



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Vagner da Silva Meira

**Função endotelial e rigidez arterial em portadores de doença renal crônica:
papel na progressão da doença renal e nos desfechos**

Rio de Janeiro

2018

Vagner da Silva Meira

Função endotelial e rigidez arterial em portadores de doença renal crônica: papel na progressão da doença renal e nos desfechos

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Rachel Bregman

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M499 Meira, Vagner da Silva.

Função endotelial e rigidez arterial em portadores de doença renal crônica: papel na progressão da doença renal e nos desfechos / Vagner da Silva Meira – 2018.

77 f.

Orientadora: Rachel Bregman

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

1. Rins - Doenças – Teses. 2. Endotélio – Teses. 3. Medidas de Associação, Exposição, Risco ou Desfecho. 4. Rigidez vascular. 5. Proteinúria. I. Bregman, Rachel. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.61-008.64

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Vagner da Silva Meira

**Função endotelial e rigidez arterial em portadores de doença renal crônica: papel na
progressão da doença renal e nos desfechos**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 25 de abril de 2018.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Rachel Bregman (Orientadora)

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Mário Fritsch Toros Neves

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Edison Régio de Moraes Souza

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Carlos Perez Gomes

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Ana Maria Ribeiro dos Santos

Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2018

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Danielle Kwamme Latgé, companheira de sonhos e de vida, pelo apoio incondicional; a Vinícius e Isabelle, meus filhos e minha inspiração diária; aos meus pais, Hamilton e Irene; a minha irmã, Viviane, e aos meus sobrinhos Vitor e Giulia, pelo amor incondicional e por tornarem a vida doce. E aos meus pacientes, razão deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Danielle, Vinícius e Isabelle, pelo incentivo e apoio nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, Hamilton e Irene, a minha irmã, Viviane, e aos sobrinhos Vitor e Giulia por terem me ensinado a acreditar na humanidade.

À Professora Rachel Bregman, muito mais que orientadora, amiga de todas as horas, pelo papel fundamental que tem exercido na minha formação profissional nos últimos anos, pelos ensinamentos preciosos, pela amizade construída, o meu muito obrigado.

Aos Professores Mário Frisch T. Neves e Wille Oigman e as Professoras Maria Inês B. Silva e Márcia Regina Klein pelos inúmeros ensinamentos.

Aos amigos Cláudio Pinheiro Loivos, Ana Rosa da Cunha Machado, Jenifer d'El Rei, Viviane Prangiel, Débora Cristina Torres Valença, Lourdes Guimarães Rodrigues e Giulia Facina por todo apoio prestado, sem o qual não seria possível a realização deste trabalho.

Aos demais colaboradores do programa de pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental e da Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas pelo aprendizado e pelos preciosos momentos partilhados.

A todos que, de alguma maneira, direta ou indiretamente, tenham contribuído para realização deste trabalho.

Que a importância de uma coisa não se mede com fita métrica nem com balanças nem barômetros... Que a importância de uma coisa há que ser medida pelo encantamento que a coisa produza em nós.

Manoel de Barros

RESUMO

MEIRA, Vagner da Silva. *Função endotelial e rigidez arterial em portadores de doença renal crônica: papel na progressão da doença renal e nos desfechos*. 2018. 77 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública mundial com uma taxa de prevalência estimada em 10 %. Hipertensão arterial e diabetes mellitus são as principais causas de DRC. A principal complicação da DRC é a doença cardiovascular (DCV). A disfunção endotelial (DE) e a rigidez arterial (RA) têm importante papel na doença aterosclerótica e estão presentes na DCV. **Objetivo:** Avaliar a influência da disfunção endotelial e da rigidez arterial na progressão da DRC e sua relação com os desfechos. **Metodologia:** Estudo prospectivo com 97 portadores de DRC estágios 3 e 4, sob tratamento regular em ambulatório especializado por pelo menos 1 ano. Após a visita inicial foram acompanhados por $18,5 \pm 3,6$ meses. A taxa de filtração glomerular (TFGe) foi estimada pela equação do CKD-EPI. Proteinúria calculada por amostra de urina. Perfil bioquímico avaliado na visita inicial e a cada 3 meses. A pressão arterial (PA) foi a média de 3 aferições. Ecocardiograma avaliou a massa do ventrículo esquerdo (MVE) e o índice de MVE (IMVE). A função endotelial foi avaliada pela técnica de dilatação mediada pelo fluxo (DMF) da artéria braquial na primeira e última visitas. A RA foi avaliada pela medida da velocidade da onda de pulso (VOP) carotídeo-femoral (CF) e carotídeo-radial (CR). Analisados subgrupos de exposição conjunta da proteinúria com VOP-CF e VOP-CR. Análise estatística: SPSS-20. **Resultados:** Média \pm DP ou mediana (intervalo interquartil). Na visita inicial observamos idade $64,3 \pm 10,1$ anos; 55% sexo masculino; TFGe: $30,6 \pm 10\text{ml/min/1,73 m}^2$; PA sistólica: $151,5 \pm 22,5\text{mmHg}$; PA diastólica $81,1 \pm 11,2\text{mmHg}$; pressão de pulso (PP): $70,4 \pm 19,4\text{mmHg}$; DMF: $10,5 \pm 6,7\%$; proteinúria: 309mg/g (135-944); VOP-CF: $10,8 \pm 3,4\text{m/s}$; VOP-CR: $9,6 \pm 1,8\text{m/s}$. Hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) estava presente em 54,3%. A perda da TFGe foi de $-0,96 \pm 5,3\text{ml/min/ano}$. A DMF e o IMVE não foram diferentes comparando a visita final com a inicial e não se correlacionaram com a perda de TFGe nem com os desfechos. A associação da VOP-CF aumentada com a proteinúria ocasionou maior perda da TFGe. Não observamos desfechos em 87% da população. Ocorreram 8 desfechos CV, que se relacionaram com o aumento da VOP-CF e da VOP-CR; enquanto que o desfecho renal ocorreu em 5 indivíduos e se relacionou com TFGe menor e proteinúria mais elevada. **Conclusão:** A maioria dos pacientes mostrou função renal estável. Na DRC estágios 3 e 4, a DMF não foi um marcador de desfecho CV. O número de desfechos após 18 meses foi baixo (13%). A proteinúria foi um marcador de desfechos cardiovasculares e renais. O aumento da rigidez arterial não estava presente na maioria dos indivíduos, porém se mostrou especialmente útil como marcador de desfechos cardiovasculares nesta população.

Palavras-chaves: Doença renal crônica. Doença cardiovascular. Rigidez arterial. Função endotelial. Progressão da doença renal crônica. Proteinúria. Desfechos.

ABSTRACT

MEIRA, Vagner da Silva. *Endothelial function and arterial stiffness in chronic kidney disease: the role on the progression of kidney disease and the outcomes*. 2018. 77 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide public health problem. Hypertension and diabetes mellitus are the main baseline diseases causing CKD. Cardiovascular disease (CVD) is the main complication of CKD patients. Endothelial dysfunction (ED) and arterial stiffness (AS) are present in patients with atherosclerotic disease and CVD. The aim of this study was to evaluate the role of endothelial dysfunction and arterial stiffness on the progression of CKD and its relation with the outcomes. **Methods:** Longitudinal study, 97 CKD subjects stages 3-4, under regular treatment in an outpatient interdisciplinary clinic for at least 1 year. After the first visit patients were followed for $18,5 \pm 3,6$ months. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated by CKD-EPI equation. Proteinuria analyzed in a urine sample. Biochemistry profile was evaluated every 3 months. Blood pressure (BP) was the mean of 3 measurements. Echocardiogram evaluated left ventricular mass (LVM) and index (LVMI). Endothelial function was evaluated through the technique of flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery, and was measured in the first and final visits. Arterial stiffness (AS) was evaluated in the first visit by measurements of carotid-femoral (CF) and carotid-radial (CR) pulse wave velocity (PWV). **Statistical analyzes:** SPSS-20. **Results:** Data are mean \pm SD or median (*interquartile range*). In the first visit we observed age: 64.3 ± 10.1 years; 55% male; eGFR: 30.6 ± 10 ml/min/1.73m². Systolic BP: 151.5 ± 22.5 mmHg; diastolic BP: 81.1 ± 11.2 mmHg; pulse pressure (PP): 70.4 ± 19.4 mmHg; FMD: $10.5 \pm 6.7\%$; proteinuria: 309mg/g (135-944); CR-PWV: 9.5 ± 1.7 m/s and CF-PWV: 10.8 ± 3.4 m/s. Left ventricular hypertrophy (LVH) was present in 54.3%. Renal function decreased -0.96 ± 5.3 ml/min/year. FMD and LVMI were not different when comparing the last with the first visit and did not correlate with the eGFR decrease neither with the outcomes. Higher loss of eGFR was associated with increased CF-PWV and proteinuria. Outcomes were not present in 87% of the population. Cardiovascular outcomes were present in 8 patients and were correlated to the increase of CF-PWV and CR-PWV; renal outcomes were present in 5 patients and were correlated to lower eGFR and higher proteinuria. **Conclusions:** The majority of the population showed stable renal function. In CKD patients (stages 3-4), FMD was not a biomarker of cardiovascular outcomes. The number of outcomes was low after 18 months (13%). Proteinuria was a biomarker for cardiovascular and renal outcomes. The increase of the AS was not present in the majority of the patients, however was useful as a biomarker for cardiovascular outcomes in the studied population.

Keywords: Chronic kidney disease. Cardiovascular disease. Arterial stiffness. Endothelial function. Progression of chronic kidney disease. Proteinuria. Outcomes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Prevalência dos fatores de risco tradicionais.....	39
Figura 2 –	Influência da velocidade de onda de pulso carótida-femoral na variação da função renal.....	47
Figura 3 –	Correlação entre a velocidade de onda de pulso carótida-femoral e a variação da função renal.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Classificação quanto ao risco de progressão da doença renal crônica.....	14
Tabela 2 –	Fatores de risco.....	17
Tabela 3 –	Dados da população estudada.....	38
Tabela 4 –	Parâmetros bioquímicos.....	40
Tabela 5 -	Dados do ecocardiograma transtorácico.....	40
Tabela 6 –	Variáveis estudadas de acordo com a dilatação mediada por fluxo.....	42
Tabela 7 –	Variáveis estudadas de acordo com a velocidade de onda de pulso carótida-radial.....	44
Tabela 8 -	Variáveis estudadas de acordo com a velocidade de onda de pulso carótida-femoral.....	45
Tabela 9 -	Variação da função renal de acordo com a exposição conjunta a dois fatores de risco: rigidez aórtica e proteinúria.....	48
Tabela 10 -	Variação da função renal de acordo com a exposição conjunta a dois fatores de risco: rigidez arterial periférica e proteinúria.....	48
Tabela 11 -	Análise comparativa entre grupos com desfechos cardiovasculares e renais.....	49
Tabela 12 -	Regressão logística para desfecho renal e cardiovascular.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio Esquerdo
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DAOP	Doença Arterial Oclusiva Periférica
DCV	Doença Cardiovascular
DE	Disfunção Endotelial
DMF	Dilatação Mediada por Fluxo
DMII	Diabetes Mellitus tipo II
DRC	Doença Renal Crônica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IMVE	Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo
RA	Rigidez Arterial
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada
VOP-CF	Velocidade de Onda de Pulso carótida-femoral
VOP-CR	Velocidade de Onda de Pulso carótida-radial

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	OBJETIVOS	30
1.1	Primário	30
1.2	Secundários	30
2	MATERIAL E MÉTODOS	31
2.1	Crítérios de inclusão	31
2.2	Crítérios de exclusão	31
2.3	Desenho do estudo	31
2.4	População	32
2.5	Desfechos	32
2.6	Execução do estudo	33
2.6.1	<u>Ecocardiograma transtorácico</u>	33
2.6.2	<u>Dilatação mediada por fluxo</u>	34
2.6.3	<u>Velocidade de onda de pulso</u>	34
2.7	Análises estatísticas	35
3	RESULTADOS	37
3.1	Análise transversal	37
3.1.1	<u>Dilatação mediada por fluxo</u>	41
3.1.2	<u>Velocidade de onda de pulso carótida-radial</u>	43
3.1.3	<u>Velocidade de onda de pulso carótida-femoral</u>	45
3.2	Análise longitudinal	46
3.3	Análise dos desfechos	49
4	DISCUSSÃO	52
4.1	Análise transversal	52
4.1.1	<u>Dilatação mediada por fluxo</u>	54
4.1.2	<u>Velocidade de onda de pulso</u>	55
4.2	Análise longitudinal	56
4.3	Análise dos desfechos	57
4.4	Considerações finais	59
	CONCLUSÕES	60

REFERÊNCIAS	61
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética.....	76
ANEXO B - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	77

INTRODUÇÃO

Função renal normal consiste na capacidade dos rins em manter uma homeostase hidroeletrolítica e ácido base. A quantificação da função renal através de métodos não invasivos é fundamental para diagnóstico, acompanhamento e prognóstico das doenças renais. A taxa de filtração glomerular (TFG) é uma expressão numérica que representa o volume de plasma filtrado pelos capilares glomerulares por unidade de tempo e superfície corpórea, e em indivíduos normais varia de 80 a 120ml/min/1,73m².

A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) é avaliada atualmente através de equações que utilizam a creatinina plasmática. Estas são preconizadas pelas diretrizes para tratamento da doença renal crônica [1].

A disfunção renal é uma condição caracterizada por perda ou diminuição em qualquer grau da capacidade funcional renal. Segundo a publicação *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), a doença renal crônica (DRC) é definida como qualquer alteração funcional ou estrutural renal, presente por 3 meses ou mais. Utiliza-se como critério TFGe < 60ml/min/1,73m² ou a presença de um ou mais marcadores de dano renal tais como: albuminúria ou hematuria, anormalidade estrutural detectada por método de imagem, ou anormalidade histológica. [1].

A DRC é um problema de saúde pública mundial e isto se deve principalmente a alguns fatores como: prevalência elevada que vem aumentando nas últimas décadas; evolução para doença renal crônica terminal, cujo tratamento é a terapia renal substitutiva (diálise ou transplante renal) que determinam grande impacto social; elevados custos do tratamento; e importante papel no aumento do risco de doença cardiovascular com elevada morbimortalidade. Com base nestes dados, pode-se dizer que a DRC representa a ponta de um iceberg em relação a saúde pública [2].

A prevalência média de DRC na população geral, incluindo Europa, América, Ásia e Austrália, é de 7,2% em indivíduos com mais de 30 anos de idade; e naqueles com 64 anos ou mais, varia de 23,4 a 35,8%; dados esses publicados em 2008 [3]. Uma meta-análise publicada em 2016 [4], que reuniu 100 artigos de vários países dos 5 continentes e um total de 4.807.904 pacientes, aponta uma taxa de prevalência global de 10,6% com ampla variação geográfica (6,76% na Índia a 14,44% no EUA) e maior prevalência do sexo feminino (8,1% entre homens e 12,1% entre mulheres). O único país representante da América Latina nesta meta-análise foi o Chile. Estes dados sugerem aumento da prevalência da DRC, entretanto

devemos mencionar alguns pontos específicos nesta análise. Fundamental ressaltarmos a variação dos critérios utilizados para definir e diagnosticar DRC que apresentou modificações nas últimas duas décadas (KDOQI-2002/KDIGO-2012) [5]. Importante salientarmos também a variabilidade dos métodos utilizados na dosagem da creatinina sérica e conseqüentemente na TFGe, finalmente, as equações utilizadas para estimar as TFGe também foram modificadas nas últimas décadas (Cockcroft-Gault-1973/MDRD-2006/CKD-EPI-2009) [6].

No Brasil não há registro de prevalência de DRC. Nos registros nacionais encontra-se somente a taxa de prevalência de pacientes em diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal). Segundo dados do DATASUS, entre 1999 e 2013, aumentou de 33,5 para 50/100.000 habitantes. Dados norte-americanos sugerem que, para cada paciente com DRC em diálise, existem outros 200 pacientes com DRC não dependentes de diálise [2].

A DRC é classificada pela TFGe e o seu risco de progressão de acordo com a albuminúria (Tabela 1) [1].

Tabela 1 - Classificação quanto ao risco de progressão da DRC

<i>DOENÇA RENAL CRÔNICA</i>		<i>Albuminúria persistente</i>		
		A1	A2	A3
		Normal ou levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
Categoria	TFGe (ml/min/1,73m ²)	<30mg/g	30-300mg/g	>300mg/g
1	>90	RISCO BAIXO	RISCO MODERADO	RISCO ALTO
2	60-89	RISCO BAIXO	RISCO MODERADO	RISCO ALTO
3a	45-59	RISCO MODERADO	RISCO ALTO	RISCO MUITO ALTO
3b	30-44	RISCO ALTO	RISCO MUITO ALTO	RISCO MUITO ALTO
4	15-29	RISCO MUITO ALTO	RISCO MUITO ALTO	RISCO MUITO ALTO
5	<15	RISCO MUITO ALTO	RISCO MUITO ALTO	RISCO MUITO ALTO

Os primeiros relatos da associação de DRC e DCV foram descritos em 1836 por achados de necropsia [7]. As primeiras evidências da associação da DRC com DCV foram reconhecidas pela elevada taxa de mortalidade cardiovascular dos pacientes em diálise. Aproximadamente 50% dos pacientes em diálise morrem de causa cardiovascular [8,9,10]. A mortalidade cardiovascular no paciente em diálise é 10 a 30 vezes maior do que na população geral [9,11]. Em 1998 o *National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease*

in *Chronic Kidney Disease* [12] enfatizou o alto risco de DCV na DRC e foi o primeiro documento a recomendar, baseando-se em evidências, que pacientes com DRC sejam considerados como grupo de alto risco de eventos cardiovasculares.

A associação entre DRC e mortalidade cardiovascular também foi demonstrada em pacientes não dependentes de diálise. Uma metanálise, que reuniu 40 artigos e incluiu um total de 100.064 participantes, encontrou um risco relativo de mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC não-dialítica de 2,47 (1,42-4,30/IC:95%) comparado com pacientes sem DRC [8]. A mortalidade cardiovascular assim como a mortalidade por todas as causas, aumentam linearmente com a diminuição da TFG, quando esta cai abaixo de 75ml/min/1,73m² [1]. A mortalidade cardiovascular é 2 vezes maior nos pacientes em estágio 3 da DRC e 3 vezes maior nos pacientes em estágio 4 da DRC comparado com indivíduos com função renal normal [13,14]. Portanto, com base nos dados apresentados, pode-se dizer que a mortalidade dos pacientes portadores de DRC se dá principalmente por DCV [8,15,16].

