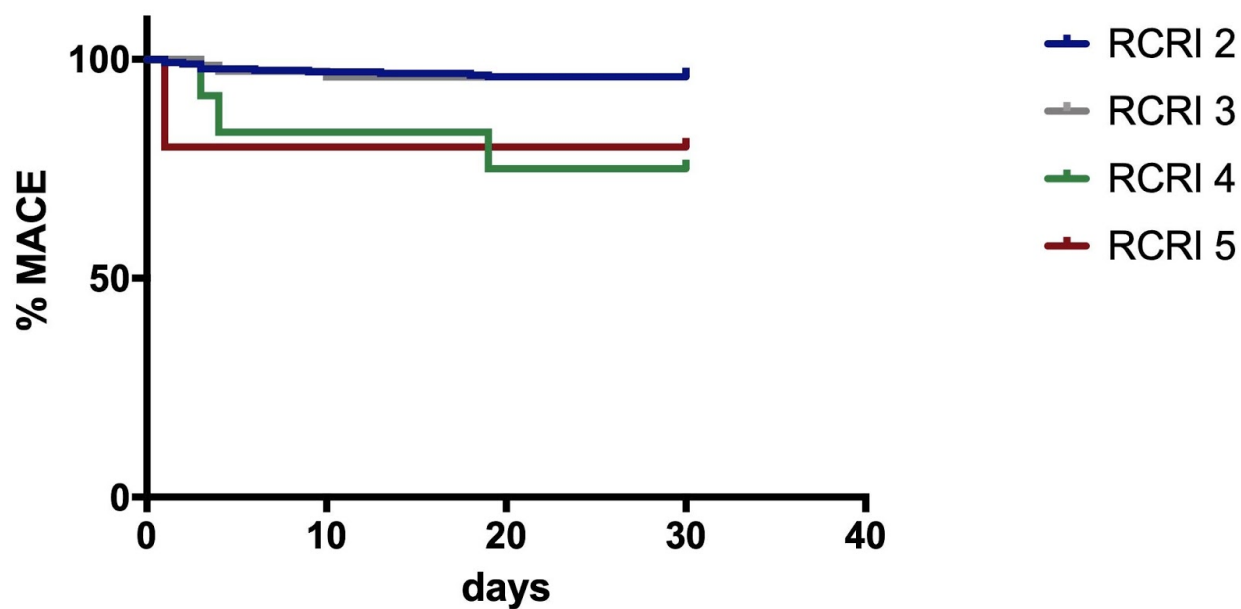


Figure 1D. Kaplan-Meier survival curve for the occurrence of MACE at 30 days according to Revised Cardiac Risk Index (RCRI) (Log Rank = 21.89; $p < 0.001$).

Survival estimates *per* each RCRI risk category: RCRI 2 = 29.1 days (CI 95%; 28.5 - 29.7); RCRI 3 = 28.2 days (CI 95%; 26.6 - 29.9); RCRI 4 = 24.2 days (CI 95%; 18.1 - 30.2) *#; RCRI 5 = 20.2 days (CI 95%; 9 - 31.3) * #.

Significant pairwise comparisons: * vs. category 2; # vs. category 3.

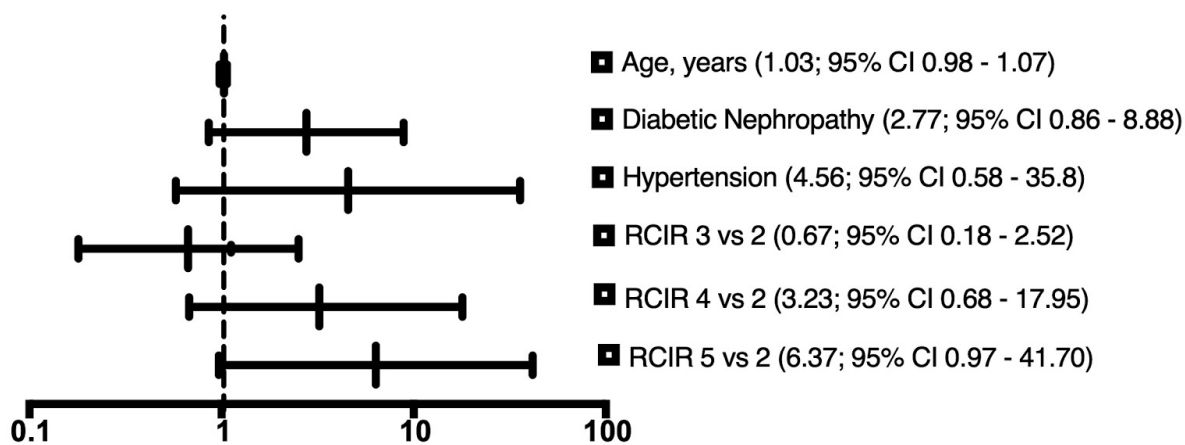


Figure 1E. Adjusted relative risk for the occurrence of MACE in 30 days.