Além da elevada taxa de mortalidade, há relação inversa entre a TFG e o risco de eventos CV, mesmo ajustados para idade, sexo e fatores de risco [17]. Go *et al* [18], analisando 1,1 milhões de indivíduos entre 1996 a 2000 (tempo de seguimento médio de 2,84 anos) encontrou uma incidência de eventos cardiovasculares (definido como hospitalização por doença coronariana, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica) de: 2,11 por 100 pessoas-ano entre os indivíduos com TFGe (MDRD) \geq 60ml/min/1,73m²; 3,65 por 100 pessoas-ano entre os indivíduos com TFGe (MDRD) entre 45-59ml/min/1,73m²; 11,29 por 100 pessoas-ano entre os indivíduos com TFGe (MDRD) entre 30-44ml/min/1,73m²; 21,80 por 100 pessoas-ano entre os indivíduos com TFGe (MDRD) entre 15-29ml/min/1,73m²; e 36,60 por 100 pessoas-ano entre os indivíduos com TFGe (MDRD) $<$ 15ml/min/1,73m². Foley *et al* [19] analisou cada evento cardiovascular em mais de 1 milhão de indivíduos de 1998 a 2001 (tempo de seguimento médio de 2 anos) e encontrou, entre os pacientes com DRC, uma incidência de: 30,7 por 100 pessoas-ano de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); 19,9 por 100 pessoas-ano de doença arterial periférica (DAP); 16,6 por 100 pessoas-ano de acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque isquêmico transitório (AIT); 3,9 por 100 pessoas-ano de infarto agudo do miocárdio (IAM); e 1,6 por 100 pessoas-ano de terapia renal substitutiva. O estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*), avaliando 15.000 pacientes, encontrou um risco relativo de insuficiência cardíaca de 1,10 em pacientes com TFG entre 60 e 89ml/min/1,73m² e de 1,94 naqueles com TFG $<$ 60ml/min/1,73m² [20]. Uma metanálise com 30 estudos, que incluiu cerca de 40.000 pacientes com insuficiência cardíaca, demonstrou que o nível sérico de creatinina foi um dos

cinco fatores preditivos de mortalidade, juntamente com idade, fração de ejeção, classe funcional (NYHA) e diabetes mellitus [21]. Em outra metanálise com 26 estudos e um total de quase 2 milhões de pacientes encontrou risco relativo de IAM de 1,21 (intervalo de confiança: 1,09-1,34) para TFGe entre 60-90ml/min/1,73m²; 1,40 (intervalo de confiança: 1,21-1,61) para TFGe entre 30-60 ml/min/1,73m²; e 1,94 (intervalo de confiança: 1,51-2,50) [22].

Albuminúria em pacientes não diabéticos também se associa com aumento do risco de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio ou morte por causa cardiovascular, além de aumento de duas vezes o risco de morte por todas as causas [23].

Hipertensão e diabetes mellitus são as principais causas de DRC. Estudos demonstram que a diminuição da TFG e a albuminúria conferem aumento do risco cardiovascular independente da hipertensão ou do diabetes [24]. A mortalidade cardiovascular nos pacientes portadores de DRC é maior do que nos pacientes diabéticos ou hipertensos isoladamente, com função renal normal [25,26]. O estudo KEEP (*Kidney Early Evaluation Program*) que alocou 100.000 indivíduos portadores de DRC em todos os estágios, encontrou risco 15% maior de doença cardiovascular nestes indivíduos [27]. Hipertensão e DRC são intimamente relacionadas, com uma sobreposição e interligação nas suas relações de causa e efeito, pois o declínio na função renal se associa com aumento da pressão arterial, e a elevação sustentada da pressão arterial acelera o declínio da função renal [28]. Indivíduos com pressão arterial basal de 180x100mmHg apresentam probabilidade 15 vezes maior de desenvolver doença renal terminal do que aqueles com uma pressão arterial de 100x70mmHg [29].

Desde as primeiras publicações do *Framingham Heart Study* em 1961, que ficou bem estabelecido que hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade, sedentarismo, tabagismo, dislipidemias, idade avançada e histórico familiar de DCV representam fatores de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares como: doença arterial coronariana (DAC), infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca (IC), arritmias, doença cerebrovascular, doença arterial periférica e morte súbita [30]. Convencionou-se chamá-los de fatores de risco tradicionais.

Porém, a presença dos fatores de risco tradicionais não explica a pior evolução cardiovascular dos pacientes com DRC. Portadores de DRC apresentam outros fatores de risco, além fatores de risco tradicionais para DCV, que são relacionados disfunção renal. Esses fatores de risco são chamados de não tradicionais (Tabela 2) [17].

Tabela 2 - Fatores de risco

<i>Fatores de risco tradicionais</i>	<i>Fatores de risco não tradicionais</i>
Idade avançada	TFG <75ml/min/1,73m ²
Sexo masculino	Albuminúria
Hipertensão	Disfunção Endotelial
LDL-colesterol elevado	Dislipidemia
HDL-colesterol baixo	
Diabetes	Anemia
Tabagismo	Inflamação
Sedentarismo	Estresse oxidativo
Obesidade	Alteração do metabolismo mineral ósseo
História familiar de Doença coronariana	Distúrbios do sono
Menopausa	Fatores trombogênicos

Conseqüentemente, o Guia Europeu de Prevenção de Doenças Cardiovasculares (*European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention*) de 2016 reconhece a DRC como um fator de risco independente para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares; ou seja, DRC está associada a mais DCV mesmo após ajuste para os fatores de risco tradicionais. Nesse contexto, tanto a diminuição da TFG como o aumento da excreção de albumina estão associados com aumento do risco de eventos cardiovasculares. Baseado em evidências, este consenso de prevenção primária classifica os indivíduos com DRC severa (TFG < 30 ml/min/1,73m²) como “muito alto risco” (risco de morte cardiovascular ≥10% em 10 anos); e aqueles com DRC moderada (TFG entre 30-59ml/min/1,73m²) como “alto risco” (risco de morte cardiovascular ≥5 a <10% em 10 anos) [31].

De outro modo, a DRC também é preditora de desfechos ruins em pacientes com DCV já existente. Neste cenário de prevenção secundária, os estudos demonstraram ampla variabilidade nas taxas de prevalência de DRC entre pacientes com infarto agudo do miocárdio (10-72%) e insuficiência cardíaca aguda (20-64%) e crônica (8-80%), assim como, elevado risco de pior desfecho nos quadros de IAM ou IC em pacientes com DRC. Essa ampla variabilidade se deve a diferentes critérios utilizados para definir DRC [32]. Os estudos mais representativos que avaliaram a prevalência de DRC entre pacientes com IAM (49.491 pacientes) e IC aguda (118.465 pacientes), e utilizaram como definição de DRC a TFG < 60ml/min/1,73m², encontraram uma prevalência de 38% [33] e 64% [34] respectivamente.

Apesar dos vários estudos demonstrando o elevado risco de DCV nos pacientes com DRC, estudos mais recentes apresentam resultados distintos, ou seja, mostram que o risco de progressão da DRC é maior do que o risco de eventos CV em portadores de DRC. O *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (CKD-PC study)* [35] consiste em um estudo prospectivo, que reuniu mais de 2 milhões de participantes em 46 cohorts de 40 países, com tempo médio de seguimento de 5,8 anos e avaliou o risco relativo de 5 desfechos (mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, evolução para diálise, injúria renal aguda e progressão da DRC) em cada estágio da DRC e em 4 faixas da relação albumina-creatinina urinária (<10mg/g; 10-29mg/g; 30-299mg/g e >300mg/g) na população geral e encontrou que todos os pacientes dos estágios 3 e 4 tiveram maior risco de progressão da DRC do que mortalidade cardiovascular em qualquer faixa de albuminúria. O *Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC study)* [36], consiste em um trial prospectivo e multicêntrico que deu origem a cerca de 200 artigos de 2011 a 2017, mostra esta alteração nos desfechos da DRC. Em uma de suas publicações comparou 3 desfechos: evento CV, evolução para diálise e morte, avaliando 1798 pacientes com DRC avançada (TFG < 30ml/min/1,73m²) por 8 anos. Identificou que 37,7% dos pacientes evoluíram para diálise, 25,3% apresentaram evento CV e 9% morreram. Em outra publicação com 3006 pacientes, com DRC leve a moderada (TFG média de 43±14ml/min/1,73m² e proteinúria média de 0,17g/24h), acompanhados por 4 anos, analisando os mesmos desfechos identificou que 24,1% evoluíram para diálise, 11,8% apresentaram evento CV aterosclerótico e 14,5% morreram [37].

Apesar dos muitos dados epidemiológicos publicados nos últimos anos confirmarem a evidente associação entre DRC e DCV, a sua fisiopatologia continua sendo um desafio. Postula-se que a sobreposição dos fatores de risco tradicionais e não tradicionais poderiam ocasionar uma evolução desfavorável da DCV em portadores de DRC. Entretanto a correção desses fatores não diminui significativamente a mortalidade cardiovascular. O que sugere a existência de um “elo perdido” entre as doenças renal e cardíaca [17,38]. Progressiva deterioração da função renal pode levar a acúmulo de toxinas urêmicas que pode estimular o estresse oxidativo e a inflamação, e conseqüentemente, contribuir para a disfunção endotelial e progressão da aterosclerose. Portanto, as toxinas urêmicas tem sido sugeridas como sendo esse elo interligando as doenças renal e cardíaca [16,39,40].

Há alguns anos o endotélio era considerado apenas uma monocamada de células que reveste o lúmen de todo leito vascular formando uma barreira entre a circulação sanguínea e as demais camadas da parede do vaso. Na atualidade é considerado como um órgão com função autócrina, parácrina e endócrina que desempenha importante papel na regulação da

homeostase vascular como tônus e permeabilidade, na hemostasia, na inflamação, no crescimento/proliferação celular e no remodelamento vascular em resposta a uma variedade de estímulos mecânicos e químicos [41,42].

A célula endotelial tem capacidade de captar/sentir estímulos biomecânicos do interior do vaso e traduzir em respostas bioquímicas. Esse fenômeno é chamado de mecanotransdução [43]. Esse complexo processo envolve a estimulação de sensores que geram sinais bioquímicos e dá início a uma cascata de reações que resultam em respostas vasculares a curto e a longo prazo [44]. Alguns destes sensores existentes na célula endotelial são canais iônicos, receptor da tirosinaquinase, proteína G, junções proteicas, integrinas, rede de citoesqueleto, glicocálix e a própria membrana lipídica [45,46,47]. Os estímulos biomecânicos aos quais a parede do vaso está submetida são representados por forças hemodinâmicas, que são produzidas pela pressão de pulso e pelo fluxo sanguíneo. Podemos mencionar 3 principais forças que atuam sobre a interface sangue parede do vaso: 1) Pressão hidrostática: corresponde uma força perpendicular que atua sobre a parede do vaso. 2) Tensão circunferencial: corresponde a uma força orientada circunferencialmente da própria parede do vaso em resposta a mudanças periódicas no diâmetro do vaso como resultado do fluxo sanguíneo pulsátil. Altera cíclica e morfologicamente a célula endotelial promovendo inibição da apoptose, angiogênese e liberação de fatores humorais, que modulam o fluxo sanguíneo [48,49]. 3) Shear stress: corresponde a uma força friccional que atua tangencialmente sobre a parede do vaso; sua magnitude pode ser estimada como sendo diretamente proporcional a velocidade do fluxo e a viscosidade do sangue e inversamente proporcional a terceira potência do raio interno do vaso; definida como força/área (dyn/cm^2) e pode variar de 1 a 6 dyn/cm^2 no sistema venoso e de 10 a 70 dyn/cm^2 no sistema arterial humano [50,51]. O modelo de fluxo laminar contribui para manutenção do shear stress dentro da normalidade e, portanto contribui também para manutenção da homeostase endotelial [51]. Alterações destes níveis fisiológicos de shear stress modificam a estrutura, a função e a expressão de genes na célula endotelial, o que desempenha importante papel na homeostase e no remodelamento vascular [52,53]. Situações de distúrbios do fluxo como hiperfluxo, hipofluxo e fluxo não laminar, alteram o shear stress [51].

A célula endotelial do sistema arterial, quando submetida a distúrbios do fluxo sanguíneo exibe modificações como maior expressão de genes pró-aterogênicos, quando comparadas com células endoteliais de regiões com fluxo laminar e nível fisiológico de shear stress [51]. Além das modificações bioquímicas intracelulares, estruturalmente estas células endoteliais passam a exibir um formato poligonal, perdendo seu formato longitudinal, devido

a filamentos de actina mais curtos e dispostos de forma desorganizada [54]. Também pode ocorrer alteração na produção das proteínas das junções intercelulares alterando a permeabilidade [55,56].

Sobrecargas agudas de fluxo aumentam o shear stress e este promove vasodilatação endotélio dependente, mediada principalmente pela produção e liberação de óxido nítrico (ON), prostaciclina (PGI₂) e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (FHDE) pela célula endotelial [50,57].

O ON é um gás de meia vida curta que é produzido a partir do aminoácido L-arginina em processo catalisado pela isoforma endotelial da enzima óxido nítrico sintetase (eONs) e, pode ser difundido através dos tecidos para as células musculares lisa do vaso. Nesta célula ativa, a guanilato ciclase aumenta a produção de guanosina-3,5-monofosfato cíclico (GMPc), que exerce ação vasodilatadora [41,58]. A mensuração desta ação vasodilatadora endotélio dependente tem sido utilizada na clínica para avaliação da função endotelial, através da técnica de dilatação mediada pelo fluxo (DMF) [59]. Adicionalmente, o ON ainda exerce ações antiaterogênicas tais como: inibe a agregação plaquetária, dificulta a adesão e migração de leucócitos, inibe a proliferação da célula muscular lisa vascular e diminui a apoptose [41,58].

A célula endotelial quando submetida a sobrecarga crônica de fluxo (pós estenoses) ou de pressão (hipertensão arterial), assim como a estímulos químicos (hipercolesterolemia, diabetes), responde aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) através do aumento da atividade e expressão de enzimas que catalisam reações intracelulares [51]. Na célula endotelial essas enzimas são representadas principalmente pela: fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida-adenina oxidase (NADPH-oxidase), xantina oxidase (XO) e óxido nítrico sintetase (eONs). Porém, outras células podem produzir ERO através da ação de enzimas como ciclooxigenase, citocromo P450 monooxigenase, e enzimas mitocondriais. A NADPH-oxidase é reconhecida como a principal fonte de ERO na célula endotelial em resposta a estímulos mecânicos [57,60,61,62]. As ERO são moléculas que ao oxidarem outras moléculas conferem toxicidade à célula. A maioria das ERO derivam do íon superóxido (O_2^-) que é gerado pela redução de um elétron da molécula de oxigênio. Algumas reações intracelulares tamponam o íon superóxido e são chamadas de reações antioxidantes. Dentre essas reações podemos destacar a conversão do íon superóxido a peróxido de hidrogênio (H_2O_2) pela ação da enzima superóxido dismutase (SOD) e a reação do ON com O_2^- formando peroxinitrito ($ONOO^-$) [62,63]. Quando a geração de superóxido suplanta os mecanismos antioxidantes, as ERO tendem a acumular-se na célula causando inibição direta

da eONs e, conseqüentemente menor produção de ON. As etapas descritas deflagram uma sequencia cíclica de eventos que ocasionam acúmulo e retenção de ERO na célula endotelial. A exposição prolongada às ERO, estimula o endotélio a desenvolver uma desregulação fenotípica que se caracteriza pela perpetuação do estado chamado de estresse oxidativo [57]. Como consequência ocorre: aumento do tônus vascular mediado pela diminuição da produção de óxido nítrico, estado pró-trombótico mediado pelo aumento de tromboxanes, estado inflamatório da parede do vaso secundário à expressão de moléculas de adesão e produção de substâncias pró-inflamatórias e, remodelamento vascular mediado por fatores de crescimento derivados do endotélio. Estas alterações caracterizam um processo denominado disfunção endotelial (DE). A DE caracteriza-se por redução da vasodilatação endotélio dependente, desregulação hemodinâmica da microcirculação, aumento da permeabilidade vascular, diminuição da fibrinólise, excessiva geração de ERO, aumento do estresse oxidativo, maior expressão de moléculas de adesão leucocitária e maior produção de fatores de crescimento. Assim, a DE representa importante papel não só na doença aterosclerótica, mas está presente nos estágios iniciais de todas as formas de doença cardiovascular [41,62,64].

A patogênese da aterosclerose é um complexo processo multifatorial, que envolve injúria vascular e formação da placa aterosclerótica (ateroma) na camada intima das artérias, em consequência a fatores dinâmicos locais e sistêmicos. A combinação de fatores locais como os distúrbios do fluxo que ocorrem em curvaturas, bifurcações e óstios de ramificações, com fatores sistêmicos como a exposição aos fatores de risco tradicionais e não tradicionais, promovem o início e a progressão da lesão aterosclerótica, assim como, o desenvolvimento de suas complicações [65]. Postula-se ainda que a distribuição e densidade da vasa vasorum da parede da artéria atue como fator local que contribui para formação e severidade da placa aterosclerótica [66].

O processo de formação da placa aterosclerótica tem como evento primordial a invasão do espaço subendotelial da artéria por partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) [67,68]. Apesar do aumento da permeabilidade do endotélio como consequência da DE [55,56], o exato mecanismo pelo qual essas partículas de LDL alcançam o espaço subendotelial ainda não está completamente esclarecido [68]. Vários fatores estão envolvidos neste processo como: nível sérico elevado, tamanho, carga e composição das partículas de LDL, bem como sua afinidade com a matriz proteoglicana do espaço subendotelial [67,69]. As partículas de LDL retidas na camada subendotelial ligam-se à matriz proteoglicana, ficam expostas à ação das ERO e das enzimas mieloperoxidases e lipoperoxidases e sofrem oxidação enzimática [70]. As moléculas de LDL-oxidadas apresentam propriedade pró-

inflamatória, ativam o sistema imunológico e, facilitam a migração e adesão leucocitária [69]. Os monócitos quando alcançam a camada íntima, diferenciam-se em macrófagos, que por sua vez fagocitam as partículas de LDL-oxidadas. Estes macrófagos ao ficarem repletos de lipídeos passam a ser chamados de células espumosas e representam o principal componente das lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose [70]. Além dos macrófagos, os linfócitos T e as células dendríticas, e seus produtos liberados como o fator de necrose tumoral- α (FNT- α), interleucinas e citocinas, participam do processo de inflamação e contribuem para a amplificação e perpetuação da reação inflamatória e consequente progressão da placa aterosclerótica [71]. Em pacientes com DRC, postula-se que haja uma maior metilação da arginina e maior acúmulo de dimetil-arginina assimétrica (ADMA), uma vez que já foi demonstrado que a relação arginina/ADMA foi significativamente menor em pacientes com DRC quando comparado com o controle, contribuindo para menor biodisponibilidade de ON, maior disfunção endotelial e adicionalmente para aterosclerose [72].

Apesar do desenvolvimento de uma placa aterosclerótica ocorrer silenciosamente e ao longo de um período prolongado de tempo, a sua manifestação clínica é aguda e, determinada por ruptura da placa e trombose [73]. Algumas características da placa como amplo núcleo necrótico, grande quantidade de macrófagos e fina capa fibrosa conferem sua vulnerabilidade à ruptura, sendo então chamada de placa instável [74,75].

A aterosclerose é a principal causa das DCV, incluindo as doenças arteriais coronarianas, doenças cerebrovasculares e doenças arteriais obstrutivas periféricas [65].