MACE, major cardiovascular events.

We performed a non-systematic review in MEDLINE using the keywords "*kidney transplant*", "*kidney transplantation*", "*renal transplant*", "*renal transplantation*", "*risk prediction model*" and "*Revised Cardiac Risk Index*" and selected articles published in any language in the last 10 years, up to November 15, 2020 (**Table 2**).

Table 2. Comparison of studies that evaluated the prognostic role of Revised Cardiac Risk

Index (RCRI) in kidney transplant recipients.

	Hoftman 2013 ⁹	Dunn, 2019 ¹⁰	Our present data
Country	US	US	Brazil
n	325	503	325
Age, years	54	52	51.7
Sex, male	62%	58.4 %	60.9 %
Time on dialysis, years	Not presented	3.8	2.4
History of cardiovascular disease	38%	9.9 %	17.2 %
IDDM	26%	41.2 %	26.5 %
Deceased donors	Not presented	68.2 %	100%
RCRI AUC for MACE prediction	0.77 - 30d	0.66 - 1y.	0.64 - 30d
MACE	7.1 % in 30d.	18.5 % in 1y	5.8 % in 30d.
Independent predictors of MACE	History of CAD, history of HF.	Not reported	None

Abbreviations: CAD, coronary artery disease; HF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; IDDM, insulin-dependent diabetes mellitus; MACE, major adverse cardiovascular events; RCRI, Revised Cardiac Risk Index; ROC, receiver operating curve; d, days; y, years.

4. Discussion

Our study findings indicate that about 1 in 17 patients undergoing kidney transplant will suffer a MACE during the first 30 days after transplant. Importantly, we observed that RCRI demonstrated a low prognostic performance to predict the risk of MACE in this population.

Our sample was similar to previous cohorts with regards to age and time on dialysis, but the incidence of MACE in other studies varied from 7% in 30 days to 18.5% in 1 year^{9, 10}, whereas we observed 5.8% of MACE at 30 days. Both reports included living and deceased donors, while we studied only recipients from deceased-donor grafts. The incidence of MACE was different between the cohorts, possibly due to distinct MACE criteria^{9,10}. Dunn et al considered a broader definition of MACE, which included asymptomatic troponin changes, complete heart block, atrial fibrillation and ventricular fibrillation¹⁰. In the study by Hoftman et al, RCRI performed better to predict MACE post-transplant than in our cohort; however, a greater percentage of high risk patients (RCRI \geq 4) was included⁹.

Most perioperative clinical guidelines suggest clinical scores, including RCRI, to predict perioperative cardiovascular complications in noncardiac surgery patients^{6,7}. In fact, since its original publication in 1999, definitions and concepts of cardiovascular events have evolved quite dramatically, as the inclusion of injury markers and the tools to identify atrial fibrillation and heart failure became more readily and accurately in the post-operative period¹¹. Thus, RCRI may have suffered timely-dependent limitations since it was first described.

Kidney transplant recipients were not included in the original RCRI derivation and validation cohorts ^{8, 12}. Hoftman et al studied the RCRI in this population showing moderate discrimination (AUC 0.77; $p < 0.0001$), which was similar to other reports ^{9, 10}. In the present study, we demonstrated that RCRI equal or greater than 4 had lower survival at 30 days following kidney transplantation, but overall the score performed poorly. Different prevalence of diabetes, distinct and broader criteria for defining MACE could account for the discrepancies in the incidence of cardiovascular events post-transplant and the overall RCRI predictive accuracy ¹³. However, these findings suggest that RCRI has potential limitations in properly stratifying cardiovascular risk on intermediate and low risk kidney transplant candidates. Notably, all patients evaluated for kidney transplant will have a minimum RCRI score of 2 points (chronic renal disease and high risk non-cardiac surgery), which traditionally indicates a moderate risk for MACE. Additionally, insulin suspension may undermine the predictive capacity of RCRI in dialytic cohorts, as lower insulin requirement is common in patients on dialysis due to frequent hypoglycemic events ¹⁴. Hence, better tools are needed to improve cardiovascular risk stratification for kidney transplant surgery.

In 2012, the American Heart Association recommended that patients being assessed for liver or kidney transplant who present more than 2 risk factors (higher than 50 years, diabetes mellitus or cardiovascular disease) should be submitted to a noninvasive cardiovascular test ¹⁵. However, this recommendation is based on limited quality evidence (class IIb, level of evidence C). Recently, pre-operative NT-proBNP was identified as a predictor of perioperative cardiovascular events in noncardiac surgery patients, adding prognostic information to the RCRI score ¹¹. Patients

undergoing kidney transplant were not well represented in that cohort, but measurements of NT-proBNP may potentially add value to the RCRI score to risk stratify this specific population due to its low-cost, point of care availability and noninvasiveness. Further studies are warranted in this regard.

Our study has some limitations. First, this is a small observational study with low risk patients, which might not be applicable to the entire renal transplant population. It is worth noting that we only assessed patients that were considered eligible for transplant; those considered of higher risk in our center were not included in the transplant list. Second, due to the retrospective nature of the study, outcome identification was based on clinical presentation registered in our medical record system, which may have been incomplete. Also, cardiovascular events may have been missed due to lack of systematic post-operative cardiac biomarker monitoring. Likewise development of heart failure or atrial fibrillation may have been missed as no systematic cardiology consultants are involved in the post-transplant period, unless clinical suspicion arises. However, we completed follow-up in all patients, and the incidence of post-transplant cardiovascular events were similar to that reported in other single and multicenter studies ^{4,9}. We had more than 99% of statistical power to detect a clinical difference of MACE in those with RCRI equal or greater than 4.

5. Conclusions

In conclusion, among patients undergoing kidney transplant, RCRI demonstrated limited risk discrimination ability for the occurrence of MACE at 30 days follow up. Prospective studies focused on kidney transplant candidates are needed to evaluate the role of different clinical predictive tools for cardiovascular events. The addition of cardiac biomarkers, such as natriuretic peptides and troponin, could potentially enhance prognostic cardiovascular risk assessment for kidney transplant.

6. References

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, 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):1725–1730.
2. Seoane-Pillado MT, Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, et al. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):72.
3. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000;57(1):307–313.
4. Ribic CM, Holland D, Howell J, et al. Study of Cardiovascular Outcomes in Renal Transplantation: A Prospective, Multicenter Study to Determine the Incidence of Cardiovascular Events in Renal Transplant Recipients in Ontario, Canada. *Can J Kidney Health Dis.* 2017 Jan;4:1-9.
5. Delville M, Sabbah L, Girard D, Elie C, et al. Prevalence and predictors of early cardiovascular events after kidney transplantation: evaluation of pre-transplant cardiovascular work-up. *PLoS One* 2015;10(6):e0131237.
6. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J* 2014;35(35): 2383–2431.
7. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Developed in collaboration with the American College of Surgeons, American Society of

- Anesthesiologists, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Vascular Medicine Endorsed by the Society of Hospital Medicine. *J Nucl Cardiol* 2015;22(1):162–215.
8. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100(10):1043–1049.
 9. Hoftman N, Prunean A, Dhillon A, et al. Revised cardiac risk index (RCRI) is a useful tool for evaluation of perioperative cardiac morbidity in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013;96(7):639–643.
 10. Dunn CP, Emeasoba EU, Holtzman AJ, et al. Comparing the predictive power of preoperative risk assessment tools to best predict major adverse cardiac events in kidney transplant patients. *Surg Res Pract* 2019;2019:9080856.
 11. Duceppe E, Patel A, Chan MTV, et al. Preoperative n-terminal pro-b-type natriuretic peptide and cardiovascular events after noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2020;172(2):96-104.
 12. de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int* 2006;70(4):757–764.
 13. Ford MK, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. *Ann Intern Med* 2010;152(1):26–35.
 14. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(6):1121-7.

15. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, 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. *J Am Coll Cardiol* 2012;126(5):617-63.

Appendix. Study definitions for major cardiovascular events.

1. Death

Cardiovascular death was defined as following a myocardial infarction (MI), cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, stroke, cardiac revascularization procedure (i.e., percutaneous coronary intervention [PCI] or coronary artery bypass graft [CABG]), pulmonary embolism (PE), hemorrhage or unknown cause.

Non-cardiovascular death was defined as related to infections, neoplasia, trauma or any other non-vascular definition causes.

2. Myocardial infarction

The diagnosis required at least one of the criteria described below, as defined by Third Universal Definition [1].