Rigidez arterial é definida como sua capacidade de resistir à distensão quando uma força é aplicada a ela, desse modo, caracteriza-se por uma diminuição da propriedade elástica de sua parede, desenvolve-se progressivamente com a idade e está associada com o surgimento de DCV [76]. As substâncias que fazem parte da composição da parede da artéria que conferem resistência e elasticidade são as proteínas elastina e o colágeno. Juntas, representam aproximadamente metade do peso seco da parede da artéria, sendo que as fibras de colágeno são cerca de 100 a 1000 vezes mais rígidas do que as fibras elásticas [77]. As fibras elásticas *in vivo* exibem um *turnover* muito baixo e com o tempo sofrem degradação enzimática mediada por elastases, tornando-se fragmentadas, degradadas e finalmente calcificadas com perda de sua funcionalidade [78]. Em contraste, a concentração de colágenos tipo I e III aumenta com a idade e tendem a substituir unidades de músculo liso vascular na camada média e alteram a composição da adventícia com aumento de fibroblastos, consequentemente, maior tendência a fibrose [79].

O processo de enrijecimento e calcificação arterial é uma consequência das alterações estruturais e funcionais que ocorrem na parede do vaso, como parte natural do envelhecimento. Este processo ocorre precocemente nos portadores de DRC [79,80]. Na DRC vários fatores contribuem para o desenvolvimento da calcificação arterial tais como: dislipidemia, toxinas urêmicas, distúrbio do metabolismo mineral ósseo, inflamação e estresse oxidativo [81,82]. Dentre estes se destaca a alteração do metabolismo mineral ósseo. O fosfato é absorvido da dieta pelo trato gastrointestinal, o hormônio paratiroidiano (PTH) e o fator de crescimento de fibroblasto-23 (FGF-23), atuam regulando a excreção renal de fosfato no túbulo contornado proximal [83]. O FGF-23 é um hormônio secretado por osteócitos, inibe a expressão renal da enzima 1,25-dihidroxitamina D sintetase e, nas células do intestino diminui a absorção de fosfato. O nível sérico do FGF-23 aumenta gradualmente com o declínio da função renal. Possivelmente, como efeito compensatório à diminuição da capacidade de eliminação do fosfato [84,85]. A calcificação arterial está associada a níveis elevados de fosfato sérico na presença ou não de DRC [86]. Quando a célula muscular lisa vascular é exposta a níveis elevados de fosfato inorgânico, aumenta a transcrição de genes que codificam proteínas envolvidas na formação da matriz de mineralização óssea, acarretando mudanças fenotípicas que a transformam em célula osteocondrogênica. O processo de calcificação patológico subsequente é equivalente ao processo de formação óssea. A presença de fosfato na camada íntima altera significativamente a composição da placa, tornando-a mais extensa e calcificada [80,83]. Portanto, esta calcificação pode ocorrer em dois sítios distintos da artéria: na camada íntima e na camada média. A calcificação intimal está associada com depósito de fosfato de cálcio sobre uma placa aterosclerótica subjacente. A calcificação da camada média está associada com depósito de fosfato de cálcio na célula muscular lisa e consequente enrijecimento do vaso. Esta última condição, é também chamada de arteriosclerose [80,83]. Ambas as formas de calcificação ocorrem nos pacientes com DRC, porém a calcificação da camada média é mais prevalente e ocorre paralelamente à perda da função renal [87].

A presença e a extensão da calcificação arterial é preditora independente de mortalidade cardiovascular nos pacientes portadores de DRC [80]. Calcificação na artéria coronária representa pior prognóstico em pacientes com DRC comparados a indivíduos com função renal normal [87].

A dilatação mediada por fluxo (DMF), consiste na verificação e quantificação, por meio de imagem ultrassonográfica, da vasodilatação que ocorre pelo aumento do shear stress induzido por aumento do fluxo através de uma artéria periférica, usualmente a artéria

braquial, em resposta a uma isquemia provocada por uma breve oclusão ou sub oclusão arterial (hiperemia reativa pós-oclusiva) [88]. Essa técnica chamada de dilatação mediada por fluxo foi primeiramente descrita por Anderson e Mark em 1989 [89]. Como mencionado anteriormente, o endotélio em seu estado de funcionamento normal produz uma variedade de substâncias que regulam o tônus vascular, dentre essas destacamos a produção de ON em resposta a um aumento do shear stress. O ON produzido difunde-se através dos tecidos e alcança o músculo liso vascular onde induz relaxamento da fibra muscular e, conseqüente vasodilatação denominada vasodilatação endotélio-dependente [90]. Na disfunção endotelial a biodisponibilidade de ON encontra-se reduzida, tanto por menor produção devido a diminuição da atividade da eONs, quanto por maior inativação devido a reações com ERO, assim a resposta vasodilatadora endotélio dependente fica comprometida [59].

A DMF é expressa em percentagem de dilatação em relação ao diâmetro basal da artéria de acordo com a fórmula(1):

$$DMF (\%) = \frac{(\text{diâmetro de dilatação máxima} - \text{diâmetro basal}) \times 100}{\text{diâmetro basal}} \quad (1)$$

Além da dilatação mediada por fluxo podemos citar diferentes técnicas para avaliação da função endotelial tais como tonometria arterial periférica, constrição mediada por baixo fluxo e laser dopplerfluxometria. Dentre as técnicas para se induzir mudanças no shear stress, além da hiperemia reativa pós-oclusiva, podemos citar: hiperemia térmica local e iontoforese transdérmica [91]. Porém a técnica de DMF da artéria braquial é a mais comumente usada na prática clínica, para avaliação da resposta vascular dependente de endotélio por ser de fácil execução, eficiente e não invasiva [88,92].

Entretanto, algumas diferenças técnico-metodológicas na realização da DMF podem limitar a comparabilidade dos resultados [59]. Uma importante diferença metodológica descrita refere-se ao sítio de colocação do manguito usado para oclusão: proximal a fossa cubital (manguito no braço) x distal a fossa cubital (manguito no antebraço). Essa diferença altera a magnitude da resposta vasodilatadora endotélio dependente, de modo que, estudos comparando as abordagens demonstraram uma resposta vasodilatadora média de aproximadamente 12% quando a oclusão pelo manguito foi proximal e de aproximadamente 7% quando a oclusão pelo manguito foi distal [93,94].

Porém, uma metanálise publicada em 2010, por tratar a DMF como uma variável contínua teve as estimativas de risco aplicadas clinicamente mesmo com as diferenças

metodológicas. Foram selecionados 14 entre 2.677 artigos publicados de 1966 a 2008, sobre o poder preditor de risco e de eventos CV da DMF e incluiu um total de 5.547 pacientes. Concluiu que a DMF está significativamente associada a futuros eventos CV, de tal modo que, diminuições de 1% e diminuições de 1 desvio padrão na DMF estão associados a um aumento de risco cardiovascular de 8% e 22% respectivamente [95].

Um conciso estudo de coorte publicado em 2014 concluiu que a DE identificada pela DMF, é um importante fator de risco independente para o desenvolvimento de aterosclerose, HAS, insuficiência cardíaca (IC) e eventos CV. Nele foram acompanhados 618 indivíduos saudáveis por um tempo médio de $4,6 \pm 1,8$ anos divididos em dois grupos: $DMF \leq 11,3\%$ x $DMF > 11,3\%$. O grupo com $DMF \leq 11,3\%$ apresentou significativamente mais eventos CV ($15,2\%$ x $1,2\%$; $p < 0,0001$), mesmo ajustado para fatores de risco tradicionais. Portanto, sugere-se que a DMF isoladamente é um preditor de evento CV adverso a longo prazo. Porém, quando somada a avaliação dos fatores de risco tradicionais, ou seja, aliada ao Escore de *Framingham*, auxilia melhor na classificação de risco CV do que cada parâmetro isoladamente. Os autores concluem ainda que a função endotelial deve representar um excelente termômetro de normalidade vascular subjacente, uma vez que representa uma resposta orquestrada para os muitos processos conhecidos e não conhecidos que contribuem para o desenvolvimento, progressão e expressão clínica da aterosclerose [96].

Assim, por tratar-se de acometimento sistêmico, existe correlação entre a DE encontrada em artéria periférica com DE na artéria coronária e, conseqüentemente, existe risco aumentado de eventos coronarianos, também independente da presença de fatores de risco tradicionais [90,97]. Também observa-se utilidade da DMF para estratificar pacientes com DAC estabelecida. Tabata *et al* [98] verificou aumento significativo de eventos cardiovasculares após intervenção coronariana per-cutânea em pacientes com DE mesmo sem DRC.

Na DRC a disfunção endotelial avaliada pela DMF é encontrada nos pacientes em terapia dialítica [99,100,101]. Embora a maioria dos estudos demonstre que a DE não guarda relação com a gravidade da DRC não dialítica, ela pode estar presente desde seus estágios iniciais, independente da presença dos fatores de risco tradicionais [102,103]. Porém Ito *et al* [104] encontraram associação da DMF com a TFG e a albuminúria apenas em pacientes diabéticos sem DAC. A presença de DE também apresenta associação com proteinúria em pacientes diabéticos ou hipertensos [105]. Nakamura *et al* [106] encontraram DE associada com progressão da piora da função renal em portadores de doença arterial coronariana. Kopel *et al* [107] compararam a DMF de portadores de DRC avançada pré-diálise (TFGe média:

12ml/min/1,73m²) com a DMF de portadores de DAC ou HAS sem DRC, ajustados para idade e sexo, e encontraram piores valores da DMF no grupo com DRC. Estes achados sugerem que a disfunção vascular foi pior na DRC avançada mesmo se comparada com portadores de HAS e DAC e que a fisiopatologia da disfunção vascular pode ser distinta na DRC.

Não encontramos estudos analisando a evolução temporal da DMF e o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com ou sem histórico de eventos cardiovasculares prévios em portadores de DRC. Portanto, o diagnóstico de DE através da DMF pode ser um marcador de doença vascular na DRC, podendo contribuir para se identificar pacientes com risco aumentado para eventos CV, que podem se beneficiar de uma abordagem terapêutica precoce.

A parede das artérias possui propriedade elástica que permite que esta se distenda a cada ejeção do coração e propriedade de condutância, que permite a propagação desta distensão ao longo do leito arterial, o que constitui a onda de pulso. No entanto, essa propriedade elástica varia ao longo do sistema arterial, de modo que as artérias periféricas são mais rígidas do que as artérias centrais em indivíduos saudáveis. Isto se deve a diferenças na estrutura histológica, na qual as artérias periféricas exibem maior camada média muscular e que são moduladas pelo tônus vasomotor, pela função endotelial, pelo sistema nervoso simpático e pelo sistema renina-angiotensina. Essa variação da propriedade elástica ao longo do sistema arterial leva a um aumento na amplitude e na velocidade da onda de pressão/pulso nos vasos, do coração para a periferia. No entanto, esse “gradiente de rigidez” pode ser revertido por alguns processos fisiopatológicos como o envelhecimento, a calcificação arterial e a hipertensão [108].

A velocidade com que a onda de pulso se propaga através de um tubo viscoelástico é diretamente relacionada com a rigidez deste tubo, conforme descrito na equação(2) de Moens-Korteweg [109].

$$VOP = \sqrt{\frac{E \cdot h}{2\rho R(1 - \nu^2)}} \quad (2)$$

Onde: E = módulo de Young (quantifica a elasticidade); h = espessura da parede do vaso; ρ = densidade da parede do vaso; R = raio do lúmen do vaso; e ν = razão de Poisson (quantifica a deformação transversal).

De modo análogo, pode-se utilizar a equação(3) da velocidade [110]:

$$VOP = \frac{\Delta d(\text{metros})}{\Delta t(\text{segundos})} \quad (3)$$

Onde: Δd = distância entre dois pontos do sistema arterial; e Δt = intervalo de tempo em que a onda de pulso leva para percorrer estes dois pontos do sistema arterial.

As primeiras medidas da velocidade da onda de pulso (VOP) em artérias de humanos ocorreram na 3ª década do século passado [110]. A VOP pode ser medida através de métodos invasivos e não invasivos. Os métodos invasivos utilizam cateteres intra-arteriais acoplados a tonômetros sensores que convertem o sinal em registro gráfico, simultâneo, entre dois sítios de distância conhecida. Determinam valores confiáveis, porém sua aplicabilidade é limitada. Métodos não invasivos determinam indiretamente o grau de rigidez arterial, através das medidas do diâmetro e da espessura da parede da artéria, utilizando métodos de imagem como a ultrassonografia e a ressonância nuclear magnética. Os valores obtidos são aplicados à equação de Moens-Korteweg [111].

Dentre os métodos não invasivos utilizados para medir a VOP destaca-se a tonometria de pulso, que utiliza um tonômetro mecanotransdutor apoiado sobre a pele onde artérias tomam trajetos superficiais (sítios onde se palpa pulso arterial), desse modo, o tonômetro capta a propagação do pulso arterial através dos tecidos até a pele e converte este sinal mecânico em registro gráfico digital [110,112]. Uma vez posicionados simultaneamente sobre os pulsos das artérias que serão estudadas, é possível determinar a diferença de tempo existente entre o início das ondas de pulso dessas artérias. Para o estudo da aorta utilizava-se o pico da onda R do eletrocardiograma como marco zero do intervalo de tempo como sendo equivalente ao início da onda de pulso na raiz da aorta. Para isso, os aparelhos faziam registro simultâneo do traçado eletrocardiográfico e da onda de pulso captada sobre uma artéria periférica, desse modo podia-se medir o intervalo de tempo entre eles. Posteriormente adotou-se o início da onda de pulso da artéria carótida direita como sendo o marco zero do intervalo de tempo e equivalente ao início da onda de pulso na raiz da aorta [110]. Mas, para obtenção da velocidade, além do tempo medido pelo aparelho, é necessário conhecer a distância percorrida pela onda de pulso através da artéria. Esta distância deve ser medida e informada ao aparelho. Salientamos, que a onda de pulso tem início na raiz da aorta, e percorre um trajeto intratorácico tortuoso. A inacessibilidade de forma não invasiva da onda de pulso neste trajeto foi um desafio ao método. Não havia consenso sobre como obter esta

medida e, inicialmente, foi utilizado vários modelos de medida dessa distância e até equações propostas por diferentes autores, mas não era conhecida a relação com a distância real. Como consequência, os estudos exibiam resultados distintos que não permitiam comparação, limitando o uso do método [113,114,115].

Com o advento da técnica de reconstrução de imagem arterial utilizando ressonância nuclear magnética (RNM), foi possível determinar esta distância com precisão. A medida que mais se aproximou da distância da raiz da aorta até o ponto onde a artéria radial direita pode ser palpada, obtida pela RNM, foi a distância entre a fúrcula supra-esternal e o pulso radial direito; chamada de distância carótida-radial. A medida que mais se aproximou da distância da raiz da aorta até o ponto onde a artéria femoral direita pode ser palpada, obtida pela RNM, foi a distância entre o sítio onde se capta o pulso da artéria carótida direita e o sítio onde se capta o pulso da artéria femoral direita; chamada de distância carótida-femoral. Porém, a medida da distância carótida-femoral apresentava uma superestimação de 25,4% em relação a medida obtida pela RNM. Foi então adotado um fator de correção, ficando aceita a medida da distância carótida-femoral multiplicada por 0,8 [116].

Outra técnica descrita, porém adotada em menor escala, utiliza o registro simultâneo das ondas de pulso das artérias braquial direita, femoral esquerda e tibial posterior esquerda, chamada de VOP-braquial-tornozelo. Entretanto, esta técnica apresenta como importante limitação a necessidade de excluir pacientes portadores de doença arterial obstrutiva periférica, pois nesta população os resultados são falseados e não se correlacionam com eventos cardiovasculares [117].

A medida da VOP através da tonometria de pulso é sugerida nas diretrizes de avaliação de portadores de hipertensão arterial, como mais um fator que influencia o prognóstico [118]. Desde 2007 as diretrizes da sociedade europeia de hipertensão (*European Society of Hypertension*) e da sociedade europeia de cardiologia (*European Society of Cardiology*) [119], consideram valores superiores a 12m/s da VOP-aórtica como uma lesão de órgão-alvo. A Sociedade Brasileira de Cardiologia, desde a 6ª edição da *Diretriz Brasileira de Hipertensão* (2010) [120], assim como a 7ª edição (2016) [121], consideram valores acima de 12m/s como lesão subclínica de órgão-alvo e, recomendam avaliação da rigidez arterial nos pacientes hipertensos de médio e alto risco. Este valor de corte para risco cardiovascular, foi determinado a partir de estudos populacionais como o de Sutton-Tyrrell *et al* [122] e de Willum-Hansen *et al* [123]. Porém, estes estudos utilizaram a medida pulso a pulso carótida↔femoral sem o fator de correção de 0,8. Desse modo, este ponto de corte encontrado pode superestimar em 25,4% o valor da VOP. Assim, o fator de corte corrigido

apresenta novo valor de referencia que é de 9,6m/s, tendo sido aproximado para 10m/s [118]. As diretrizes da sociedade europeia de hipertensão (*European Society of Hypertension*) e da sociedade europeia de cardiologia (*European Society of Cardiology*) de 2013 reconhecem a VOP-carótida-femoral (VOP-CF) como padrão-ouro na avaliação da rigidez arterial e altera o ponto de corte para 10m/s [124].

Vlachopoulos *et al* [125] em uma meta-análise que reuniu 17 estudos longitudinais com um total de 15.877 pacientes, acompanhados por um tempo médio de 7,7 anos, que apresentavam VOP-aórtica aumentada, encontrou um risco relativo de eventos cardiovasculares, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas de 2,26 (com intervalo de confiança de 1,89-2,7), 2,02 (com intervalo de confiança de 1,68-2,42) e 1,90 (com intervalo de confiança de 1,61-2,24) respectivamente. Sugeriram, portanto, que maior rigidez da aorta expressa por aumento da VOP-aórtica, é um forte preditor de eventos e de mortalidade cardiovasculares e de mortalidade por todas as causas.

A associação entre a rigidez arterial avaliada pela VOP e a taxa de filtração glomerular não está bem estabelecida. Em 2010, um braço do estudo: *Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC study)*, que analisou 2564 pacientes, mostrou a existência de associação independente da VOP-aórtica com idade, sexo masculino, raça negra, pressão arterial, função renal e DM [126]. Porém, esse estudo não utilizou as técnicas mais recentes para medida das distâncias entre os pontos de registro da onda de pulso. Os estudos mais recentes sobre a associação entre a rigidez arterial avaliada pela VOP e a taxa de filtração glomerular evidenciam que esta associação desaparece após ajuste para os fatores de risco cardiovascular [127]. A rigidez arterial avaliada pela VOP, mais precisamente a VOP-CF, identificou pacientes com risco aumentado de desenvolver albuminúria/proteinúria [128,129]. Forter *et al* [130] descreveram uma relação entre VOP-aórtica e VOP-braquial que chamou de “gradiente de rigidez” e concluiu que existe forte e independente associação com mortalidade em pacientes em diálise.

A rigidez da aorta está associada com a doença aterosclerótica e, é responsável por maior sobrecarga pressórica que ocasiona danos no coração, cérebro e rins. Portanto, sua avaliação e quantificação, através de método não invasivo como a velocidade de onda de pulso, tem sido proposta como importante ferramenta para estratificação de risco de eventos cardiovasculares [131].

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo primário

Avaliar a influência da disfunção endotelial e da rigidez arterial nos desfechos em portadores de doença renal crônica.

1.2 Objetivo secundário

- a) Avaliar a associação da função endotelial e rigidez arterial com a progressão da doença renal;
- b) Avaliar os desfechos cardiovasculares e renais;
- c) Avaliar as alterações ecocardiográficas e sua relação com os desfechos;
- d) Avaliar o papel da função endotelial na progressão da doença renal;
- e) Avaliar a influência da rigidez arterial (periférica e aórtica) na progressão da doença renal;
- f) Avaliar a influência da rigidez arterial e proteinúria na progressão da doença renal;

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Núcleo Interdisciplinar de Tratamento da DRC (NIT-DRC) do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Disciplina de Nefrologia, e na Clínica de Hipertensão e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA); Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE (Registro CAAE: 43561015.9.0000.5259). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, Apêndice) antes da sua inclusão no estudo.

2.1 Critérios de inclusão

Pacientes com DRC apresentando como doenças de base hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou diabetes mellitus tipo II (DMII); idade entre 30 e 85 anos; taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) entre 15 - 60ml/min/1,73m², e acompanhados há pelo menos doze meses no ambulatório do Núcleo Interdisciplinar de Tratamento da Doença Renal Crônica, Disciplina de Nefrologia.

2.2 Critérios de exclusão

Pacientes portadores de outras etiologias da DRC, doença autoimune ou em uso de drogas imunossupressoras, doenças neoplásicas malignas, insuficiência cardíaca, classe funcional III ou IV (*New York Heart Association*), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico ou oclusão arterial periférica nos 6 meses anteriores ao início do estudo.

2.3 Desenho do estudo

Trata-se de estudo longitudinal com tempo de acompanhamento médio de 18 meses, tendo início em novembro de 2014 e final em novembro de 2017. Todos os pacientes em

acompanhamento regular no NIT-DRC, que preenchiam os critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo, foram agendados para a visita inicial após assinatura do TCLE. A visita inicial (Vi) constava de: anamnese e exame físico, exames laboratoriais (sangue e urina), realização de ecocardiograma transtorácico, avaliação da dilatação mediada por fluxo e da velocidade de onda de pulso (carótida-femoral e carótida-radial). Após esta visita os pacientes permaneceram em acompanhamento regular no NIT-DRC com visitas trimestrais por um período médio de 18 meses. Ao final deste período foram agendadas as Visitas finais (Vf). Nesta visita foram realizados, anamnese e exame físico, exames laboratoriais (sangue e urina) ecocardiograma transtorácico e avaliação da dilatação mediada por fluxo.

2.4 População

Foram entrevistados 209 pacientes, dos quais foram excluídos: 21 pacientes com TFGe < 15ml/min/1,73m², 26 pacientes portadores de outras etiologias da DRC, 30 pacientes em uso de corticosteroides, 14 pacientes portadores de doença maligna, 4 pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida e 17 pacientes recusaram-se a participar do estudo. Selecionados 97 pacientes.

2.5 Desfechos

Morte por todas as causas, evento cardiovascular e início de terapia renal substitutiva. Os eventos cardiovasculares foram: infarto agudo do miocárdio com elevação de marcadores de necrose miocárdica (troponina, mioglobina, creatinofosfoquinase); angina instável com hospitalização e confirmação do diagnóstico por teste provocativo ou coronariografia; acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório com internação hospitalar e com manifestação neurológica descrita por médico; e insuficiência arterial periférica seguida por procedimento de revascularização ou evolução para necrose com amputação.

2.6 Execução do estudo

Os pacientes selecionados e que aceitaram participar do estudo foram agendados para uma primeira visita, na qual foram realizados avaliação médica e exames complementares. A anamnese foi direcionada para doenças concomitantes, medicações em uso, história patológica pregressa, presença ou não de fatores de risco para doença cardiovascular e história familiar de doença cardiovascular (DCV). Tabagismo foi definido como hábito corrente de fumar, ou menos de 1 ano de interrupção. No exame físico foram obtidos altura e peso, frequência cardíaca, e registrada a média de 3 medidas da pressão arterial (PA), (sistólica, diastólica, média e pressão de pulso) com o paciente sentado e em repouso por pelo menos 5 minutos. Hipertensão arterial sistêmica foi definida como PA \geq 140x90mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva [121]. Diabetes mellitus foi definido como glicemia de jejum \geq 126mg/dl ou uso de insulina e/ou medicação hipoglicemiante [132]. Dislipidemia foi definida como nível sérico de colesterol total de jejum \geq 190mg/dl, lipoproteína de baixa densidade (LDL) \geq 130mg/dl, lipoproteína de alta densidade (HDL) \leq 40mg/dl, triglicérides \geq 150mg/dl ou uso de medicação hipolipemiante [133].

Para realização dos exames laboratoriais, foram coletadas amostras do sangue com o paciente em jejum de 8 horas, e foram dosados no sangue: hemograma, glicose, creatinina, uréia, sódio, potássio, cálcio, fósforo, bicarbonato, albumina, ácido úrico, hormônio paratiroidiano (PTH), 25-hidroxivitamina D, colesterol total, LDL, HDL e triglicérides. Na amostra de urina foram dosadas as concentrações de proteína e de creatinina. Todos os exames foram realizados no Laboratório Central do HUPE. A TFGe foi calculada pela equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI).

A perda da função renal foi calculada como TFGe final menos a inicial expressa por ano. As TFG estimadas eram a média das taxas de filtração glomerular obtidas a cada ano [1].

2.6.1 Ecocardiograma transtorácico (ECO-tt)

Utilizado aparelho da marca *General Eletric®* modelo *Vivid3* operado pelo mesmo examinador. Os dados ecocardiográficos registrados foram: diâmetros sistólico e diastólico final do ventrículo esquerdo, espessura da parede posterior e do septo interventricular (todos

obtidos através do modo-M, imediatamente abaixo da valva mitral, perpendicularmente ao ventrículo esquerdo, utilizando o corte paraesternal longitudinal), diâmetro do átrio esquerdo (obtidos através do modo-M, imediatamente acima da valva aórtica e utilizando o corte paraesternal longitudinal), diâmetro do átrio esquerdo indexado (obtido dividindo o diâmetro do átrio esquerdo pela área de superfície corpórea), índice de massa do ventrículo esquerdo (obtido fórmula do cubo dividido pela área de superfície corpórea) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (obtido pelo método de Teichhoolz) [134].

2.6.2 Dilatação Mediada por Fluxo (DMF)

Utilizado aparelho da marca *General Eletric*® modelo *Vivid3* operado pelo mesmo examinador. Método para avaliar a função endotelial que utiliza ultrassonografia para avaliar as respostas vasculares. O exame é realizado com o paciente deitado em decúbito dorsal e em repouso por pelo menos 5min; em sala exclusiva, climatizada e com o paciente em jejum de pelo menos 8 horas. Foi previamente solicitado ao paciente não fumar ou ingerir café por pelo menos 3 horas antes do exame. Colocado 3 eletrodos adesivos no tórax e conectados às respectivas saídas do aparelho (*Vivid3*) para registro simultâneo do traçado eletrocardiográfico. Um manguito de um esfigmomanômetro é colocado no antebraço direito. Realizada medida do diâmetro luminal da artéria braquial direita no final da diástole ventricular (marcada pela onda R do registro eletrocardiográfico) e aproximadamente 5cm acima da fossa cubital. Após a medida do diâmetro basal, o manguito é inflado até ultrapassar a pressão arterial sistólica em 20mmHg, mantido inflado por 5min e desinflado após este período. O diâmetro da artéria braquial é novamente obtido em 30, 60 e 90 segundos após o desinflar do manguito, no mesmo sítio onde foi feita a aferição do diâmetro basal e seguindo a mesma técnica. A resposta vasodilatadora da artéria é registrada como percentual em relação ao diâmetro basal [59]. O exame de DMF foi realizado na primeira visita (DMF inicial) e na segunda visita (DMF final).

2.6.3 Velocidade de Onda de Pulso (VOP)

O aparelho consiste de um computador (*laptop*) com o *software Complior system*® instalado e conectado aos equipamentos sensores periféricos (tonômetros). A medida da velocidade da onda de pulso é um método não invasivo, de simples execução e reprodutível.

As medidas são realizadas com o paciente deitado em decúbito dorsal, em sala exclusiva e climatizada e após 5min de repouso. Realizada as medidas antropométricas necessárias: distância entre a fúrcula esternal e o sítio de palpação do pulso radial direito (com o membro superior direito estendido e à 90° do eixo do corpo); e distância entre o sítio de palpação do pulso carotídeo direito e o sítio de palpação do pulso femoral direito multiplicada por 0,8. Estas medidas, assim como as medidas da pressão arterial (sistólica, diastólica e média), peso e altura são informadas ao *software* do aparelho. Posicionam-se os 3 tonômetros, cada um apoiado levemente sobre a pele onde se palpa os respectivos pulsos carotídeo, radial e femoral homolaterais direito. Deste modo, é obtido registro simultâneo das ondas de pulso das artérias carótida, radial e femoral. Através da análise das curvas das ondas de pulso simultâneos é medido o hiato de tempo entre o início da onda de pulso da artéria carótida e o início da onda de pulso da artéria femoral originados de uma mesma sístole ventricular. Assim como é medido o hiato de tempo entre o início da onda de pulso da artéria carótida, e o início da onda de pulso da artéria radial originados também de uma mesma sístole ventricular. Desse modo, pode-se determinar a velocidade da onda de pulso carótida-radial e carótida-femoral. Valor superior a 10m/s representa aumento da rigidez arterial. Utiliza-se sempre a média de duas medidas. Quando a diferença entre as medidas é maior que 0,5, realiza-se uma terceira medida e é excluído o valor discrepante. A qualidade da curva da onda de pulso é classificada e informada pelo software através de um índice de tolerância. Índices de tolerância de 0 a 5: ótima qualidade da curva, 5 a 10: boa qualidade da curva, e maior que 10: qualidade ruim da curva. Rejeitados os valores originados de curva de onda de pulso com índice de tolerância maior que 10 [118].

2.7 Análise Estatística

O presente estudo é inédito e não foi encontrado na literatura outro estudo com bases comparativas, portanto, não houve cálculo do tamanho amostral.

Utilizado software IBM-SPSS *Statistic* versão 20 (SPSS, Chicago, IL).

As variáveis contínuas com distribuição normal, de acordo com o teste de Shapiro-Wilk, foram expressas como médias aritméticas \pm desvio padrão (DP). As variáveis contínuas com distribuição não normal foram expressas como mediana e intervalo

interquartil. As variáveis categóricas foram expressas em número absoluto de casos e sua porcentagem em relação ao total dos casos.

A população foi dividida em 2 grupos baseados na DMF, na VOP-CR e na VOP-CF; e realizada análise comparativa utilizando o teste *t* de *Student* para as variáveis contínuas com distribuição normal, o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas com distribuição não normal e o teste Qui-quadrado para as variáveis categóricas.

Verificadas correlações entre variáveis contínuas utilizando o teste de Pearson para variáveis com distribuição normal e o teste de Spearman para variáveis com distribuição não normal.

Para análise de risco dos desfechos foi utilizado *odds ratio* através de regressão logística uni e multivariada com ajustes para variáveis confundidoras.

Adotado como nível de significância $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

Os resultados são apresentados como média e desvio padrão (\pm DP), mediana e intervalo interquartil (IQ) e, como número de casos e porcentagem. Os resultados foram analisados com base nos dados obtidos na avaliação inicial (análise transversal), análise dos dados iniciais e finais (análise longitudinal), e dos desfechos com as variáveis analisadas (análise dos desfechos).

3.1 Análise Transversal

Foram avaliados 97 pacientes com idade média de $64,3 \pm 10,1$ anos, sendo 55 homens (56,7%), 55 brancos (56,7%) e 22 negros (22,7%). A hipertensão arterial sistêmica (HAS) estava presente em 94 pacientes (96,9%), sendo a alteração mais prevalente. Utilizavam 3 ou mais classes de medicações anti-hipertensivas 53,6% dos pacientes. A média da PA sistólica se encontrava acima do recomendado e a PA diastólica, pressão de pulso e PAM encontravam-se dentro dos valores recomendados. Dislipidemia presente 73,7% pacientes, e diabetes mellitus tipo II (DMII) em 44,3% pacientes. A média do índice de massa corporal (IMC) foi de $27,7 \pm 5,4$ kg/m², desses 29,9% eram obesos. Apresentavam história de doença cardiovascular familiar 37,1%, e 27,8% apresentavam doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (Tabela 3).

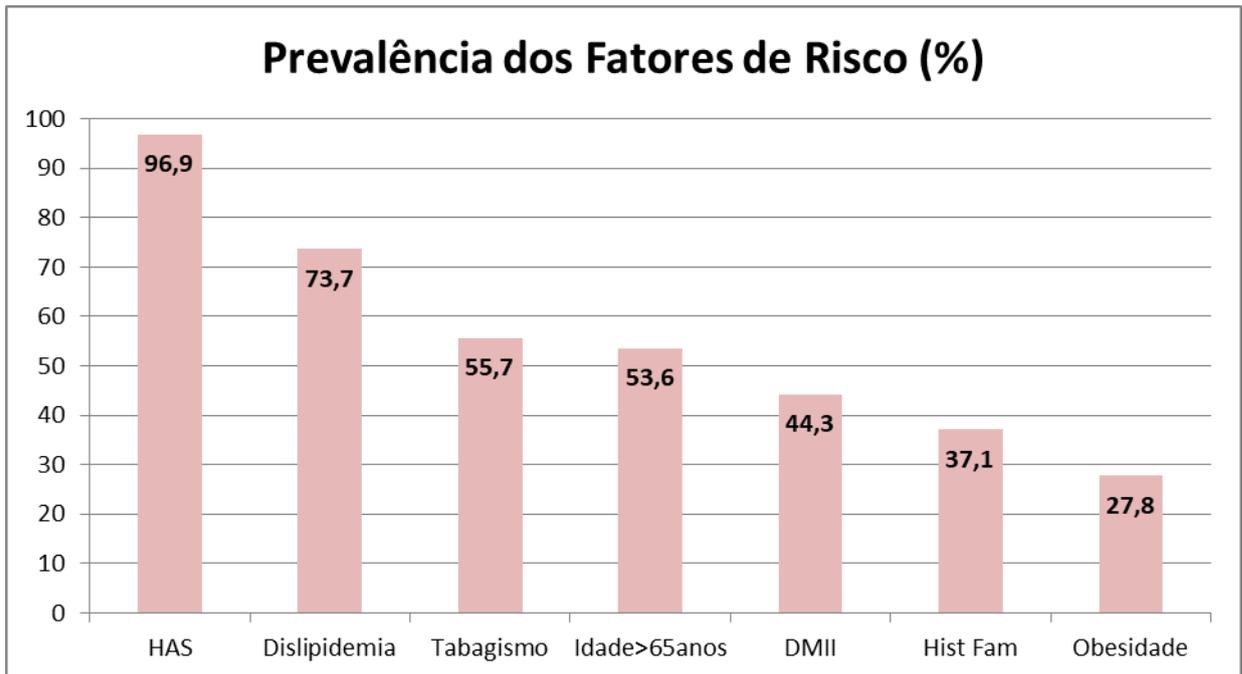
Tabela 3 - Dados da população estudada

Idade (anos)		64,3 ± 10,1
Sexo*	♂	55 (56,7%)
	♀	42 (43,4%)
Cor da pele*	branco	55 (56,7%)
	negro	22 (22,7%)
	não-branco/não-negro	20 (20,6%)
Hipertensão Arterial Sistêmica*		94 (96,9%)
Quantidade de Anti-hipertensivos*	≥ 3	52 (53,6%)
	≥ 4	28 (28,9%)
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)		151,5 ± 22,5
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)		81,1 ± 11,1
Pressão de Pulso (mmHg)		70,4 ± 19,4
Pressão Arterial Média (mmHg)		104,6 ± 12,9
Diabetes mellitus*		43 (44,3%)
Dislipidemia*		70 (73,7%)
Obesidade*		29 (29,9%)
Índice de Massa Corporal (kg/m²)		27,7 ± 5,4
Doença cardiovascular aterosclerótica existente*		27 (27,8%)

Nota: Média ± DP, *n (%)

A população estudada foi avaliada quanto à presença de fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular (DCV), tais como: história familiar de DCV aterosclerótica, idade >65anos, HAS, DM II, dislipidemia, obesidade e tabagismo. Apenas 13,4% apresentavam 1 ou 2 fatores de risco, enquanto que 86,6% da população estudada apresentava 3 ou mais fatores de risco (Figura 1).

Figura 1 - Prevalência dos fatores de risco tradicionais



Legenda: hipertensão arterial sistêmica (HAS); diabetes mellitus tipo II (DM II); história familiar de doença cardiovascular (Hist Fam).

As medicações antihipertensivas mais utilizadas (83,5%) foram os bloqueadores do sistema renina-angiotensina: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e/ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA). Os diuréticos eram utilizados em 59,8% e os beta-bloqueadores (β -Bloq) em 52,6% dos pacientes. Em menor proporção (38,1%), os bloqueadores dos canais de cálcio (Bloq. CCa) e, em seguida, os vasodilatadores diretos (Vdl) ou bloqueadores centrais (Bloq Central) em 20,6%.

A média da TFGe foi de $30,6 \pm 10$ ml/min/1,73m², e os pacientes distribuídos em estágio 3a: 9 pacientes (9,3%); estágio 3b: 37 pacientes (38,1%) e estágio 4: 51 pacientes (52,6%). O perfil bioquímico dos pacientes mostra que os parâmetros analisados se encontravam dentro dos valores preconizados nas diretrizes para portadores de DRC [1] (Tabela 4).

Tabela 4 - Parâmetros bioquímicos

Creatinina (mg/dl)	2,2 ± 0,7
TFGe (ml/min/1,73m²)	30,6 ± 10
Uréia (mg/dl)	73,9 ± 27,9
Proteinúria (mg/g)+	309,0 (43 - 4984)
Ácido úrico (mg/dl)	7,3 ± 1,8
Bicarbonato (mEq/l)	22,8 ± 4,1
Fósforo (mg/dl)	3,6 ± 0,7
Cálcio (mg/dl)	9,6 ± 0,6
PTH (pg/ml)	112,3 ± 74,1
Vitamina D (ng/ml)	37,7 ± 15,5
Potássio (mEq/l)	4,7 ± 0,7
Glicose (mg/dl)	115,9 ± 48,8
Colesterol total (mg/dl)	182,1 ± 38,8
HDL-colesterol (mg/dl)	47,2 ± 14,7
LDL-colesterol (mg/dl)	106,3 ± 32,4
Triglicérides (mg/dl)	150,9 ± 64,1
Albumina (g/dl)	4,4 ± 0,5
Hemoglobina (g/dl)	12,6 ± 1,7

Legenda: taxa de filtração glomerular estimada (TFGe); hormônio paratiroidiano (PTH).