2.1. Perioperative MI (before 30 days after surgery) is defined by rise and/or fall of cardiac biomarkers (cTn > 99th percentile) or rise > 20% if the baseline is elevated, in addition either: (I) symptoms suggestive of myocardial ischemia, or (II) new ischemic electrocardiogram (EKG) changes or new left bundle branch block (LBBB), or (III) angiographic loss of patency of a major coronary artery or a side branch or persistent slow or no-flow embolization, or (IV) imaging demonstration of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality are required.

2.2. Myocardial infarction after 30 days from surgery:

- I. Troponin elevation and/or fallen of elevated troponin and at least one of this criteria:
 - A. Ischemia signs or symptoms;
 - B. New ischemic EKG changes;
 - C. New pathologic Q waves or new LBBB;
 - D. Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality;

- E. Presence of intracoronary thrombus in angiography or autopsy.
- II. MI secondary to an ischemic imbalance between myocardial oxygen supply and/or demand.
 - III. Cardiac death with symptoms suggestive of myocardial ischemia and presumed new ischemic EKG changes or new LBBB, but death occurring before blood samples could be obtained before cardiac biomarkers could rise, or in rare cases cardiac biomarkers were not collected.
 - IV. MI related to PCI is defined by elevation of cTn values $> 5 \times$ 99th percentile upper reference limit (URL) in patients with normal basal troponin (< 99 th percentile URL), or a rise of cTn values $> 20\%$ if the baseline values are elevated and are stable or falling. In addition, either (I) symptoms suggestive of myocardial ischemia, or (II) new ischemic EKG changes or new LBBB, or (III) angiographic loss of patency of a major coronary artery or a side branch or persistent slow or no-flow embolization, or (IV) imaging demonstration of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality are required.
 - V. MI associated to stent thrombosis is detected by coronary angiography or autopsy in the setting of myocardial ischemia and with rise and/or fall of cardiac biomarkers values at least one value above 99th percentile URL.
 - VI. MI associated with CABG is arbitrarily defined by elevation of cardiac biomarker values $> 10 \times 99$ th percentile URL in patients with normal baseline cTn values (< 99 th percentile URL). In addition, either (I) new pathological Q waves or new LBBB or (II) angiographic documented new graft or new native coronary occlusion, or (III) imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.

3. Heart Failure

A physician diagnosis of a current or prior episode of congestive heart failure or prior radiographic evidence of vascular redistribution, interstitial pulmonary edema, or frank alveolar

pulmonary edema.

4. New atrial fibrillation (AF)

New AF is considered when AF rhythm in EKG resulting in angina, heart failure, hypotension or needs to treatment of heart rate, anti-arrhythmic drug or electric cardioversion.

5. Non-fatal cardiac arrest is considered well succeed cardiopulmonary resuscitation.

6. Myocardial revascularization includes PCI, stent, and CABG.

7. Stroke

A physician diagnosis of a current or prior stroke, or computed tomography or magnetic resonance evidence of a stroke.

8. Peripheral vascular disease

A physician diagnosis of a current or prior history of: intermittent claudication, vascular surgery for atherosclerotic disease, an ankle/arm systolic blood pressure ratio <0.90 in either leg at rest, or angiographic or doppler study demonstrating $>70\%$ stenosis in a noncardiac artery.

9. Deep venous thrombosis (DVT) or PE

A patient with a current or prior history of a DVT or PE.

Reference:

- [1] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS,

Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;33(20):2020–2035.

Conclusões

Pacientes candidatos a transplante renal apresentam risco cardiovascular de 5% nos primeiros 30 dias após o transplante.

A avaliação de risco cardiovascular perioperatório destes pacientes é feita através de recomendações com baixa evidência científica.

A avaliação pré-operatória baseada em escore de risco clássico, como o RCRI não teve capacidade de discriminar pacientes com alto ou baixo risco cardiovascular.

A utilização de biomarcadores (cTn, BNP/NT-proBNP) tem o potencial de melhorar a acurácia da avaliação de risco cardiovascular, entretanto mais estudos com essa população específica são necessários.

Anexos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do CAAE 79463217.8.0000.5327