Nota: Média±DP; +Mediana(IQ).

Os dados observados no ecocardiograma transtorácico estão apresentados na Tabela 5. A média encontrada para o átrio esquerdo foi próxima do valor de normalidade. O valor da média do átrio esquerdo indexado foi normal, bem como a fração de ejeção. O índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) estava aumentado em ambos os sexos [134]. Quando analisamos a espessura do ventrículo esquerdo, observamos que apenas 31,9% apresentava valor normal.

Tabela 5 - Dados do Ecocardiograma

Átrio esquerdo (cm)		4,1 ± 0,9
Átrio esquerdo indexado (cm/cm²)		2,2 ± 0,6
Fração Ejeção (%)		66,2 ± 12,0
IMVE (g/m²)	♀	104,1 ± 38,6
	♂	108,3 ± 47,2
Classes de espessura do Ventrículo Esquerdo*	normal	30 (31,9%)
	remodelamento	13 (13,8%)
	hipertrofia excêntrica	31 (33,0%)
	hipertrofia concêntrica	20 (21,3%)

Legenda: índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE).

Nota: Média±DP; *n(%).

3.1.1 Dilatação Mediada por Fluxo (DMF)

A média ($10,5 \pm 6,7\%$) e a mediana [10,0 (5,1 – 14,8)%] dos valores encontrados para a DMF foram semelhantes e próximos de 10%. Esse valor foi utilizado como ponto de corte para dividir a população em 2 grupos: um grupo com $DMF \geq 10\%$ e outro $DMF < 10\%$ (Tabela 6). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de acordo com a DMF, salientamos que a TFGe e a proteinúria também não foram diferentes entre os grupos.

Tabela 6 - Variáveis estudadas de acordo com a DMF

Variáveis		DMF ≥ 10% n=49 (50,5%)	DMF < 10% n=48 (49,5%)	p-valor
Idade (anos)		66,6 ± 9,0	62,0 ± 10,7	0,03
Sexo*	♂	24 (49,0%)	18 (37,5%)	0,35
Etnia*	branco	31 (63,3%)	24 (50,0%)	0,56
	negro	12 (24,5%)	08 (16,7%)	
	não-branco/não-negro	06 (12,2%)	16 (33,3%)	
Quantidade Anti-hipertensivo*	< 3	20 (40,8%)	25 (52,0%)	0,36
	≥ 3	29 (59,2%)	23 (48,0%)	
Diabetes mellitus*		24 (49,0%)	18 (37,5%)	0,35
Creatinina (mg/dl)		2,1 ± 0,6	2,3 ± 0,7	0,13
TFGe (ml/min)		31,3 ± 10,4	29,8 ± 9,6	0,45
Uréia (mg/dl)		72,4 ± 25,4	75,5 ± 30,3	0,60
Ácido úrico (mg/dl)		6,8 ± 1,7	7,7 ± 1,9	0,02
Fósforo (mg/dl)		3,5 ± 0,7	3,7 ± 0,7	0,18
Cálcio (mg/dl)		9,6 ± 0,7	9,7 ± 0,5	0,51
PTH (pg/ml)		107,6 ± 71,0	116,4 ± 77,6	0,66
Vitamina D (ng/ml)		36,7 ± 14,0	38,6 ± 17,0	0,65
Potássio (mEq/l)		4,8 ± 0,7	4,6 ± 0,7	0,14
Glicose (mg/dl)		125,0 ± 60,3	106,9 ± 31,8	0,08
Colesterol total (mg/dl)		179,7 ± 36,7	184,5 ± 41,2	0,56
HDL-colesterol (mg/dl)		48,8 ± 16,3	45,4 ± 12,7	0,26
LDL-colesterol (mg/dl)		104,5 ± 31,5	108,2 ± 33,5	0,59
Triglicérides (mg/dl)		142,6 ± 60,4	159,7 ± 67,4	0,21
Albumina (g/dl)		4,3 ± 0,5	4,5 ± 0,5	0,16
Hemoglobina (g/dl)		12,4 ± 1,6	12,9 ± 1,8	0,18
Proteinúria (mg/g) [†]		323,7(100,5 - 1001,7)	306,9 (176,6 - 916,9)	0,24
IMC (kg/m ²)		27,6 ± 5,9	27,8 ± 5,1	0,81
PAS (mmHg)		154,0 ± 24,4	148,9 ± 20,3	0,27
PAD (mmHg)		80,0 ± 10,7	82,4 ± 11,6	0,28
PP (mmHg)		74,1 ± 21,0	66,5 ± 16,9	0,06
PAM (mmHg)		104,6 ± 13,3	104,6 ± 12,7	0,90
DMF (%)		15,7 ± 4,8	5,1 ± 1,3	<0,0001
VOP-CR (m/s)		9,8 ± 1,7	9,5 ± 1,9	0,47
VOP-CF (m/s)		11,2 ± 3,1	10,4 ± 3,7	0,32
Átrio esquerdo (cm)		4,2 ± 1,0	4,1 ± 0,7	0,49
Átrio esquerdo indexado (cm/m ²)		2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,4	0,55
Fração Ejeção (%)		66,9 ± 12,6	65,6 ± 11,5	0,60
IMVE (g/m ²)		103,7 ± 46,0	109,3 ± 41,1	0,54
Classes de espessura do VE*	normal	18 (38,3%)	12 (25,5%)	0,56
	remodelamento	06 (12,8%)	07 (14,9%)	
	hipertrofia excêntrica	13 (27,7%)	18(38,3%)	
	hipertrofia concêntrica	10 (21,3%)	10 (21,3%)	

Legenda: dilatação mediada por fluxo (DMF); taxa de filtração glomerular estimada (TFGe); hormônio paratiroidiano (PTH); índice de massa corporal (IMC); pressão arterial sistólica (PAS); PA diastólica (PAD); pressão de pulso (PP); PA média (PAM); velocidade de onda de pulso carótida-radial (VOP-CR); VOP carótida-femoral (VOP-CF); índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE); ventrículo esquerdo (VE).

Nota: Média±DP, [†]Mediana(IQ), *n(%).

3.1.2 Velocidade de Onda de Pulso carótida-radial (VOP-CR)

A média encontrada para a VOP-CR foi de $9,6 \pm 1,8$ m/s. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o valor de referência para VOP-CR: ≤ 10 m/s e > 10 m/s [118] (Tabela 7). Os pacientes com maior rigidez arterial periférica (VOP-CR > 10 m/s) apresentaram valores significativamente maiores de glicose e proteinúria. Os demais parâmetros não foram diferentes entre os grupos.

A VOP-CR se correlacionou diretamente com a proteinúria ($r = 0,34$; $p = 0,004$), após ajuste para idade, sexo e TFGe.

Tabela 7 - Variáveis estudadas de acordo com a VOP-CR

Variáveis		VOP-CR≤10m/s n=45 (53,7%)	VOP-CR>10m/s n=29 (46,3%)	p-valor
Idade (anos)		65,4 ± 10,9	62,3 ± 9,9	0,65
Sexo*	♂	28 (62,2%)	17 (58,6%)	0,95
Etnia*	branco	22 (48,9%)	17 (58,6%)	0,60
	negro	09 (20,0%)	06 (20,7%)	
	não-branco/não-negro	14 (31,1%)	06 (20,7%)	
Tabagismo*		19 (42,2%)	16 (55,2%)	0,74
Quantidade Anti-hipertensivo*	< 3	23 (51,1%)	12 (41,4%)	0,56
	≥ 3	22 (48,9%)	17 (58,6%)	
Diabetes mellitus*		12 (26,7%)	16 (55,2%)	0,57
Creatinina (mg/dl)		2,1 ± 0,6	2,3 ± 0,7	0,42
TFGe (ml/min)		31,4 ± 10,2	29,4 ± 10,0	0,87
Uréia (mg/dl)		70,9 ± 24,7	78,0 ± 29,3	0,12
Ácido úrico (mg/dl)		7,1 ± 1,8	7,6 ± 1,7	0,78
Fósforo (mg/dl)		3,4 ± 0,6	3,6 ± 0,7	0,66
Cálcio (mg/dl)		9,7 ± 0,6	9,6 ± 0,6	0,33
PTH (pg/ml)		117,2 ± 77,2	98,6 ± 60,9	0,29
Vitamina D (ng/ml)		38,9 ± 11,9	33,6 ± 14,2	0,52
Potássio (mEq/l)		4,6 ± 0,8	4,7 ± 0,5	0,04
Glicose (mg/dl)		99,9 ± 20,8	136,7 ± 68,0	<0,0001
Colesterol total (mg/dl)		179,7 ± 33,6	184,7 ± 46,5	0,25
HDL-colesterol (mg/dl)		47,8 ± 16,6	45,2 ± 12,8	0,15
LDL-colesterol (mg/dl)		105,2 ± 27,5	108,1 ± 38,9	0,14
Triglicérides (mg/dl)		138,9 ± 59,2	174,6 ± 71,3	0,29
Albumina (g/dl)		4,5 ± 0,5	4,2 ± 0,5	0,50
Hemoglobina (g/dl)		12,9 ± 1,8	12,3 ± 1,8	0,78
Proteinúria (mg/g) ⁺		212,5 (97,8-787,0)	622,0 (190,2-1267,8)	0,02
IMC (kg/m ²)		27,6 ± 5,8	27,3 ± 4,2	0,12
PAS (mmHg)		149,0 ± 21,2	152,1 ± 22,6	0,78
PAD (mmHg)		80,0 ± 11,7	82,3 ± 9,8	0,45
PP (mmHg)		69,0 ± 17,2	69,2 ± 21,4	0,43
PAM (mmHg)		103,0 ± 13,2	106,0 ± 11,5	0,64
DMF (%)		11,0 ± 6,5	10,0 ± 7,5	0,24
VOPCR (m/s)		8,5 ± 1,1	11,4 ± 1,1	<0,0001
VOPCF (m/s)		9,7 ± 2,7	12,0 ± 4,1	0,01
Átrio esquerdo (cm)		4,1 ± 1,1	4,0 ± 0,6	0,06
Átrio esquerdo indexado (cm/m ²)		2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,4	0,42
Fração Ejeção (%)		66,9 ± 13,2	65,1 ± 12,7	0,69
IMVE (g/m ²)		109,3 ± 51,6	103,5 ± 35,3	0,15
Classes de espessura do VE*	normal	10 (22,2%)	12 (41,4%)	0,04
	remodelamento	09 (20,0%)	01 (3,4%)	
	hipertrofia excêntrica	18 (40,0%)	07 (24,1%)	
	hipertrofia concêntrica	07 (15,6%)	08 (27,6%)	

Legenda: velocidade de onda de pulso carótida-radial (VOP-CR); VOP carótida-femoral (VOP-CF); taxa de filtração glomerular estimada (TFGe); hormônio paratiroidiano (PTH); índice de massa corporal (IMC); pressão arterial sistólica (PAS); PA diastólica (PAD); pressão de pulso (PP); PA média (PAM); dilatação mediada por fluxo (DMF); índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE); ventrículo esquerdo (VE).

Nota: Média±DP, ⁺Mediana(IQ), *n(%).

3.1.3 Velocidade de Onda de Pulso carótida-femoral (VOP-CF)

A média encontrada para a VOP-CF foi de $10,8 \pm 3,4$ m/s. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o valor de referência para VOP-CF: ≤ 10 m/s e > 10 m/s [118] (Tabela 8). O grupo dos indivíduos com maior rigidez aórtica mostrou diferença significativa na idade, presença de DM II, alterações de HDL-colesterol e triglicérides. Salientamos que a PAS e a PP no grupo de VOP-CF alterada, se encontravam acima dos valores preconizados e, significativamente maiores quando comparadas aos valores encontrados nos pacientes com VOP-CF normal. A TFGe foi semelhante entre os grupos.

Os indivíduos que apresentaram maior rigidez aórtica apresentaram também maior rigidez arterial periférica e vice versa (Tabelas 7 e 8).

Tabela 8 - Variáveis estudadas de acordo com a VOP-CF

Variáveis		VOP-CF ≤ 10 m/s n=44 (53,7%)	VOP-CF > 10 m/s n=38 (46,3%)	p-valor
Idade (anos)		60,8 \pm 10,6	69,5 \pm 7,7	<0,0001
Sexo*	♂	23 (52,3%)	26 (68,4%)	0,21
Etnia*	branco	23 (52,3%)	24 (63,2%)	0,46
	negro	09 (20,5%)	07 (18,4%)	
	não-branco/não- negro	12 (27,3%)	07 (18,4%)	
Quantidade Anti-hipertensivo*	< 3	22 (50,0%)	16 (42,1%)	0,62
	≥ 3	22 (50,0%)	22 (57,9%)	
Diabetes mellitus*		10 (22,7%)	23 (60,5%)	0,001
Creatinina (mg/dl)		2,2 \pm 0,7	2,2 \pm 0,6	0,83
TFGe (ml/min)		30,6 \pm 9,5	30,1 \pm 11,0	0,81
Uréia (mg/dl)		70,4 \pm 22,9	78,6 \pm 30,8	0,18
Ácido úrico (mg/dl)		7,2 \pm 2,0	7,5 \pm 1,6	0,43
Bicarbonato (mEq/l)		23,2 \pm 4,4	22,4 \pm 3,7	0,45
Fósforo (mg/dl)		3,6 \pm 0,7	3,5 \pm 0,6	0,93
Cálcio (mg/dl)		9,6 \pm 0,6	9,7 \pm 0,7	0,66
PTH (pg/ml)		114,7 \pm 76,1	119,7 \pm 78,4	0,83
Vitamina D (ng/ml)		37,2 \pm 11,3	37,5 \pm 13,7	0,93
Potássio (mEq/l)		4,5 \pm 0,7	4,8 \pm 0,7	0,02
Glicose (mg/dl)		103,1 \pm 28,6	125,2 \pm 63,2	0,07
Colesterol total (mg/dl)		190,6 \pm 40,3	170,6 \pm 33,3	0,02
HDL-colesterol (mg/dl)		50,0 \pm 16,2	42,4 \pm 11,7	0,02
LDL-colesterol (mg/dl)		113,9 \pm 34,4	97,9 \pm 27,0	0,03
Triglicérides (mg/dl)		136,2 \pm 58,3	167,8 \pm 69,4	0,04
Albumina (g/dl)		4,5 \pm 0,5	4,2 \pm 0,5	0,02
Hemoglobina (g/dl)		12,9 \pm 1,6	12,4 \pm 2,0	0,22
Proteinúria (mg/g) ⁺		203,2 (102,9-873,6)	431,6 (141,3-1147,2)	0,17
IMC (kg/m ²)		27,2 \pm 5,7	27,6 \pm 4,4	0,70

PAS (mmHg)		146,0 ± 21,4	156,1 ± 22,2	0,04
PAD (mmHg)		82,2 ± 12,4	79,2 ± 9,6	0,23
PP (mmHg)		63,8 ± 16,1	76,9 ± 20,3	0,002
PAM (mmHg)		103,5 ± 14,0	104,8 ± 11,6	0,63
DMF (%)		10,5 ± 7,2	11,2 ± 6,4	0,64
VOP-CR (m/s)		9,2 ± 1,6	10,2 ± 1,8	0,02
VOP-CF (m/s)		8,5 ± 1,1	13,6 ± 3,0	<0,0001
AE (cm)		4,1 ± 1,1	4,2 ± 0,6	0,37
AE indexado (cm/m²)		2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,4	0,40
Fração Ejeção (%)		65,0 ± 12,3	67,3 ± 12,8	0,44
IMVE (g/m²)		105,8 ± 37,4	114,5 ± 52,1	0,40
Classes de espessura do VE*	normal	12 (27,3%)	12 (31,6%)	0,67
	remodelamento	06 (13,6%)	03 (7,9%)	
	hipertrofia excêntrica	18 (40,9%)	11 (28,9%)	
	hipertrofia concêntrica	07 (15,9%)	11 (28,9%)	

Legenda: velocidade de onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF); VOP carótida-radial (VOP-CR); taxa de filtração glomerular estimada (TFGe); hormônio paratiroideo (PTH); índice de massa corporal (IMC); pressão arterial sistólica (PAS); PA diastólica (PAD); pressão de pulso (PP); PA média (PAM); dilatação mediada por fluxo (DMF); índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE); ventrículo esquerdo (VE).

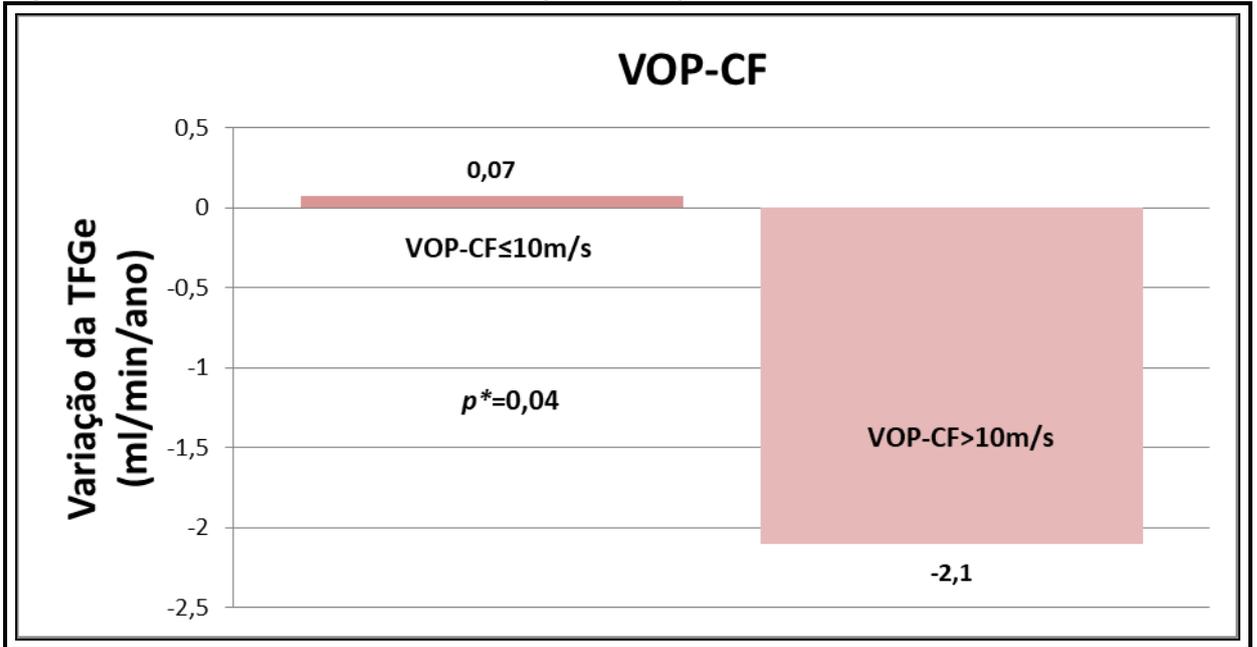
Nota: Média±DP, †Mediana(IQ), *n(%).

3.2 Análise Longitudinal

A perda anual da função renal tem sido utilizada como um parâmetro que indica a estabilidade ou não da população estudada. A média (±DP) foi de $-0,96 \pm 5,3$ ml/min/ano. A DMF e o IMVE também foram avaliados com base na diferença entre os resultados da avaliação final e a inicial. A variação da DMF foi de $-2,41 \pm 7,89\%$ e a do IMVE foi de $5,3 \pm 39,9\text{g/m}^2$.

A avaliação da rigidez arterial pela VOP-CF, mostrou que os indivíduos com maior rigidez arterial apresentaram maior perda de função renal comparados com aqueles com VOP-CF normal (Figura 2). O mesmo não foi observado em relação a VOP-CR.

Figura 2 - Influência da VOP-CF na variação da função renal

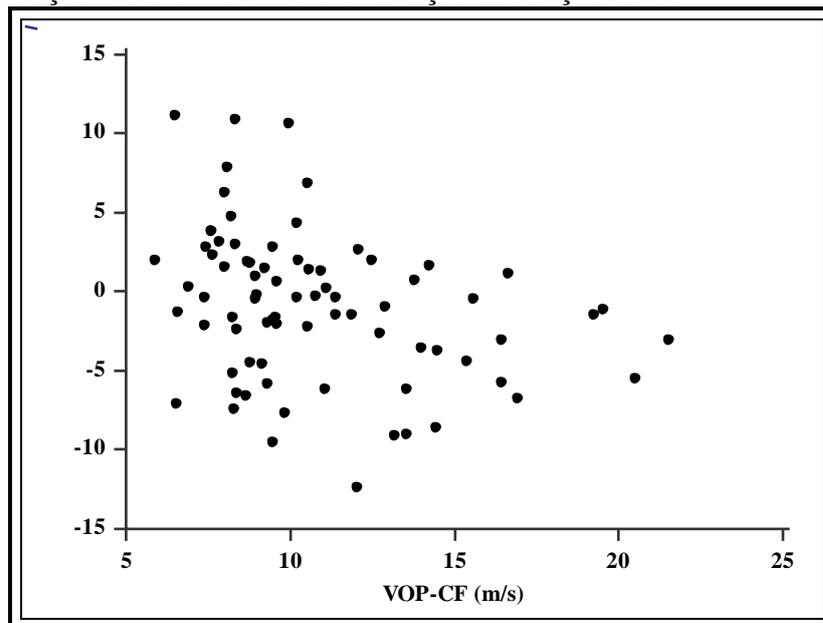


Legenda: velocidade de onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF).

Nota: * Teste-t de Student

A VOP-CF também se correlacionou inversamente com a variação da função renal ($r = -0,32$; $p = 0,0002$) após ajuste para idade, sexo, TFGe inicial (Figura 3).

Figura 3 - Correlação entre a VOP-CF e a variação da função renal



Legenda: taxa de filtração glomerular estimada (TFG); velocidade de onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF).

Na Tabela 9 apresentamos a avaliação conjunta de marcadores de progressão da doença renal. Foram avaliados os parâmetros VOP-CF e proteinúria, onde observa-se que o grupo de pacientes com maior rigidez da aorta (VOP-CF>10m/s) e maior proteinúria (≥ 300 mg/g) apresentou maior perda da função renal quando comparado com aqueles com proteinúria < 300mg/g. (Tabela 9).

Tabela 9 - Variação da função renal de acordo com a exposição conjunta a dois fatores de risco: rigidez arterial aórtica e proteinúria

	G1 Proteinúria< 300mg/g VOP-CF \leq 10m/s n=23 (29,1%)	G2 Proteinúria<300mg/g VOP-CF>10m/s n=19 (24,1%)	G3 Proteinúria \geq 300mg/g VOP-CF \leq 10m/s n=15 (19,0%)	G4 Proteinúria \geq 300mg/g VOP-CF>10m/s n=22 (27,8%)
Variação da TFGe⁺ (ml/min/ano)*	2,1 \pm 5,07	-0,64 \pm 3,47 vs G1 (p=0,09)	-2,27 \pm 3,97 vs G1 (p=0,005) vs G2 (p=0,22)	-3,17 \pm 4,29 vs G1(p=0,0007) vs G2 (p=0,06) vs G3 (p=0,50)
Proteinúria (mg/g)⁺⁺	133,83 (76,65-192,87)	100,00 (64,75-171,16)	885,05 (629,45-1315,03)	942,06 (539,34-2494,79)
VOP-CF⁺ (m/s)	8,54 \pm 0,83	12,70 \pm 2,86	8,29 \pm 1,18	14,21 \pm 3,05

Legenda: taxa de filtração glomerular estimada (TFGe); velocidade de onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF).

Nota: ⁺Média \pm DP; ⁺⁺Mediana(IQ). *post-hoc Bonferroni (p<0,05)

A análise conjunta da rigidez arterial periférica e proteinúria mostrou que o grupo de pacientes com maior VOP-CR e maior proteinúria também apresentou maior perda de função renal comparado aos grupos com proteinúria abaixo de 300mg/g (Tabela 10).

Tabela 10 - Variação da função renal de acordo com a exposição conjunta a dois fatores de risco: rigidez arterial periférica e proteinúria

	G1 Proteinúria<300mg/g VOP-CR \leq 10m/s n=23 (29,1%)	G2 Proteinúria<300mg/g VOP-CR>10m/s n=15 (19,0%)	G3 Proteinúria \geq 300mg/g VOP-CR \leq 10m/s n=19 (24,1%)	G4 Proteinúria \geq 300mg/g VOP-CR>10m/s n=22 (27,8%)
Variação da TFGe⁺ (ml/min/ano)*	0,16 \pm 4,89	1,68 \pm 2,88 vs. G1 (p=0,39)	-2,45 \pm 4,10 vs. G1 (p=0,07) vs. G2 (p=0,01)	-3,64 \pm 3,91 vs. G1 (p=0,008) vs. G2 (p=0,001) vs. G3 (p=0,37)
Proteinúria (mg/g)⁺⁺	121,3 (75,73-195,48)	170,37 (81,90-190,34)	885,05 (629,45-1488,04)	981,01 (526,85-2369,68)
VOP-CR (m/s)⁺	8,29 \pm 1,01	10,81 \pm 0,57	8,74 \pm 0,86	11,51 \pm 1,24

Legenda: taxa de filtração glomerular estimada (TFGe); velocidade de onda de pulso carótida-radial (VOP-CR).

Nota: ⁺Média \pm DP; ⁺⁺Mediana(IQ). *post-hoc Bonferroni (p<0,05)

3.3 Análise dos desfechos

Os pacientes foram acompanhados por $18,5 \pm 3,6$ meses. Ao longo do período de acompanhamento, ocorreram 13 (13,4%) desfechos, sendo 8 (8,2%) desfechos cardiovasculares e 5 (5,2%) desfechos renais. Dentre os desfechos cardiovasculares: infarto agudo do miocárdio (1); insuficiência cardíaca descompensada (1); acidente vascular cerebral (2); ataque isquêmico transitório (2); amputação de extremidade por doença arterial oclusiva periférica (2). Dentre os desfechos renais: 4 pacientes iniciaram hemodiálise e 1 paciente foi submetido a transplante renal preemptivo. Os dados comparando os grupos sem desfechos, com desfechos cardiovasculares e com desfecho renal estão apresentados na Tabela 11. Os pacientes com desfechos cardiovasculares apresentavam média de idade significativamente maior do que aqueles sem desfechos e com desfecho renal. Adicionalmente, 75% dos pacientes com desfechos cardiovasculares eram diabéticos, no grupo sem desfecho 43% e somente 20% dos pacientes com desfecho renal. O número fatores de risco tradicionais para DCV foi maior no grupo com desfechos cardiovasculares. A comparação das variáveis laboratoriais entre os grupos sem desfechos ou com desfechos cardiovasculares e renais, não apresentou diferença significativa. Entretanto a TFGe foi maior no grupo sem desfechos e, a proteinúria foi significativamente maior no grupo com desfecho renal. A PA e a DMF não foram diferentes entre os grupos. A VOP (CF e CR) foi maior naqueles com desfechos cardiovasculares. O diâmetro do AE indexado foi maior no grupo com desfecho renal.

Tabela 11 - Análise comparativa entre os grupos com desfechos cardiovasculares e renais

Variáveis	Sem Desfecho n= 84	Desfecho Cardiovascular n=8	Desfecho Renal n=5	p- valor ANOVA
Idade (anos)	64,6 ± 9,6	68,6 ± 8,3	52,2 ± 14,4 &#	0,01
Sexo masculino*	48 (57,1%)	5 (62,5%)	2 (40%)	0,71
HAS*	82 (97,6%)	8 (100%)	4 (80%)	0,08
Diabetes mellitus*	36 (42,9%)	6 (75%)	1 (20%)	0,19
IMC (kg/m ²)	27,7 ± 5,6	29,4 ± 3,9	25,0 ± 5,2	0,36
Quantidade de fatores de risco tradicionais	3,86 ± 1,39	4,4 ± 1,5	2,4 ± 1,3&#	0,04
TFGe (ml/min/1,73m ²)	32,0 ± 9,7	22,9 ± 6,2&	18,4 ± 4,2&	0,001
Proteinúria (mg/g) ⁺	304,1 (132,8-898,4)	159,2 (57,6-323,7)	1013,7 (917,3-2131,3)&#	0,10
Ácido úrico (mg/dl)	7,2 ± 1,7	8,7 ± 1,5	7,7 ± 2,6	0,10
Glicose (mg/dl)	113,1 ± 41,3	163,3 ± 111,2&	103,4 ± 24,9	0,04

Colesterol total (mg/dl)	179,3 ± 36,7	191,3 ± 33,2	214,4 ± 65,0	0,12
HDL-colesterol (mg/dl)	47,1 ± 14,4	39,1 ± 8,2	58,6 ± 19,8	0,09
LDL-colesterol (mg/dl)	104,0 ± 31,3	118,3 ± 24,4	128,6 ± 49,6	0,17
Triglicérides (mg/dl)	150,3 ± 62,2	170,0 ± 73,9	135,8 ± 91,0	0,67
PAS (mmHg)	152,0 ± 22,5	147,3 ± 20,3	149,6 ± 28,6	0,84
PAD (mmHg)	80,9 ± 11,4	82,5 ± 11,5	82,2 ± 4,9	0,91
PP (mmHg)	71,1 ± 19,1	64,8 ± 15,9	67,4 ± 29,4	0,64
PAM (mmHg)	104,6 ± 13,2	104,1 ± 13,0	104,7 ± 9,8	0,99
DMF (%)	10,3 ± 6,8	10,1 ± 4,9	13,2 ± 7,8	0,64
VOPCR (m/s)	9,4 ± 1,7	11,2 ± 2,0&	9,9 ± 1,5	0,05
VOPCF (m/s)	10,5 ± 3,0	14,0 ± 5,2&	9,6 ± 2,9#	0,01
AE (cm)	4,0 ± 0,6	4,3 ± 0,7	4,8 ± 2,3	0,10
AE indexado (cm/m²)	2,3 ± 0,4	2,3 ± 0,4	2,9 ± 1,8&#	0,05
Fração Ejeção (%)	66,4 ± 11,7	60,9 ± 14,8	73,4 ± 8,4	0,18
IMVE (g/m²)	104,9 ± 44,5	126,7 ± 39,5	99,0 ± 25,3	0,37

Legenda: hipertensão arterial sistêmica (HAS); índice de massa corporal (IMC); taxa de filtração glomerular estimada (TFGe); pressão arterial sistólica (PAS); PA diastólica (PAD); pressão de pulso (PP); PA média (PAM); dilatação mediada por fluxo (DMF); velocidade de onda de pulso carótida-radial (VOP-CR); VOP carótida-femoral (VOP-CF); átrio esquerdo (AE); índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE).

Nota: Média±DP; *Mediana (IQ), *n (%), & vs Sem desfecho, #vs desfecho cardiovascular.

A TFGe e a proteinúria da avaliação inicial, foram diferentes entre os pacientes com e sem desfecho renal. A avaliação da rigidez arterial pela VOP-CF e a VOP-CR foram diferentes entre os pacientes com e sem desfechos cardiovasculares. Assim, a associação entre esses fatores de risco com os desfechos foram avaliados por análise de regressão logística, em modelos ajustados para covariáveis.

Na análise de regressão usando desfecho renal como variável dependente, observamos que quanto maior a TFGe menor o risco de evolução para doença renal crônica terminal e, quanto maior a proteinúria maior o risco, independente de idade e sexo (Tabela 12). Da mesma forma, na análise de regressão usando desfecho cardiovascular como variável dependente, observamos que quanto maior os valores obtidos para VOP-CF e VOP-CR, maior o risco de evento cardiovascular, independente de idade, sexo e TFGe (Tabela 12).

Tabela 12 - Regressão logística para desfecho renal e desfecho cardiovascular

DESFECHO RENAL						
	Modelo 1			Modelo 2		
	OR	95% IC	p	OR	95% IC	p
TFGe	0,72	0,54 – 0,97	0,028	0,72	0,54 – 0,97	0,028
Proteinúria	1,0	1,00 – 1,00	0,06	1,0	1,00 – 1,01	0,035
DESFECHO CARDIOVASCULAR						
	Modelo 1			Modelo 2		
	OR	95% IC	p	OR	95% IC	p

VOP-CF	1,28	1,06 – 1,55	0,01	1,48	1,03 – 2,14	0,03
VOP-CR	1,76	1,07 – 2,9	0,027	1,85	1,05 – 3,3	0,03

Legenda: odds ratio (*OR*), intervalo de confiança (*IC*), taxa de filtração glomerular estimada (*TFGe*); velocidade de onda de pulso carótida-femoral (*VOP-CF*); *VOP* carótida-radial (*VOP-CR*).

Nota: Modelo 1: sem ajustes. Modelo 2: ajustado para idade e sexo (no desfecho renal) e Modelo 2: ajustado para idade, sexo e *TFGe* (no desfecho cardiovascular).

4 DISCUSSÃO

A DRC é um grave problema de saúde pública mundial por sua prevalência, morbimortalidade, impactos sociais e elevado custo do tratamento [135,136]. Paralelamente, a DRC está fortemente associada ao desenvolvimento de doença cardiovascular fatal e não fatal [8,15,16,]. A mortalidade cardiovascular nos portadores de DRC é maior do que em pacientes diabéticos ou hipertensos isoladamente, com função renal normal [25,26], e o risco de eventos CV em 10 anos é equivalente ao observado em pacientes com diabetes. Os fatores de risco tradicionais para DCV são comuns à DRC, entretanto, observa-se que, apesar do controle dos fatores de risco tradicionais, a prevalência de DCV permanece significativamente mais elevada em portadores de DRC [31]. Diante destes fatos, a DRC passou a ser considerada por si só um fator de risco cardiovascular [31].

Apesar da prevalência e das consequências da DRC, há limitado número de ensaios clínicos de nefrologia, quando comparada a outras especialidades [137]. Adicionalmente, é comum grandes *trials* clínicos excluírem pacientes com DRC. Isto ocorre por diversos motivos: distintos métodos para o cálculo da TFG, seja estimada, seja mensurada; ampla faixa de diminuição da TFG, resultando em população heterogênea; particularidades da população com complicações clínicas próprias, implicando na necessidade de amostra grande de pacientes; ajuste de dose de medicações na dependência da faixa da TFG, entre outras [138]. Diante deste quadro, permanecemos sem disponibilidade de marcadores precoces que pudessem apontar quais os pacientes em maior risco de desenvolver complicações cardiovasculares. Como consequência, apesar dos portadores de DRC apresentarem maior risco para DCV, não existem estratégias novas para interferir ou modificar este quadro. A mudança dessa discrepância requer novos estudos abordando a doença cardiovascular em pacientes com DRC [139].

4.1 Análise Transversal

A associação da hipertensão arterial com a DRC é frequente. A HAS é a principal causa da DRC no Brasil e a DRC ocasiona HAS especialmente nos estágios mais avançados da doença [140,141]. Um estudo realizado no Paraná encontrou uma prevalência de 67% de

HAS em uma população com DRC [142]. Em um dos braços do estudo CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cohort study*), com 3612 pacientes com DRC, a HAS apresentou uma prevalência de 86% [143].

Na HAS, existem classificações de acordo com a gravidade e/ou número de drogas necessárias para seu controle adequado. Hipertensão resistente é definida como a pressão arterial de consultório não controlada apesar do uso de 3 ou mais drogas anti-hipertensivas em doses adequadas, incluindo-se preferencialmente um diurético; ou uso de 4 ou mais anti-hipertensivos com controle pressórico [121]. A prevalência de hipertensão resistente em uma população geral sem DRC encontrada em grandes estudos variou de 9,9% a 12,5% [144,145]. Na nossa população, encontramos 53,6% de pacientes em uso de 3 ou mais classes de medicações anti-hipertensivas e 28,9% de pacientes em uso de 4 ou mais classes de medicações anti-hipertensivas. Ainda em outro estudo proveniente do CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cohort study*), com 3367 pacientes com DRC, os autores encontraram uma prevalência de 40,4% de hipertensão resistente [146]. Apesar da elevada proporção de pacientes utilizando 3 ou mais classes de anti-hipertensivos, a média da pressão arterial sistólica encontrada ainda se manteve mais elevada do que o preconizado ($151,5 \pm 22,5$ mmHg), sugerindo a tendência de uma hipertensão sistólica mais severa e de mais difícil controle nesta população. Por outro lado, a pressão arterial diastólica, a pressão de pulso e a pressão arterial média, se encontravam dentro dos valores preconizados [121]. Dentre as drogas utilizadas, como esperado, os bloqueadores do sistema renina-angiotensina foram os mais utilizados (83,5%).

A dislipidemia foi estudada em 1353 indivíduos com DRC nos estágios 3 e 4, onde foi observada uma prevalência de hipercolesterolemia de 67,7% [147]. Outro estudo, mais recente, com 120 pacientes, encontrou uma prevalência de dislipidemia de 78,3% em portadores de DM II e DRC nos estágios 3-5 da DRC [148]. No presente estudo também encontramos uma alta prevalência de dislipidemia, que foi de 73,7%, semelhante aos estudos citados.

A prevalência de diabéticos na população estudada foi de 44,3%. Esta alta prevalência ocorreu especialmente pelo fato de não incluirmos outras doenças de base que não HAS e DM II. O DM II é reconhecidamente uma causa importante de DRC. Dados de uma metanálise que reuniu 10 estudos com mais de 5 milhões de indivíduos, mostram que o risco relativo de desenvolver DRC associado a DMII é de 3,34 em mulheres e 2,84 em homens [149]. Por outro lado, outros estudos mostram uma ampla variedade de resultados quanto à prevalência de DM II e DRC. Um braço do estudo CRIC, analisando 497 portadores de DRC hispânicos,

encontrou uma prevalência de 67% de diabéticos [150]. Em contrapartida, um estudo com uma população de 5.555 pacientes nos estágios 3 e 4 da DRC, apresentou uma prevalência de DMII de 28,4% [151]. Reforçando a variabilidade das doenças de base para DRC na dependência da população estudada.