Título do Projeto: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE CRIAÇÃO E VALIDAÇÃO DE ESCORE DE RISCO DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é determinar o número de complicações vasculares que ocorrem durante a cirurgia em pacientes que realizam transplante renal e determinar qual o melhor meio de medir o risco de sofrer essas complicações. Sabendo quantas complicações ocorrem e qual o risco de sofrer essas complicações, os médicos vão poder dizer se a realização do transplante renal é adequada. Esse estudo também irá determinar a utilidade de dois simples exames de sangue: se um deles pode ajudar os médicos detectarem infarto do coração que não seriam percebidos durante e após a cirurgia, e se o outro exame pode prever complicações vasculares como infarto do coração, parada cardíaca, derrame e mesmo morte por essas complicações durante 30 dias e 1 ano após a cirurgia. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: serão coletadas informações pessoais, contato (telefone, endereço) e antecedentes (por exemplo: se você já teve infarto do coração). Será colhida uma amostra de sangue para realizar um exame chamado troponina, no dia da cirurgia e nos primeiros 3 dias de após a cirurgia. Também será colhida, uma amostra de sangue para realizar um exame chamado BNP antes da cirurgia e será repetida em 24 horas após a cirurgia. Essas amostras de sangue seriam colhidas,

durante a internação, mesmo se você não estivesse participando do estudo, pois elas servem para realização de outros exames de rotina após a cirurgia. Agendaremos uma consulta de revisão que acontecerá após 30 dias do transplante para saber como está a sua saúde neste primeiro mês. Nesta consulta revisaremos se aconteceu algum problema com sua saúde nestes dias após o transplante. Em 1 ano após o transplante a equipe da pesquisa entrará em contato via telefone, para nos certificarmos como esteve a sua saúde neste período.

Não são conhecidos riscos adicionais ao paciente que aceitar participar deste estudo. Somente terá o desconforto adicional de responder as informações sobre seu estado de saúde aos investigadores.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação, como despesa de transporte, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal. Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dra Nadine Oliveira Clausell – 3359-8000, com o pesquisador Virgílio da Rocha Olsen pelo telefone 051993101128 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h. Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante

Nome do representante legal (se aplicável)

Assinatura do participante ou representante legal Data

Nome do Investigador / Coordenador do estudo

Planilha de coleta de dados

Nome:

Prontuário:

Fone:

Data de nascimento

Sexo () feminino () masculino

Raça () branco () negro () pardo () outro

Data de início da diálise

Modalidade de diálise () hemodiálise () diálise peritoneal Biópsia renal ____ data Resultado:

Data de internação

Data do transplante ASA: () I () II () III () IV Tipo transplante () intervivo () pós-mortem Re-transplante () sim () não

Data da alta

Tempo de internação _____ dias

Comorbidades

Diabete mellitus () sim () não Hipertensão arterial sistêmica () sim () não

Cardiopatía isquêmica () sim () não AVC () sim () não

DPOC () sim () não DVP () sim () não

ACFA () sim () não Tabagismo () Nunca () Ex -tabagista () Tabagista ativo

Medicações de uso contínuo () AAS () Clopidogrel () Estatina () iECA () BRA () Betabloqueador

() Insulina () Hipoglicemiante oral

() Outros _____

Exames prévio ao transplante

Bioquímica

Creatinina ____ eTGF ____ Uréia ____ Na ____ K ____ Hemoglobina ____

Cálcio corrigido ____ Fósforo ____ Albumina ____

Glicemia de jejum ____ HbA1C ____ Colesterol Total ____ HDL ____ LDL ____ Triglicerídeos ____

TGO ____ TGP ____ GGT ____ FA ____

ECG

() sinusal () FA () ZI () BRE () BRD

Ecocardio: data ____ Fração de ejeção ____

Disfunção segmentar () sim () não

CAT

Data _____

() Lesão \geq 70%

() ACTP () CRM () tratamento clínico ()

Ecoestresse

() data _____

positivo para isquemia ()

Ergometria

data _____

isquemia () sim () não

Cintilografia miocárdica

data ____ isquemia ____ %

Desfechos

IAM () data _____

Óbito () data _____ Causa óbito _____

PCR não fatal () data _____

AVC () data _____

ICC () data _____

Revascularização coronariana

data ____ () ACTP () CRM

Injúria miocárdica pós-operatória () data

Reinternação hospitalar () data ____ Causa cardiovascular internação () Outras () cite

FA nova: data ____ TVP () data ____

TEP: data ____

Trombose arterial periférica () data ____

Infecção hospitalar () data ____

Lesão renal aguda () data ____

Disfunção do enxerto () data ____

Necessidade de diálise pós-Tx () transitória () definitivo

Fase III:

BNP pré-operatório _____ BNP 1º pós-op _____

cTnl pré-op ____ cTnl 1º pós-operatório _____ cTnl 2º pós-operatório ____

Relacionados transoperatório

Pressão arterial sistólica ____ max ____ mínima ()

2 medidas consecutivas com PAs < 100 ou PAM < 60 mmHg () uso de DVA

Necessidade de reexpansão volêmica:

() litros de ringer ou soro fisiológico

() Transfusão de CHAD ____ bolsas

Sangramento transop. significativo () Tempo de cirurgia ()