Existem evidências de que a proteinúria seria um preditor independente de desfecho cardiovascular adverso e de mortalidade por todas as causas, mesmo na ausência da DRC e, com maior valor preditivo do que os fatores de risco tradicionais como HAS e dislipidemia [13]. Em portadores de DRC a proteinúria é um fator determinante da progressão da doença [152]. A grande quantidade de evidências culminou com a revisão das diretrizes de 2012 que incluíram os valores da albuminúria na classificação de risco da progressão da DRC [1]. Uma recente metanálise que reuniu 24 coortes com critérios unificados para o diagnóstico da DRC, com aproximadamente 630.000 participantes, demonstrou que a TFGe e a albuminúria foram preditores para risco CV [153]. A mediana da proteinúria na população estudada foi de 309mg/g, a prevalência de indivíduos com proteinúria > 300mg/g foi de 55,7%.

Apesar da população estudada na sua maioria ser composta de pacientes no estágio 4, ou seja, com doença mais avançada, a população apresenta a média dos parâmetros laboratoriais avaliados, dentro dos limites recomendados nas diretrizes de tratamento de pacientes com DRC [1]; refletindo uma população clinicamente estável, sem anemia e sem alterações do metabolismo mineral ósseo. A média da glicemia acima do valor de referência é uma consequência do grande número de portadores de DMII.

Quanto aos dados do ecocardiograma, observou-se que a média do diâmetro do átrio esquerdo, não indexado e indexado, e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram normais. Por outro lado, a média do IMVE da avaliação inicial apresentou valores elevados em ambos os sexos e a prevalência de hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), tanto excêntrica como concêntrica, na população estudada foi de 54,3%. Esta alteração acompanha a literatura, uma vez que é conhecida a alta frequência de HVE nesta população, em especial nos estágios mais avançados. [154,155,156].

4.1.1 Dilatação Mediada por Fluxo (DMF)

A dilatação mediada por fluxo da artéria braquial é o método utilizado para avaliação da função endotelial. Este método apresenta diferentes técnicas metodológicas para sua

realização. Uma das mais importantes dessas diferenças consiste no sítio onde é aplicado o manguito pneumático para provocar hiperemia reativa. Este critério tem suma importância pois, dependendo do local onde é aplicada a oclusão arterial, seja no punho, no antebraço ou no braço, esperamos a partir daí, amplitude de resposta vasodilatadora da artéria braquial diferentes. Quanto mais proximal a colocação do manguito pneumático, maior o território envolvido na hiperemia reativa, maior o *shear stress* e, conseqüentemente, maior a resposta vasodilatadora esperada. Além disso, nos últimos anos, os trabalhos publicados utilizam softwares que reconhecem a camada íntima do vaso e executa medidas de diâmetro com maior precisão e examinador-independente. Devido à diversidade metodológica apresentada, fica prejudicada a comparação dos resultados entre os estudos com metodologias diferentes. Mesmo quando se compara estudos que utilizaram a técnica de colocação do manguito pneumático no antebraço em uma população de pacientes com DRC, encontramos ampla variabilidade dos resultados, como exemplo, o trabalho de Thambyrajah *et al* [157] que encontrou uma mediana da DMF no grupo com DRC de 2,6 (0,7 – 4,8)%, e o trabalho de Yilmaz *et al* [158] que encontrou uma média da DMF no grupo com DRC de $7,1 \pm 0,6\%$.

Diante da inexistência de valores de normalidade para este parâmetro em portadores de DRC, a população foi dividida baseada na mediana encontrada que foi de 10%. Assim, conforme apresentado na tabela 6, a população foi dividida em 2 grupos: $DMF \geq 10\%$ e $DMF < 10\%$. A TFGe foi igual nos dois grupos da DMF, sugerindo que a função renal não foi um fator determinante para a presença ou não de disfunção endotelial (DE), analisada por este método. Do mesmo modo, não encontramos diferenças entre os grupos da DMF nos demais parâmetros analisados como: proteinúria, IMVE e VOP.

4.1.2 Velocidade de Onda de Pulso (VOP)

A velocidade da onda de pulso (VOP) é o método não invasivo padrão ouro para avaliação da rigidez arterial e o valor normal de referência é de até 10m/s [118]. A VOP carótida-femoral (VOP-CF) e carótida-radial (VOP-CR) foram realizadas apenas na primeira visita.

A população foi dividida em 2 grupos: VOP-CR normal ($\leq 10\text{m/s}$) e aumentada ($>10\text{m/s}$). A VOP-CR tem sido cada vez menos utilizada e, portanto, poucos trabalhos foram publicados nos últimos anos. A VOP-CR na presente população se associou com a

proteinúria. Encontramos apenas um estudo que tentou correlacionar a VOP-CR com albuminúria ($>30\text{mg/g}$), como possível causa de rigidez arterial periférica e dano renal, porém os resultados não confirmaram esta hipótese [159].

Analisando a população dividida em 2 grupos de acordo com a VOP-CF normal ($\leq 10\text{m/s}$) e aumentada ($>10\text{m/s}$) (Tabela 7), encontramos: 1) média da idade maior no grupo com maior rigidez aórtica. Isto se deve a maior influência da idade no enrijecimento das artérias predominantemente elásticas, comparadas às artérias predominantemente musculares [160]. 2) Maior prevalência de diabéticos no grupo com maior rigidez aórtica, esta associação entre DMII e DRC, evoluindo com maior rigidez arterial aórtica tem sido sugerida [161]. 3) Triglicérides e HDL-colesterol significativamente alterados no grupo com VOP-CF aumentada. Chan *et al* também encontraram associação entre níveis de triglicérides aumentados e baixos níveis de HDL-colesterol com VOP-CF aumentada em pacientes com DRC [162]. 4) Níveis mais elevados da pressão arterial sistólica e da pressão de pulso no grupo com VOP-CF aumentada. Este achado reporta a tendência fisiológica de aumento destes parâmetros em decorrência de maior rigidez arterial [163,164].

4.2 Análise Longitudinal

A análise longitudinal permitiu que fosse realizada uma avaliação do declínio da função renal. Esta varia de acordo com a população, estágio da DRC, presença de albuminúria/proteinúria, comorbidades e idade. Em indivíduos sem proteinúria e sem comorbidades a diminuição da função renal é de $-0,3$ a $-1,0\text{ml/min/ano}$ e, é duas vezes maior em indivíduos com proteinúria e 1,5 vezes maior em hipertensos [1]. Briet *et al* [165] acompanharam 180 pacientes portadores de DRC e encontraram um declínio da função renal de $-1,6 \pm 0,3\text{ml/min/ano}$. No presente estudo, apesar de ser uma população com proteinúria e comorbidades, nos estágios 3 e 4 da DRC, o declínio anual da função renal se manteve dentro do preconizado, confirmando se tratar de uma população clinicamente estável.

A doença renal hipertensiva ou a hipertensão secundária à DRC, ainda não têm sua fisiopatologia completamente conhecida, por exemplo, quanto aos marcadores específicos de susceptibilidade individual e eficácia das classes anti-hipertensivas em proporcionar proteção renal [141].

A rigidez arterial tem sido apontada como um marcador de alterações no vaso e, consequentemente de DCV e/ou progressão da DRC [166]. Entretanto, poucos estudos avaliaram o papel da VOP-CF na variação da função renal em portadores de DRC. Ford *et al* [167] realizaram avaliação da VOP-CF em 133 pacientes com DRC estágios 3 – 4 e, após análise multivariada, concluíram haver associação independente com o declínio da TFGe. Por outro lado Briet *et al* [165] avaliaram a VOP-CF em 180 pacientes portadores de DRC (TFGe média de 32ml/min/1,73m²) acompanhados por 3,5 anos e, não encontraram associação com variação da função renal. No presente estudo, os indivíduos com maior rigidez aórtica apresentaram maior declínio da função renal comparados aos indivíduos com VOP-CF normal (Figura 2), e esta se correlacionou inversamente com a variação da função renal (Figura 3). Embora com dados similares, a rigidez arterial periférica (VOP-CR) não apresentou significância estatística. As divergências nos resultados publicados possivelmente decorrem de diferenças metodológicas, não sendo possível uma análise comparativa entre eles e o presente estudo.

Ao analisarmos conjuntamente os 2 grupos de VOP-CF (>10m/s e ≤10m/s) e VOP-CR (>10m/s e ≤10m/s) com os grupos de proteinúria (<300mg/g e ≥300mg/g), encontramos maior declínio da função renal nos grupos com VOP e proteinúria aumentadas (Tabelas 9-10). Achados semelhantes não foram encontrados na literatura. Porém, sugerem que em uma população de pacientes portadores de DRC, maior rigidez arterial, expressa pela VOP (CF ou CR), pode identificar indivíduos com maior risco de progressão da DRC.

4.3 Análise dos desfechos

Durante o período de acompanhamento ($18,5 \pm 3,6$ meses) foram identificados 13 (13,4%) casos de desfechos, sendo 8 (8,2%) desfechos cardiovasculares e 5 (5,2%) desfechos renais (Tabela 11). Desde a publicação do estudo populacional de Go *et al.* em 2004, que acompanhou 1.120.295 pacientes por 2,84 anos, já é conhecido o elevado risco de eventos cardiovasculares (razão de risco: 2,0; 95%IC 1,9 – 2,1; para estágio 3b e razão de risco: 2,8; 95%IC 2,6 – 2,9; para estágio 4) entre portadores de DRC. Neste estudo ocorreram 138.291 (12,3%) eventos cardiovasculares e 3500 (0,3%) evoluíram para terapia renal substitutiva. [10a]. Em 2013 Chen *et al* [168] acompanharam 439 pacientes portadores de DRC nos estágios 3, 4 e 5 por $26,5 \pm 12,3$ meses e, encontraram 70 (15,9%) casos de eventos

cardiovasculares. No presente estudo, o grupo de pacientes com desfechos cardiovasculares comparado ao grupo com desfecho renal, apresentava média de idade superior, maior presença de diabetes e maior quantidade de fatores de risco tradicionais. Sugerimos que os fatores de risco tradicionais podem influenciar o desenvolvimento de desfecho cardiovascular, nesta população considerada por si só de alto risco para DCV [31].

Ainda em relação ao grupo com desfechos cardiovasculares, encontramos influência da rigidez arterial elevada, tanto da periférica (CR) quanto da aórtica (CF) (Tabela 11). Sulemane *et al* [169] avaliando uma população de 106 pacientes portadores de DRC, por um tempo médio de 49 meses, encontrou 26 (24,5%) casos de desfecho cardiovascular, e mostrou que a VOP-CF foi maior no grupo com desfecho comparado ao grupo sem desfecho ($11,5 \pm 2,4$ m/s vs $8,6 \pm 1,7$ m/s).

Ocorreram 5 (5,2%) casos de desfecho renal (Tabela 11). No estudo de Briet *et al* [165], que acompanharam 180 pacientes portadores de DRC com TFGe média de $32\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, por 3,5 anos, observaram 41 (22,8%) casos que evoluíram para diálise. Avaliação da população do estudo CRIC, com 1798 pacientes no estágio 4 da DRC acompanhados por 5,5 anos, foi observado 37,7% de casos com evolução para diálise, 25,3% de casos de eventos cardiovasculares e 9% de mortes. Os pacientes que evoluíram para diálise eram mais jovens e com pressão arterial sistólica e proteinúria mais elevadas [170]. No presente estudo, aqueles que evoluíram com desfecho renal também eram mais jovens, com menor TFGe e maior proteinúria (Tabela 11).

Os níveis séricos das frações lipídicas, a pressão arterial, a DMF e o IMVE não foram diferentes entre os grupos de desfechos (Tabela 11).

Proteinúria e TFGe são fatores associados com a progressão da DRC [1]. Tangri *et al*, [171] acompanharam 3.004 pacientes portadores de DRC estágios 3 a 5 pré diálise por uma média de 3 anos, encontraram 344 (11,4%) pacientes que evoluíram para terapia renal substitutiva e a TFGe estava fortemente associada a essa evolução. Em um estudo canadense com 920.985 participantes, sendo 10,9% portadores de DRC, acompanhados por uma média de 35 meses; os autores mostraram que o risco de progressão para doença renal, se associava independentemente à TFGe, bem como com a proteinúria mais elevada [172]. Na população estudada, os pacientes com menor TFGe e proteinúria mais elevada apresentaram maior risco de desfecho renal.

Sulemane *et al* [169] acompanhando de 106 pacientes portadores de DRC por 49 meses, concluiu que a VOP-CF se mostrou preditora independente de desfecho

cardiovascular. Mesmo com menor tempo de seguimento, o presente estudo também encontrou associação da VOP (CR e CF) com maior risco de desfecho cardiovascular.

4.4 Considerações finais

O presente estudo avaliou a DMF e a VOP em uma população de pacientes portadores de DRC, acompanhados regularmente por serviço especializado e clinicamente estáveis conforme demonstrado na avaliação transversal.

A avaliação do risco cardiovascular usando modelos convencionais de fatores de risco tradicionais é imprecisa na DRC. Portanto, a identificação de marcadores que ajudem a estratificar o risco cardiovascular nessa população é de fundamental importância.

CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo mostraram que:

- 1) A hipertrofia do ventrículo esquerdo estava presente na maioria dos pacientes, porém não interferiu nos desfechos;
- 2) A DMF não se correlacionou com os desfechos cardiovasculares;
- 3) A função renal na maioria da população se manteve estável, e o número de desfechos foi pequeno;
- 4) Rigidez aórtica elevada, caracterizada por VOP-CF aumentada, se associou com maior perda da função renal;
- 5) O aumento da rigidez arterial (periférica e aórtica) associada à proteinúria tendeu a se associar com maior diminuição da função renal, entretanto, a proteinúria maior que 300mg/g foi determinante de maior perda de função renal;
- 6) A rigidez arterial se associou com desfechos cardiovasculares, sugerindo que pode ser utilizada como marcador precoce nesta população;
- 7) Pacientes com desfechos cardiovasculares apresentaram maior número de fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular.

O presente estudo tem como limitações:

- 1) Por se tratar de estudo inédito, o cálculo amostral não foi possível de ser realizado;
- 2) Os dados da literatura para DMF em portadores da doença renal crônica são heterogêneos, dificultando a comparação com os dados do presente estudo;
- 3) Não foi realizado um grupo controle para DMF;
- 4) Não foram dosados no sangue marcadores de disfunção endotelial.

REFERÊNCIAS

1. Andrassy KM, Levin A, Stevens PE, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-136.
2. Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med.* 2006; 354:997-9.
3. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health.* 2008; 8: 117-29.
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7).
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):1-266.
6. Kumar BV, Mohan T. Retrospective Comparison of Estimated GFR using 2006 MDRD, 2009 CKD-EPI and Cockcroft-Gault with 24 Hour Urine Creatinine Clearance. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(5): 9-12.
7. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hospital Trans.* 1836; 1: 338-79.
8. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2034-47.
9. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-9.
10. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med.* 1998 Sep 17;339(12):799-805.
11. Parfrey PS, Harnett JD. Cardiac disease in chronic uremia. Pathophysiology and clinical epidemiology. *ASAIO J.* 1994 Apr-Jun;40(2):121-9.
12. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998 Nov;32(5):853-906.

13. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81.
14. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, de Jong P, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1341-52.
15. Sarnak MJ, Levey AS, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003; 108:2154-69.
16. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation*. 2007;116:85-97.
17. Liu M, Li XC, Lu L, Cao Y, Sun RR, Chen S, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Oct;18(19):2918-26.
18. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
19. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb;16(2):489-95.
20. Waheed S, Matsushita K, Sang Y, Hoogeveen R, Ballantyne C, Coresh J, et al. Combined association of albuminuria and cystatin C-based estimated GFR with mortality, coronary heart disease, and heart failure outcomes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(2):207–16.
21. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, et al. Meta-analysis global group in chronic heart failure (MAGGIC). Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39,372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013; 34(19):1404–13.
22. Vashistha V, Lee M, Wu YL, Kaur S, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:401-409.
23. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421–26.

24. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk-epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-52.
25. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: A meta-analysis. *Lancet*. 2012; 380: 1662–73.
26. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380:1649–61.
27. Stevens LA, Li S, Wang C, Huang C, Becker BN, Bombardieri AS, et al. Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the United States: results from the kidney early evaluation program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2010; 55(3Suppl 2):S23–S33.
28. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000 Sep;36(3):646-61.
29. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension*. 2003; 41(6):1341–1345.
30. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008.
31. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: NP1–96.
32. Mok Y, Ballew SH, Matsushita K. Prognostic Value of Chronic Kidney Disease Measures in Patients With Cardiac Disease. *Circ J*. 2017 Jul 25;81(8):1075-84.
33. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2010 Jan 26;121(3):357-65.
34. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients

- hospitalized with acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2007 Aug;13(6):422-30.
35. Matsushita K, Ballew SH, Astor BC, Jong PE, Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, et al. Cohort profile: the chronic kidney disease prognosis consortium. *Int J Epidemiol.* 2013 Dec;42(6):1660-8.
36. Grams ME, Yang W, Rebholz CM, Wang X, Porter AC, Inker LA, et al. Risks of Adverse Events in Advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2017 Sep;70(3):337-46.
37. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, Zhang X, Fischer MJ, Dember LM, et al. Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2015 Mar;65(3):412-24.
38. Gluba-Brzózka A, et al. Markers of increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Lipids Health Dis.* 2014;13(1):135.
39. Lekawanvijit S, Kompa AR, Wang BH, Kelly DJ, Krum H. Cardiorenal syndrome: the emerging role of protein-bound uremic toxins. *Circ Res.* 2012 Nov 9;111(11):1470-83.
40. Neiryneck N, Vanholder R, Schepers E, Eloot S, Pletinck A, Glorieux G. An update on uremic toxins. *Int Urol Nephrol.* 2013 Feb;45(1):139-50.
41. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(12):2216-31.
42. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10(6):472-82.
43. Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007, 292:H1209–24.
44. Orr AW, Helmke BP, Blackman BR, Schwartz MA. Mechanisms of mechanotransduction. *Dev Cell.* 2006; 10: 11–20.
45. Hsieh HJ, Liu CA, Huang B, et al. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. *Journal of Biomedical Science.* 2014; 21:3.
46. Abe J, Berk BC. Novel mechanisms of endothelial mechanotransduction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2378-86.
47. Debrac DG. Mechanotransduction at the basis of endothelial barrier function. *Tissue Barriers.* 2013;1(2):e24180.

48. Liu XM, Peyton KJ, Durante W. Physiological cyclic strain promotes endothelial cell survival via the induction of heme oxygenase-1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 304: H1634–43.
49. Cummins PM, Von Offenber, Sweeney N, Killeen MT, Birney YA, Redmond EM, et al. Cyclic strain-mediated matrix metalloproteinase regulation within the vascular endothelium: a force to be reckoned with. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(1):H28-42.
50. Li YS, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomech*. 2005; 38: 1949–71.
51. Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev*. 2011; 91:327–87.
52. Dolan JM, Meng H, Sim FJ, Kolega J. Differential gene expression by endothelial cells under positive and negative streamwise gradients of high wall shear stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;305(8):C854-66.
53. Abeles D, Kwei S, Stavrakis G, Zhang Y, Wang ET, García-Cardena G. Gene expression changes evoked in a venous segment exposed to arterial flow. *J Vasc Surg*. 2006;44(4):863-70.
54. Helmke BP, Goldman RD, Davies PF. Rapid displacement of vimentin intermediate filaments in living endothelial cells exposed to flow. *Circ Res*.2000; 86: 745-52.
55. Miao H, Hu YL, Shiu YT, Yuan S, Zhao Y, Kaunas R, et al. Effects of flow patterns on the localization and expression of VE-cadherin at vascular endothelial cell junctions: in vivo and in vitro investigations. *J Vasc Res*. 2005; 42: 77-89.
56. Himburg HA, Grzybowski DM, Hazel AL, LaMack JA, Li XM, Friedman MH. Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 286: H1916–22.
57. Lu X, Guo X, Wassall CD, Kemple MD, Unthank JL, Kassab GS. Reactive oxygen species cause endothelial dysfunction in chronic flow overload. *J Appl Physiol* . 2011;110(2):520-7.
58. Mattila JT, Thomas AC. Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns. *Front Immunol*. 2014;5:478-82.
59. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):H2-12.
60. McNally JS, Davis ME, Giddens DP, Saha A, Hwang J, Dikalov S, et al. Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production

- in response to oscillatory shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285: H2290–7.
61. Hwang J, Saha A, Boo YC, Sorescu GP, McNally JS, Holland SM, et al. Oscillatory shear stress stimulates endothelial production of O_2^- from p47phox-dependent NAD(P)H oxidases, leading to monocyte adhesion. *J Biol Chem.* 2003; 278: 47291–8.
 62. Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(3):H985-1002.
 63. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell.* 2012; 48(2): 158–67.
 64. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell. *J Clin Invest.* 2013; 123(2): 540-1.
 65. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest.* 2005;85(1):9-23.
 66. Sun Z. Atherosclerosis and atheroma plaque rupture: Normal Anatomy of Vasa Vasorum and Their Role Associated with Atherosclerosis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:285058.
 67. Li W, Yang X, Xing S, Bian F, Yao W, Bai X, et al. Endogenous ceramide contributes to the transcytosis of oxLDL across endothelial cells and promotes its subendothelial retention in vascular wall. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014: 823071.
 68. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation.* 2007;116: 1832–44.
 69. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine.* 2013;11:117.
 70. Wolf D, Stachon P, Bode C, Zirlik A. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Hamostaseologie.* 2014;34(1):63-71.
 71. Lintermans LL, Stegeman CA, Heeringa P, Abdulahad WH. T cells in vascular inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2014;5:504.
 72. Chen JY, Ye ZX, Wang XF, Chang J, Yang MW, Zhong HH, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomed Pharmacother.* 2017 Oct 27;97:423-28.
 73. Seneviratne A, Hulsmans M, Holvoet P, Monaco C. Biomechanical factors and macrophages in plaque stability. *Cardiovasc Res.* 2013;99(2):284-93.

74. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:226–35.
75. Ohayon J, Finet G, Gharib AM, Herzka DA, Tracqui P, Heroux J et al. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295:H717–27.
76. Greenwald SE. Ageing of the conduit arteries. *J Pathol.* 2007 Jan;211(2):157-72.
77. Dobrin PB. Mechanical properties of arteries. *Physiol Rev.* 1978 Apr;58(2):397-460.
78. Kohn JC, Lampi MC, Reinhart-King CA. Age-related vascular stiffening: causes and consequences. *Front Genet.* 2015 Mar 30;6:112.
79. Jia G, Aroor AR, Sowers JR. Arterial Stiffness: A Nexus between Cardiac and Renal Disease. *Cardiorenal Med.* 2014;4:60–71.
80. Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(5): 826-34.
81. O'Neill WC, Adams AL. Breast arterial calcification in chronic kidney disease: absence of smooth muscle apoptosis and osteogenic transdifferentiation. *Kidney Int.* 2014;85(3):668-76.
82. London GM. Mechanisms of arterial calcifications and consequences for cardiovascular function. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(5):442-5.
83. Lu KC, Wu CC, et al. Vascular Calcification and Renal Bone Disorders. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:637065.
84. Jimbo R, Shimosawa T. Cardiovascular Risk Factors and Chronic Kidney Disease- FGF23: A Key Molecule in the Cardiovascular Disease. *Int J Hypertens.* 2014;2014:381082.
85. Gattineni J, Bates C, Twombly K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(2):F282-91.
86. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:609–15.
87. Afsar B, Turkmen K, Covic A, Kanbay M. An Update on Coronary Artery Disease and Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol.* 2014;2014:767424.

88. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257-65.
89. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation*. 1989;79:93-100.
90. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*. 2003;145(6):943-51.
91. Poredos P, Jezovnik MK. Testing endothelial function and its clinical relevance. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(1):1-8.
92. Jablonski KL, Decker E, Perrenoud L, Kendrick J, Chonchol M, Seals DR, et al. Assessment of vascular function in patients with chronic kidney disease. *J Vis Exp*. 2014 Jun 16;(88).
93. Berry KL, Skyrme-Jones RA, Meredith IT. Occlusion cuff position is an important determinant of the time course and magnitude of human brachial artery flow-mediated dilation. *Clin Sci (Lond)*. 2000 Oct;99(4):261-7.
94. Betik AC, Luckham VB, Hughson RL. Flow-mediated dilation in human brachial artery after different circulatory occlusion conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Jan;286(1):H442-8.
95. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010 Aug;26(6):631-40.
96. Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, Feinberg MS, Hirsch L. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. *Am J Cardiol*. 2014;113:162-7.
97. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948-54.
98. Tabata N, Hokimoto S, Akasaka T, et al. Differential impact of peripheral endothelial dysfunction on subsequent cardiovascular events following percutaneous coronary intervention between chronic kidney disease (CKD) and non-CKD patients. *Heart Vessels*. 2015 Jul 12.
99. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streater C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis*. 2011 Jun;216(2):446-51.

100. Dubin R, Owens C, Gasper W, Ganz P, Johansen K. Associations of endothelial dysfunction and arterial stiffness with intradialytic hypotension and hypertension. *Hemodial Int.* 2011 Jul;15(3):350-8.
101. Han SH, Lee SC, Kang EW, Park JK, Yoon HS, Yoo TH, et al. Reduced residual renal function is associated with endothelial dysfunction in patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2012 Mar-Apr;32(2):149-58.
102. Foster MC, Keyes MJ, Larson MG, Vita JA, Mitchell GF, Meigs JB, et al. Relations of measures of endothelial function and kidney disease: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis.* 2008 Nov;52(5):859-67.
103. Lilien MR, Groothoff JW. Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:229-35.
104. Ito H, Nakashima M, Meguro K, Furukawa H, Yamashita H, Takaki A, et al. Flow Mediated Dilatation Is Reduced with the Progressive Stages of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria in Type 2 Diabetic Patients without Coronary Heart Disease. *J Diabetes Res.* 2015;2015:728127.
105. Malik AR, Sultan S, Turner ST, Kullo IJ. Urinary albumin excretion is associated with impaired flow- and nitroglycerin-mediated brachial artery dilatation in hypertensive adults. *J Hum Hypertens.* 2007 Mar;21(3):231-8.
106. Nakamura T, Obata JE, Hirano M, et al. Endothelial vasomotor dysfunction in the brachial artery predicts the short-term development of early stage renal dysfunction in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2011 Apr 14;148(2):183-8.
107. Kopel T, Kaufman JS, Hamburg N, Sampalis JS, Vita JA, Dember LM. Endothelium-Dependent and -Independent Vascular Function in Advanced Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Aug 7.
108. Bruno RM, Bianchini E, Faita F, et al. Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation. *Cardiovascular Ultrasound.* 2014;12:34.
109. Shahmirzadi D, Li RX, Konofagou EE. Pulse-wave propagation in straight-geometry vessels for stiffness estimation: theory, simulations, phantoms and in vitro findings. *J Biomech Eng.* 2012 Nov;134(11):114502.
110. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2588-605.
111. Vappou J, Luo J, Konofagou EE. Pulse wave imaging for noninvasive and quantitative measurement of arterial stiffness in vivo. *Am J Hypertens.* 2010 Apr;23(4):393-8.
112. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Jun;51(6):507-22.

113. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Carotid-femoral pulse wave velocity: impact of different arterial path length measurements. *Artery Res.* 2010; 4:27–31.
114. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, et al. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *J Hypertens.* 2009 Aug;27(8):1624-30.
115. Filipovsky J, Mayer J, Dolejsova M, Seidlerova J. The assessment of carotid-femoral distance for aortic pulse wave velocity: should it be estimated from body height? *Artery Res.* 2010; 4:19–23.
116. Huybrechts SA, Devos DG, Vermeersch SJ, Mahieu D, Achten E, de Backer TL, et al. Carotid to femoral pulse wave velocity: a comparison of real travelled aortic path lengths determined by MRI and superficial measurements. *J Hypertens.* 2011; 29:1577–1582.
117. Munakata M. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity: Background, Method, and Clinical Evidence. *Pulse (Basel).* 2016 Apr;3(3-4):195-204.
118. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30(3):445–8.
119. Bonny A, Lacombe F, Yitemben M, Discazeaux B, Donetti J, Fahri P, et al. The 2007 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2008 Apr;26(4):825-6.
120. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Jul;95(1 Suppl):1-51.
121. Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol.* 2016 Sep;107(3 Suppl 3):1-6.
122. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation.* 2005 Jun 28;111(25):3384-90.
123. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006 Feb 7;113(5):664-70.
124. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European

Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013 Oct;31(10):1925-38.

125. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
126. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *Am J Hypertens*. 2010 Mar;23(3):282-9.
127. Sedaghat S, Mattace-Raso FU, Hoorn EJ, Uitterlinden AG, Hofman A, Ikram MA, et al. Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec 7;10(12):2190-7.
128. Michener KH, Mitchell GF, Noubary F, Huang N, Harris T, Andresdottir MB, et al. Aortic stiffness and kidney disease in an elderly population. *Am J Nephrol*. 2015;41(4-5):320-8.
129. Kong X, Ma X, Tang L, Wang Z, Li W, Cui M, et al. Arterial stiffness evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese population-based cohort. *Nephrology*. 2017 Mar;22(3):205-12.
130. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, et al. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertension*. 2015 Feb;65(2):378-84.
131. Sethi S, Rivera O, Oliveros R, Chilton R. Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. *Integr Blood Press Control*. 2014 May 23;7:29-34.
132. Bertolucci MC, Pimazoni-Netto A, Pires AC, Pesaro AE, Schaan BD, Caramelli B, et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice - position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 May 20;6:58.
133. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Oct;101(4 Suppl 1):1-20.
134. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
135. Sarnak MJ, Levey AS, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003; 108:2154-69.

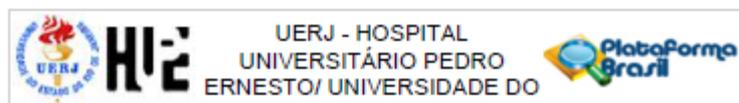
136. Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med*. 2006; 354:997-9.
137. Inrig JK, Califf RM, Tasneem A, Vegunta RK, Molina C, Stanifer JW, et al. The landscape of clinical trials in nephrology: a systematic review of Clinical trials.gov. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63(5):771-80.
138. de Boer IH, Kovesdy CP, Navaneethan SD, Peralta CA, Tuot DS, Vazquez MA, et al. Pragmatic Clinical Trials in CKD: Opportunities and Challenges. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Oct;27(10):2948-2954.
139. Sud M, Naimark DM. Cardiovascular disease in chronic kidney disease in 2015. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016 May;25(3):203-7.
140. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000 Sep;36(3):646-61.
141. Griffin KA. Hypertensive Kidney Injury and the Progression of Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2017 Oct;70(4):687-694.
142. Piccolli AP, Nascimento MMD, Riella MC. Prevalence of chronic kidney disease in a population in southern Brazil (Pro-Renal Study). *J Bras Nefrol*. 2017 Oct-Dec;39(4):384-390.
143. Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Aug;4(8):1302-11.
144. Gijón-Conde T, Graciani A, Banegas JR. Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6,292 patients in a primary health care setting. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Apr;67(4):270-6.
145. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014 Aug;28(8):463-8.
146. Thomas G, Xie D, Chen HY, Anderson AH, Appel LJ, Bodana S, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension*. 2016 Feb;67(2):387-96.
147. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zoccali C, Castellino P, Donadio C, et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int*. 2006 Feb;69(3):538-45.
148. Rombopoulos G, Panitti E, Varounis C, Katsinas C, Stefanidis I, Goumenos D. A multicenter, epidemiological study of the treatment patterns, comorbidities and

- hypoglycemia events of patients with type 2 diabetes and moderate or severe chronic kidney disease - the 'LEARN' study. *Curr Med Res Opin.* 2016 May;32(5):939-47.
149. Shen Y, Cai R, Sun J, Dong X, Huang R, Tian S, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017 Jan;55(1):66-76.
150. Fischer MJ, Go AS, Lora CM, Ackerson L, Cohan J, Kusek JW, et al. CKD in Hispanics: Baseline Characteristics From the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) and Hispanic-CRIC Studies. *Am J Kidney Dis.* 2011 Aug;58(2):214-27.
151. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation.* 2010 Jan 26;121(3):357-65.
152. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Oct;76(4):516-23.
153. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J. Cardiovascular risk prediction in people with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016 Nov;25(6):518-523.
154. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M, Pieracci L, et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Feb 5;11(2):271-9.
155. Gupta J, Dominic EA, Fink JC, Ojo AO, Barrows IR, Reilly MP, et al. Association between Inflammation and Cardiac Geometry in Chronic Kidney Disease: Findings from the CRIC Study. *PLoS One.* 2015 Apr 24;10(4):e0124772.
156. Bregman R, Lemos C, Pecoits Filho R, Abensur H, Draibe S, Bastos MG, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease under conservative treatment. *J Bras Nefrol.* 2010 Mar;32(1):83-8.
157. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townsend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart.* 2000 Feb;83(2):205-9.
158. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Gulec M, Kilic S, Eyileten T, et al. Hemoglobin is inversely related to flow-mediated dilatation in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009 Jun;75(12):1316-21.
159. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension.* 2011 Nov;58(5):839-46.

160. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens*. 2002 Dec;15(12):1101-8.
161. Roos CJ, Delgado V, de Koning EJ, Rabelink TJ, Jukema JW, Bax JJ, et al. Associations of atherosclerosis in the descending thoracic aorta on CTA with arterial stiffness and chronic kidney disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014 Aug;30(6):1151-9.
162. Chan DT, Watts GF, Irish AB, Ooi EM, Dogra GK. Insulin resistance and the metabolic syndrome are associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens*. 2013 Sep;26(9):1155-61.
163. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015 Feb;65(2):252-6.
164. Smulyan H, Lieber A, Safar ME. Hypertension, Diabetes Type II, and Their Association - Role of Arterial Stiffness. *Am J Hypertens*. 2016 Jan;29(1):5-13.
165. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, et al. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol*. 2011 May;22(5):967-74.
166. Kim CS, Kim HY, Kang YU, Choi JS, Bae EH, Ma SK, et al. Association of pulse wave velocity and pulse pressure with decline in kidney function. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 May;16(5):372-7.
167. Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TP, Rajkumar C, Holt SG. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension*. 2010 May;55(5):1110-5.
168. Chen SC, Su HM, Tsai YC, Huang JC, Chang JM, Hwang SJ, et al. Framingham risk score with cardiovascular events in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013;8(3):e60008.
169. Sulemane S, Panoulas VF, Bratsas A, Grapsa J, Brown EA, Nihoyannopoulos P. Subclinical markers of cardiovascular disease predict adverse outcomes in chronic kidney disease patients with normal left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 May;33(5):687-698.
170. Grams ME, Yang W, Rebholz CM, Wang X, Porter AC, Inker LA, et al. Risks of Adverse Events in Advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2017 Sep;70(3):337-346.
171. Tangri N, Inker LA, Hiebert B, Wong J, Naimark D, Kent D, et al. A Dynamic Predictive Model for Progression of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017 Apr;69(4):514-520.

172. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA*. 2010 Feb 3;303(5):423-9.

ANEXO A – Aprovação do comitê de ética

**COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Função endotelial na doença renal crônica
Pesquisador: Wagner Meira
Versão: 1
CAAE: 43561015.9.0000.5259
Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 025822/2015
Patrocinador Principal: Faculdade de Ciências Médicas

Informamos que o projeto Função endotelial na doença renal crônica que tem como pesquisador responsável Wagner Meira, foi recebido para análise ética no CEP UERJ - Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro em 02/04/2015 às 16:46.

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com

ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do Estudo: Função endotelial e calcificação coronariana na doença renal crônica.

Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Local: Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX

Endereço: Av. 28 de Setembro, 87 – 3º andar - sala 329. Vila Isabel. CEP 20.551-030

Tel HUPE: (21) 2334-2063 / (21) 2868-8485

Tel CEP–Comitê de Ética em Pesquisa/HUPE: (21) 2868-8253

Pesquisador: Vagner da Silva Meira; Tel: (21) 99607-4283

Orientadora: Rachel Bregman

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica no Laboratório da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX), na Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Este trabalho tem como objetivo fazer o diagnóstico de distúrbios do funcionamento dos vasos sanguíneos em pacientes com doença renal crônica.

Os exames realizados serão os seguintes: pressão arterial, coleta de sangue, coleta de urina de 24h, ecocardiograma, avaliação não invasiva da função dos seus vasos, medida não invasiva da velocidade da onda de pulso e tomografia computadorizada do tórax sem contraste para quantificar a calcificação das artérias coronárias. A avaliação da função dos vasos, assim como o ecocardiograma é realizado através de um aparelho que desliza sobre a pele do braço e do tórax. A medida da velocidade da onda de pulso é realizada através de um aparelho levemente apoiado sobre a pele do pescoço, punho e coxa. A tomografia do tórax é realizada por aparelho em formato de túneo. Para participar deste estudo e para realização desses procedimentos você não precisará ficar internado(a). Os exames que serão realizados não apresentam risco a você, sendo que a coleta do sangue será realizada com material descartável e acompanhada pelo pesquisador responsável. O benefício do estudo será identificar a presença de distúrbios do funcionamento dos vasos sanguíneos em pacientes com doença renal crônica.

Caso suas visitas ao Hospital ocorram com frequência maior do que suas consultas habituais, seu transporte para ir e vir do Hospital poderá ser pago pelos responsáveis da pesquisa.

A sua participação é voluntária, sendo livre para interrompê-la a qualquer momento, sem que isso afete seu tratamento. Todos os esclarecimentos necessários sobre este estudo antes e durante a pesquisa serão fornecidos a você.

O sigilo e a confidencialidade das informações coletadas serão preservados, assim como sua identidade não será revelada. Cada amostra de material biológico fará parte de um banco de dados identificados por códigos específicos. As informações sobre os resultados de todos os exames realizados e os mesmos serão utilizados com fins científicos, podendo ser publicados em revistas científicas, estando os registros disponíveis para uso da pesquisa.

Declaro que li e entendi o que me foi explicado.

_____/_____/_____
Nome do paciente

Assinatura

Vagner da Silva Meira
(Pesquisador)

_____/_____/_____
Assinatura